



Przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Hugo R. Rosen, MD

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, and Eastern Colorado Veterans Affairs Medical Center, Denver, USA

Chronic Hepatitis C Infection

N Engl J Med 2011;364:2429-38

Tłum. Sławomir Kaczorowski

W artykule, rozpoczynającym się opisem przypadku, zwrócono uwagę na często występujący problem kliniczny. Przedstawiono różnorodne strategie postępowania oparte na dowodach, a następnie dokonano przeglądu obowiązujących wytycznych, jeśli takowe istnieją. Artykuł kończą zalecenia autora dotyczące praktyki klinicznej.

Podczas rutynowych badań wykonywanych na potrzeby ubezpieczenia na życie u 45-letniego mężczyzny stwierdzono aktywność aminotransferazy asparaginianowej 80 U/ml (wartości prawidłowe 9-40) i aminotransferazy alaninowej 110 U/ml (wartości prawidłowe 7-52). Z wywiadu wynikało, że w przeszłości przyjmował narkotyki drogą dożylną. Stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV – *hepatitis C virus*) i przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV – *hepatitis B virus*), brak przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV – *hepatitis A virus*) i ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV – *human immunodeficiency virus*). Badanie wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) wykazało obecność genotypu 1b, wiremia wynosiła 2 460 000 j.m./ml. Morfologia krwi była prawidłowa, liczba płytek krwi wynosiła $220 \times 10^9/l$. Badanie USG jamy brzusznej nie wykazało odchyleń. Jak należy postępować dalej z pacjentem?

Problem kliniczny

Szacuje się, że na świecie żyje około 180 mln osób zakażonych HCV. Zakażenie to jest najczęstszą przyczyną występowania przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby oraz raka wątroby i stanowi główne wskazanie do przeszczepienia wątroby w krajach wysoko rozwiniętych.¹ Istnieje co najmniej sześć głównych genotypów HCV, a różne genotypy dominują na różnych obszarach geograficznych. W Ameryce Północnej, Ameryce Południowej i Europie za większość zakażeń odpowiedzialny jest genotyp 1.² Najczęstszym czynnikiem ryzyka zakażenia HCV są wstrzyknięcia dożylna. W USA u osób w wieku 20-59 lat, które kiedykolwiek przyjmowały narkotyki tą drogą, częstość zakażeń HCV przekracza 45%.³ Do innych czynników ryzyka należą: transfuzje krwi wykonane przed 1992 r., duża liczba partnerów seksualnych w ciągu życia oraz zakażenia

jatrogenne, w tym podczas dializ.^{4,5} W dużej grupie 15-30% zakażonych osób nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka.

Odpowiedź immunologiczna gospodarza w znacznej mierze determinuje to, czy HCV ulegnie samoistnej eliminacji, czy też będzie się utrzymywać (tak dzieje się u większości pacjentów).⁶ Mimo że naturalny przebieg zakażenia HCV jest bardzo zmienny, to jednak szacuje się, że u 15-30% pacjentów z przewlekłym zapaleniem w ciągu kolejnych 30 lat rozwinie się marskość wątroby.⁷ Wiele czynników, lecz nie wielkość wirerii lub genotyp wirusa, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania zwłóknienia (ryc. 1).^{8,9} Pacjenci, u których w przebiegu zakażenia HCV występuje marskość wątroby, wymagają monitorowania w kierunku powikłań, w tym raka wątrobowokomórkowego (HCC – *hepatocellular carcinoma*), który co roku rozwija się u 1-3% takich chorych.¹⁰ Istnieje powszechna zgoda co do tego, że leczenie przeciwwirusowe jest wskazane u pacjentów z istotnym klinicznym zwłóknieniem wątroby (≥ 2 w skali Metavir lub ≥ 3 według kryteriów Ishaka) (ryc. 2), ponieważ ryzyko rozwoju marskości wątroby jest u nich duże.^{2,12} Wyniki badań prospektywnych wskazują, że na podstawie oceny stopnia zwłóknienia można przewidzieć przebieg kliniczny. Skumulowana sześciolatnia częstość wykonywania przeszczepów wątroby lub zgonów z powodu choroby wątroby waha się od 4% w przypadku uzyskania 2 punktów według kryteriów Ishaka do 28% w przypadku uzyskania 6 punktów.¹¹ Ze względu na długi czas, jaki musi upłynąć od zakażenia do wystąpienia powikłań, szacuje się, że w ciągu następnych 20 lat obciążenie chorobami zależnymi od zakażenia HCV wzrośnie wielokrotnie.¹³

Wirus zapalenia wątroby typu C należy do otczkowych wirusów z rodziny *Flaviviridae* (flawiwirusów); po raz pierwszy został wyizolowany w 1989 roku.¹⁴ Pojedyncza dodatnia nić RNA (składająca się w przybliżeniu z 9600 nukleotydów) koduje prekursorową poliproteinę zbudowaną z około 3000 aminokwasów (ryc. 3A). Po połączeniu z powierzchnią komórki cząstecz-



□ Rycina 1. Naturalny przebieg zakażenia HCV

Na osi czasu widać skumulowaną częstość występowania marskości wątroby po zakażeniu HCV. Wykres na podstawie Thein i wsp.⁷ Czynniki mające związek ze wzrostem częstości występowania zwłóknienia to dłuższy czas trwania zakażenia, starszy wiek w chwili zakażenia (szybsza progresja zakażenia wśród pacjentów zakażonych po 40. r.ż.), płeć męska, jednoczesne zakażenie innymi wirusami, jak HBV lub HIV, oraz codzienne spożywanie alkoholu (w szczególności >50 g/24 h).

ki HCV wnikają do jej wnętrza w procesie endocytozy zależnej do receptorów. Cytoplazmatyczne rozpoznanie swoistych motywów białek wirusa (znanych jako wzorce molekularne związane z patogenami) indukuje wytwarzanie interferonów i cytokin prozapalnych, prowadząc do włączenia kompleksu sygnałowego potrzebnego do aktywacji czynników transkrypcji (ryc. 3B).¹⁵ Późniejsza ekspresja interferonu- β , genów dla czynnika regulatorowego interferon 3 (IRF-3 – *interferon regulatory factor 3*) i prawdopodobnie interferonów λ (typ III) indukuje wrodzone programy odpowiedzi immunologicznej i kieruje dojrzewaniem odporności adaptacyjnej w celu kontroli zakażenia.^{15,16}

Skoordynowana aktywność limfocytów T CD4+ i cytotoksycznych limfocytów T CD8+ odgrywa najważniejszą rolę odpowiednio w kontekście alleli HLA klasy II i I w komórkach prezentujących antygen i ma największe znaczenie w kontrolowaniu ostrego zakażenia. Mutacje w epitopach wirusa, na które nakierowane są cytotoksyczne limfocyty T CD8+, umożliwiają wirusowi uniknięcie eliminacji przez układ immunologiczny gospodarza. Inny mechanizm związany z zaburzeniem czynności limfocytów T w przebiegu przewlekłego zapalenia polega na regulacji w mechanizmie sprzężenia zwrotnego dodatkiego receptorów hamujących na limfocytach T o osłabionej czynności (ryc. 3C).^{17,18}

Strategie i dowody kliniczne

Rozpoznanie i klasyfikacja kliniczna

Biopsja wątroby jest nadal standardową procedurą służącą ocenie rozległości zwłóknienia wątroby – pomaga w ustaleniu rokowania oraz w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Do obrazu histologicznego zakażenia HCV należy obecność nacieków

limfocytarnych mięszu wątroby, obecność grudek chłonnych w obszarze wrotnym oraz zmian reaktywnych w przewodach żółciowych. Biopsja wątroby jest jednak kosztownym i inwazyjnym badaniem, obarczonym ryzykiem wystąpienia powikłań (np. 1-5% pacjentów poddanych badaniu wymaga hospitalizacji).¹⁹ Do innych ograniczeń biopsji należy błąd w pobraniu materiału do badania oraz odmienna interpretacja obrazu histologicznego przez oceniające go osoby.

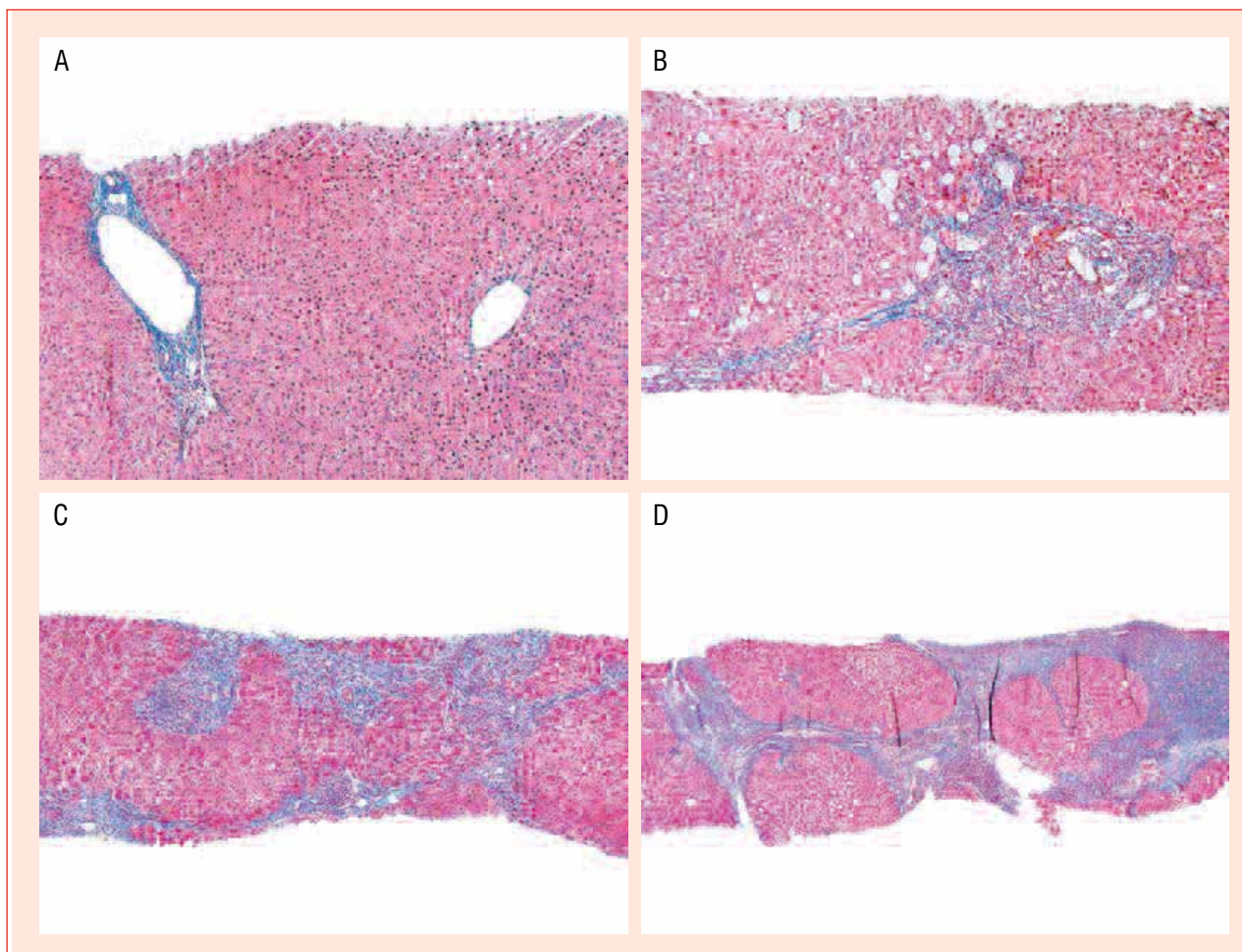
Do jakościowej oceny włóknienia wątroby stosowano wiele metod, w tym prosty wskaźnik będący ilorazem aminotransferazy asparaginianowej do płytek krwi (APRI – *aspartate aminotransferase: platelet ratio index*) oraz dostępne komercyjnie testy opierające się na większości lub niektórych biomarkerów, takich jak: α 2-makroglobulina, α 2-globulina, γ -globulina, apolipoproteina A-I, γ -glutamylotransferaza, bilirubina całkowita i kwas hialuronowy.¹⁹⁻²¹ (Więcej informacji na temat APRI znajduje się w tabeli 1, w dodatku dostępnym wraz z całym artykułem na stronie internetowej NEJM.org.) Czułość i swoistość testów w wykrywaniu znamiennego klinicznie zwłóknienia waha się odpowiednio od 41 do 94% i od 44 do 95%.^{21,22} Testy te zwykle lepiej wykrywają zaawansowane zwłóknienie i marskość niż postać łagodną czy umiarkowaną. Wydaje się, że jednoczesne zastosowanie testów (np. APRI i FibroSURE lub HepaScore) zwiększa dokładność rozpoznania i może wyeliminować konieczność wykonania biopsji wątroby u ponad połowy pacjentów.^{12,22,23} Optymalne wartości progowe w ustalaniu dokładności rozpoznania zwłóknienia mogą się różnić w populacji i częściowo zależeć od częstości występowania zaawansowanych postaci zwłóknienia.²³

Leczenie

Leczenie przeciwwirusowe oparte na interferonie

Dokonano znacznego postępu w leczeniu zakażeń HCV. Celem leczenia jest zapobieżenie wystąpieniu powikłań i zgonów z powodu zakażeń HCV, natomiast objawowa pozawątrobową postać zakażenia HCV (np. krieglobulinemia) stanowi wskazanie do leczenia bez względu na stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby.² W ciągu ostatniej dekady, na podstawie istotnych danych pochodzących z badań klinicznych z randomizacją, leczenie pegylowanym interferonem (pegIFN) w skojarzeniu z rybawiryną stało się standardową terapią w zakażeniach wszystkimi genotypami HCV.²⁴⁻²⁶

W bezpośrednim badaniu porównawczym (*head-to-head*) wykazano, że dwa opatentowane peginterferony są tak samo skuteczne i mają podobne profile bezpieczeństwa.²⁷ W grupie pacjentów zakażonych genotypem 1, która była leczona pegIFN i rybawiryną w standardowych dawkach zależnych od masy ciała (1000 lub 1200 mg/24 h) przez 48 tygodni, u 40-50% uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR – *sustained virologic response*) zdefiniowaną jako niewykrywalność HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Krótsze leczenie i mniejsza dawka rybawiryny wiążą się z niższym odsetkiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (i wyższym odsetkiem nawrotów)



□ Rycina 2. Histologiczne cechy zakażenia HCV według różnych skal

Tablica A. Barwienie trzema barwnikami (*Masson's trichrome stain*) (po lewej). Widać układ wrotny (po prawej), żyłę centralną, bez istotnego włóknienia. Obraz odpowiada stopniowi 0 w skali Batts'a i Ludwiga, stopniowi 0 w skali Metavir i stopniowi 0 w kryteriach Ishaka.

Tablica B. Barwienie trzema barwnikami (*Masson's trichrome stain*). Widać włóknienie w układzie wrotnym oraz włóknienie wokół układu wrotnego. Obraz odpowiada stopniowi 2 w skali Batts'a i Ludwiga, stopniowi 2 w skali Metavir i stopniowi 3 w kryteriach Ishaka.

Tablica C. Barwienie trzema barwnikami (*Masson's trichrome stain*). Widać włóknienie z tworzeniem się mostków w przegrodach z zaburzeniem architektury i brakiem guzków regeneracyjnych. Obraz odpowiada stopniowi 3 w skali Batts'a i Ludwiga, stopniowi 3 w skali Metavir i stopniowi 4 w kryteriach Ishaka.

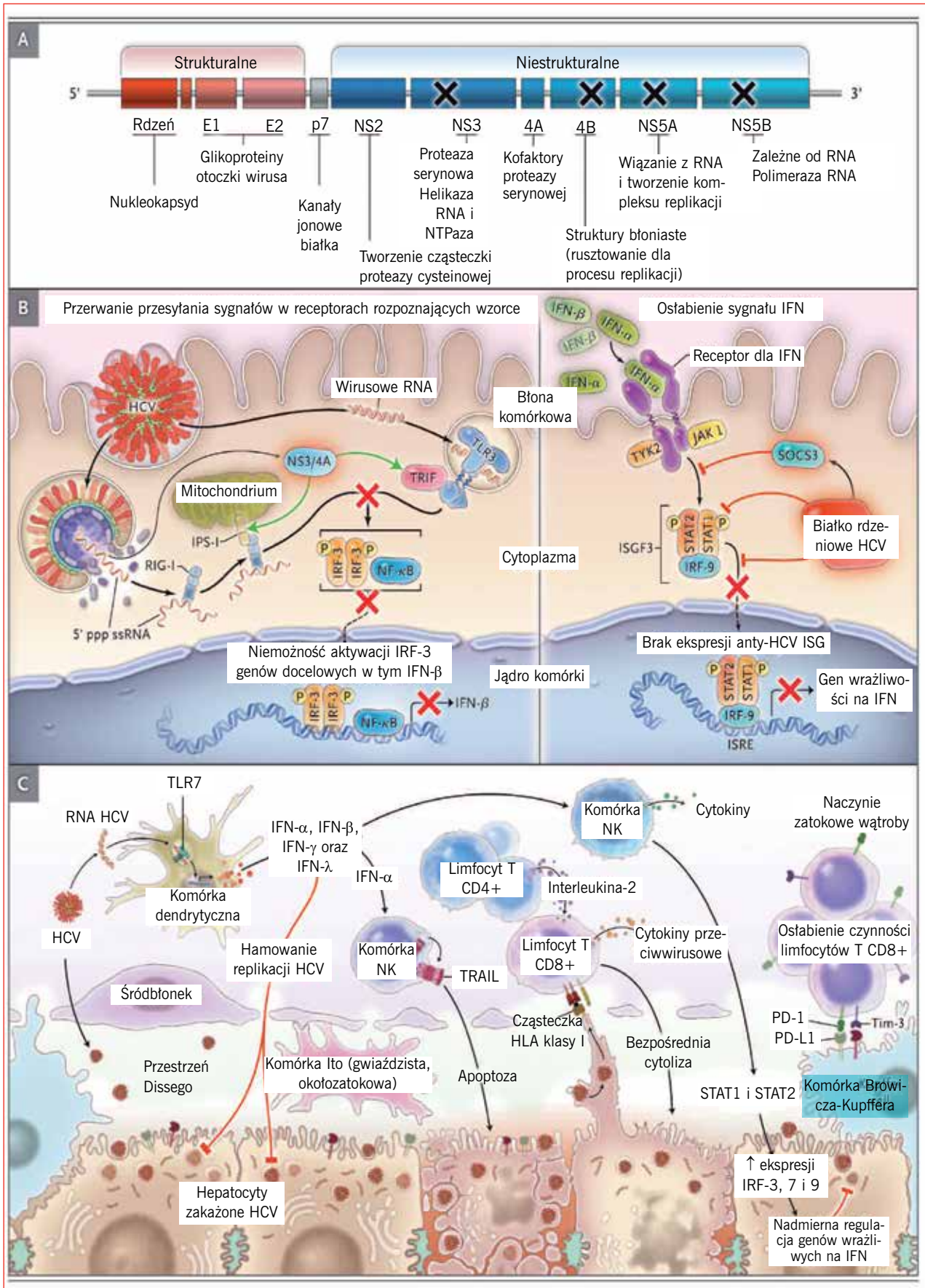
Tablica D. Barwienie trzema barwnikami (*Masson's trichrome stain*). Widać znaczne włóknienie z tworzeniem się mostków i wieloma guzkami regeneracyjnymi. Obraz odpowiada stopniowi 4 w skali Batts'a i Ludwiga, stopniowi 4 w skali Metavir i stopniowi 6 w kryteriach Ishaka.

Fotografie dzięki uprzejmości dr. Maxwella Smitha, Zakład Patologii Uniwersytetu Kolorado, Denver. W skali Metavir (0-4) stopień 1 odpowiada niewielkiemu włóknieniu, stopień 2 bliznowaceniu, które wykracza poza obszar obejmujący naczynia krwionośne, stopień 3 włóknieniu z tworzeniem mostków, stopień 4 marskości. W skali Batts'a i Ludwiga (0-4) stopień 1 odpowiada włóknieniu w okolicy wrotnej, stopień 2 włóknieniu w okolicy okołowrotnej i wczesnemu okresowi tworzenia mostków bez zaburzenia cytoarchitektury, stopień 3 włóknieniu z zaburzeniem cytoarchitektury, stopień 4 marskości. W kryteriach Ishaka (0-6) stopień 2 oznacza włóknienie obejmujące większość obszarów wrotnych, stopień 3 włóknienie obejmujące większość obszarów wrotnych z okazjonalnym występowaniem mostków między okolicami wrotnymi, stopień 4 włóknienie obejmujące większość obszarów wrotnych z zaznaczonym tworzeniem mostków (zarówno wrotno-wrotnych, jak i wrotno-centralnych – żyły centralnej), stopień 5 obejmuje marskość większości obszarów wrotnych z zaznaczonym tworzeniem się guzków, stopień 6 zdecydowaną marskość.¹¹

w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1.²⁴⁻²⁶ Natomiast wśród pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3, którzy w USA stanowią w przybliżeniu 1/4 zakażonych HCV, po leczeniu pegIFN z rybawiryną w zmniejszonej dawce (800 mg dziennie) po 24 tygodniach uzyskiwano trwałą odpowiedź wirusologiczną

u 70-80% osób.²⁵ Uzyskanie SVR u większości pacjentów wiąże się z wyleczeniem.

W tabeli 1 przedstawiono swoiste dla wirusa i swoiste dla pacjenta czynniki, które mają wpływ na prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.^{2,24-26,28-30} Bez względu



□ Rycina 3. Wirusologia zapalenia wątroby typu C. Wrodzona wewnątrzkomórkowa odpowiedź immunologiczna i sposoby jej unikania. Immunologiczna odpowiedź limfocytarna w wątrobie na zakażenie.

Na tablicy A przedstawiono strukturę genomu wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). Rozszczepianie poliproteiny przez proteazy wirusa i gospodarza dostarcza białek strukturalnych wirusa (rdzeniowe i otoczki E1 i E2) oraz białek niestrukturalnych (NS2 do NS5B), które przypuszczalnie mają wiele różnorodnych działań i funkcji. Miejsca działania poddawanych obecnie badaniom leków przeciwko HCV zaznaczono literą X.

Na tablicy B przedstawiono mechanizmy, które stworzył HCV, aby uniknąć odpowiedzi immunologicznej gospodarza w obrębie hepatocytów. Białka znane jako receptory rozpoznające wzorce (PRR) zwykle rozpoznają (budowę) wirusa, lecz HCV może rozszczepiać białka adaptorowe i zaburzać przesyłanie sygnału przez PPR. Ponadto białko rdzeniowe HCV może hamować kinazę Janusową (JAK) odpowiedzialną za przekazywanie sygnału i aktywację transkrypcji (STAT) oraz przekazywanie sygnału przez interferon (IFN). Hamowanie lub blokowanie szlaku zaznaczono literą X.

Na tablicy C pokazano immunologiczną odpowiedź wielokomórkową na zakażenie HCV, w tym komórki odpowiedzialne za odpowiedź wrodzoną (komórki dendrytyczne, komórki NK, i komórki Browicza-Kupffera) oraz odporność adaptacyjną (limfocyty T CD4+ i CD8+). Wspólne działanie tych komórek w dużej części odpowiedzialne jest za przebieg zakażenia. Techniczny opis tych mechanizmów przedstawiono w dodatku dostępnym wraz z całym artykułem na stronie internetowej NEJM.org. IPS-1 (*interferon-β promoter stimulator 1*) – białko aktywujące promotor interferonu-β 1; IRF (*interferon regulatory factor*) – czynnik regulatorowy IFN; ISG (*interferon-stimulated gene*) – geny odpowiedzi na interferony; ISGF3 (*interferon-stimulated gene factor 3*) – czynnik transkrypcyjny genów indukowanych przez interferon 3; ISRE (*interferon-stimulated response element*) – element odpowiedzi stymulowanej przez interferon; JAK1 (*Janus kinase 1*) – kinaza Janusowa 1; NF-κB (*nuclear factor κB*) – czynnik jądrowy κB; NS3/4A (*nonstructural 3/4A serine protease*) – niestrukturalna 3/4A proteaza serynowa; NTPase (*nucleotide triphosphatase*) – NTPaza (trifosfataza nukleozydowa); PD-1 (*programmed death 1*) – cząsteczka białka programowanej śmierci – PD-1; PD-L1 (*programmed death ligand 1*) – ligand dla PD-1; 5' ppp ssRNA (*cytoplasmic single-stranded RNA containing a 5' triphosphate*) – cytoplazmatyczny jednoniciowy RNA zawierający 5' trifosforan; RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1 protein*) – receptor RIG-I; SOCS3 (*suppressor of cytokine signaling 3*) – supresor sygnalizacji cytokin 3; STAT2 (*signal transducer and activator of transcription 2*) – białko przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 2; Tim-3 (*mucin domain-containing molecule 3*) – białko Tim-3; TLR3 (*toll-like receptor 3*) – receptor Toll-podobny 3; TLR7 (*toll-like receptor 7*) – receptor Toll-podobny 7; TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) – ligand powodujący apoptozę, związany z TNF; TRIF (*toll-like receptor-adaptor molecule*) – białko adaptorowe zawierające domenę TIR indukujące IFN-β i TYK2 (*tyrosine kinase 2*) – kinaza tyrozynowa 2.

na genotyp wirusa wywołującego zakażenie prawdopodobieństwo uzyskania SVR jest niskie w grupie pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia wiremia (HCV RNA) była wysoka (definiowane w niektórych badaniach jako stężenie HCV RNA >600 000 IU/ml, a w innych jako >800 000 IU/ml), natomiast wyższe w grupie pacjentów przestrzegających zasad przyjmowania leków przeciwwirusowych (otrzymujących 80% całkowitej dawki interferonu i rybawiryny przez 80% czasu przeznaczanego na leczenie). Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych może być kłopotliwe, ponieważ terapii towarzyszy wiele działań niepożądanych, takich jak gorączka, objawy grypopodobne, ból głowy, cytopenie, zmęczenie, brak łaknienia, depresja i lęk.³¹

Kinetyka zakażenia wirusem podczas kuracji ma dużą wartość predykcyjną wskazującą na prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie i jest stosowana do wyznaczania czasu jego trwania.² Wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR – *early virologic response*) definiuje się jako spadek HCV RNA o co najmniej 2 log₁₀ j.m./ml lub nieobecność HCV RNA w 12. tygodniu leczenia.² Brak EVR u pacjenta ma bardzo dużą ujemną wartość predykcyjną wskazującą na utrzymanie się zakażenia wirusowego. Wśród pacjentów ze wcześniej nieleczonym zakażeniem wywołanym genotypem 1 HCV u ponad 97% osób, u których nie uzyskano wczesnej odpowiedzi wirusologicznej, nie udaje się osiągnąć trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Wykazano, że szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR – *rapid virologic response*), definiowana jako niewykrywalne stężenia HCV RNA (<50 j.m./ml) w 4. tygodniu leczenia, jest czynnikiem predykcyjnym uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, jak również identyfikuje grupę pacjentów, u których można

skrócić czas trwania terapii, nie obawiając się negatywnego wpływu na odpowiedź wirusologiczną. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie siedmiu badań klinicznych z randomizacją wykazano, że u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, u których wyjściowa wiremia HCV RNA jest niska (<400 000 j.m./ml) i u których wystąpiła szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), można zakończyć leczenie po 24 tygodniach i nie ma potrzeby kontynuowania terapii do upływu standardowych 48 tygodni.³² Skrócenie czasu leczenia jest także korzystne z innych powodów: zmniejsza koszty i działania niepożądane.^{2,32}

Dodatkowym ważnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe jest rasa. U czarnoskórych pacjentów trwała odpowiedź wirusologiczna występuje znacznie rzadziej niż u osób rasy białej (odpowiednio 28 i 52%).³³ Mimo że powody tego stanu nie są w pełni wyjaśnione, najnowsze dane pochodzące z badań asocjacyjnych całego genomu wskazują, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP – *single-nucleotide polymorphism*) na chromosomie 19 w miejscu genu kodującego interleukinę 28B lub w jego pobliżu (*IL28B*, kodujący interferon λ-3) ma bardzo dużą wartość predykcyjną dla skutecznego leczenia przeciwwirusowego.³⁴ W analizie, w której uwzględniano inne czynniki predykcyjne, prawdopodobieństwo wyleczenia było ponad dwukrotnie wyższe w przypadku występowania homozygotyczności allelu C w rs12979860 SNP w porównaniu z genotypem TT (78% w przypadku genotypu CC, 38% w przypadku genotypu TC i 26% w przypadku genotypu TT). Allel C występuje znacznie częściej u rasy białej (kaukaskiej) i Azjatów niż w populacji ciemnoskórej. Ponadto w badaniu Viral Resistance to Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C study (VIRA-

Tabela 1. Czynniki prognostyczne dobrej odpowiedzi na leczenie pegIFN z rybawiryną**Ogólne cechy charakterystyczne**

Genotyp HCV inny niż 1
Niska wyjściowa wiremia
Rasa biała
Genotyp interleukiny 28B*
Brak włóknienia
Masa ciała <85 kg
Wiek <40 r.ż.
Płeć żeńska
Współczynnik ALT $\geq 3^{\#}$
Swoista odpowiedź na zakażenie HCV

Przed leczeniem

Brak zarówno oporności na insulinę, jak i stłuszczenia
Stosowanie statyn

W czasie leczenia

Odpowiedź w czasie leczenia (RVR lub ERV) \pm
Przestrzeżenie dawkowania
Standardowa dawka rybawiryny

* Występowanie alleli C (a nie T) jest korzystne w przypadku polimorfizmu jednego nukleotydu (*single-nucleotide polymorphism*) (SNP) rs129789860; korzystne występowanie alleli T (a nie G) w przypadku polimorfizmu jednego nukleotydu (SNP – *single-nucleotide polymorphism*) rs8099917.

$\#$ Iloraz wartości aminotransferazy alaninowej oznaczonej w surowicy i górnej prawidłowej wartości referencyjnej.

\pm Szybka odpowiedź wirusologiczną (RVR – *rapid virologic response*) definiuje się jako niewykrywalne stężenia HCV RNA (<50 j.m./ml) w 4. tygodniu leczenia. Wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR – *early virologic response*) definiuje się jako zmniejszenie stężenia HCV RNA o co najmniej 2 \log_{10} j.m./ml lub całkowity brak HCV RNA w surowicy w 12. tygodniu leczenia.

HEP-C; ClinicalTrials.gov number NCT00038974), którym objęto pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, oceniona przed leczeniem swoista odpowiedź limfocytów T CD4+ była istotnie gorsza u pacjentów czarnoskórych niż u pacjentów rasy białej i korelowała z mniejszą częstością uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.³⁵ W tym badaniu wykazano również, że stopień ekspresji receptora dla programowanej śmierci 1 (PD-1 – *programmed death 1*), który w przypadku jego dużych stężeń odzwierciedla znaczne upośledzenie czynności swoistych wobec HCV limfocytów T CD8+, był odwrotnie proporcjonalny do prawdopodobieństwa uzyskania SVR.³⁶

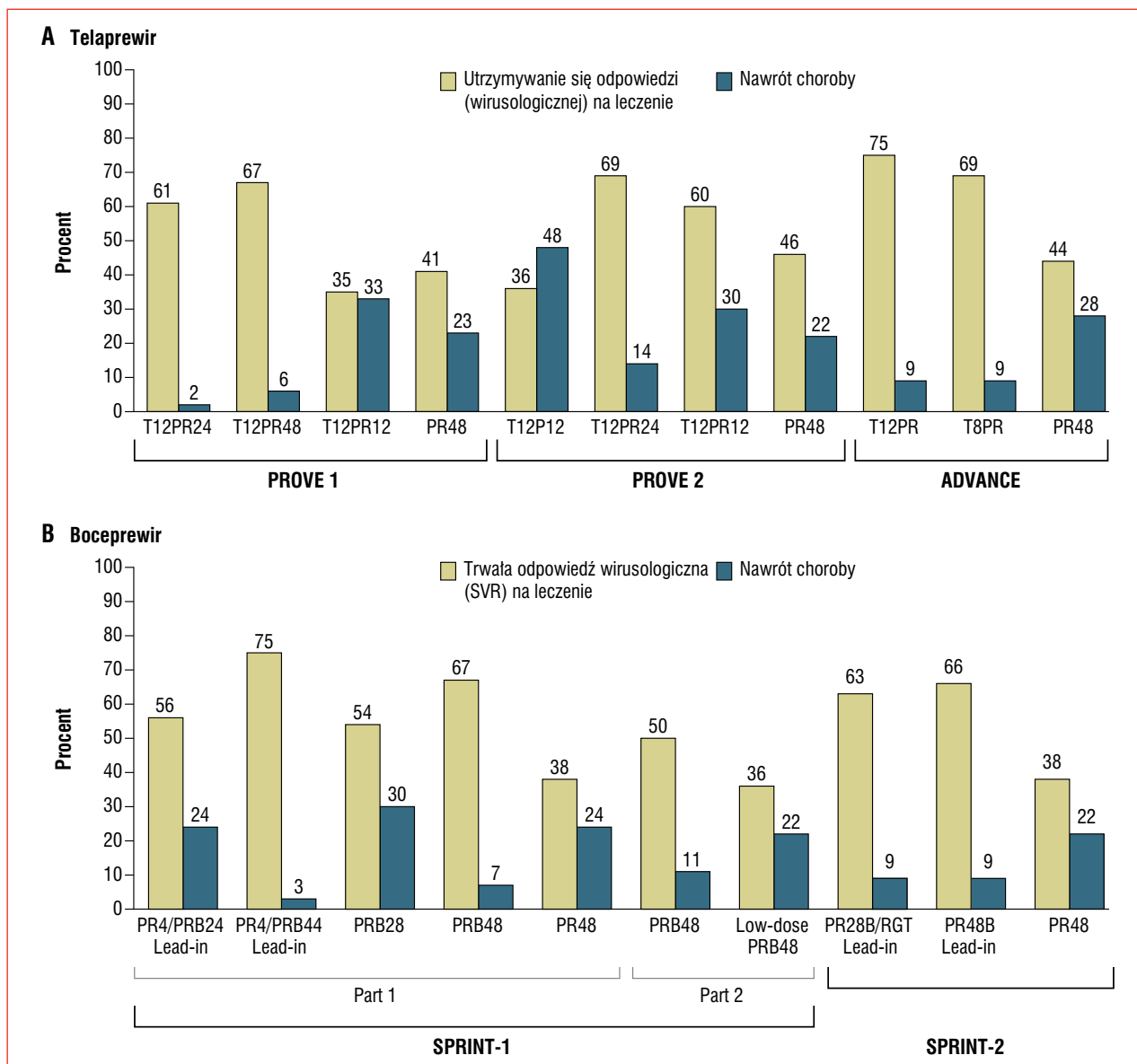
Leki działające bezpośrednio na wirusa (DAA)

Poznanie molekularnej charakterystyki HCV (ryc. 3A) oraz jego cyklu życiowego doprowadziło do stworzenia substancji działających bezpośrednio na wirusa (DAA – *directly acting antivirals*) w celu poprawy skuteczności terapii i zmniejszenia liczby działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem na podstawie schematów zawierających interferon.³⁷ Potencjalnymi celami tych leków są wszystkie enzymy ważne dla replikacji HCV. Najbardziej zaawansowane są prace nad inhibitorami proteazy serynowej NS3. Oprócz hamowania replikacji wirusa inhibitory

proteazy blokują zdolność proteazy serynowej NS3/4A do rozszczepiania poliproteiny HCV i białka aktywującego promotor interferonu- β 1, dzięki czemu przywracają wrodzoną zdolność do przekazywania sygnałów w obrębie hepatocytów (ryc. 3B).¹⁵ Ostatnio amerykańska FDA (Food and Drug Administration) dopuściła do stosowania dwa inhibitory proteazy: telaprewir i boceprewir.

W badaniach PROVE1 (Protease Inhibition for Viral Evaluation 1, NCT00336479)³⁸ i PROVE2 (NCT00372385)³⁹, którymi objęto wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, częstość SVR wynosiła odpowiednio 61 i 69% w grupie otrzymującej przez 12 tygodni telaprewir – stosowany doustny inhibitor proteazy serynowej NS3/4A³⁸ w skojarzeniu z pegIFN wraz z rybawiryną. Leczenie nimi kontynuowano przez kolejne 12 tygodni (całkowity czas leczenia przeciwwirusowego wynosił 24 tygodnie; schemat T12PR24 na rycinie 4). W porównaniu ze standardową terapią pegIFN z rybawiryną dołączenie telaprewiru skraca średni czas potrzebny do uzyskania niewykrywalnych stężeń HCV RNA (<30 dni v. 113 dni).³⁹ Do najważniejszych działań niepożądanych telaprewiru należą: wysypka, świąd, niedokrwistość i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zaobserwowano, że nawroty zakażenia (wykrywalne stężenia HCV RNA w ciągu 24 tygodni od zakończenia skutecznego leczenia) stwierdzono u 48% pacjentów, którzy nie otrzymywali rybawiryny (schemat T12P12 na rycinie 4). Obserwacje te podkreślają ważną rolę tego związku w zapobieganiu nawrotom i rozwojowi oporności na telaprewir.^{39,43}

W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją ADVANCE (A New Direction in HCV Care: A Study of Treatment-Naive Hepatitis C Patients with Telaprevir, NCT00627926) opisanym w niniejszym wydaniu czasopisma (NEJM 2011;364;25) na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie określano czas dodatkowe leczenia pegIFN z rybawiryną.⁴⁰ Telaprewir i pegIFN z rybawiryną podawano przez pierwszych 12 tygodni lub stosowano ten schemat przez 8 tygodni, a następnie podawano placebo przez 4 tygodnie. Poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną (eRVR – *extended RVR*) definiowano jako niewykrywalne stężenia HCV RNA (<25 j.m./ml) w 4. i 12. tygodniu leczenia.³⁷ Pacjenci, u których nie stwierdzono eRVR, otrzymywali dodatkowo leczenie trwające 36 tygodni, składające się z pegIFN z rybawiryną. W sumie więc leczenie trwało 48 tygodni. U ponad połowy pacjentów leczonych telaprewirem wystąpiła eRVR. W ponad 80% przypadków leczenie tych pacjentów trwające 24 tygodnie wiązało się z trwałą odpowiedzią wirusologiczną. Podobnie jak w innych badaniach oceniających telaprewir niepowodzenie wirusologiczne częściej obserwowano w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1a niż genotypem 1b. W badaniu REALIZE (Retreatment of Patients with Telaprevir-based Regimen to Optimize Outcomes, NCT00703118), również opisanym w tym wydaniu czasopisma (NEJM 2011;364;25), wykazano, że dołączenie telaprewiru do pegIFN z rybawiryną istotnie zwiększało częstość występowania SVR u pacjentów,



Rycina 4. Rodzaj badań i wyniki pięciu opublikowanych badań klinicznych oceniających jednocześnie stosowanie inhibitorów proteazy i pegIFN wraz z rybawiryną u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV

Przedstawiono następujące badania: PROVE1,³⁸ PROVE2,³⁹ ADVANCE,⁴⁰ SPRINT-1,⁴¹ i SPRINT-2.⁴² B/RGT – boceprewir wraz z leczeniem przeciwwirusowym zależnym od wiremii (response-guided therapy); PR – pegIFN z rybawiryną; PRB – pegIFN z rybawiryną + boceprewir; T – telaprewir. Liczby oznaczają liczbę tygodni leczenia; np. pacjenci w sposób randomizowany przydzieleni do schematu T12PR24 otrzymywali telaprewir przez 12 tygodni, a następnie pegIFN z rybawiryną przez kolejnych 12 tygodni.

którzy byli leczeni wcześniej, w szczególności gdy występowały u nich nawroty choroby (pacjenci z niewykrywalnymi stężeniami HCV RNA pod koniec wcześniejszej serii pegIFN z rybawiryną, lecz później z wykrywalnymi stężeniami HCV RNA).⁴⁴

W badaniach SPRINT-1 (The Serine Protease Inhibitor Therapy 1, NCT00423670)⁴¹ i SPRINT-2 (NCT00705432)⁴² wykazano skuteczność boceprewiru stosowanego jednocześnie z pegIFN α -2b i rybawiryną w grupie osób zakażonych genotypem 1, które nie były wcześniej leczone (ryc. 4). W innym niedawnym doniesieniu opublikowanym w NEJM wykazano skutecz-

ność tego sposobu leczenia w grupie wcześniej leczonych pacjentów.⁴⁵ Do tych badań włączono grupy, które były wstępnie leczone przez 4 tygodnie pegIFN z rybawiryną przed włączeniem boceprewiru w celu zmniejszenia wiremii, co teoretycznie miało zmniejszyć ryzyko wystąpienia mutacji wirusa i rozwoju oporności na leki.^{42,45,46} W badaniu SPRINT-2 zastosowano strategię leczenia przeciwwirusowego w zależności od wiremii. Pacjentom, u których w badaniu w 8. tygodniu nie stwierdzono obecności HCV RNA i stan ten utrzymywał się do 24. tygodnia, po wstępnej fazie leczenia podawano boceprewir wraz z pegIFN i ry-

bawiryną. W grupach pacjentów leczonych przez 28 lub 48 tygodni częstość występowania SVR wynosiła odpowiednio 63 i 66%, eliminację wirusa obserwowano częściej u osób rasy białej niż pacjentów czarnoskórych. U pacjentów, u których stężenia HCV RNA zmniejszały się o mniej niż $1,0 \log_{10}$ j.m./ml w początkowej fazie leczenia, niepowodzenia terapeutyczne były znacznie częstsze. Do najważniejszych działań niepożądanych boceprewiru należy niedokrwistość (u wielu pacjentów wymagająca leczenia analogami erytropoetyny) i zaburzenia smaku, które wydawały się występować częściej niż to opisywano wcześniej w przypadku telaprewiru. Rzadziej niż w przypadku badań z telaprewirem opisywano występowanie wysypki.³⁷

Model matematyczny ukazuje, że jeśli częstość odpowiedzi na terapię przeciwwirusową zwiększa się do 80%, co można prawdopodobnie osiągnąć w najbliższej przyszłości,¹³ leczenie połowy osób zakażonych HCV już po 10 latach może doprowadzić do zmniejszenia częstości występowania marskości wątroby o 15%, raka wątrobowokomórkowego o 30% i zgonów z powodu chorób wątroby o 34%.¹³

Zagadnienia wymagające wyjaśnienia

Elastografia ultrasonograficzna (FibroScan, Echosens) jest nową nieinwazyjną techniką mierzenia twardości wątroby za pomocą oceny prędkości fal wytwarzanych przez przemijające drgania (narządu).²³ Określono wartości progowe dla bardzo prawdopodobnego i znamiennego klinicznie zwłóknienia (w skali Metavir ≥ 2). Niestety, u otyłych pacjentów częste były błędy pomiarowe i dlatego technika ta nie została zaaprobowana przez FDA. Dalszych badań wymaga sprawdzenie, czy modyfikacje istniejących technik obrazowania (np. tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego) umożliwią w przyszłości czułe różnicowanie stopnia zwłóknienia wątroby.

Wprawdzie stosowanie pegIFN wraz z rybawiryną najprawdopodobniej będzie podstawowym leczeniem przeciwwirusowym w najbliższej przyszłości, jednak oczekuje się, że niedługo możliwości leczenia zakażeń HCV szybko się zwiększą. Aby określić optymalny czas leczenia oraz zwiększyć liczbę trwałych wyleczeń, a także zminimalizować możliwość rozwoju oporności, należy określić optymalne połączenia związków: nukleozydowych i nienukleozydowych inhibitorów polimerazy, inhibitorów proteaz NS4B i NS5A, modulatorów odpowiedzi immunologicznej i leków interferujących z metabolizmem lipidów niezbędnych do tworzenia się i dojrzewania cząsteczek HCV.^{46,47} Wyniki najnowszego badania pilotażowego, w którym oceniano skojarzone stosowanie związków przeciwwirusowych działających bezpośrednio na wirusa, sugerują, że istnieje możliwość leczenia zakażeń HCV preparatami doustnymi bez konieczności stosowania interferonu.⁴⁸ Należy przeprowadzić dalsze badania w podgrupach pacjentów, którzy gorzej odpowiadali na leczenie, w tym osób ciemnoskórych, pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, osób po przeszczepieniu wątroby oraz tych,

u których występuje jednocześnie zakażenie HIV, mają wyjściowo wysoką wiremię, nasilone zwłóknienie czy u których występuje oporność na insulinę.

Wytyczne

Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases)² i Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (American Gastroenterological Association)⁴⁹ opublikowały wytyczne odnoszące się do oceny i leczenia w przypadku przewlekłego zakażenia HCV. Jednak stało się to, zanim ukazały się wyniki badań z randomizacją dotyczące DAA. W nowszych wytycznych europejskich uwzględniono te wyniki.⁵⁰ Zalecenia przedstawione poniżej są na ogół zgodne z tymi wytycznymi.

Wnioski i zalecenia

Opisany na wstępie pacjent zakażony jest HCV o genotypie 1 i występuje u niego wysoka wiremia. Powinien zostać zaszczepiony przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, ponieważ u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV występuje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności wątroby. Wskazane jest również wykonanie szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u osób, u których wcześniej nie doszło do ekspozycji.² Należy określić możliwe przeciwwskazania do leczenia przeciwwirusowego (np. depresja), zaś pacjent powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia działań niepożądanych.^{31,37-39,41,42} Mimo że niektórzy klinicyści mogą rozpocząć leczenie bez wykonywania biopsji wątroby, jednak zalecam jej wykonanie, aby ocenić stopień zwłóknienia.³¹ U pacjentów ze znacznym zwłóknieniem (w skali Metavir ≥ 2) powinno się stosować terapię trzema lekami: pegIFN z rybawiryną i inhibitorem proteazy NS3/4A, telaprewirem lub bocoprewirem.

Na podstawie danych pochodzących z najnowszych badań klinicznych z randomizacją rozsądnym wstępnym leczeniem powinno być zastosowanie telaprewiru wraz z pegIFN i rybawiryną przez 12 tygodni. Jeśli wyniki oznaczeń HCV RNA od 4. do 12. tygodnia są ujemne (wskazują na eRVR), zaleca się tylko dodatkowe leczenie pegIFN wraz z rybawiryną przez kolejnych 12 tygodni. Jeśli jednak nie uzyska się eliminacji wirusa, leczenie pegIFN wraz z rybawiryną należy kontynuować przez kolejnych 36 tygodni.³⁷ Jeśli stosuje się boceprewir, zgodnie z najnowszymi wytycznymi FDA, po wstępnym, czterotygodniowym leczeniu pegIFN z rybawiryną należy zastosować pegIFN z rybawiryną i boceprewirem przez 24 tygodnie (całkowity czas leczenia 28 tygodni), jeśli między 8. a 24. tygodniem leczenia nie stwierdza się HCV RNA. W przypadku, gdy HCV RNA wykrywa się między 8. a 24. tygodniem leczenia, a wyniki w 24. tygodniu są ujemne, należy kontynuować leczenie pegIFN z rybawiryną i boceprewirem przez kolejnych 8 tygodni, a następnie przez 12 tygodni podawać pegIFN wraz z rybawiryną (do całkowitego okresu leczenia wynoszącego 48 tygodni).

W przypadku jeśli u pacjenta występuje łagodne zwłóknienie i jest on niechętnie nastawiony do leczenia, rozsądnie jest poczekać i ponownie ocenić jego stan, gdy dostępne będą nowe leki.^{46,47}

Oświadczenie

Nie stwierdzono potencjalnego konfliktu interesów dotyczącego tego artykułu. Wszelkie dokumenty dostępne są wraz z pełnym tekstem tego artykułu pod adresem NEJM.org.

Piśmiennictwo:

1. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331-8.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
3. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-14.
4. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007;196:1474-82.
5. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
6. Bowen DG, Walker CM. Mutational escape from CD8+ T cell immunity: HCV evolution, from chimpanzees to man. *J Exp Med* 2005;201:1709-14.
7. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
8. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:Suppl 2:3-8.
9. Poynard T, Bedossa P, Polon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
10. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
11. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 2010;51:585-94.
12. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of noninvasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686-93.
13. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138(2):521.e1-521.e6.
14. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
15. Horner SM, Gale M Jr. Intracellular innate immune cascades and interferon defenses that control hepatitis C virus. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:489-98.
16. Thio CL, Thomas DL. Interleukin-28b: a key piece of the hepatitis C virus recovery puzzle. *Gastroenterology* 2010;138:1240-3.
17. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009;138:30-50.
18. McMahan RH, Golden-Mason L, Nishimura MI, et al. Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. *J Clin Invest* 2010;120:4546-57. [Erratum, *J Clin Invest* 2011;121:821.]
19. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:1670-81.
20. Becker L, Salameh W, Sferuzza A, et al. Validation of hepascor, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:696-701.
21. Pinzani M. Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis: don't count your chickens before they're hatched. *Gut* 2006;55:310-2.
22. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-13.
23. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
24. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
26. Manns MP, McHutchison 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 randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
27. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
28. Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivolgel K, Weiland O. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:247-55.
29. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010;52:864-74.
30. Ferenci P. Predictors of response to therapy for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:Suppl 2:25-31.
31. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444-51.
32. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25-31.
33. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006;131:470-7.
34. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
35. Rosen HR, Weston SJ, Im K, et al. Selective decrease in hepatitis C virus-specific immunity among African Americans and outcome of antiviral therapy. *Hepatology* 2007;46:350-8.
36. Golden-Mason L, Klarquist J, Wahed AS, Rosen HR. Cutting edge: programmed death-1 expression is increased on immunocytes in chronic hepatitis C virus and predicts failure of response to antiviral therapy: race-dependent differences. *J Immunol* 2008;180:3637-41.
37. Pawlotsky JM. The results of Phase III clinical trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology* 2011;140:746-54.
38. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38. [Erratum, *N Engl J Med* 2009;361:1516.]
39. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
40. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
41. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-16.
42. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
43. Hoofnagle JH. A step forward in therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2009;360:1899-901.
44. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
45. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
46. Gelman MA, Glenn JS. Mixing the right hepatitis C inhibitor cocktail. *Trends Mol Med* 2010 November 22 (Epub ahead of print).
47. Lemon SM, McKeating JA, Pietschmann T, et al. Development of novel therapies for hepatitis C. *Antiviral Res* 2010;86:79-92.

Dziękuję Gregorowi Eversonowi, MD, i Jean-Michelowi Pawlotsky'emu, MD, PhD, za dyskusję i przejrzanie wcześniejszej wersji rękopisu.

Adres do korespondencji: Dr. Hugo R. Rosen, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Colorado, Denver, B-158 Academic Office Bldg. 1, 12631 E. 17th Ave., Rm. 7614, Aurora, CO 80045, USA. E-mail: hugo.rosen@ucdenver.edu.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:25:2429-38. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

48. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010;376:1467-75.
49. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:225-30. [Errata, *Gastroenterology* 2006;130:1018, 2006;131:979.]
50. Craxi A. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 February 28 (Epub ahead of print).



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Krzysztof Simon
Katedra i Klinika Chorób
Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów
Odporności, Akademia
Medyczna, Wrocław

Praca ma charakter poglądowy, mimo że rozpoczyna się opisem przypadku klinicznego. Autor podsumowuje i komentuje ogólnie znane dane epidemiologiczne, patogenezę zakażenia HCV, współczesne metody diagnostyki, czynniki predykcyjne dobrej odpowiedzi na leczenie oraz zasady i postępy terapii zakażeń HCV. Natomiast prezentowany przypadek dotyczy pacjenta w przeszłości stosującego dożylny środek odurzający, u którego w trakcie rutynowych badań zleczanych przez ubezpieczyciela stwierdzono podwyższoną aktywność aminotransferaz, a następnie, pogłębiając diagnostykę, serologicznie i molekularnie potwierdzono współzakażenie HCV i HBV.

Nie wiadomo jednak, dlaczego w kontekście prezentowanego przypadku cały artykuł dotyczy wyłącznie problematyki zakażeń HCV. Pominięto bowiem frapujący i trudny temat patogenetyczny, dotyczący współzakażenia dwoma wirusami i problemów terapeutycznych z tym związanych, choć wiadomo, że prawidłowo prowadzona standardowa kombinowana terapia zakażeń HCV pod postacią skojarzenia peginterferonu $\alpha 2$ (pegIFN- $\alpha 2$) z rybowiryną (RBV) jest jednocześnie skuteczna w leczeniu zakażenia HBV (dzięki działaniu samego pegIFN- $\alpha 2$).

Obecnie do najważniejszych czynników zakaźnych powodujących ostre i przewlekłe choroby wątroby zaliczamy pierwotne zakażenia wirusami: pierwotnie (HAV, HBV, HCV, HDV [replikuje tylko w obecności HBV], HEV, CMV i EBV) i wtórnie hepatotropowymi. Niezależnie od patologii wątroby występują też liczne pozawątrobowe postaci zakażeń tymi wirusami o różnym znaczeniu klinicznym – tę trudność diagnostyczną i terapeutyczną także pominięto w omawianym artykule.

W Polsce od lat obserwujemy postępującą poprawę sytuacji epidemiologicznej i zmianę obrazu klinicznego zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi. Liczba nowych, jawnych klinicznie zakażeń nie przekracza 3-4 tys. rocznie. Na-

leży to wiązać z poprawą warunków życia, standardów higienicznych, używaniem jednorazowego sprzętu medycznego, autoklawowaniem sprzętu medycznego wielokrotnego użytku, wprowadzeniem metod molekularnych do badań przesiewowych w transplantologii i krwiodawstwie, z programami szczepień ochronnych przeciwko HBV czy HAV, a także ze wzrostem świadomości społecznej dotyczącej dróg szerzenia się tych zakażeń. Szczepienie przeciwko HAV czy HBV (brakuje szczepionki przeciwko HCV) jest szczególnie istotne u osób z wcześniej istniejącą chorobą wątroby (a taki przypadek przedstawiono w omawianym artykule) – bowiem nadkażenie innym wirusem hepatotropowym może skutkować rozwojem ostrej niewydolności wątroby.

Związek z zakażeniem HAV ma 60% wszystkich nowych zarejestrowanych przypadków wirusowego zapalenia wątroby na świecie. Obecnie w Polsce tylko sporadycznie stwierdzamy zakażenie HAV (w 2009 r. – 652 przypadków, w 2010 r. – 156), głównie przypadki importowane z krajów o wysokiej endemiczności zachorowań na WZW typu A, do których zalicza się m.in. atrakcyjne turystycznie kraje rejonu Morza Śródziemnego czy Afryki.

Znaczniki zakażenia HBV stwierdza się u ok. 2 mld ludzi na świecie, z tego ponad 350 mln aktywnie replikuje HBV. W Polsce liczbę zakażonych HBV ocenia się na 320 tys., przy czym zapadalność na zakażenie HBV, w przeciwieństwie do zakażenia HCV, stale się zmniejsza. Niestety znaczniki przebytego zakażenia HBV stwierdza się u ok. 16% populacji (obecne przeciwciała anti-HBc, co niestety nie wyklucza minireplikacji HBV), natomiast obecność HBsAg obserwuje się u <1% badanych. Ocenia się, że u ok. 5-7% zakażonych dorosłych i aż u 90% niemowląt dochodzi do przejścia procesu zapalnego w stan przewlekły. Wykazano, że 75% rozpoznawanych pierwotnych raków wątroby (HCC – hepatocellular carcinoma) wykazuje związek patogenetyczny z przewlekłym zakażeniem HBV.

Liczbę zakażonych HCV na świecie ocenia się na ok. 180 mln osób (niektórzy uważają te dane za mocno niedoszacowane). W Polsce liczba osób zakażonych HCV oceniana jest na ok. 730 tys. Obecność przeciwciał anti-HCV stwierdza się u 1,9% populacji (1,92% u pacjentów diagnozowanych w szpitalach specjalistycznych, ale bez pionu zakaźnego oraz u 1,42% personelu tych szpitali). Niemniej ocena skali problemu oparta na oznaczaniu przeciwciał anti-HCV, a nie materiału genetycznego wirusa (HCV RNA metodą PCR) nie odzwierciedla realnej liczby pacjentów aktywnie replikujących HCV (według krajowych obserwacji dotyczy to około 40%

z obecnymi przeciwciałami anty-HCV). HCV charakteryzuje znaczne zróżnicowanie genetyczne, co ma znaczenie nie tylko epidemiologiczne, ale też terapeutyczne i rokownicze. W Polsce zasadniczo dominują dwa genotypy HCV: G1b (75%) i G3a (17%), niemniej obserwuje się istotne różnice między Polską południowo-zachodnią a północno-wschodnią.

Zakażenie HCV bardzo rzadko manifestuje się jawnym klinicznie ostrym zapaleniem wątroby, niemniej u ponad 70% zakażonych dochodzi do rozwoju zakażenia przewlekłego, zwykle o skąpo- lub bezobjawowym przebiegu klinicznym (czego przykładem jest omawiany na wstępie komentowanej publikacji przypadek pacjenta współzakażonego HCV i HBV), aż do momentu pojawienia się zaawansowanej choroby wątroby. U 20-30% z tej liczby po 20-30 latach rozwija się marskość wątroby ze wszystkimi jej konsekwencjami, takimi jak niewydolność wątroby, nadciśnienie wrotne, pierwotny rak wątrobowokomórkowy (HCC), niemniej u większości przewlekłe zakażenie HCV zakażenie to nigdy nie będzie stanowiło istotnego problemu zdrowotnego.

Na przebieg kliniczny zakażenia HCV, a także skuteczność leczenia mają wpływ liczne czynniki zależne zarówno od gospodarza, jak i od samego wirusa, co omówiono w prezentowanym artykule. Szczególnie szybką progresję zakażenia HCV obserwuje się u pacjentów z zaburzeniami odporności, np.: pacjentów onkohematologicznych, po przeszczepach narządowych i szpiku, leczonych immunosupresyjnie oraz z nabytym niedoborem odporności związanym z zakażeniem HIV. Natomiast progresja zakażenia HCV prawdopodobnie nie zależy lub zależy w niewielkim stopniu od genotypu i nasilenia replikacji HCV.

Szczególną uwagę autor poświęcił nowym, nieinwazyjnym metodom oceny stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, alternatywnym do standardowej biopsji, uwypuklając rolę testów opartych na kompilacji wybranych parametrów badanych w surowicy. Czułość i swoistość tych testów w wykrywaniu istotnego klinicznie zwłóknienia (szczególnie ważne kryterium decydujące o włączeniu leczenia) waha się jednak

między 41 a 95%. Testy te zwykle lepiej wykrywają zaawansowane zwłóknienie i marskość niż postać łagodną. W wielu pracach wskazuje się jednakże na wyższość techniki Fibroscan (popularnej w Europie i Azji) w ocenie stopnia zaawansowania włóknienia (wg European Association for the Study of the Liver [EASL] – American Association for the Study of the Liver Diseases [AASLD]) nad omawianymi testami surowiczymi, choć i w tej technice istnieją trudności w różnicowaniu włóknienia wątroby o niewielkim stopniu zaawansowania oraz problemy z wykonywaniem badania u osób otyłych (ostatnio pojawiły się specjalne głowice do wykonywania badań w tej grupie pacjentów).

Szczególną uwagę autor poświęcił również nowym lekom: boceprewirowi i telaprewirowi (analogom nukleozydowym będącym inhibitorami proteazy HCV), ostatnio zatwierdzonym przez FDA do terapii zakażenia HCV (na razie łącznie ze standardową terapią pegIFN- α i rybawiryną), które znacznie zwiększają skuteczność terapii, także u pacjentów nieodpowiadających na standardową terapię wyjściową. Niewątpliwie jest to rewolucja w leczeniu zakażenia HCV, stanowiąca przedsmak możliwości terapeutycznych, jakimi będziemy dysponować w niedalekiej przeszłości. Z nadzieją należy oczekiwać na rejestrację tych, niestety drogich, preparatów w Polsce.

Piśmiennictwo:

1. Marcelin P. Hepatitis B and hepatitis C. *Liv. Intl*, 2009, 29 (s1) 1-8.
2. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, maj 2010. Polska Grupa Ekspertów HCV (Halota W., Boroń-Kaczmarek A., Cianciara J., Flisiak R., Juszczyk J., Madaliński K., Małkowski P., Pawłowska M., Simon K., Woynarowski M.), *Hepatology* 2010, *Medical Science Review*, 2010, 10, 65-67.
3. Alberti A., Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liv. Intern*. 2011, 31, supl 1, 18-22.
4. Awad T., Thorlund K., Hauser G. i in.: Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomized trials, *Hepatology* 2010, 51, 1176-84.
5. Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M. i in.: Peginterferon #alfa-2a and ribavirine for 48 or 72 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with slow virological response. *Gastroenterology*, 2010, 138, 503-512.
6. EASL-Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol*. 2011, 55, 2, 245-264.
7. Han S.-H, Current therapy of hepatitis B Postgraduate course. *ASLD*, 2010, 36-43.