

Wioleta Warunek, Ewa Janczewska, Arkadiusz Pisula

ID Clinic, Mysłowice

Zastosowanie terapii bezinterferonowej 3D u chorego po przeszczepieniu wątroby z reaktywacją zakażenia genotypem 1b HCV. Opis przypadku

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jest wciąż poważnym problemem zdrowotnym. Według WHO dotyczy 130–150 milionów ludzi na świecie. Przewlekłe zakażenie HCV po 20 latach w 20% przypadków prowadzi do marskości wątroby, a u 4% chorych z tej grupy rocznie stwierdza się raka wątrobowokomórkowego.

Leczenie zakażenia HCV do tej pory opierało się na stosowaniu interferonu – białka o działaniu przeciwwirusowym, powodującego upośledzenie replikacji wirusa, oraz immunomodulacyjnym. Monoterapia interferonem rekombinowanym stosowana od końca lat 90. poprzedniego stulecia cechowała się niewielką skutecznością (5–20%). Wydłużenie w kolejnych latach czasu trwania terapii, dodanie do leczenia rybawiryny, a następnie wytworzenie pegylowanego interferonu o dłuższym okresie półtrwania zwiększyło odsetek trwałej odpowiedzi (*sustained viral response* – SVR) do 54–63%, w zależności od genotypu HCV (najmniejszą wrażliwością na interferon wśród 7 głównych genotypów HCV charakteryzuje się genotyp 1). Skojarzenie interferonu z rybawiryną i wydłużenie czasu terapii wiązało się jednak ze zwiększeniem liczby działań niepożądanych, dlatego nie wszyscy pacjenci mogli ukończyć terapię. Ponadto nie wszystkich chorych

można poddać takiemu leczeniu z powodu przeciwwskazań.

Poznanie genomu HCV umożliwiło wytworzenie leków działających bezpośrednio przeciwwirusowo (*direct-acting antivirals* – DAA). Pierwsze w praktyce klinicznej zostały zatwierdzone w 2011 r. inhibitory proteazy NS3 HCV skutecznie hamujące replikację genotypu 1 wirusa – boceprewir i telaprewir. Zwiększyło to skuteczność terapii do 67–80%. Jednak w grupie pacjentów tzw. trudnych do leczenia, nieodpowiadających na wcześniejsze terapie, z marskością wątroby skuteczność terapii wynosiła poniżej 20%. W 2014 r. do leczenia zakażeń HCV w skojarzeniu z interferonem i rybawiryną zostały zatwierdzone kolejne DAA: symeprewir – inhibitor proteazy, sofobuwir – pangenotypowy inhibitor polimerazy NS5B, daklataswir – inhibitor NS5A. Dzięki temu skuteczność terapii w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych zwiększyła się do ok. 90%.

Na przełomie lat 2014/2015 została zatwierdzona do leczenia zakażeń genotypem 1 i 4 pierwsza terapia bezinterferonowa firmy AbbVie, nazwana terapią 3D, zawierająca parytaprewir/r – inhibitor proteazy NS3/4A wzmocniony rytonawirem, ombitaswir – inhibitor NS5A, oraz dazabuwir – nienukleozydowy inhibitor polimerazy. Pierwsze dwa stanowią składową preparatu zarejestrowanego pod nazwą

Viekirax, który zawiera 75 mg parytaprewiru, 50 mg rytonawiru oraz 12,5 mg ombitaswiru. Dazabuwir w dawce 250 mg jest dostępny jako preparat Exviera. Lek stosuje się łącznie z rybawiryną lub bez niej. Terapia 3D jako pierwsza w Polsce została objęta od 1 lipca 2015 r. programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Do leczenia mogą być kwalifikowani chorzy na przewlekłe zapalenie wątroby typu C zakażeni genotypem 1 lub 4, u których stwierdzono włóknienie wątroby. Chorzy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem, mogą być włączeni do terapii bezinterferonowej AbbVie nawet przy braku włóknienia. Powyższe preparaty zostały zarejestrowane do leczenia chorych z zakażeniem HCV z wyrównaną marskością wątroby, ze współzakażeniem HIV, po przeszczepieniu wątroby. Skuteczność terapii, potwierdzona przedrejestracyjnymi badaniami klinicznymi, jest bardzo wysoka: SVR uzyskuje 96% pacjentów zakażonych genotypem 1a bez marskości oraz ponad 90% pacjentów z marskością wątroby [1]. Wśród pacjentów z genotypem 1b bez marskości i z marskością wątroby SVR uzyskało ponad 98% leczonych [2]. Wśród chorych z genotypem 4 SVR uzyskało 100% leczonych [3]. Wśród chorych po przeszczepieniu wątroby SVR uzyskano u 97% leczonych [4]. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, bóle głowy, nudności i bezsenność, zwykle o nasileniu łagodnym lub średnim. W grupach otrzymujących rybawirynę częściej raportowano niedokrwistość i zmniejszenie stężenia hemoglobiny [1–4].

W Polsce liczbę chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wymagających leczenia szacuje się na ok. 200 tysięcy. Wśród oczekujących na leczenie 70% chorych jest zakażonych genotypem 1 [5]. Terapię bezinterferonową w pierwszej kolejności powinni otrzymać pacjenci z zaawansowanym włóknieniem ($F \geq 3$), oczekujący na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowani, zwłaszcza przed planowanym przeszczepem nerki, z pozawątrobową manifestacją zakażenia oraz z rakiem wątrobowokomórkowym związanym z HCV [6]. Pacjenci z tej grupy byli leczeni w Polsce w ramach programu wczesnego dostępu HCV *Named Patient Program*. Obserwacje pacjentów objętych tym programem pozwoliły na przeprowadzenie wielośrodowego, inicjowanego przez badaczy, otwartego badania AMBER, realizowanego z zastosowaniem leków dostarczonych przez AbbVie [7].

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 60, chory na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażony genotypem 1b HCV, zgłosił się do poradni hepatologicznej ID Clinic w Mysłowicach w styczniu 2012 r. Zakażenie HCV i marskość wątroby rozpoznano u niego w 2009 r. W tym samym roku pacjent był nieskutecznie leczony pegylowanym interferonem α -2a i rybawiryną zgodnie z programem terapeutycznym NFZ przez 48 tygodni.

W chwili zgłoszenia do poradni rozpoznano wyrównaną marskość wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) z cechami nadciśnienia wrotnego (żylaki przełyku II stopnia, splenomegalia) i małopłytkowość. W badaniach biochemicznych krwi stwierdzono cechy aktywności zapalnej. Sztywność wątroby w badaniu elastografii dynamicznej (FibroScan) wynosiła 33,3 kPa (F4 wg METAVIR). Stężenie albumin wynosiło 33,0 g/l, stężenie hemoglobiny i liczba neutrofilów były prawidłowe. Pacjent został zakwalifikowany do terapii trójlekowej pegylowanym interferonem α -2a, rybawiryną i telaprewirem w ramach programu wczesnego dostępu (*Telaprevir Named Patient Program*) w dawkach standardowych.

Leczenie rozpoczęto 16 stycznia 2013 r. Po iniekcjach interferonu pacjent gorączkował, po kilku dniach pojawiła się biegunka, nasilająca się mimo wdrożonego leczenia. W trakcie wizyty po 4 tygodniach terapii pacjent zgłaszał gorączkę do 40°C, biegunkę i znacznego stopnia osłabienie. W badaniu fizykalnym stwierdzono obrzęki obwodowe, objawy żółtaczkowe, w USG niewielką ilość wolnego płynu w jamie brzusznej. Stężenie hemoglobiny wynosiło 11,8 g/dl, ANA 1,8 tys./ μ l, PLT 40 tys./ μ l, ALT 48 U/l. Terapię przerwano z powodu dekompensacji funkcji wątroby.

Pacjent został zgłoszony, a następnie zakwalifikowany do przeszczepienia wątroby. Operację wykonano 4 kwietnia 2013 r. w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Warszawie. W okresie pooperacyjnym nie wystąpiły powikłania, nie obserwowano ostrego odrzucania przeszczepu. Pacjent pozostawał pod opieką ambulatoryjną Poradni Transplantacyjnej Kliniki Nefrologii i Transplantologii AM w Warszawie.

Sześć miesięcy po przeszczepieniu wątroby, we wrześniu 2013 r., rozpoznano reinfekcję HCV w przeszczepionym narządzie z wiremiami HCV 19407 IU/ml, genotyp 1b. W badaniu histopatologicznym biopsji z 28 października 2013 r. stwierdzono mierne nasilone zapalenie wrotno-zrakikowe, miernie nasiloną syderozę, miernie nasiloną morfologiczną

cechy przewlekłej cholestazy i włóknienie wrotne (F1 wg METAVIR).

W październiku 2014 r. pacjentowi zaproponowano terapię bezinterferonową z zastosowaniem ABT-450/r (obecnie parytaprewir/r), ombitaswiru (ABT-267) i dazabuwiru (ABT-333) z rybawiryną w ramach programu wczesnego dostępu do terapii realizowanego w naszej poradni. Po wyrażeniu zgody na udział w badaniu pacjent przeszedł procedury kwalifikacyjne. Przed leczeniem wykonano elastografię wątroby (FibroScan) i wykazano sztywność 6,4 kPa. W ramach leczenia immunosupresyjnego pacjent stosował prednizon (1 × 2 mg), mykofenolan mefetylu (2 × 500 mg) i cyklosporynę (1 × 125 mg), a dodatkowo pantoprazol (1 × 20 mg), gliklazyd (1 × 30 mg) i kwas acetylosalicylowy (1 × 75 mg). Przeanalizowano leczenie pod kątem interakcji lekowych. Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań klinicznych zredukowano dawkę cyklosporyny do 1/5 dawki wyjściowej. Ustalono monitorowanie leczenia gliklazydem i pantoprazolem z powodu ewentualnej konieczności zwiększenia dawki leków w trakcie tej terapii oraz prednizonem ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjent rozpoczął leczenie 10 października 2014 r. ABT-450/r stosowano w dawce 1 raz dziennie 2 tabletki zawierające po 75 mg ABT-450, 50 mg rytonawiru oraz 12,5 mg ombitaswiru (ABT-267). Dazabuwir

(ABT-333) był przyjmowany w dawce 2 razy dziennie po 1 tabletkę zawierającej 250 mg, a rybawiryna po 200 mg – 2 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem. Czas terapii wynosił 24 tygodnie, ocenę trwałej skuteczności przeprowadzono po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12).

W tabeli 1. przedstawiono wyniki badań wirerii, badań hematologicznych i biochemicznych przed leczeniem, w trakcie leczenia i na koniec obserwacji po leczeniu wykonywane zgodnie z protokołem. Poziom glikemii oceniano na podstawie samokontroli pacjenta.

W trakcie leczenia obserwowano związany ze stosowaniem rybawiryny spadek stężenia hemoglobiny, który wymagał po 8 tygodniach redukcji dawki rybawiryny do 1 tabletki rano i 2 tabletek wieczorem. Wzrost stężenia hemoglobiny powyżej 10 g/dl po tygodniu umożliwił ponowne zwiększenie dawki – początkowo o 200 mg, a od 12. tygodnia do dawki wyjściowej, którą utrzymano do końca terapii. Przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny, głównie pośredniej, które występuje w trakcie terapii 3D (częściej u chorych przyjmujących rybawirynę), u opisywanego chorego nie było związane ze wzrostem aktywności aminotransferaz i nie wymagało zmian w leczeniu. Od 8. tygodnia pacjent zgłaszał uczucie zmęczenia o łagodnym nasileniu, które ustąpiło wraz z ustąpieniem anemii. Było ono związane z leczeniem rybawiryną.

Tabela 1. Wyniki badań wykonanych u chorego w trakcie badania AMBER

Badanie	Przed leczeniem	Tydzień 2.	Tydzień 4.	Tydzień 8.	Tydzień 12.	Tydzień 16.	Tydzień 24.	SVR12
HCV RNA (IU/ml)	1 590 000*		243*		< 12*	neg.^	neg.^	neg.^
ALT (U/l)	19	8	10	8	10	5	6	7
Hb (g/dl)	13,0	10,9	11,3	9,3	11,5	11,5	11,5	15,2
bilirubina całkowita (mg/dl)	2,33	3,73 [#]	3,0		3,12	1,93	1,1	
INR	0,99		1,1				1,04	
neurofile (tys./μl)	4,8	4,2	4,33	2,9	2,5	2,7	5,1	4,3
kreatynina (mg)/eGRF	0,92/88,8		1,1/67,7				0,82/> 90	
kwas moczowy (mg/dl)	8,1		8,6	5,4				
PLT (tys./μl)	129	167	169	177	141	146	159	
albuminy (g/l)	40,4						44,7	
AFP (IU/ml)	4,9							4,45

ALT – aminotransferaza alaninowa, Hb – hemoglobina, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, eGRF – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, PLT – płytki krwi, AFP – α-fetoproteina

*HCV metoda ilościowa real time PCR – czułość analityczna metody: 12 IU/ml

^HCV metoda jakościowa real time PCR – czułość analityczna metody: 12 IU/ml

[#] W tym stężenie bilirubiny bezpośredniej 0,86 mg/dl

SVR12 – ocena trwałej skuteczności po 12 tygodniach od zakończenia leczenia

Podsumowanie

Stosowane dotychczas terapie interferonowe z rybawiryną i inhibitorami proteazy pozwalały na uzyskanie SVR u 50% pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby po przeszczepieniu, 11% pacjentów leczonych w ten sposób umierało. U 22% chorych z zaawansowanym włóknieniem i u 33% z cholestatycznym zapaleniem wątroby dochodziło do dekompensacji funkcji tego narządu [8].

Opisany w niniejszej pracy pacjent, który wcześniej nie tolerował leczenia telaprewirem, peginterferonem i rybawiryną, terapię 3D tolerował bardzo dobrze. Nie wymagał wizyt dodatkowych. Dzięki leczeniu u chorego uzyskano zanik wirerii HCV od 16. tygodnia leczenia, który utrzymał się do 12. tygodnia po leczeniu. Uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach od zakończenia leczenia jest traktowane jako pełne wyleczenie zakażenia HCV. Potwierdza to zasadność stosowania terapii 3D jako bezpiecznej i skutecznej u pacjentów z reinfekcją HCV po przeszczepieniu wątroby.

Piśmiennictwo

1. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E i wsp. Integrated efficacy analysis of four phase 3 studies in HCV genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin. AASLD 2014, Abstr. 83.
2. Colombo M, Weiland O, Cohen D i wsp. SVR12 rate of 98.6% in 992 genotype 1b-infected patients treated

with ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir with and without Ribavirin. AASLD 2014, Abstr. 1931.

3. Pol S, Rajender R, Hazode C i wsp. Interferon-free regimens of Ombitasvir and ABT-450/r with or without Ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. AASLD 2014, Abstr. 1928.
4. Kwo PY, Manty PS, Coakly E i wsp. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplant. *N Engl J Med* 2014; 371: 2375-2382.
5. Flisiak R, Tomasiewicz K, Mazur W i wsp. Epidemiology of patients seeking care for HCV in Poland – results of first interim analysis of real-world data from Polish treatment centers participating in the MOSAIC study. *Epidemiol Rev* 2015; Suppl. 1: Abstr. 31.
6. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014. *Terapia* 2015; 23: 14-19.
7. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii Parytaprewir/r/Ombitasvir ±Dazabuwir ±Rybawiryna u zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV leczonych w warunkach praktyki klinicznej – analiza tymczasowa w badaniu AMBER. *Epidemiol Rev* 2015; 69, Suppl 1.: Abstr. 38.
8. Verna EC, Saxena V, Burton JR, et al. Telaprevir- and boceprevir-based triple therapy for hepatitis C in liver transplant for hepatitis C in liver transplant recipients with advanced recurrent disease: A multicenter study. *Transplantation* 2015; 99: 1644-1651.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wioleta Warunek
ID Clinic
ul. Janowska 19
41-400 Mysłowice
tel.: +48 32 616 13 94
e-mail: wioletaloranty@gmail.com