

Terapia HCV – wciąż w drodze od empirii do eradykacji

HCV therapy – still on our way from empiricism to eradication

Marta Wawrzynowicz-Syczewska¹, Urszula Otdakowska-Jedynak²

¹ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie

² Instytut Transplantologii AM w Warszawie

Summary: Since HCV discovery in 1989 a big effort has been made to improve antiviral treatment results. Purely cytoplasmic life cycle of the virus and lack of the persistent intracellular forms are highly encouraging. During two decades of our experience with anti-HCV therapy different treatment regimens and drug doses have been tried, but even introduction of ribavirin and pegylated form of interferon-alfa result in sustained viral response only in two third of treated patients. Moreover, results highly depend on the stage of the disease, patient's age and HCV genotype, being rather mediocre in older cirrhotic patients, infected with genotype non-2,3. For the time being interferon seems to be a basis for the anti-HCV therapy and novel drugs, now emerging on the market, will be combined with interferon instead of or together with ribavirin. Intensive studies on HCV pathogenesis and the genetic background of response to antiviral therapy, although promising and undoubtedly informative, do not give enough clues for the therapeutic puzzle.

Słowa kluczowe: przewlekłe wzw C • terapia przeciwwirusowa • eradykacja • interferon-alfa • rybawiryna

Key words: chronic hepatitis C • antiviral therapy • eradication • interferon-alfa • ribavirin

Adres do korespondencji: Marta Wawrzynowicz-Syczewska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie, Szczecin, Polska, e-mail: martaws@wp.pl

Ostatnie dwie dekady należą w hepatologii bez wątpienia do wirusa wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Od momentu wykrycia patogenu przez Choo i wsp. szybko gromadzona wiedza na temat epidemiologii i historii naturalnej zakażenia wskazuje, że HCV jest wiodącą przyczyną przewlekłej patologii wątroby na świecie, w tym schyłkowej niewydolności wątroby i raka wątrobowo-komórkowego. Szacuje się, że około 3% populacji globu przebyło zakażenie HCV. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej obserwuje się zmniejszenie częstości zachorowań na WZW typu C na przestrzeni ostatnich lat, natomiast w krajach Europy Środkowej i Wschodniej zapadalność jest nieco większa [1,2]. W Polsce w 2000 r. stwierdzono 2086 zachorowań (zapadalność 5,4/100 tys.), a w roku 2001 – 1953 zachorowania (zapadalność 5,5/100 tys.) [3]. Ocenia się, że w naszym kraju ok. 730 tys. osób przebyło zakażenie HCV [dane wg Polskiej Grupy Ekspertów HCV], ale nie można wykluczyć, że wartości te są niedoszacowane.

Konsekwencją zakażenia HCV jest nie tylko szerokie spektrum chorób wątroby. Manifestacja pozawątrobową zakażenia dodatkowo angażuje w proces diagnostyczno-tera-

peutyczny specjalistów wielu dyscyplin medycznych, m.in. nefrologów, reumatologów, dermatologów i psychiatrów. Przyczyną tak istotnej chorobowości jest fakt, że od 55 do 85% ostrych infekcji HCV przechodzi w przewlekły proces zapalny, a obserwacje wskazują, że spośród osób przewlekle zakażonych od 5 do 20% rozwija w ciągu 20–25 lat marskość wątroby. W tym miejscu należy podkreślić, że dane te pochodzą przede wszystkim z ośrodków o najwyższym stopniu referencyjności, co niekoniecznie musi odzwierciedlać rzeczywistą sytuację, panującą w populacji ogólnej, niewątpliwie jednak powikłania HCV są główną przyczyną śmierci z powodu chorób wątroby w ogóle i stanowią podstawowe wskazanie do przeszczepu wątroby. Ustalono, że u pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby ryzyko schyłkowej niewydolności wątroby wynosi 30% w ciągu 10 lat, a HCC rozwija od 3 do 10% chorych rocznie [4].

Tak więc obraz histologiczny przewlekłego zapalenia wątroby typu C, a zwłaszcza nasilenie włóknienia, jest najlepszym prognostykiem przebiegu choroby. Stwierdzenie podczas pierwszej biopsji wątroby włóknienia wykraczającego poza przestrzenie bramne (w skali METAVIR oznacza

to włóknienie ≥ 2 , a w skali Ishaka ≥ 3) wskazuje na duże ryzyko progresywnego charakteru zakażenia. Jest to też najbardziej obiektywne kryterium włączenia do leczenia przeciwwirusowego.

Przyczyny szybszego ewoluowania zakażenia HCV do marskości wątroby u niektórych pacjentów nie są do końca jasne. Jest to przedmiot bardzo intensywnych badań, które mają ostatecznie na celu wyselekcjonowanie właściwych kandydatów do długotrwałej i obciążonej licznymi powikłaniami terapii. Do tej pory udało się ustalić, że w grupie chorych, zagrożonych szybkim tempem włóknienia wątrobowego, znajdują się osoby zakażone w starszym wieku (zwłaszcza mężczyźni), pijące powyżej 50 g czystego alkoholu dziennie, otyłe albo obciążone istotnym stłuszczeniem wątroby, współzakażone HIV oraz afro-amerykanie. Inne czynniki ryzyka progresji do marskości wątroby, między innymi podłoże genetyczne, są mniej oczywiste i wymagają dalszego potwierdzenia.

Innym niż nasilenie włóknienia wątrobowego powodem do podjęcia terapii przeciwwirusowej jest manifestacja pozawątrobowa zakażenia HCV, najczęściej w postaci mieszanej krioglobulinemii. Objawowy charakter krioglobulinemii (zapalenie naczyń, zmiany skórne, zajęcie nerek) wymaga leczenia niezależnie od wyniku biopsji wątroby.

Na podstawie wieloletnich obserwacji wiadomo, że osoby, które w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C zdołały wyeliminować HCV, nie wykazują żadnych odległych komplikacji zakażenia i nie wymagają leczenia. O tym, czy doszło do eliminacji wirusa decydują w praktyce wyniki badań serologicznych. Potwierdzeniem pomyślnego zejścia choroby jest ujemny wynik HCV-RNA w surowicy krwi, co w dużym uproszczeniu oznacza, że klirens HCV z krwi obwodowej jest tożsamy z wyzdrowieniem z zakażenia. Zwykle takie badanie wykonuje się kilkakrotnie, najwcześniej po trzech miesiącach od fazy ostrej choroby.

Przeciwdziałanie odległym powikłaniom zakażenia poprzez uzyskanie klirensu HCV z krwi jest również głównym celem terapii przeciwwirusowej w przewlekłym wzv typu C. Ponieważ HCV nie tworzy przetrwałych form wewnątrzkomórkowych, a cykl życiowy wirusa jest czysto cytoplazmatyczny, oznacza to, że w przeciwieństwie do HIV i HBV, zakażenie wirusem typu C jest w pełni wyleczalne, czyli możliwe do wyeradykowania. O eradykacji HCV można mówić, jeżeli zostanie osiągnięta trwała odpowiedź na leczenie (SVR, *sustained viral response*), definiowana jako nieobecność HCV-RNA w surowicy krwi po sześciu miesiącach od zakończenia kuracji. Zwykle we wczesnej fazie terapii u chorych, którzy osiągnęli SVR, obserwuje się gwałtowną redukcję (>2 log), a nawet zanik wirerii, co jest zjawiskiem korzystnym rokowniczo i jest określane jako wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, *early virologic response*). W takich przypadkach nieoznaczalny HCV-RNA utrzymuje się zazwyczaj do końca podawania leków i oznacza dobrą odpowiedź na zakończenie leczenia (ETR, *end of treatment response*). Przełamanie (*breakthrough*), czyli pojawienie się materiału genetycznego wirusa w trakcie leczenia, należy do rzadkości. Znacznie częściej (ok. 15% chorych, którzy uzyskali ETR) zdarza się wznowa zakażenia HCV po zakończeniu kuracji. Ma to miejsce w ciągu pierwszych dwóch-trzech miesięcy, na ogół przed upływem sześciu miesięcy, od zaprzestania podawania leków. Późna wznowa, czyli pojawienie się HCV-RNA u chorych, którzy zostali uznani za wyleczonych, a zatem po czasie dłuższym niż

6 miesięcy, jest obserwowana jedynie u ok. 2–3% chorych. Ostatecznie nie rozstrzygnięto, czy w tych przypadkach dochodzi do nadkażenia innym genotypem HCV, czy jest to reaktywacja istniejącego wcześniej zakażenia.

Chorzy, którzy mają stabilny poziom wirerii w czasie całej kuracji, uchodzą za nie odpowiadających na leczenie (NR, *non-responders*), zaś ci, u których wirerii obniża się znacznie (>2 log), ale jest cały czas wykrywalna, określane są mianem częściowo odpowiadających (*partial responders*). O ile obserwuje się wyraźną poprawę histologiczną z regresją włóknienia wątroby u pacjentów z SVR, o tyle u chorych bez odpowiedzi wirusologicznej lub z częściową odpowiedzią na leczenie korzyść z zastosowanej kuracji jest ciągle przedmiotem dyskusji. Wyniki niektórych badań wskazują, że pomimo utrzymywania się wirerii HCV, u chorych leczonych przeciwwirusowo zmniejsza się bądź oddala ryzyko odległych powikłań w postaci zdekompensowanej marskości wątroby czy raka wątrobowo-komórkowego.

Próby leczenia przeciwwirusowego były podejmowane od początku lat 90-tych. Od tamtej pory schematy terapeutyczne zmieniały się kilkakrotnie, poprzedni był zastępowany kolejnym skuteczniejszym i uchodzącym w danym momencie za standard terapeutyczny (SOC, *standard of care*). Początkowo leczenie pzv typu C polegało na podskórnym podawaniu rekombinowanego interferonu alfa (rIFN- α) trzy razy w tygodniu, a celem badań klinicznych w tamtym okresie był dobór właściwej dawki i czasu trwania kuracji. Ostatecznie ustalono, że dawki wyższe nie mają przewagi nad jednostkową dawką 3 MU przy znacznie mniej nasilonych objawach ubocznych, a czas trwania kuracji powinien być nie krótszy niż 6 miesięcy. Półroczne leczenie samym interferonem okazało się jednak bardzo mało efektywne. Odsetek chorych, którzy osiągnęli SVR nie przekraczał 6, dlatego terapię wydłużono do roku, ale poprawiło to wyniki w nieznacznym stopniu (SVR wzrósł jedynie do 16% leczonych). Prawdziwym przełomem w leczeniu pzv typu C było skojarzenie rIFN- α z dostupną postacią analogu nukleozydowego rybawiryny (RBV), która sama w sobie, podobnie jak interferon, przejawia słabe właściwości przeciwwirusowe i niewielkie działanie immunomodulacyjne, ale w połączeniu z interferonem wykazuje wyraźny synergizm działania, którego mechanizm nie został do końca poznany. Terapia skojarzona rIFN- α z RBV przyniosła wyraźną poprawę końcowych wyników leczenia – SVR zanotowano u 34% leczonych przez 6 miesięcy i 42% leczonych przez 12 miesięcy [5].

Klinicyści nadal poszukują odpowiedzi na pytanie jakie czynniki determinują niepełną odpowiedź na terapię przeciwwirusową i niezadowolające wyniki leczenia tej grupy chorych. Immunologia zakażenia HCV, patogenesa uszkodzenia wątroby oraz dokładne mechanizmy odpowiedzialne za przetrwanie zakażenia nie są znane. Dostępne dane sugerują, że skuteczna eliminacja wirusa wiąże się z indukcją i utrzymaniem optymalnej odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów T pomocniczych (CD4) oraz cytotoksycznych (CD8), skierowanej przeciwko licznym epitopom wirusowym [6,7]. W toku odpowiedzi immunologicznej egzogene antygeny HCV po przetworzeniu w procesie proteolizy przez makrofagi (APC) jako krótkie peptydy wraz z antygenami HLA klasy II są prezentowane pomocniczym limfocytom T (CD4+). Aktywacja komórek CD4(+) wywołuje sekrecję różnych cytokin stymulujących proliferację i różnicowanie limfocytów B swoistych antygenowo i cytotoksycznych lim-



focytów T (CD8+), a także rekrutację komórek zapalnych [6,8,9]. Odpowiedź humoralna na zakażenie jest niejednorodna, co wiąże się z różną immunogennością antygenów HCV. Pacjenci z przewlekłą formą zakażenia nie wykazują silnej, swoistej odpowiedzi immunologicznej w zakresie subpopulacji limfocytów T pomocniczych. Sposób odpowiedzi immunologicznej i jej nieprawidłowości mogą być determinowane genetycznie, zwłaszcza w obrębie głównego układu antygenów zgodności tkankowej. Jak już wspomniano, niezależnie od odpowiedzi przeciwvirusowej układu immunologicznego ustroju, w 54–86% przypadków nie dochodzi do pełnej eliminacji zakażenia [2], pomimo że HCV nie posiada zdolności integracji z genomem hepatocyta. Jako potencjalne przyczyny przetrwania zakażenia HCV podaje się: powstawanie mutantów, pozawątrobową replikację HCV, powinowactwo do VLDL, lokalizację HCV w komórkach immunokompetentnych i zaburzenie ich funkcji [2]. Niewykluczone, że inne czynniki charakteryzujące gospodarza lub wirusa mają wpływ na ostateczny przebieg zakażenia HCV.

Zakażenie HCV nie wywołuje istotnych bezpośrednich zmian cytopatycznych hepatocytów. Kinetyka odpowiedzi immunologicznej w ostrej fazie zakażenia nie jest dostatecznie zbadała. Uszkodzenie wątroby w przewlekłym zakażeniu HCV najprawdopodobniej modulowane jest przez odpowiedź immunologiczną, zwłaszcza ze strony cytotoksycznych limfocytów T, skierowaną przeciwko zakażonym hepatocytom. Istotnym potencjalnym elementem w procesie uszkodzenia wątroby w przewlekłym zakażeniu HCV jest udział cytokin, takich jak interferon gamma i czynnik martwicy guza alfa (TNF-alfa), uwalnianych przez aktywowane limfocyty. Jak wykazano w kilku eksperymentach, TNF-alfa może indukować apoptozę hepatocytów i powodować uszkodzenie wątroby [6]. Dodatkowym dowodem na udział odpowiedzi immunologicznej w patogenezie przewlekłej infekcji HCV jest związek z określonymi antygenami zgodności tkankowej. Zaobserwowano większą częstość występowania antygeny HLA-DR5 u chorych HCV-dodatnich z minimalnymi zmianami zapalnymi w wątrobie niż u chorych ze zmianami bardziej nasilonymi i zaawansowanymi [2,8]. W populacji immunokompetentnych pacjentów przewlekle zakażonych HCV stwierdzono, że występowanie antygeny HLA-DRB1*11 może mieć korzystny wpływ na kliniczny przebieg infekcji, klirens wirusa HCV oraz stopień aktywności zapalno-martwiczej i ewolucję włóknienia w wątrobie [10].

Powyższe rozważania nie wyszły jednak poza sferę badań naukowych. Zastosowanie w praktyce klinicznej wiedzy na temat podłoża genetycznego odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusowe czy też prognozowania korzystnej reakcji na leczenie jest znikome i nie stanowi podstawy do podejmowania decyzji terapeutycznych czy analizy niepowodzeń. W tym celu ciągle wykorzystuje się podstawowe dane kliniczno-demograficzne o pacjencie, takie jak wiek, płeć, masa ciała, obraz histologiczny zmian w wątrobie, aktywność biochemiczna procesu zapalnego, stosowanie używek, stosowanie się do zaleceń lekarskich i inne, oraz dane wirusologiczne, takie jak genotyp i liczba kopii wirusa w ml surowicy.

Analizując przyczyny niepowodzeń terapeutycznych w populacji ogólnej (ciągle ponad 50% pacjentów nie uzyskiwało satysfakcjonujących rezultatów) zauważono, że końcowy sukces zależy od dobowej dawki rybawiryny w przeliczeniu na masę ciała i sumarycznych dawek obu leków, przyjętych w czasie trwania kuracji. Ustalono, że osoby ważące powy-

żej 75 kg powinny zażywać co najmniej 1000 mg RBV na dobę, a u pacjentów szczupłych dobową dawkę leku w zasadzie nie powinna schodzić poniżej 800 mg. Ponieważ objawem ubocznym stosowania RBV jest hemoliza pozaśledzionowa krwinek czerwonych i w konsekwencji niedokrwistość hemolityczna, utrzymanie docelowej dawki leku okazało się trudne. Redukcja dziennej dawki poniżej 600 mg i należytą sumaryczną ilość przyjętego leku <80% stawia efektywność rybawiryny pod znakiem zapytania. Podobnie zbyt częste pomijanie iniekcji interferonu albo redukcja dawki z uwagi na neutropenię i małopłytkowość wyraźnie wpływa na pogorszenie wyników leczenia. Powyższe obserwacje stały się podstawą tzw. reguły 80:80:80, co oznacza, że chory dla osiągnięcia SVR powinien przyjąć co najmniej 80% należytą sumaryczną dawkę obu leków przez czas nie krótszy niż 80% należącego czasu trwania kuracji. W opiece nad pacjentem leczonym przeciwvirusowo zaczęto coraz większy nacisk kłaść na tak zwane „przyleganie do terapii” (*compliance*), czyli stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich, w tym do przyjmowania przepisanych dawek leków. Dla poprawy adherencji zaczęto stosować czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF) oraz erytropoetynę, leki analgetyczne i niesterydowe leki przeciwzapalne w zwalczaniu objawów grypopodobnych, leki przeciwalergiczne u chorych ze skórną reakcją nadwrażliwości, hormony tarczycy w przypadku objawów niedoczynności, środki przeciwdepresyjne, zwłaszcza inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny oraz, co odgrywa niebagatelną rolę, terapię psychologiczną poprzez konsultowanie osób leczonych z psychologami klinicznymi i organizowanie grup wsparcia. Te wielokierunkowe działania mają na celu utrzymanie pacjentów w terapii za wszelką cenę. Bardzo pomocne w tym względzie okazały się wyniki badań klinicznych, wskazujące, że pacjenci, którzy osiągnęli EVR, w większości przypadków (>65%) kończą leczenie z sukcesem. W rocznych schematach terapeutycznych z wykorzystaniem rIFN- α wczesną odpowiedź na leczenie badano początkowo po sześciu miesiącach kuracji, a po doświadczeniach z pegylowaną postacią interferonu okres ten skrócono do 3 miesięcy. Wiadomość, że leczenie przynosi oczekiwane efekty, okazała się najlepszą zachętą do kontynuowania terapii i wyraźnie motywowała do akceptowania jej niedogodności oraz skutków ubocznych. Zwykle moment kontrolnego oznaczenia wirerii zbiega się ze stabilizacją kliniczną pacjenta leczonego IFN i RBV, poczyniono bowiem spostrzeżenie, że objawy uboczne są najbardziej nasilone w pierwszych kilku (nastu) tygodniach terapii.

Kolejnym ważnym odkryciem było wykazanie bardzo dużej skuteczności leczenia w zależności od genotypu HCV. Genotyp wirusa okazał się najsilniejszym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi. Osoby zakażone genotypem 2/3 HCV mają ponad 80% szans na eradykację zakażenia. Poza tym leczenie może być skrócone do pół roku, co sprawia, że pacjenci są w tym przypadku szczególnie zmotywowani i przestrzegają zaleconych dawek oraz czasu trwania kuracji.

Dalszą poprawę skuteczności terapeutycznej w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV przyniosło zastosowanie pegylowanej formy interferonu (PEG-IFN). Pegylacja cząsteczki IFN spowodowała wydłużenie okresu półtrwania leku i umożliwiła podawanie iniekcji raz w tygodniu. Podobnie jak w przypadku rIFN- α , monoterapia PEG-IFN nie jest tak efektywna jak leczenie skojarzone z rybawiryną (w badaniach klinicznych nie miała przewagi nad rocznym leczeniem skojarzonym rIFN- α z RBV), dlatego aktualnie standardem terapeutycznym jest stoso-

wanie PEG-IFN w połączeniu z RBV przez okres roku w zakażeniu genotypem nie-2/3, lub przez 24 miesiące u chorych zakażonych genotypem 2/3 HCV. Wykazano, że w tym schemacie leczniczym SVR osiąga od 54 do 56% leczonych ogółem, a odsetek ten wzrasta do ok. 80 w przypadku zakażenia genotypem 2/3. Różnice w trwałej odpowiedzi na leczenie dotyczą ponadto wielkości ładunku wirusa przed terapią – wartością skategoryzowaną jest w tym przypadku 2×10^6 kopii/mL. Chorzy zakażeni genotypem 1, z niższym poziomem wirerii i zdolni do utrzymania wyjściowej dawki PEG-IFN i RBV przez cały okres kuracji osiągnęli SVR na poziomie 61% [5].

Zastosowanie PEG-IFN, niewątpliwie dogodniejsze dla chorych z uwagi na rzadsze iniekcje, okazało się jednak obciążone większym odsetkiem objawów ubocznych, głównie związanych z toksycznością hematologiczną i reakcjami alergicznymi przy nieco niższej częstotliwości występowania depresji i objawów grypopodobnych. Z uwagi na głębszą neutropenię i małopłytkowość utrzymanie chorych w terapii poprzez stosowanie czynników wzrostu nabrało większego znaczenia, zwłaszcza z niecierpliwością wyczekiwane jest wprowadzenie do komercyjnego stosowania stymulatorów płytkowych, na razie dostępnych w ramach prób klinicznych. Trzeba jednak podkreślić, że w praktyce klinicznej nie ma rekomendacji w zakresie rutynowego stosowania czynników wzrostu jako sposobu na utrzymanie wyjściowych dawek interferonu i rybawiryny.

Podsumowując, największe szanse na eradykację zakażenia HCV daje stosowanie pegylowanego interferonu z rybawiryną przez okres 24 lub 48 tygodni w zależności od genotypu wirusa oraz przy dobowej dawce rybawiryny 1000mg u osób <75 kg wagi i 1200 mg dla osób >75 kg. Prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR można oszacować na podstawie charakterystyki chorych, przystępujących do leczenia, a także na podstawie oceny wirerii w 12. tygodniu leczenia dla genotypu nie-2/3. Wspomniana charakterystyka przedterapeutyczna obejmuje wiek, płeć, nasilenie włóknienia w wątrobie, wynik poprzedniej terapii (jeżeli była stosowana), współistnienie innych patologii wątroby lub innych zakażeń, stosowanie używek, wielkość wirerii, współistnienie zaburzeń metabo-

licznych i wiele innych. Tak więc idealnym kandydatem do leczenia jest skądinąd zdrowa, wcześniej nie leczona, młoda (<40 r.ż.), szczupła i niepijąca kobieta bez włóknienia wątrobowego w badaniu histologicznym i z wiracją <2 mln kopii/mL. Jak wiadomo, praktyka jest daleka od tego ideału, a nawet nie przystaje do rekomendacji ustalonych na podstawie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Osoby włączone do eksperymentu medycznego są zazwyczaj starannie wyselekcjonowane spośród chorych, obciążonych czynnikami potencjalnie wpływającymi na końcowy wynik próby. To powoduje, że na co dzień wyniki leczenia pzw typu C są dużo gorsze od przedstawionych, a dla określonych grup pacjentów nadal nie ma wyraźnych rekomendacji terapeutycznych. Dotyczy to dzieci, pacjentów z depresją w wywiadzie, osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych, zakażonych genotypami 4, 5 i 6 HCV, chorych z niestabilną cukrzycą, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, współzakażonych HBV i wielu innych.

Wśród naszych pacjentów dominują chorzy już wcześniej leczeni, którzy albo w ogóle nie odpowiedzieli na rIFN, rIFN z RBV lub PEG-IFN, albo mieli nawrót po zakończeniu terapii, pacjenci płci męskiej z zaawansowanym włóknieniem, nierzadko marskością wątroby, ludzie otyli, nadużywający alkoholu i obciążeni dodatkowymi schorzeniami. Populację szczególną stanowią chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby, biorcy przeszczepu wątroby, pacjenci ze sztywną niewydolnością nerek poddani terapii nerkozastępczej w tym biorcy przeszczepu nerki. Dlatego u chorych leczonych poza badaniami klinicznymi uzyskanie SVR tylko sporadycznie przekracza 40%. Wybór odpowiednich kandydatów do leczenia jest więc sprawą kluczową i indywidualną. Wspomniano, że więcej-niż-wrotne włóknienie w wątrobie jest najważniejszym kryterium przy ustalaniu wskazań do leczenia, jednak patrząc z odległej perspektywy i analizując czynniki dobrej prognozy, warto zastanowić się czy leczenie zakażenia na wczesnym etapie choroby u osób bez przeciwwskazań do stosowania IFN i RBV, nie jest podejściem właściwszym i gwarantującym to, co jest celem głównym terapii, czyli eradykację zakażenia. Zachętą do takiego podejścia mogą być wyniki leczenia ostrego wzw C, które dają prawie 100% szansę na SVR.

Piśmiennictwo:

1. Feray C, Gigou M, Samuel D i wsp: The course of hepatitis C infection after liver transplantation. *Hepatology*, 1994; 20: 1137
2. Seff LB: Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 5(Suppl.): S35
3. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2001 roku. Warszawa, 2002
4. Yao FY, Terrault N: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Curr-Treat-Options-Oncol*, 2001; 2: 473
5. Strader D, Wright T, Thomas DL, Seeff LB: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2004; 39: 1147
6. Koziel MJ: Cytokines in viral hepatitis. *Semin Liver Dis*, 1999; 19: 157
7. Zerky A, Bishop GA, Bowen DG i wsp: Intrahepatic cytokine profiles associated with posttransplantation hepatitis C-related liver injury. *Liver Transpl*, 2002; 8: 292
8. Goldman L, Benett JC: Diseases of the liver, gallbladder, and bile ducts. *Cecil Textbook of Medicine*, WB Saunders Company, 2000; 767
9. Rosen HR, Hinrichs DJ, Gretch DG i wsp: Association of multispecific CD4+ response to hepatitis C and severity of recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*, 1999; 117: 926
10. Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB i wsp: Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*, 2000; 31: 1345

