

Interferón, ribavirina y amantadina en pacientes con hepatitis C crónica (genotipo 1) sin respuesta al tratamiento previo con interferón y ribavirina

A. Olveira^a, C. Serrano^b, J.C. Erdozain^a, J.L. Calleja^b, P. Castillo^a, J.M. Segura^a y P. Escartín^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital General La Paz. Madrid. ^bServicio de Gastroenterología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Pese a los progresos en el tratamiento de la hepatitis C crónica, en un elevado número de pacientes persiste la enfermedad tras el tratamiento con interferón y ribavirina, y se carece de otras opciones terapéuticas. Hemos investigado la eficacia de una triple terapia de retratamiento que incluye la amantadina.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Estudio piloto, prospectivo y abierto. **PACIENTES Y MÉTODO:** Se incluyó a 39 pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 1, que no habían respondido previamente al tratamiento con interferón y ribavirina. Durante 48 semanas fueron tratados de nuevo con interferón alfa 2a (9 MU semanales), ribavirina (1.000-1.200 mg/día) y amantadina (200 mg/día).

RESULTADOS: Cinco pacientes presentaban ARN-VHC indetectable en la semana 48 (12,8%) y tan sólo 2 tras 24 semanas de seguimiento (5,1% de respuestas sostenidas). En los que tenían una viremia basal < 8 × 10⁵ U/ml las probabilidades de respuesta al final del tratamiento y respuesta sostenida fueron del 26,3 y el 10,5%, respectivamente; en los pacientes con elevadas viremias las respuestas fueron del 0%.

CONCLUSIONES: En pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 no respondedores a interferón y ribavirina, el retratamiento con interferón, ribavirina y amantadina carece de utilidad.

INTERFERON, RIBAVIRIN AND AMANTADINE IN PRIOR NONRESPONDERS TO INTERFERON AND RIBAVIRIN THERAPY WITH CHRONIC HEPATITIS C (GENOTYPE 1)

OBJECTIVE: Despite advances in the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV), the disease persists after treatment with interferon and ribavirin in a large percentage of pa-

tients and other therapeutic options are lacking. We investigated the efficacy of retreatment with antiviral therapy including amantadine.

EXPERIMENTAL DESIGN: prospective and open pilot study.

PATIENTS: Thirty-nine patients with chronic HCV, genotype 1, who were nonresponders to interferon and ribavirin were included. The patients were given repeat treatment with interferon-alpha 2A (9 MU/week), ribavirin (1,000-1,200 mg/day) and amantadine (200 mg/day) for 48 weeks.

RESULTS: HCV-RNA was undetectable in 5 patients in week 48 (12.8%) and in only 2 patients after 24 weeks of follow-up (5.1% of sustained responses). In patients with basal viremia of < 8 × 10⁵ U/ml the probability of response at the end of treatment and of sustained response was 26.3 and 10.5%, respectively; in patients with elevated viremias response was 0%.

CONCLUSIONS: In patients with chronic HCV genotype 1 without response to interferon and ribavirin, triple antiviral therapy with interferon, ribavirin and amantadine is not useful.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C crónica es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y representa un problema de salud de primera magnitud en todo el mundo por su elevada prevalencia, estimada en el 3% de la población¹. Actualmente, el tratamiento de la enfermedad consiste en la combinación de interferón alfa y ribavirina, obteniéndose una media de respuestas sostenidas del 38-43%^{2,3}. La reciente introducción de la forma pegilada del interferón, también asociado a ribavirina, mejora estos resultados en un 54-56%^{4,5}. El genotipo viral constituye uno de los principales factores predictores de respuesta al tratamiento. Así, los pacientes con genotipo 1 obtienen un 28-46% de respuestas sostenidas, cifra que se incrementa hasta el 64-80% en los casos con genotipos no 1²⁻⁵. Actualmente, los pacientes no respondedores al trata-

Correspondencia: Dra. C. Serrano.
 Servicio de Gastroenterología. Clínica Puerta de Hierro.
 San Martín de Porres, s/n. 28035 Madrid. España.

Recibido el 31-3-2003; aceptado para su publicación el 21-6-2003.

miento combinado con interferón y ribavirina carecen de otras alternativas válidas para su enfermedad. Dado que el genotipo 1 es el más prevalente en los países occidentales⁶⁻⁸, en la mayoría de los pacientes de nuestro medio persiste la enfermedad pese al tratamiento. Obviamente, esto hace necesario que se incorporen nuevas estrategias terapéuticas.

La amantadina, o clorhidrato de 1-adamantanamina, es una amina primaria con una probada actividad frente al virus de la gripe A⁹. Diversos estudios han investigado su utilidad en el tratamiento de la hepatitis C. Se han comunicado resultados satisfactorios mediante su uso combinado con interferón en pacientes sin tratamiento previo¹⁰, así como en el retratamiento de los no respondedores a interferón, tanto en monoterapia¹¹ como asociada a interferón¹² o en combinación con interferón y ribavirina¹³. Sin embargo, estos resultados no han sido constatados por otros autores¹⁴⁻¹⁸. Tras una revisión bibliográfica (Medline-Search) tan sólo hemos localizado un estudio de triple terapia (interferón, ribavirina y amantadina) en los no respondedores a interferón y ribavirina¹⁹, con un 26% de respuestas al final del tratamiento y un 4,3% de respuestas sostenidas; no obstante, en este estudio se mezclaban pacientes no respondedores al tratamiento previo con pacientes que presentaban recidivas tras la respuesta, y la pauta de tratamiento consistía tan sólo en 24 semanas. Por tanto, creemos que el papel de la amantadina en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C aún no está bien establecido, por lo que planeamos un estudio piloto acerca de su eficacia asociada a interferón y ribavirina dentro de una población homogénea de no respondedores al tratamiento previo con interferón y ribavirina.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde junio de 2000, y con un período de inclusión de 6 meses, se planteó un estudio piloto, prospectivo y abierto sobre la eficacia de la triple terapia con interferón alfa, ribavirina y amantadina en pacientes de nuestras polyclínicas con hepatitis C crónica (genotipo 1) no respondedores al tratamiento previo con interferón y ribavirina. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito tras la autorización inicial del estudio por parte de los comités éticos de cada hospital. Se incluyó a 39 pacientes, cuyos principales datos basales se reflejan en la tabla I. El tratamiento inicial debía haber finalizado como mínimo 6 meses antes. Se consideró no respondedores al mismo a los pacientes con ARN-VHC detectable en suero mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Cobas Amplicor HCV v2.0; Roche Molecular Systems) tras haber completado 24 semanas de tratamiento. El interferón alfa y la ribavirina debían haber sido utilizados a dosis mínimas de 3 MU 3 veces por semana en días alternos y 1.000 mg diarios, respectivamente, salvo ajustes de dosis durante el tratamiento por los efectos secundarios. Los pacientes debían presentar diagnóstico histológico de hepatitis crónica en biopsia realizada dentro de los 3 años previos al inicio del estudio. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban cirrosis, transaminasas normales, otros genotipos distintos del 1, recidiva tras respuesta virológica al final del tratamiento previo y otras causas concomitantes de hepatopatía, incluyendo un consumo de alcohol superior a 40 g/día o las contraindicaciones habituales para el tratamiento con interferón y ribavirina (p. ej., enfermedades autoinmunes, citopenias, depresión, epilepsia, insuficiencia renal, anemia, embarazo, cardiopatía, etc.).

Durante 48 semanas los pacientes fueron tratados de nuevo con interferón alfa 2a (Roferón-A; Hoffmann-La Roche) 3 MU 3 veces por semana en días alternos por vía subcutánea, ribavirina (Ribavirina; Hoffmann-La Roche) 1.000 mg/día (< 75 kg) o 1.200 mg/día (> 75 kg) y amantadina (Amantadina Llorente; Instituto Llorente) 200 mg/día, estos dos últimos repartidos en dos tomas orales. Se realizaron controles clínicos y analíticos rutinarios basales y en las semanas 2.^a, 4.^a, 8.^a, 12.^a, 18.^a, 24.^a

TABLA I. Principales datos basales de los pacientes

Pacientes	39
Edad media (rango)	46,3 (25-65)
Varones	25 (64,1%)
Genotipo 1	39 (100%)
Viremia > 8 10^5 U/ml	20 (51,3%)
Estadio histológico	
F1	11 (28,2%)
F2	15 (38,5%)
F3	13 (33,3%)

F1: fibrosis portal y periportal; F2: fibrosis periportal con escasos puentes; F3: fibrosis septal sin cirrosis.

TABLA II. Principales datos de los pacientes respondedores al final del tratamiento

	Edad	Sexo	ALT basal ^a	Fibrosis ^b	Respuesta
Paciente 1	33	♂	55	1	Sostenida
Paciente 2	45	♀	80	1	Recaída
Paciente 3	58	♂	126	2	Recaída
Paciente 4	29	♀	90	3	Recaída
Paciente 5	44	♀	85	2	Sostenida

^aU/l; normal: < 40.

^bF1: fibrosis portal y periportal; F2: fibrosis periportal con escasos puentes; F3: fibrosis septal sin cirrosis.

32.^a, 40.^a y 48.^a del tratamiento, en la 4.^a y 24.^a del seguimiento, y cuando clínicamente se consideró indicado. El ARN-VHC se determinó cuantitativamente (Cobas Amplicor HCV Monitor v2.0; Roche Molecular Systems) al inicio del estudio, en las semanas 24 y 48 del tratamiento y tras 24 semanas de la finalización del mismo. Se consideró respuesta sostenida la negatividad en la detección del ARN-VHC a las 24 semanas de haber finalizado el tratamiento. Éste se suspendió prematuramente en caso de efectos secundarios graves, presentar positividad del ARN-VHC en la semana 24.^a de tratamiento o por la retirada del consentimiento por parte del paciente. A las mujeres en edad fértil se les indicó el uso de al menos un método anticonceptivo efectivo. El objetivo principal del estudio era valorar el número de respuestas sostenidas a la triple pauta de retratamiento, así como los factores predictores de esta respuesta. Los objetivos secundarios eran el número de respuestas logradas en las semanas 24.^a y 48.^a de tratamiento, así como los efectos secundarios del mismo. Los resultados fueron analizados según intención de tratamiento.

RESULTADOS

En 3 pacientes se suspendió el tratamiento dentro de las primeras 24 semanas por presentar efectos secundarios, considerándoseles no respondedores (análisis por intención de tratamiento). Uno de ellos presentó una tiroiditis autoinmune, otro una anemia hemolítica grave pese a la disminución de la dosis de ribavirina, y el tercero una trombopenia grave pese a la disminución de la dosis de interferón. Ninguno de estos efectos fue atribuido al uso de amantadina.

De los 36 pacientes restantes, 5 negativizaron el ARN-VHC en la semana 24.^a de tratamiento, manteniéndose negativo en los 5 hasta la semana 48.^a (un 12,8% de respuestas virológicas al final del tratamiento). De ellos, en 3 se produjo una recaída virológica en el período de seguimiento, por lo que tan sólo 2 pacientes del total de 39 obtuvieron una respuesta sostenida (5,1%). Los 5 pacientes con respuesta virológica al final del tratamiento (tabla II) presentaban una viremia basal < 8 10^5 U/ml. Ajustados los resultados según la viremia basal, en pacientes con < 8 10^5 UI/ml las probabilidades de respuesta al final del tratamiento y respuesta sostenida fue-

ron del 26,3 y el 10,5%, respectivamente. Ninguno de los pacientes con viremias elevadas logró negativizar el ARN-VHC en la semana 24.^a de tratamiento.

De los 31 pacientes con ARN-VHC detectable tras 24 semanas de tratamiento, 21 (67,7%) tenían unas cifras de transaminasas normales en ese momento, de ellos, 4 (12,9%) presentaban un descenso en el ARN-VHC de al menos 2 log, por lo que en éstos se decidió mantener el tratamiento hasta completar las 48 semanas. En ese momento, persistían con transaminasas normales y concentraciones de ARN-VHC de -2 log respecto del basal, aunque en la semana 24.^a de seguimiento todos ellos presentaron una recaída bioquímica y concentraciones de ARN-VHC en rangos logarítmicos similares a los basales.

DISCUSIÓN

Desde el estudio original que en 1986 describía el uso de interferón alfa en el tratamiento de la hepatitis crónica no A y no B²⁰, se han producido grandes avances terapéuticos en la hepatitis C. Tras la aprobación en 1991 por parte de la Food and Drug Administration para su uso en la hepatitis C, los regímenes de interferón en monoterapia durante 6 meses lograban respuestas sostenidas en un 8-12%²¹⁻²³. En 1996 se autorizó la prolongación de este tratamiento hasta los 12 meses, casi duplicándose el número de respuestas sostenidas²¹⁻²⁴. En 1998 Poynard et al² y McHutchinson et al³ demostraron la superioridad de la asociación entre interferón y ribavirina en pacientes sin tratamiento previo, logrando respuestas sostenidas en el 38-43% de los casos. Más recientemente, la pegilación de la molécula de interferón alfa ha demostrado, asociado a ribavirina, incluso mejores resultados (54-56% de respuestas sostenidas)^{4,5}. Verdaderamente, en algunos subgrupos de pacientes los resultados son realmente contundentes, con respuestas sostenidas en más del 80%, principalmente los que presentan genotipos 2 y 3^{4,5}. Por el contrario, en los que tienen genotipo 1 la situación dista de ser tan optimista, ya que incluso con interferón pegilado y ribavirina se obtienen respuestas sostenidas en el 42-46% de los casos^{4,5}. Es decir, la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica por el virus C genotipo 1, que son los casos más frecuentes en nuestro medio⁶⁻⁸, no logran curarse de su infección pese a recibir tratamiento, y carecen además de una segunda alternativa terapéutica, por lo que quedan expuestos al curso evolutivo de su enfermedad.

Ante esta situación hemos investigado dentro de un estudio piloto la eficacia del retratamiento con interferón, ribavirina y amantadina en pacientes no respondedores previamente a interferón y ribavirina. La amantadina es un medicamento barato y con escasos efectos secundarios, y ha proporcionado resultados discordantes en el tratamiento de la hepatitis C en estudios que, bajo diversas pautas, avalaban cierta eficacia tanto en pacientes sin tratamiento previo como en los no respondedores a interferón¹⁰⁻¹³; sin embargo, otros estudios no presentan resultados similares¹⁴⁻¹⁸. Los datos de nuestro estudio piloto se

añaden a estos últimos, ya que tan sólo un 12,8% de los pacientes lograron una respuesta virológica al final del tratamiento, cifra que se redujo hasta el 5,1% tras 24 semanas de seguimiento. El perfil pretratamiento de nuestra población corresponde al de un grupo de pacientes, por otra parte bastante frecuentes en la práctica clínica, con escasa probabilidad de respuesta a cualquier tratamiento (varones no respondedores a tratamiento previo, con genotipo 1 y elevada viremia). Pese a ello, creemos que nuestros desalentadores resultados y los de otros¹⁹ sugieren en parte una baja eficacia intrínseca de la amantadina. Esta eficacia mejora discretamente en los pacientes estudiados con un perfil más favorable (baja viremia), con una respuesta sostenida en el 10,5% de los casos. No obstante, aun confirmándose esta cifra en otros estudios, a nuestro entender seguiría siendo de difícil recomendación el uso generalizado de la triple terapia ensayada en estos pacientes con bajas viremias. Desconocemos los resultados que nuestro retratamiento hubiera obtenido en los pacientes no respondedores al tratamiento convencional con genotipos no 1, o en caso de utilización de interferón pegilado. Algunos estudios preliminares de retratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes no respondedores a interferón y ribavirina señalan cifras de respuestas sostenidas en el 10-11% de los casos^{25,26}.

En conclusión, en los pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 1, no respondedores a interferón y ribavirina, el retratamiento con interferón, ribavirina y amantadina carece de utilidad. Son necesarias nuevas formas de tratamiento en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1): 9-16.
2. Poynard T, Marcellin P, Lee S, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
3. McHutchinson J, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
4. Fried MW, Shiffman M, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347: 975-82.
5. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
6. McOmisch F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994;32:884-92.
7. Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, Di Bisciglie AM, Vergalla J, Hoofnagle JH, et al. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. *Hepatology* 1994;20:1405-11.
8. Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchot C, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995;122:161-8.
9. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982;307:580-4.

10. Mangia A, Minerva N, Annese M, Leandro G, Villani MR, Santoro R, et al. A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:989-93.
11. Smith JP. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Dig Dis Sci* 1997;42:1681-7.
12. El-Zayadi A, Selim O, Shawky S, Moustafa H, El Tawee A, et al. A controlled study of amantadine monotherapy versus amantadine combined with interferon alpha in chronic hepatitis C patients non-responders to interferon alpha. *Hepatology* 1998;28:473A.
13. Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non-responsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:630-4.
14. Tabon M, Laudi C, Delmastro B, Biglino A, Andreoni M, Chieppa F, et al. Interferon and amantadine in combination as initial treatment for chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2001;35:517-21.
15. Helbling B, Stamenic I, Viani F, Gonvers JJ, Dufour JF, Reichen J, et al. Interferon and amantadine in naive chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2002;35:447-54.
16. Di Martino V, Boudjema H, Delacour T, Cazier A, Caron C, Coutarel P, et al. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine hydrochloride in patients who had not responded to previous treatment with interferon-alpha and/or ribavirin. *Clin Infect Dis* 2001;32:830-1.
17. Teuber G, Berg T, Naumann U, Raedle J, Brinkmann S, Hopf U, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial with interferon-alpha with and without amantadine sulphate in primary interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2001;8:276-83.
18. Berg T, Naumann U, Wiedermann B, Hopf U. Pilot study of interferon-alpha high-dose induction therapy in combination with ribavirin plus amantadine for nonresponder patients with chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2001;39:145-51.
19. Carlsson T, Lindahl K, Schvarcz R, Wejstal R, Uhnoo I, Shev S, et al. HCV RNA levels during therapy with amantadine in addition to interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse or response/relapse to interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2000;7:409-13.
20. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
21. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):83-8.
22. Farrell GC. Therapy of hepatitis C: interferon alfa-1 trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):96-100.
23. Keeffe EB, Hollinger FB, and the Consensus Interferon Study Group. Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):101-7.
24. Lee VM. Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):89-95.
25. Jacobsen I. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy. *Gastroenterology* 2002;122:626A.
26. Schiffman ML. Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: results from the lead-in phase of the hepatitis C antiviral long term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2002;36:295A.