

Nowe informacje na temat wirusowego zapalenia wątroby

Graham R Foster

Queen Mary University of London, Barts and the London School of Medicine, Wielka Brytania

Recent advances in viral hepatitis
Clinical Medicine 2009;6(9): 613-616

Tłum. lek. Michał Kuzemczak



Wstęp

W Wielkiej Brytanii rośnie liczba zgonów spowodowanych przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV – *hepatitis C virus*), a w związku z napływem imigrantów przewiduje się także wzrost liczby zgonów spowodowanych przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV – *hepatitis B virus*).^{1,2} Artykuł podsumowuje postęp wiedzy na temat epidemiologii, przebiegu oraz leczenia wymienionych zakażeń, których znaczenie wzrasta.

Epidemiologia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby

W krajach rozwiniętych do zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C dochodzi najczęściej u osób stosujących nielegalne psychotropowe środki uzależniające lub u tych, które otrzymały krew bądź produkty krwiopochodne przed wprowadzeniem badań przesiewowych w 1991 r. W Wielkiej Brytanii wiele spośród zainfekowanych przez zakażoną krew lub produkty krwiopochodne osób zostało zidentyfikowanych dzięki narodowym badaniom typu *look back*, a choroba występuje najczęściej u osób, które obecnie lub w przeszłości stosowały nielegalne psychotropowe środki uzależniające. Prowadzono kampanie informacyjne zalecające osobom, które obecnie lub w przeszłości stosowały narkotyki, by zgłosiły się w celu wykonania badań oraz wdrożenia ewentualnego leczenia. Do tej pory w Wielkiej Brytanii zidentyfikowano jednak mniejszość spośród osób zakażonych, których liczbę szacuje się na ok. 250 tys.¹

Przewlekłe zakażenie HCV występuje u ponad 170 mln osób na świecie. Drogi transmisji są zróż-

nicowane i obejmują kontakt zarówno ze skażonym sprzętem medycznym (stosowanym w leczeniu lub przy immunizacji), jak i sprzętem niemedycznym (np. ostrza maszynek do golenia).³ W Wielkiej Brytanii schyłkowa choroba wątroby i zgony spowodowane zakażeniem HCV są częste u osób urodzonych poza granicami kraju, lecz nie wiadomo, czy zjawisko to ma związek z agresywniejszym wariantem choroby czy z jej częstszym występowaniem.⁴ Częstość zakażeń HCV wśród imigrantów w Wielkiej Brytanii jest nieznana, ale badania przesiewowe wskazują, że ponad 3% osób urodzonych w Pakistanie jest zakażonych tym wirusem, a z szacunków World Health Organization (WHO) wynika, że u wielu imigrantów występuje ryzyko zakażenia (tab. 1).⁵

W przypadku przewlekłego zakażenia HCV drogi infekcji różnią się w krajach rozwijających się i rozwiniętych. W świecie zachodnim często dochodzi do zakażeń na drodze kontaktów seksualnych, podczas gdy w krajach rozwijających się dominują zakażenia matczyno-płodowe oraz zakażenia we wczesnym dzieciństwie, co w skali globalnej przyczynia się do wzrostu liczby osób przewlekle zakażonych. W Wielkiej Brytanii i w innych krajach pojawiły się obawy, że także w grupach imigrantów niepostrzeganych powszechnie jako grupy wysokiego ryzyka liczba zakażeń HCV i HBV może być zwiększona. W Wielkiej Brytanii zagadnienie to bada grupa doradcza do spraw zapalenia wątroby powołana przy Departamencie Zdrowia i w niedalekiej przyszłości można spodziewać się zaleceń dotyczących badań oraz rozpoznawania nowych przypadków choroby. Należy mieć świadomość wyso-

Tabela 1. Szacunkowa liczba imigrantów w Wielkiej Brytanii z przewlekłym zapaleniem wątroby z wyszczególnieniem krajów o największej chorobowości. Liczby opisujące występowanie choroby zaczerpnięte zostały z danych szacunkowych WHO, natomiast całkowita liczba imigrantów urodzonych w danym kraju i mieszkających w Wielkiej Brytanii pochodzi ze spisu ludności przeprowadzonego w 2001 r.

| Kraj pochodzenia | Liczba osób mieszkających w Wielkiej Brytanii | Szacunkowy odsetek osób HBsAg-dodatnich wg WHO (%) | Szacunkowe występowanie zakażeń HCV wg WHO (%) | Liczba osób HBsAg-dodatnich na terenie Wielkiej Brytanii | Liczba osób mieszkających w Wielkiej Brytanii zakażonych HCV |
|------------------|---|--|--|--|--|
| Indie | 467 634 | 4,00 | 1,8 | 18 705 | 8417 |
| Chiny | 149 010 | 12,00 | 3 | 17 881 | 4470 |
| Pakistan | 321 164 | 3,00 | 2,4 | 9635 | 7708 |
| Kenia | 129 635 | 12,00 | 0,9 | 15 556 | 1167 |
| RPA | 141 404 | 8,00 | 1,7 | 11 312 | 2404 |
| Nigeria | 88 378 | 12,00 | 1,4 | 10 605 | 1237 |
| Bangladesz | 154 354 | 4,00 | 2,4 | 6174 | 3704 |
| Zimbabwe | 49 529 | 10,00 | 7,7 | 4953 | 3814 |
| Ghana | 56 113 | 12,00 | 2,8 | 6734 | 1571 |
| Uganda | 55 207 | 12,00 | 1,2 | 6625 | 662 |
| Egipt | 24 705 | 4,00 | 18,1 | 988 | 4472 |
| Filipiny | 40 123 | 10,00 | 3,6 | 4012 | 1444 |
| Łącznie | | | | 113 181 | 41 071 |

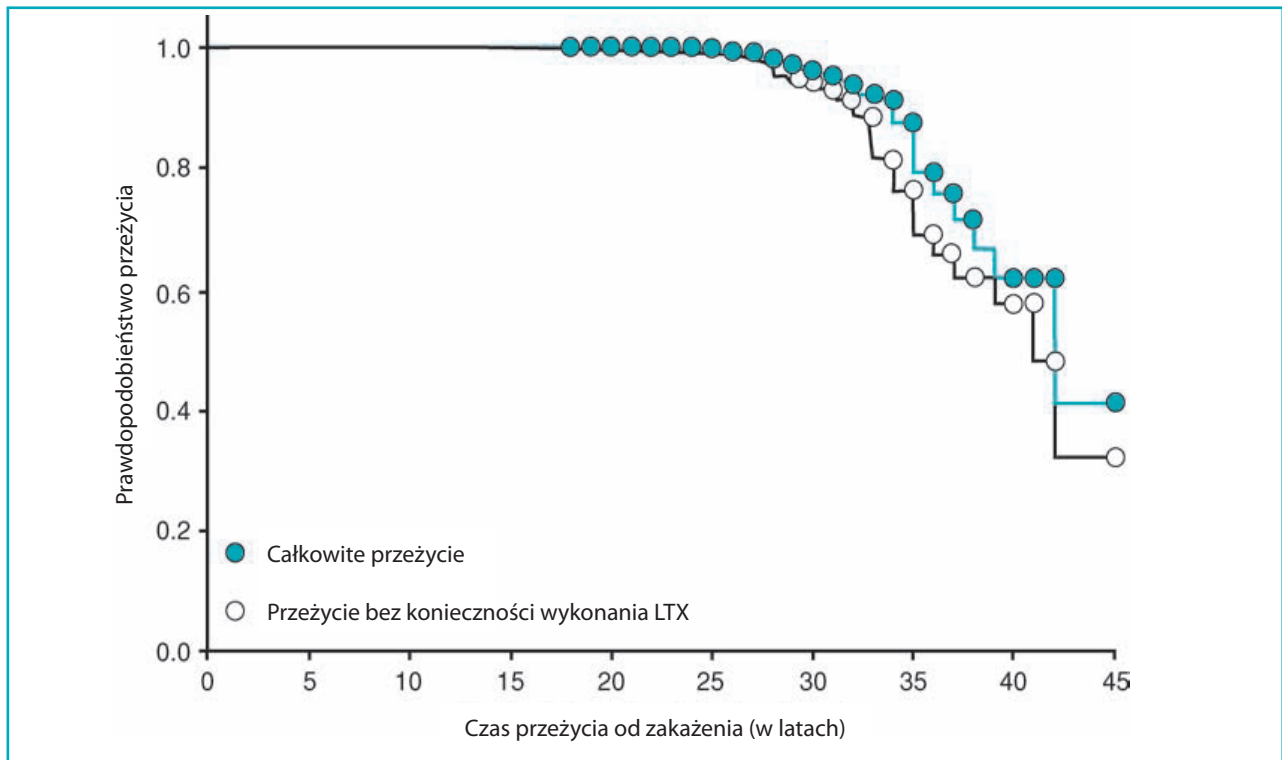
kiego odsetka przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby u imigrantów oraz zawsze brać pod uwagę to rozpoznanie w przypadku pacjentów pochodzących z krajów wysokiego ryzyka, nawet gdy wyniki prób czynnościowych wątroby są prawidłowe.

Skutki zakażenia

U mniejszości osób zakażonych od 30 lat HCV dochodzi do wolno postępującego, istotnego klinicznie zapalenia wątroby. Przeprowadzona niedawno metaanaliza wskazuje, że prawdopodobieństwo rozwoju marskości wątroby po 20 latach od zakażenia HCV wynosi <20%, a rocznie u 3-6% pacjentów z marskością wątroby dochodzi do zagrażających życiu powikłań – niewydolności lub raka wątroby.^{6,7} W przypadku obu powikłań, o ile zostaną wcześniej rozpoznane, można przeprowadzić transplantację wątroby. Progresa przewlekłego zakażenia HCV ma charakter nieliniowy, a tempo włóknienia nasila się z wiekiem. Pacjenci, u których początkowe stadium choroby występuje, gdy są w średnim wieku, narażeni są na ryzyko wystąpienia marskości wątroby. Badania na kohorcie osób zakażonych przed 35 laty podczas procedury oddawania osocza oraz na kohortach pacjentów szpitalnych zakażonych przed kilkoma dekadami wskazują, że ryzyko wystąpienia marskości wątroby i dekomensacji lub zgonu może wzrastać z wiekiem (ryc. 1).^{8,9} Wcześniejsze badania kohortowe wskazywały, że ciężka choroba wątroby występuje u mniejszości pacjentów zakażonych HCV. Obecnie pojawiają się obawy, że wraz z czasem trwania zakażenia odsetek chorych, u których rozwija się ta patologia, będzie się zwiększał.

Skutki przewlekłego zakażenia HBV są złożone (ryc. 2) – u większości pacjentów do zakażenia dochodzi we wczesnym dzieciństwie i prowadzi ono do nieaktywnej HBeAg-dodatniej choroby z wysokim poziomem wirerii i minimalnym uszkodzeniem wątroby. Wraz z wiekiem u wielu pacjentów rozwija się odpowiedź immunologiczna prowadząca do zapalenia wątroby, postępu choroby i często serokonwersji do nieaktywnej HBeAg-ujemnej fazy zakażenia. W tej fazie poziom wirerii jest niski, a wyniki testów czynnościowych wątroby prawidłowe. U części pacjentów dochodzi do reaktywacji zakażenia i rozwoju HBeAg-ujemnej choroby z progresją procesu włóknienia. HBeAg-ujemne zakażenie uznawane jest często za łagodne, a pacjentów należących do tej grupy nazywa się nieaktywnymi nosicielami.¹⁰

W ostatnim czasie zaczęto kwestionować słuszność niepodjęcia leczenia nieaktywnych nosicieli. Wiele badań pokazało, że u części pacjentów zakażonych wirusem HBV z nieaktywną chorobą (rozpoznaną na podstawie pojedynczego badania krwi) badanie biopsyjne wykazuje cechy aktywnej choroby wątroby.¹¹ W niedawno zakończonym tajwańskim badaniu przez wiele lat obserwowano kilka tysięcy nieleczonych pacjentów. Na progresję w kierunku marskości wątroby silny wpływ miał poziom wirerii, a w 11-letniej obserwacji nawet u pacjentów z bardzo niskim poziomem HBV DNA (<300 kopii/ml) ryzyko marskości było zwiększone (ryc. 3).¹² Jak przypuszczano, marskość wątroby występowała często u pacjentów z wysokim poziomem wirerii, ale jej niski poziom także wiązał się z progresją procesu włóknienia, co wskazuje, że u nieaktywnych nosicieli umieralność odległa



Rycina 1. Schyłkowa choroba wątroby w kohorcie pacjentów zakażonych podczas procedury oddawania osocza w Austrii. Zwraca uwagę szybkie pogorszenie rokowania po upływie 30 lat od zakażenia LTX – transplantacja wątroby. Opublikowano za zgodą Elsevier.⁸

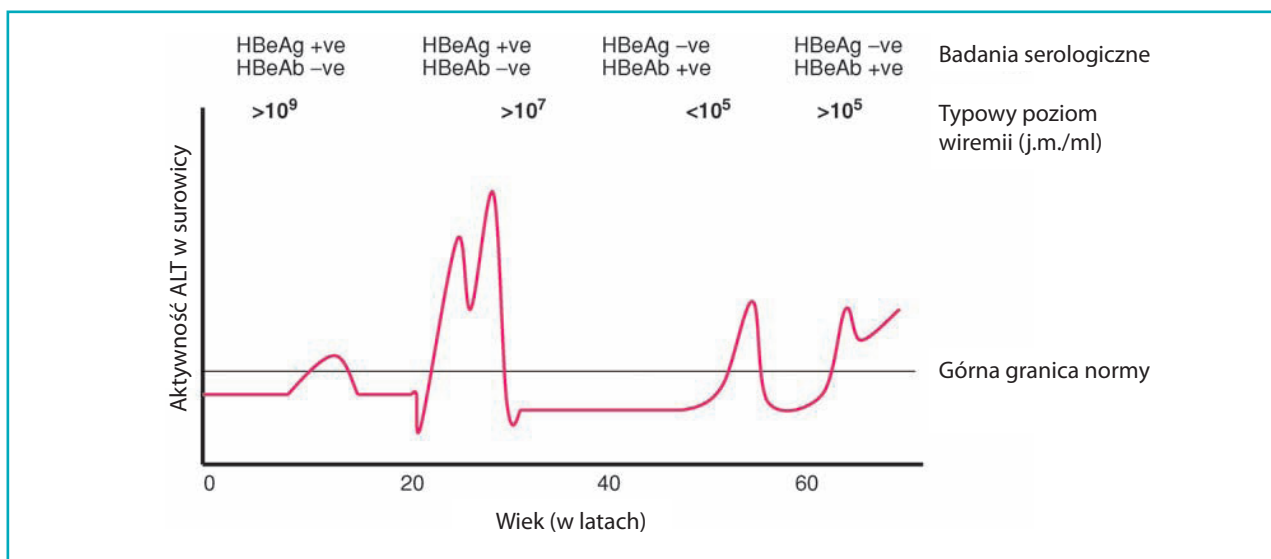
związana z patologią wątroby jest zwiększona. Wzrost chorobowości może wynikać z niewłaściwej diagnozy – u wielu pacjentów z HBeAg-ujemną chorobą występują wahania wirerii, a jeśli rozpoznanie ustalono tylko na podstawie pojedynczego testu czynnościowego wątroby, może być ono błędne. Rozwój marskości może być też wywołany niezidentyfikowaną reaktywacją choroby lub nasileniem uszkodzenia wątroby u pacjentów z niskim poziomem wirerii. Niezależnie od przyczyny niewłaściwej klasyfikacji nieaktywnych nosicieli wiadomo, że pacjenci HBs-dodatni, HBe-ujemni, z niskim poziomem wirerii, u których wyniki testów czynnościowych wątroby są prawidłowe, wymagają specjalnego postępowania i obserwacji, choć przypuszczalnie bez konieczności leczenia. Wytyczne zalecają, aby w celu uniknięcia błędnego rozpoznania w przypadku wahań wirerii przez pierwszy rok wykonywać u tych pacjentów badania (ocena poziomu HBV DNA oraz testy czynnościowe wątroby) co 3 miesiące, a następnie, w celu wykrycia konwersji z nieaktywnej do aktywnej postaci choroby, co rok.¹³

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby

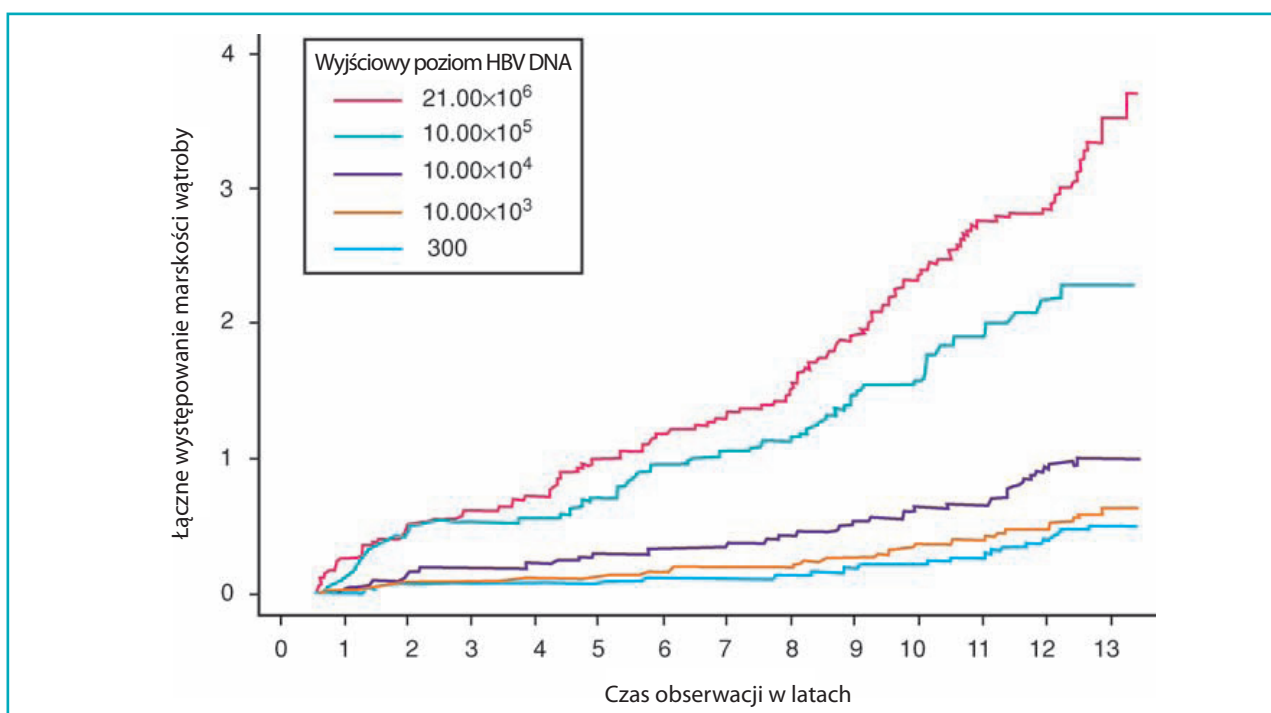
Eliminację wirusa u osób przewlekle zakażonych HCV można osiągnąć, stosując długodziałający (pegylowany) interferon w skojarzeniu z lekiem przeciwwirusowym – rybawiryną. Odpowiedź na zastosowane leczenie uzależniona jest od genotypu wirusa. W przypadku zakażenia genotypem 1 konieczne jest leczenie trwające 48 tygodni, które u 50% pacjentów prowadzi do długo-

trwałej odpowiedzi wirusowej (która prawdopodobnie jest równoznaczna z wyleczeniem). Zakażenie genotypem 2 lub 3 wymaga 24-tygodniowego leczenia, a reakcję na zastosowaną terapię obserwuje się w ponad 70% przypadków.¹⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) potwierdził zasadność ekonomiczną leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV, dokonując analizy efektywności kosztów. Leczenie zalecane jest zarówno u pacjentów z wczesnym zakażeniem, jak i tych z zaawansowaną chorobą.¹⁵ Wiąże się ono z licznymi działaniami niepożądanymi, ale skuteczna terapia jest możliwa nawet u pacjentów należących do grup wykluczonych społecznie (np. osób bezdomnych stosujących nielegalne środki narkotyczne).¹⁶ Ostatnie badania wskazują, że dostosowując czas leczenia do nasilenia wczesnej odpowiedzi wirusowej, można ograniczyć koszty oraz zwiększyć skuteczność kliniczną terapii.¹⁷

W ciągu najbliższych 5 lat leczenie HCV zapewne się zmieni dzięki wprowadzeniu leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Kilka takich leków jest w trakcie opracowywania i wczesnych etapów badań, natomiast inhibitor proteazy wirusowej – telaprewir – jest w III fazie badań klinicznych [zakończenie i prezentacja wyników planowane na wrzesień – przyp. red.].¹⁸ Telaprewir podawany jest przez trzy miesiące w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną, po czym następuje trwająca kolejne 3 miesiące terapia konsolidująca. Na międzynarodowych spotkaniach donoszono o 65% odsetku odpowiedzi na leczenie, a przypuszcza się, że telaprewir lub inne leki z tej grupy pozwolą



Rycina 2. Historia naturalna przewlekłego zapalenia wątroby typu C
ALT – aminotransferaza alaninowa



Rycina 3. Rozwój powikłań zakażenia HBV w kohorcie pacjentów obserwowanych przez ponad 11 lat. Zwraca uwagę duży odsetek poważnych powikłań wśród pacjentów z niskim poziomem HBV DNA (tradycyjnie pacjenci niepoddani leczeniu ani monitorowaniu)
Opublikowano za zgodą Elsevier.¹²

na zwiększenie tego odsetka przy krótszym czasie terapii. Inne inhibitory proteazy są w trakcie badań, podobnie jak leki o odmiennych mechanizmach działania, w tym inhibitory polimerazy. Leki te początkowo będą stosowane w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną, a następnie w nowych kombinacjach. Koszty i tolerancja leczenia nowymi schematami oraz trwałość jego efektów muszą zostać określone, podobnie jak ich aktywność względem genotypów innych niż genotyp 1.

Leczenie przewlekłego zakażenia HBV

Leczenie przewlekłego zakażenia HBV powinno być ograniczone do pacjentów z aktywnym zapaleniem. U chorych HBeAg-dodatnich szeroko stosowany jest pegylowany interferon – lek ten nie wywołuje oporności i u ponad 30% pacjentów prowadzi do serokonwersji do nieaktywnej choroby. W przypadku choroby u pacjentów HBeAg-ujemnych odsetek remisji jest rozczarowujący (<20%), konieczne jest więc przeprowadzenie badań, które ziden-

Kluczowe zagadnienia

- W Wielkiej Brytanii wirusowe zapalenie wątroby często występuje wśród imigrantów.
- U znacznego odsetka osób zakażonych przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby powoduje postępujące uszkodzenie wątroby.
- Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C jest u wielu pacjentów skuteczne i polega na stosowaniu długodziałającego interferonu i rybawiryny.
- Metody leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B zmieniają się. Schematy leczenia opierają się na stosowaniu długodziałających interferonów lub bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych, takich jak entekawir i tenofovir, w przypadku których prawdopodobieństwo rozwoju oporności jest małe.

tyfikują czynniki pozwalające przewidzieć odpowiedź na stosowane leczenie.¹³

Lamiwudyna, będąca doustnym lekiem przeciwwirusowym, przez długi czas była stosowana w celu kontroli procesu replikacji wirusa. Ma jednak dużą zdolność do generowania szczepów lekoopornych (pojawiają się one u 70% pacjentów po 5 latach jej stosowania), a mutacje związane z procesem oporności sprawiają, że alternatywne leczenie jest dużo mniej skuteczne. Lamiwudyna nie jest obecnie zalecana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV, a w celu uniknięcia problemu

oporności stosowanie tego taniego i dobrze tolerowanego leku powinno być ograniczone.¹³ Alternatywą są entekawir i tenofovir. Oba leki są dobrze tolerowane i u przeważającej większości pacjentów szybko redukują replikację wirusa do nieoznaczalnych poziomów. Odsetek oporności oceniany po średnim czasie jest bardzo niski – w przypadku entekawiru po 5 latach dużo mniejszy niż 5%, ale w odległym terminie nieznanym. Nie wiadomo także, czy korzystne jest zastosowanie nowych leków w terapii skojarzonej.

Podsumowanie

Przewlekłe zakażenia HBV i HCV są w Wielkiej Brytanii coraz częstsze. Wiąże się to częściowo z lepszym rozpoznawaniem, ale jest prawdopodobne, że trendy migracyjne spowodują rzeczywisty wzrost występowania omawianych zakażeń. W przypadku obu wirusów badania pokazały, że częstość występowania ciężkiej choroby wątroby wzrasta wraz z czasem trwania zakażenia. Przewiduje się, że chorobowość istotnie zwiększy się, ale wzrost ten można ograniczyć przez właściwe stosowanie leków przeciwwirusowych aprobowanych przez NICE do stosowania długoterminowego. Wyzwaniem, przed którym w ciągu kolejnych kilku lat staną lekarze, będzie zidentyfikowanie i leczenie tysięcy pacjentów wymagających leczenia przeciwwirusowego.

Adres do korespondencji: Professor GR Foster, Queen Mary University of London, Barts and the London School of Medicine, ICMS, The Royal London Hospital, 4 Newark Street, London E1 4AT, Great Britain. E-mail: g.r.foster@qmul.ac.uk

© Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Health Protection Agency. Hepatitis C in England: The Health Protection Agency annual report 2007. London: HPA, 2007.
2. Hepatitis B Foundation. Hepatitis B: out of the shadows. London: Hepatitis B Foundation, 2007.
3. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. J Viral Hep 1999;6:35-47.
4. Mann AG, Trotter CL, Adekoyejo Balogun M, Ramsay ME. Hepatitis C in ethnic minority populations in England. J Viral Hepat 2008;15:421-6.
5. Uddin G, Shoeb D, Solaiman S et al. Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence can not necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. J Viral Hepatitis 2009; in press.
6. 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.
7. 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.
8. Ferenci P, Ferenci S, Datz C et al. Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. J Hepatol 2007;47:31-6.
9. D'Souza R, Glynn MJ, Ushiro-Lumb I et al. Prevalence of hepatitis C-related cirrhosis in elderly Asian patients infected in childhood. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:910-7.
10. D'Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis. B J R Soc Med 2004;97:318-21.
11. Kumar M, Sarin SK, Hissar S et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. Gastroenterology 2008;134:1376-84.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-86.
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-39.
14. D'Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of hepatitis C. J R Soc Med 2004;97:223-5.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. London: NICE, 2006.
16. Wilkinson M, Crawford V, Tippet A et al. Community based treatment for chronic hepatitis C in drug users: high rates of compliance with therapy despite on-going drug use (HCV in drug users). Aliment Pharmacol Ther 2009;29:29-37.
17. Ferenci P. Pegylated interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C: the role of combination therapy today, tomorrow and in the future. Minerva Gastroenterol Dietol 2006;52:157-74.
18. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. Hepatology 2007;46:631-9.



Komentarz:
prof. dr hab. med.
Robert Flisiak
Klinika Chorób Zakaźnych
i Hepatologii, UM, Białystok

Zakażeniom HBV i HCV nie poświęca się dostatecznej uwagi, mimo że dotyczą one 500-600 mln osób na świecie. Jest to o tyle zaskakujące, że nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne pozwalają na ich precyzyjne wykrywanie i skuteczne leczenie. W Polsce corocznie rejestruje się ok. 1500 zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu B, przy czym większość z nich to postaci przewlekłe zakażenia HBV. Dzięki powszechnym szczepieniom noworodków i pracowników opieki zdrowotnej liczba nowych zakażeń HBV zmniejsza się, jednak za sprawą skuteczniejszej diagnostyki liczba chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B się nie zmienia. Dotychczas nie opracowano szczepionki przeciwko HCV. Zakażenie HCV, w przeciwieństwie do HBV, zwykle nie ujawnia się klinicznie w ostrej fazie, a gdy dojdzie do rozwoju przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, najczęściej początkowo przebiega ono skrycie. W większości przypadków zakażenie HCV nie zostaje rozpoznane przed ujawnieniem się jego nieodwracalnych następstw, takich jak marskość i rak pierwotny wątroby. Według przeprowadzonych w 2009 r. badań epidemiologicznych, które objęły 26 tys. osób, blisko 2% mieszkańców Polski jest zakażonych HCV, co oznacza, że ponad 700 tys. osób powinno zostać poddanych pogłębionej diagnostyce, a znaczna część z nich zapewne wymaga leczenia. Tymczasem rocznie leczonych jest zaledwie ok. 2 tys. chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Niski wskaźnik wykrywalności wynika z tego, że oznaczanie przeciwciał anti-HCV przez lekarzy rodzinnych nie jest finansowane ze środków publicznych. Badanie to jest niezbędne, gdyż wzrost aktywności aminotransferaz u większości zakażonych HCV obserwuje się tylko okresowo i w związku z tym nie jest to czuły wskaźnik przesiewowy.

Jak słusznie podkreślił autor, przewlekłe zakażenie HBV lub HCV prowadzi do postępującego uszkodzenia wątroby, z rozwojem włóknienia i przebudową marską, a niezależnie od tego istotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka pierwotnego wątroby. Eliminacja zakażenia HCV z zastosowaniem terapii pegylowanym interferonem α (PegIFN α)-2a lub -2b w skojarzeniu z rybawiryną jest możliwa u 50-60% pacjentów zakażonych geno-

typem 1 lub 4 HCV (czas terapii 48 tyg.) oraz u 80-90% zakażonych genotypem 2 lub 3 (czas terapii 24 tyg.) W Polsce dominuje genotyp 1 (ok. 50-70% chorych w zależności od regionu), ale w niektórych częściach kraju duża część osób jest zakażona genotypem 3, w przypadku którego skuteczność terapii jest wysoka, ale progresja włóknienia wątrobowego następuje znacznie szybciej niż w zakażeniach innymi genotypami.

Autor omawianego artykułu nie wspominał o działaniach niepożądanych leków, które mogą spowodować konieczność redukcji dawek leków lub nawet ich odstawienia. Najczęściej są to następstwa wpływu PegIFN α na funkcję szpiku, w postaci neutropenii i małopłytkowości, a także wywołana przez rybawirynę niedokrwistość hemolityczna. Poważnym zagrożeniem może być depresja prowadząca nawet do skłonności samobójczych.

Z nowych leków anti-HCV wspomniano w artykule tylko o inhibitorze proteazy – telaprewirze, którego skuteczność w 24-tygodniowej terapii potrójnej (z PegIFN α i rybawiryną) sięga nawet 75% (a nie jak podaje autor 65%). Podobną skuteczność wykazuje kończący III fazę badań klinicznych boceprewir, natomiast kończące badania kliniczne II fazy inhibitory proteazy 2. generacji (TMC435) wykazują znacznie silniejsze działanie przeciwwirusowe. Warto wspomnieć również o tarybawirynie, obiecującym analogu rybawiryny, nieindukującym hemolizy. Lekiem wartym szczególnej uwagi jest znajdujący się już w trakcie rejestracji albinterferon (alb-IFN) – rekombinowane białko stanowiące połączenie interferonu α z ludzką albuminą, co zwiększa czas półtrwania IFN α do ok. 6 dni. Dzięki temu lek ten może być podawany co 2, a nawet co 4 tygodnie, podczas gdy PegIFN α podawany jest w odstępach tygodniowych. W związku z tym, że bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (DAA – *direct acting antivirals*), do których zaliczamy inhibitory proteazy i inhibitory polimerazy, powodują mutacje, przewiduje się stosowanie złożonych terapii skojarzonych. Prawdopodobnie najlepszym rozwiązaniem w przypadku wystąpienia lekooporności będzie jednak zastosowanie leków działających na struktury komórkowe warunkujące replikację HCV, a więc niepowodujące mutacji wirusa. Takimi lekami są inhibitory cyklofiliny, z których najbardziej zaawansowany w badaniach klinicznych (planowana faza III) alisporiwir (Debio-025) wykazuje silną aktywność przeciw wszystkim genotypom HCV, co nie jest regułą w przypadku leków z grupy DAA. Ponadto w warunkach klinicznych, nawet stosowany w monoterapii, nie powoduje selekcji szczepów opornych HCV, a dodatkowo ma unikalną wśród leków anti-HCV zdolność hamowania replikacji HIV. Ta ostatnia właściwość jest szczególnie istotna, gdyż w Polsce osoby zakażone HIV są najczęściej również zakażone HCV.

U większości osób z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B dostępne metody terapeutyczne nie pozwalają na eliminację zakażenia. Autor podaje, że remisja występuje u 20-30% pacjentów, nie definiując jednak przyjętych

kryteriów. Tymczasem stosowane do niedawna kryterium skuteczności terapii, na którym zapewne oparł się autor, wyrażone serokonwersją w układzie „e”, straciło w Europie i USA na znaczeniu ze względu na dominację chorych HBeAg-ujemnych. Jeżeli za uznanymi rekomendacjami European Association for the Study of the Liver (EASL) i American Association of the Study of the Liver Diseases (AASLD), a także Polskiej Grupy Ekspertów HBV przyjmiemy, że punktem końcowym terapii jest eliminacja HBsAg, to zgodnie ze stanem wiedzy jest ona możliwa u <8% pacjentów w kilka lat po zakończonej 48-tygodniowej monoterapii PegIFN α 2a lub po kilkuletnim leczeniu analogami nukleozydów (lamiwudyna, telbivudyna, entekawir) albo nukleotydu (adefowir, tenofowir). W terapii z wykorzystaniem analogów o dużej skuteczności przeciwwirusowej i wysokiej barierze genetycznej (entekawir i tenofowir) wieloletnia supresja wirerii pozwala jednak na zahamowanie progresji choroby i zmniejszenie ryzyka rozwoju marskości wątroby. Należy to uznać za sukces terapeutyczny, nawet gdy nie dochodzi do eliminacji HBsAg. Warunkiem tego sukcesu jest szybkie zahamowanie replikacji wirusa, niepozwalające na selekcję szczepów opornych. Niestety, w Polsce terapia entekawirem i tenofowirem jest refundowana przez NFZ wyłącznie wtedy, gdy leczenie PegIFN α -2a nie przyniesie efektu lub gdy wystąpi oporność po stosowaniu lamiwudyny. Jest to postępowanie nieracjonalne, sprzeczne ze wspomnianymi rekomendacjami i stanem wiedzy. Dla chorych może być wręcz groźne, gdyż stosowanie leków o niskiej barierze genetycznej sprawia,

że dokonane mutacje mogą powodować oporność krzyżową na leki włączane w drugiej kolejności.

Podsumowując, w odniesieniu do HCV należy stwierdzić, że mamy do czynienia z ukrytą epidemią, nad którą moglibyśmy zapanować pod warunkiem wczesnego wykrywania przeciwciał anti-HCV. Jest to o tyle istotne, że u większości chorych zakażenie HCV może być skutecznie leczone. W przypadku zakażeń HBV należy dążyć do jak najwcześniejszej eliminacji zakażenia przez terapię PegIFN α -2a lub trwałą supresję wirerii za pomocą silnie działających analogów nukleotydu lub nukleozydu.

Piśmiennictwo:

1. Flisiak R, Parfieniuk A. Investigational drugs for hepatitis C. *Expert Opin on Invest Drugs*, 2010;19(1):63-75.
2. Flisiak R, Flisiak I. Albinterferon-alfa 2b: a new treatment option for hepatitis C. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(10):1509-15.
3. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with peg-IFN α 2a significantly reduces viral load in treatment naive hepatitis C patients. *Hepatology*, 2009;49(5):1460-1468.
4. Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, et al. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C – maj 2010. *Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Medical Science Review – Hepatologia* 2010;10:65-66.
5. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, et al. Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przeegl Epidemiol* 2010;64(1):81-2.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3):661-2.
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2009;50:227-242.
13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
14. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
15. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-7.
16. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
17. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
18. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
19. Feagan B, McDonald JW, Pannacione R et al. A randomized trial of methotrexate (MTX) in combination with infliximab (IFX) for the treatment of Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2008;134:100.
20. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double-blind controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57(Suppl II):A-1.
21. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *New Engl J Med* 2003;348:24-32.
22. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:739-47.
23. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.
24. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007;66:307-15.