

Ostre wirusowe zapalenie wątroby: patogeneza, diagnostyka, leczenie

Acute viral hepatitis: pathogenesis, diagnosis, treatment

Jacek Juszczyk

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Summary: Coordinated activation of both CD4 and CD8 T cell subsets following HCV infection is essential for HCV control. There are a lot of questions connected with strategy of treatment of acute viral hepatitis. It should be taking into account several factors, like: genotype, level of viremia, probability of spontaneous viral decay, as well as an early and late virological response. Controlled prospective studies are needed for prepare the consensus of treatment of acute hepatitis C.

Słowa kluczowe: wirus C zapalenia wątroby • patogeneza zapalenia wątroby typu C • samoistna serokonwersja w anty-HCV • leczenie ostrego wirusowego zapalenia wątroby • interferon alfa2

Key words: hepatitis C virus • pathogenesis of viral hepatitis C • spontaneous seroconversion to anti-HCV • treatment of acute viral hepatitis C • interferon-alpha2

Adres do korespondencji: Jacek Juszczyk, ul. Św. Wincentego 2, 61-003 Poznań, Polska, e-mail: juszczyk@post.pl

Wstęp

Wiedza na temat zakażenia wirusem C zapalenia wątroby (zw. C) poszerza się z roku na rok. Jednakże, uwaga badaczy bardziej koncentruje się na warunkach relacji wirus-gospodarz w zakażeniu przewlekłym, a w mniejszym stopniu – w zakażeniu ostrym. Tymczasem, zgodnie z najnowszym piśmiennictwem, losy tej infekcji najprawdopodobniej są determinowane w bardzo wczesnych okresach po wtargnięciu wirusa do ustroju. Co więcej, podlegają one mechanizmom regulującym, znanym z innych modeli zakażeń wirusowych o podobnej, przeważającej tendencji: przechodzenia w stan przetrwały. Z punktu widzenia patogenetycznego – zakażenie ostre i zakażenie przewlekłe powinno się traktować nie równorzędnie, lecz w sposób (dynamicznie i elastycznie) rozdzielny. Znane i jeszcze nieznanne czynniki determinujące eradycję wirusa lub jego utrzymywanie się w ustroju kształtują się w zakażeniu bez interwencji terapeutycznej właśnie w początkowej fazie relacji wirus – gospodarz. Jest to okres immunologicznie dość labilny, prawdopodobnie dający się kształtować. Najważniejszym dowodem w takim ujęciu problemu jest bardzo wysoki odsetek sukcesów terapeutycznych, jeżeli leczenie przeciwwirusowe zostanie zastosowane w optymalnym okresie tego „świeżego” procesu zakaźnego.

Rozumienie, w ramach posiadanych obecnie informacji – patogenetyzy zakażenia w okresie ostrym służy wyborowi op-

tymalnego czasu wkroczenia z terapią przeciwwirusową. Dowodzą tego liczne spostrzeżenia empiryczne, zdobyte w związku z zastosowaniem różnych schematów leczniczych. Opracowanie to jest próbą syntezy dwóch wątków: podstaw kształtowania się korzystnej i niekorzystnej dla ustroju relacji HCV – ustrój oraz możliwości „ostrej” interwencji przez dostępne obecnie metody immunomodulacji, czyli – w praktyce – leczenia interferonami. Nie wyczerpuje to tematu, ponieważ na horyzoncie naszych możliwości pojawiają się preparaty nowej generacji. *Per analogiam* z zakażeniem wirusem B zapalenia wątroby, także o oddziaływaniu nie pośrednim, lecz bezpośrednim na cykl replikacyjny HCV.

Ostre zakażenie HCV: wczesna wiremia i późna serokonwersja

Zakażenie HCV charakteryzuje się bardzo podstępny przebiegiem, ponieważ w 80% jest ono bezobjawowe [1]. HCV RNA można wykryć od momentu zakażenia, zarówno u ludzi, jak i u szympanów w przedziale: najwcześniej po 2, a najpóźniej po 14 dniach [1]. Okres, na który przypada serokonwersja w anty-HCV wynosi średnio 60 dni (przedział zmienności od 20–150 dni) wg jednych [1], a 36 dni wg innych [2]. Jednakże pojawienie się przeciwciał może być bardzo opóźnione. Znane są wyjątkowe przypadki [2], kiedy anty-HCV wykrywano dopiero po 434 dniach, a nawet po 3 latach [2] i to bez zarejestrowanego w tym długim czasie



wzrostu aktywności ALAT. Uważa się, że wiremia wyprzedza serokonwersję o średnio ok. 70 dni [1]. Odpowiedź humoralna jest więc zdecydowanie opóźniona. Poza tym, charakteryzują ją niskie miana z przewagą immunoglobulin klasy IgG1 [3]. Wiele danych przemawia za poglądem, iż nie odgrywa ona znaczącej roli w przebiegu tej infekcji, mimo wykrywalności przeciwciał neutralizujących.

Złożone determinanty odpowiedzi odpornościowej na zakażenie HCV

Analiza danych z piśmiennictwa wyraźnie wskazuje na różnice w patogeniezie ostrego i przewlekłego zakażenia HCV. W tym podrozdziale będzie mowa o podstawach reaktywności odpornościowej na zakażenie w fazie ostrej. Jak się okaże, przejście infekcji w proces przewlekły jest w dużej mierze determinowany już w bardzo wczesnych okresach procesu obrony przeciwwirusowej. Jej efektywność ma liczne, nie do końca poznane determinanty. Są one kształtowane przez czynniki genetyczne w kontekście cech właściwych dla wirusa [4,5]. Olbrzymią rolę odgrywa tu szybka replikacja wirusa i tempo powstawania nowych mutantów. Doprowadza to do selekcji wariantów HCV zdolnych do ucieczki przed efektorami obrony. Jednakże, u wcale znaczącego odsetka zakażonych (patrz następny podrozdział) dominują „siły oporu” immunologicznego przewyżczające „biologiczny wirgór” HCV.

Poznanie wczesnych okresów infekcji oraz jej podstaw molekularnych staje się możliwe z obserwacji pochodzących z różnych źródeł. Jednym z nich, tworzących odrębną kategorię są naturalne „modele” zakażenia. Należą tu trudne i metodologicznie żmudne obserwacje prowadzone na osobach zakażonych z uchwyceniem tak wczesnej fazy, jak tylko to jest możliwe. Jak również, dające się lepiej kontrolować eksperymentalne zakażenia u szympanсів, jedynych czelkkształtnych dających się zainfekować HCV. Najbardziej istotne spostrzeżenia na tym modelu, to stwierdzenie zakażenia HCV zaledwie 1% do 10% hepatocytów i szybka indukcja genów interferonu-gamma z ich aktywnością aż do klirensu wirusa [6]. Inny model, molekularny, to konstrukcja replikonów opracowanych w końcu lat 90. ub.w. [7]. Replikony I-jej generacji opierały się na wybranych fragmentach sekwencji HCV RNA genotypu 1 z ekspresją na liniach hodowlanych komórek Huh-7, które dają się utrzymywać przez całe lata. W kilku ostatnich latach udało się stworzyć replikon dla genotypu 2 HCV, jak również poszerzyć o inne linie komórkowe, takie jak np. zarodkowe nerek i raka szyjki macicy [7]. Replikony są bardzo ważnym narzędziem do badania cyklu replikacyjnego wirusa *in vivo* oraz w poznawaniu podstaw syntezy leków nowej generacji. Prowadzone są także prace nad wykorzystaniem do badań nad patogenizacją zakażenia HCV myszy transgeniczných oraz wątrób szczurzych [8]

Dylemat dotyczący wyboru kolejności przedstawiania komórkowych determinantów swoistej, antygenowo-zależnej odpowiedzi odpornościowej na zakażenie HCV w fazie ostrej jest całkowicie sztuczny. Podział na odpowiedź komórek T CD4+ i T CD8+ ma wyłącznie charakter „dydaktyczny”. W rzeczywistości, procesy rozgrywane się w obrębie tych dwóch głównych subpopulacji są ze sobą ściśle sprzężone. Jednakże, zważywszy na oddziaływanie pomocnicze dla limfocytów cytotoksycznych (CTL) i innych limfocytów T CD8+, oddamy pierwszeństwo w opisie limfocytom T CD4+.

Badania nad funkcją limfocytów T CD4+ w ostrym i przewlekłym wzv.C prowadzone są od wielu lat. Jednakże uściślenie zdobytej wiedzy na ten temat stało się możliwe dzięki zastosowaniu metody kompleksów tetrametrowych klasy II [9]. Przy użyciu tej techniki potwierdzono wcześniejsze doniesienia. Jak również wzbogacono je o spostrzeżenia, których syntezą jest przedstawione w tym miejscu *synopsis*. Siła swoistej odpowiedzi limfocytów T CD4+Th1 leży u podstaw klirensu wirusa. Bezwzględna liczba tej subpopulacji limfocytów, jak i ich stan czynnościowy są, ogólnie rzecz biorąc, zwiększone u osób z bardzo szybkim opanowaniem zakażenia. I *vice versa*: słaba odpowiedź i zaburzenia funkcjonalne swoistych-HCV limfocytów T CD4+ charakteryzuje osobę, u której infekcja przechodzi w stan przetrwały [10–12]. W tym niekorzystnym zejściu charakterystyczny jest niedobór subpopulacji limfocytów T CD4+Th1 [10,11]. U zakażonych z pełną kontrolą wirerii można wyodrębnić fazowość reakcji. Klirens HCV może być bardzo szybki, względnie po początkowym zmniejszeniu liczby HCV RNA następuje jej przejściowy wzrost i znowu słumienie, aż do eradykacji, względnie utrzymywanie się replikacji na bardzo niskim poziomie [13]. Charakterystyczne jest, że w okresie wzrostu aktywności ALAT wśród limfocytów T CD4+ dominuje ich subpopulacja TH1, a więc z prozapalnym profilem wytwarzania cytokin (IFN-gamma, IL-2) pod wpływem stymulacji niestrukturalnymi białkami HCV NS3 i NS4. Jednakże nie wszystko w tych mechanizmach jest dla nas jeszcze jasne. I tak, w niektórych przypadkach (ok. 44%) w ogóle brak jest indukcji swoistych limfocytów T CD4+. Można więc rozpatrywać w tym kontekście zjawisko areaktywności pierwotnej. Determinującej utrwalenie zakażenia. Określono ją jako model „*acute persistens*” [13].

Przy zastosowaniu panelu peptydów zawierających sekwencje HCV RNA użytych do stymulacji komórek T uściślono również informacje dotyczące reaktywności limfocytów CD8+ [14]. Wpisują się one bardziej precyzyjnie w korpus wiedzy zdobyty w poprzednich latach. Dotyczącej nie tylko zakażenia HCV, lecz także innych wirusów z tendencją do wywoływania zakażeń przetrwałych, np. CMV i EBV. Wspólna dla różnych infekcji wirusowych jest trójfazowość reaktywności [15,16]:

Faza 1. Bardzo silna ekspansja limfocytów antygenowo-swoistych, różnicujących się w komórki efektorowe, migrujące z narządów limfatycznych. Cytolityczna eliminacja patogenu w mechanizmie: perforyny i cytokiny.

Faza 2. Zmniejszanie się liczby komórek T poprzez nasiloną apoptozę.

Faza 3. Tworzenie komórek pamięci ze stałym podtrzymaniem ich generacji.

Kluczowe znaczenie dla samoograniczenia się zakażenia HCV ma prawdopodobnie faza 3, w której dochodzi do różnicowania się komórek pamięci o fenotypie CD8+ CD 127+ (receptor IL-7), które pojawiają się po kilku tygodniach od zakażenia. W ostrym zakażeniu HCV z eradykacją wirusa - nasilenie ekspresji komórek T CD8+ Cd127+ ma wartości pośrednie pomiędzy występującymi u osób zdrowych a zakażonymi z progresją w zakażenie przewlekłe. Jest skojarzona z wytwarzaniem IL-2 oraz ekspresją antyapoptyczną cząstki Bcl-2. Natomiast, odwrotnie, limfocyty T bez ekspresji CD127 (CD127-) mają obniżoną ekspresję Bcl-2, w porównaniu z komórkami z ekspresją CD127+ (14). Utrata tej cechy genotypowej jest preludium do przekształcania się zakażenia ostrego w przewlekłe. Anergiiczność limfocytów T

CD8+ o własnościach cytotoksycznych wyraża się niewydolnością w zakresie proliferacji, wytwarzania cytokin i cytotoxyczności bezpośredniej [14].

Jak często zakażenie ostre przechodzi w zakażenie przetrwałe?

Ostre zakażenie HCV może zakończyć się samowyleczeniem z wyeliminowaniem wirusa lub przejściem w zakażenie przetrwałe. Ma to podstawowe znaczenie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Właściwe rozpoznanie dynamiki procesu pozwala uniknąć zbędnej terapii. Stąd konieczna jest znajomość częstości występowania naturalnego przebiegu choroby kończącej się wyleczeniem siłami natury. W piśmiennictwie typu monograficznego powszechnie określa się częstość przechodzenia zakażenia w stan przewlekły na 85–90%. Jednakże, bardziej szczegółowe badania wskazują, że odsetek ten jest zbyt wysoki. W analizie obejmującej 31 doniesień dotyczących łącznie 675 chorych [17] częstość samoistnego klirensu wynosiła średnio 27% (przedział zmienności od 0,0 do 80%; 95% przedział ufności 20–33%). Jest więc średnio o co najmniej 10% większa od często cytowanych danych. Istotne jest także zróżnicowanie pod tym kątem płci. Z większą częstością (40%) występuje u kobiet, aniżeli u mężczyzn (18%). Natomiast nie ma na to zjawisko wpływu wiek chorego, jak również genotyp HCV [17]. Wśród czynników o dodatnim wpływie na proces samoeliminacji infekcji w wyróżniono [17]: krótszy okres wylegania, przebieg ostrej fazy zakażenia z żółtaczką, szybki zanik HCV RNA, brak współzakażenia (np. HIV), specyficzny rodzaj alleli HLA II. Aktywność ALAT nie koreluje ściśle z eliminacją lub przetrwaniem wirusii [2].

Okres, w którym dochodzi do zaniku HCV RNA jest zróżnicowany. Dane na ten temat są dość skąpe. Przeważa pogląd, że najczęściej jest to ok. 4–12 tygodni od początku choroby jawnej klinicznie [18–20]. Zanik HCV RNA może jednak rozciągać się na okresy wielomiesięczne. U narkomanów odsetki samoistnego klirensu badane w ciągu dwóch lat [21] wynosiły: po pół roku – 23%, po roku – 38% i po 2 latach – 40%.

Ograniczone możliwości przewidywania przetrwania zakażenia HCV

W celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia klirensu HCV zaproponowano seryjne oznaczanie dynamiki stężenia HCV RNA oraz oznaczanie IgM anty-HCV w pierwszych tygodniach zakażenia. Pierwsza z tych metod jest w praktyce stosowana przez zespoły opisujące wyniki leczenia przeciwwirusowego ostrego wzv. C (patrz dalej). Natomiast wysokie wartości oraz zmienność mian IgM anty-HCV mają być charakterystyczne dla tendencji przechodzenia zakażenia w stan przetrwały. Natomiast w obostrzeniu zakażenia przewlekłego miana tych przeciwciał są niskie i stałe [18]. W praktyce dostępność tego testu jest ograniczona. W piśmiennictwie poświęca się jego znaczeniu diagnostycznemu stosunkowo mało miejsca. Zdecydowanie dominuje postulat częstego oznaczania HCV RNA [22]. Najbardziej istotne jest to, że nie dysponujemy żadnym markerem pozwalającym na zdecydowane odróżnienie ostrej fazy zakażenia od przewlekłej. Tylko w nielicznych pracach dostępne były wiarygodne informacje epidemiologiczne wskazujące na czas i okoliczności infekcji [23–25]. W praktyce klinicznej niejednokrotnie mamy z tym duże trudności.

Definicje ostrego zakażenia HCV w celu podjęcia leczenia przeciwwirusowego

Różne zespoły badawcze posługują się różnymi, choć zbliżonymi definicjami. Wskazuje to na brak ujednoliconego poglądu w tym zakresie. W celu przybliżenia problemu zostanie zacytowane kilka z nich. Są to kryteria pochodzące z opracowań wyróżniających się liczebnością oraz ujednoliconym protokołem w badaniach wieloośrodkowych.

W jednym z pierwszych dużych liczebnie opracowań wyników leczenia ostrego wzv. C, pochodzącego z niemieckich badań wieloośrodkowych [26] stosowano niżej podane kryteria kwalifikacji pacjentów:

- znana lub wysoce prawdopodobna ekspozycja na zakażenie HCV w okresie 4 miesięcy poprzedzających wystąpienie choroby;
- udokumentowana serokonwersja w anty-HCV lub aktywność ALAT powyżej 350 U/L (20-krotnie powyżej wartości referencyjnej) z udokumentowanymi wartościami nie przekraczającymi zakresu „normy” w ciągu poprzedzających 12 miesięcy;
- obecność HCV RNA w surowicy.

W obszernym studium obejmującym analizę 89 przypadków przyjęto spełnienie co najmniej jednego z trzech kryteriów [23]:

- ekspozycja na HCV w poprzedzających 4 miesiącach;
- udokumentowanie serokonwersji z antyHCV „–” w anty HCV „+”; lub
- aktywność ALAT 20-krotnie powyżej wartości referencyjnej;
- obecność HCV RNA w surowicy.

W innym opracowaniu (pochodzącym z ośrodków japońskich) przyjęto występowanie dwóch cech i nie występowanie jednej [27]:

- wykrycie HCV RNA w okresie wzrostu aktywności ALAT;
- udokumentowana serokonwersja z anty-HCV „–” w anty-HCV „+”;
- niewykrywalność anty-HCV w początkach wystąpienia objawów klinicznych.

Jeden z zespołów włoskich [18] przedstawił jeszcze bardziej restrykcyjne kwalifikatory:

- na 4 miesiące przed pojawieniem się objawów klinicznych udokumentowane anty-HCV „–” z wynikiem aktywności ALAT w granicach referencyjnych;
- HCV RNA „+” w okresie objawów klinicznych z serokonwersją w anty HCV, jeśli do niej dojdzie;
- wzrost aktywności ALAT powyżej pięciokrotności wartości referencyjnej.

Podobne kryteria zastosowali także inni autorzy [28]:

- serokonwersja w anty-HCV u uprzednio udokumentowanego wyniku ujemnego;
- HCV RNA „+” także bez wykrywalnych anty-HCV;
- aktywność ALAT powyżej dziesięciokrotnej wartości referencyjnej.

Wśród kryteriów rozpoznania ostrego wzv. C niektórzy autorzy [14] zaproponowali udokumentowanie serokonwersji przy zastosowaniu metody RIBA-II, a więc testu z rodziny *westernblottingu*. Poza wykluczeniem innych przyczyn uszkodzenia wątroby również oni przyjęli co najmniej dziesięcio-



krotny wzrost aktywności ALAT, jak i dodatni wynik na obecność HCV RNA w surowicy (metodą bDNA).

Za wartość referencyjną uważa się – oczywiście – wyniki obowiązujące w danym ośrodku. Oznacza to jednak duże zróżnicowanie w odniesieniu do tego parametru w kwalifikacji przypadków ostrego zwz. C.

Ogólna analiza standardowych i „niestandardowych” metod leczenia ostrego zwz. C

Nawias w tytułowym słowie „niestandardowych” jest w pełni usprawiedliwiony. Oddaje sytuację w tym zakresie: nie ma ustalonego standardu. Wyrazem takiego stanowiska są rekomendacje dwóch najważniejszych organizacji naukowych, takie standardy ustanawiające: *American Association for the Study on Liver Disease* [29] oraz *European Association for the Study on Liver Disease* [30]. Pochodzą one jednak z roku, odpowiednio, 2004 i 2003. Po tym okresie przeprowadzono kilka studiów klinicznych z tego zakresu. Inne są w toku. Tak więc, najprawdopodobniej zostaną one uwzględnione w kolejnych opracowaniach. Uwzględniających także jeszcze nowe doniesienia.

W Tabeli 1 przedstawiono podstawowe dane dotyczące danych z prac poświęconych leczeniu ostrego zwz. C (nie uwzględniono wyników z małą liczbą pacjentów, o ile nie dotyczyło to szczególnych metod terapii).

Ocena przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych jest złożona. Większość z nich jest nierandomizowana. Kryteria kwalifikacji (patrz wyżej), niejednorodne. Liczba przypadków mieści się w przedziale od 10 do 89. Stosowano różne rodzaje interferonu (IFN): „klasyczny” IFN-alfa2b, PegIFN-alfa2a, PegIFN-alfa2b z rybawiryną i w monoterapii, IFN limfoblastoidalny alfa, preparaty IFN mieszanego (naturalnego i rekombinowanego) i IFN-gamma. Okres rozpoczęcia leczenia także był różny: względnie szybko po rozpoznaniu (nawet w pierwszym tygodniu od wzrostu aktywności ALAT), a także po tygodniach: 3, 8, 12, 22. Przy zastosowaniu IFN-alfa typu „klasycznego” posługiwano się metodą indukcji (codziennie np. przez miesiąc), a następnie trzy razy w tygodniu przez 5 miesięcy, względnie „regularnie”, trzy razy w tygodniu przez cały czas leczenia. Leczenie miało również zmienny okres: od 4 tygodni po 52 tygodnie. Przy użyciu PegIFN preparaty podawano raz w tygodniu. Zróżnicowane było także dawkowanie: od 3–5 MU IFN-alfa po 180 µg (dla PegIFN-alfa2a) lub w zależności od masy ciała 1,5 µg/kg (dla PegIFN-alfa2b). Taka niejednorodność sprawia trudność w przedstawieniu optymalnej metody leczenia.

Wyniki leczenia w zależności od zastosowanej metody

Do tej pory znane jest tylko jedno opracowanie metaanalizy [22,31] dotyczące skuteczności leczenia ostrego zwz. C. Obejmuje 414 pacjentów poddanych terapii w 12 ośrodkach. Przeważali chorzy zakażeni w związku z przetoczeniem krwi. Może mieć to wpływ na zarejestrowane wyniki SVR, ponieważ obecnie tego rodzaju zdarzenia są rzadkie lub zgoła nie występują. Ostatnio w krajach rozwiniętych ryzyko zakażenia HCV na skutek przetoczenia krwi wynosiło 1:200000 jednostek krwi lub mniej [32]; było więc niższe aniżeli ryzyko zgonu w związku z diagnostycznym nakłuciem wątroby

(1:10000), a porównywalne z ryzykiem śmierci podczas gry w piłkę nożną (1:150000). Wynosi ono obecnie na milion przetoczeń: 0,52 w USA, i 0,1–2,33 w różnych krajach europejskich [32]. Wprowadzenie nowych kryteriów kwalifikacji dawców (oznaczanie HCV RNA) zminimalizowało ryzyko infekcji z tego źródła. U nie leczonych – odsetek przejęcia zakażenia ostrego w przewlekłe w cytowanym opracowaniu zbiorczym wynosił od 55% do 75%. Natomiast zastosowanie terapii IFN-alfa, przede wszystkim „klasycznym”, kontrastuje z poprzednią grupą, gdyż SVR wynosi w zakresie 95% przedziału ufności od 39% do 65%. Cytowana metaanaliza podkreśla, że zastosowanie leczenia uwzględniającego fazę indukcyjną zwiększa szansę na uzyskanie SVR. Natomiast nie ma wpływu na SVR czas rozpoczęcia leczenia: od 8 lub 12 tygodnia, licząc od rozpoznania ostrego zwz. C.

Poza cytowaną powyżej pracą dokonano [30] „niemetaanalitycznego” podsumowania badań nad efektywnością leczenia ostrego zwz. C. Zestawienie dotyczyło wyników uzyskanych w 17 opublikowanych prac. U 201 nie leczonych samoistna eliminacja HCV RNA dotyczyła 12% pacjentów (przedział zmienności 0–20%). Natomiast u 369 leczonych IFN-alfa – 62% (przedział zmienności 37% do 100%). Najbardziej korzystne wyniki uzyskiwano stosując 5–10 MU IFN-alfa codziennie przez 8–12 tygodni, a następnie 5 MU 3 × w tygodniu przez 24–52 tygodnie. Autorzy tej analizy wyciągnęli następujący wniosek. Na wszczęcie leczenia należy czekać 3–4 miesiące. Jeżeli po tym terminie jest nadal wykrywalny HCV RNA i podwyższona aktywność ALAT – należy wszcząć terapię. Nie komentują sytuacji, gdy nadal jest wykrywalny HCV RNA przy wartościach ALAT w zakresie referencyjnym. Trzeba domniemywać, że tacy pacjenci są kandydatami do leczenia. Skoro aktywność ALAT nie jest skorelowana z wiramią (patrz wyżej), nie można sądzić inaczej.

W doniesieniach tu analizowanych znajdują się także warte uwagi spostrzeżenia. Zastosowanie rybawiryny nie wpływa na zwiększenie SVR [33]. Jedynym czynnikiem statystycznie związanym z sukcesem terapeutycznym była aktywność ALAT powyżej 500 U [23]. Zastosowanie metody indukcyjnej zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR [23,31,33], co jest związane z większą dawką IFN w pierwszych tygodniach leczenia i koresponduje ze spostrzeżeniem, że chorzy otrzymujący powyżej 1,33 mcg/kg PegIFN-alfa2b osiągnęli w 100% SVR, a poniżej tej dawki – tylko w ok. 50% [34]. Leczenie rozpoczęte w 8 tygodniu lub w 12 tygodniu nie daje zróżnicowanych wyników [23,31,35], choć wg innych autorów [22] pierwszy z wymienionych terminów dawał tylko 87% sukcesu i dopiero reterapia u nie odpowiadających doprowadzała do uzyskania 100% SVR. Z drugiej strony u pacjentów europejskich rozpoczęcia leczenia już w 8 tygodniu pozwoliło uzyskać SVR u 95% chorych [36]. Nie dotyczy to zakażonych genotypem 2 i 3, u których późniejsze leczenie daje równie dobre wyniki [36]. Wcześniej, w 8 tygodniu należy leczyć przede wszystkim chorych zakażonych genotypem 1 z wiramią powyżej 800 000 IU/mL [36]. U tych chorych zalecane jest leczenie wydłużone do 24 tygodni [37]. Powinna obowiązywać zasada, że długość czasu leczenia powinno się określać kierując się genotypem i kontrolą efektywności po pierwszym miesiącu terapii [37]. Szybki kirens mierzony przez porównanie wartości wirerii sprzed leczenia z uzyskaną po 4 tygodniach [37] dotyczył 86% chorych (95% przedział ufności 81%–94%). Pomiar wirerii w 4 tygodniu pozwala na określenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR (pozytywny czynnik przewidywania – 88%, negatywny – 98%

Tabela 1. Dane o materiale klinicznym, metodach leczenia i uzyskanych wynikach u pacjentów leczonych z powodu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Autor	Rodzaj badania	Liczba leczonych	Schemat terapeutyczny	Czas rozpoczęcia	SVR
Jaeckel i wsp. (26)	NR	44	1] Indukcja: IFN-alfa2b 5 MU codz. – przez 4 tyg. 2] J.w. – 3 × tyg. przez 20 tyg.	Bezpośrednio po rozpoznaniu; średnio 89 dni od ekspozycji	98%
Gerlach i wsp. (10)	NR	60	IFN-alfa 3-5 MU 3 ×/tydz. lub j.w. + Rybawiryna lub PeglIFN-alfa2a 80–100 mcg 1 ×/tydz. lub PeglIFN-alfa2a 80–100 mcg 1 × /tydz. + Rybawiryna 17–52 tyg.	10–26 mies. od początku objawów	80%
Kamal i wsp. (32)	R	54	PeglIFN-alfa2a 180 mcg 1 × / tydz. bez lub Rybawiryna 1 × /tydz. przez 24 tyg. lub PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg, 1 × /tydz. bez lub Rybawiryna przez 24 tyg.	12 tyg. od wystąpienia objawów lub od pierwszego wyniku HCV RNA „+”	83%
Nomura i wsp. (35)	R	30	IFN limfoblastoidalny 6 MU dz. przez 4 tyg	8 tygodni po wystąpieniu objawów	87%
Wiegand i wsp. (23)	NR	60	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg, 1 × /tydz. przez 24 tyg.	Po ustaleniu rozpoznania	95%
Santantonio i wsp. (38)	NR		PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 24 tyg.	12 tyg. od wystąpienia objawów	94%
Broers i wsp. (39)	NR	27	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 24 tyg.	100±82 dni od wystąpienia objawów	57%
Delwaide i wsp. (40)	NR	28	IFN-alfa2b 5 MU dziennie przez 8 tyg.	Po ustaleniu rozpoznania (110±44 dni po ekspozycji)	75%
De Rosa i wsp. (34)	NR	19	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 12 tyg.	Po ustaleniu rozpoznania	74% IFN >1,33 mcg/kg 100% IFN <1,33 mcg/kg 40–50%
Wiegand i wsp. (23)	NR	89	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 24 tyg.	14–150 dni po zakażeniu średnio: 76 dni	71%
Kamal i wsp. (36)	NR	175	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 12 tyg.	Jeśli brak eliminacji HCV RNA do 8,12,20 tyg.	8 tyg. 95% 12 tyg. 93% 20 tyg. 76%
Kamal i wsp. (37)	R	102	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 8,12, lub 24 tyg.	Jeśli brak eliminacji HCV RNA do 12 tyg.	8 tyg. 67,6% 12 tyg. 82,4% 24 tyg. 91,2%
Ogata i wsp. (27)	NR	81	IFN-alfa naturalny, rekombinowany, „consensus”, IFN-beta	Przed 24 tyg. i po 24 tyg. od objawów	83% Leczeni między 9–12 tyg. 100% Po 24 tyg. 45%
Calleri i wsp. (41)	NR	46	PeglIFN-alfa2b 1,0–1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 12 tyg.	1–90 dni od maks. wzrostu akt. AIAT	72% Nawrót: 17%
Santantonio i wsp. (38)	NR	16	PeglIFN-alfa2b 1,5 mcg/kg 1 × /tydz. przez 12 tyg.	HCV RNA „+” po 12 tyg.	94%

R – badania randomizowane; NR – badania nierandomizowan.



[36]. Stosowanie leczenia po roku od wystąpienia objawów ostrego zakażenia zmniejsza SVR do ok. 40% [35].

Jednakże – krytyczna analiza uzyskanych rezultatów umożliwia przedstawienie w zarysie metody optymalnej. Kryterium ostatecznym w ocenie wyników jest uzyskanie przez chorych trwałej odpowiedzi wirusologicznej z oceną warunków szczególnych, które kształtowały ostateczny wynik.

Praktyczne wnioski z analizy wyników badań nad leczeniem ostrej fazy zakażenia HCV

W przekonaniu autora tego tekstu sprowadzają się one do następujących stwierdzeń:

Piśmiennictwo:

1. Busch MP, Page Shafer KA: Acute-phase hepatitis C virus infection: implication for research, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*, 2005; 40: 959–61
2. Cox AL, Netski DM, Mosbruger T i wsp: Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*, 2005; 40: 951–58
3. Netski DM, Mosbruger T, Depla E i wsp: Humoral immune response in acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*, 2005; 41: 667–75
4. Farci P, Shimoda A, Coiana A i wsp: The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*, 2000; 288: 339–44
5. Rehermann B: Interaction between the hepatitis C virus and the immune system. *Semin Liver Dis*, 2000; 20: 127–41
6. Lanford RE: The chimpanzee model of hepatitis C virus, w: Framing the knowledge of therapeutics for viral hepatitis, ed. RF Schinazi, ER Schiff, IHL Press, 2006; 197–218
7. Bartenschlager R: The hepatitis C virus replicon system: from subgenomic RNAs to infectious virus production, w: Framing the knowledge of therapeutics for viral hepatitis, ed. RF Schinazi, ER Schiff, IHL Press, 2006; 155–82
8. Feitelson MA, Lian Z, Pan J, Sun B: Putative mechanisms of HCV associated hepatocellular carcinoma, w: Framing the knowledge of therapeutics for viral hepatitis, ed. RF Schinazi, ER Schiff, IHL Press, 2006; 41–78
9. Ulsenheimer A, Lucas M, Seth NP i wsp: Transient immunological control during acute hepatitis C virus infection: *ex vivo* analysis of helper T-cell responses. *J Viral Hepatitis*, 2006; 13: 708–14
10. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R i wsp: Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*, 2003; 125: 80–88
11. Missale G, Bertoni R, Lamona V i wsp: Different clinical behaviours of acute HCV infection are associated with different vigor of the anti-viral T cell response. *J Clin Invest*, 1996; 98: 706–14
12. Day CL, Lauer GM, Robbins GK i wsp: Broad specificity of virus-specific CD4+ T-helper-cell responses in resolved hepatitis C virus infection. *J Virol*, 2002; 76: 12584–95
13. Aberle JH, Formann E, Steindl-Munda P i wsp: Prospective study of viral clearance and CD4+ T-cell response in acute hepatitis C primary infection and reinfection. *J Clin Virol*, 2006; 36: 24–31
14. Urbani S, Amadei B, Fiscaro P i wsp: Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. *Hepatology*, 2006; 44: 126–39
15. Thimme R, Oldach D, Chang KM i wsp: Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*, 2001; 194: 1395–406
16. Wherry EJ, Teichgraber V, Becker TC i wsp: Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. *Nat Immunol*, 2003; 4: 225–34
17. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ: Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepatitis*, 2006; 13: 34–41
18. Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C i wsp: Diagnosis of hepatitis C virus related acute hepatitis by serial determination of IgM anti-HCV titres. *J Hepatol*, 2005; 42: 646–51
19. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O i wsp: Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurement of serum viral load. *Hepatology*, 2003; 37: 60–64
20. Kurosaki M, Izumi N: Optimal timing of interferon treatment for acute hepatitis C. *Hepatology Res*, 2006; 34: 1–2
21. Jauncey M, Micallef JM, Gilmour S i wsp: Clearance of hepatitis C virus after newly acquired infection in injection drug users. *J Infect Dis*, 2004; 190: 1270–74
22. Craxi A, Licata A: Acute hepatitis C: in search of the optimal approach to cure. *Hepatology*, 2006; 43: 221–24
23. Wiegand J, Jaeckel E, Cornberg M i wsp: Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*, 2004; 40: 98–107
24. Cianciara J, Jabłońska J, Horban A, Walewska-Zielecka B: Ognisko ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C – przebieg kliniczny, obraz histopatologiczny i skuteczność terapii. *Przeegl Epidemiol*, 2005; 59: 385–94
25. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W i wsp: Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study. *J Hepatology*, 2005; 43: 590–98
26. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H i wsp: German Acute hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1452–57
27. Ogata K, Ide T, Kumashiro R i wsp: Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. *Hepatology Res*, 2006; 34: 35–40
28. Golden-Mason L, Burton JR Jr, Castellan N i wsp: Loss of IL-7 receptor alpha-chain (CD127) expression in acute HCV infection associated with viral persistence. *Hepatology*, 2006; 44: 1098–109
29. Strader DB, Wright T, Thomas DL i wsp: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004; 39: 1147–50
30. Alberti A, Benvegno L: Management of hepatitis C. *J Hepatol*, 2003; 38: S104–18
31. Licata A, Di Bona D, Schepis F i wsp: When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol*, 2003; 39: 1056–62
32. Prati D: Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *J Hepatol*, 2006; 45: 607–16
33. Kamal SM, Ismail A, Graham CS i wsp: Pegylated interferon- therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology*, 2004; 39: 1721–31
34. De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S i wsp: The early HCV RNA dynamics in patients with acute hepatitis C treated with pegylated interferon-alpha 2b. *Antivir Ther*, 2006; 11: 165–71
35. Nomura H, Sou S, Tanimoto H i wsp: Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 2004; 39: 1213–19
36. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR i wsp: Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*, 2006; 130: 632–38

37. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J i wsp: Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology*, 2006; 43: 923-31
38. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E i wsp: Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol*, 2005; 42: 329-33
39. Broers B, Helbling B, Francois A i wsp: Barriers to interferon α therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol*, 2005; 42: 323-28
40. Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C i wsp: Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20: 15-22
41. Calleri G, Cariti G, Gaiottino F i wsp: A short course of pegylated interferon-alpha in acute HCV hepatitis. *J Viral Hepatol*, 2007; 14: 116-21

