

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Czy należy leczyć przeciwwirusowo pacjentów zakażonych HCV z niewielkimi zmianami histopatologicznymi w wątrobie lub ich brakiem?

Krzysztof Tomaszewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Termin wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzw C, ang. hepatitis C virus – HCV) jest często zamiennie stosowany z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (pwzw C, ang. chronic HCV). Tymczasem jest to pojęcie bardzo heterogenne, obejmujące zarówno różny stopień zmian zapalnych, jak i włóknienia – od jego braku (najczęściej określane jako F0, oznaczenie „F” pochodzi od ang. fibrosis) do marskości wątroby (F4 w skali METAVIR). Równocześnie termin ten może zawierać odniesienia do manifestacji pozawątrobowych zakażeń HCV, które nie zależą od zaawansowania zmian w tym narządzie. Wspólną cechą tych jakże odmiennych przejawów klinicznych wzw C jest fakt, że wszystkie one wymagają właściwego diagnozowania oraz leczenia. Terapia tego zakażenia jest zadaniem trudnym, ale jednocześnie satysfakcjonującym, gdyż jest to prawdopodobnie jedyna przewlekła choroba wirusowa, którą można w całości wyleczyć (w rozumieniu dokonania eradykacji wirusa z organizmu człowieka) [1].

Postęp, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat w zakresie terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, sprawił, że zagadnienie leczenia pacjentów z niewielkimi zmianami histopatologicznymi lub nawet ich brakiem wymaga nowego spojrzenia. Dotychczas w większości rekomendacji dominowało stwierdzenie, że sam fakt zakażenia (przy braku choroby wątroby lub jej niewielkim nasileniu) nie jest bezwzględnym wskazaniem do podjęcia terapii przeciwwirusowej i w konsekwencji w wielu ośrodkach chorzy jej nie otrzymywali. W opinii wielu specjalistów celem oceny włóknienia – dokonywanej na podstawie badania bioptatu wątroby lub za pomocą jednej z metod nieinwazyjnych – była właśnie kwalifikacja do leczenia

[2]. Oczywiście nie można się zgodzić, że jest to jedyne ze wskazań do wykonania biopsji, ale rzeczywiście w olbrzymiej większości przypadków konkluzją z wyniku histopatologicznego było zakwalifikowanie lub odmowa terapii przeciwwirusowej.

Badania wielu autorów wykazały, że istnieją niezależne czynniki wpływające na progresję przewlekłego zapalenia wątroby typu C do marskości wątroby. Należą do nich: płeć męska, wiek w momencie zakażenia powyżej 40. roku życia, spożywanie alkoholu w ilości przekraczającej 50 g dziennie. Nie stwierdzono natomiast bezpośredniej zależności pomiędzy rozwojem marskości a aktywnością aminotransferazy alaninowej, poziomem wirerii czy też genotypem HCV

Przy omawianiu problemu zasadności leczenia pacjentów z niewielkim nasileniem zmian histopatologicznych wątroby lub ich brakiem nie sposób pominąć zagadnienia postępu włóknienia u osób zakażonych HCV. Należy pamiętać, że jednorazowy pomiar włóknienia nie daje podstaw do oceny dynamiki choroby. Każdy pacjent, nawet przy wspólnych dla danej patologii mechanizmach patogenetycznych, choruje w sposób indywidualny. Istnieje wiele czynników, które mają wpływ na historię naturalną zakażenia. Część z nich jest zależna od wirusa – jego genotypu oraz obecności mutacji – i na te czynniki nie ma wpływu ani pacjent, ani prowadzący go lekarz. Wiele in-

nych to cechy indywidualne organizmu gospodarza. W tym przypadku – przynajmniej na niektóre z nich – wpływ może wywierać sam chory lub lekarz. Dla wielu specjalistów czynniki te są oczywiste i przy ocenie prawdopodobieństwa postępu schorzenia ich uwzględnienie pozwala uniknąć błędnych interpretacji. Badania wielu autorów wykazały, że istnieją niezależne czynniki wpływające na progresję przewlekłego zapalenia wątroby typu C do marskości wątroby. Należą do nich: płeć męska, wiek powyżej 40. roku życia (w momencie zakażenia), spożywanie alkoholu w ilości przekraczającej 50 g dziennie. Nie stwierdzono natomiast bezpośredniej zależności pomiędzy rozwojem marskości a aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT), poziomem wirerii czy też genotypem HCV. Oprócz wymienionych czynników populacyjno-behawioralnych, nasileniu zmian włóknistych sprzyjają współzakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. human immunodeficiency virus – HIV), a także stłuszczenie wątroby, zwłaszcza powiązane ze stanem zapalnym, jak na przykład niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. non-alcoholic steatohepatitis – NASH). Również zwiększony indeks masy ciała (ang. body mass index – BMI) w przebiegu cukrzycy typu 2 lub niezwiązany z zaburzeniami tolerancji glukozy stanowi niezależny czynnik predykcyjny nasilenia włóknienia wątroby w przebiegu pwz C. Kolejnym ważnym zagadnieniem jest wpływ zwiększonego magazynowania żelaza w wątrobie na rozwój marskości HCV-zależnej [1, 3]. Warto wspomnieć o innych czynnikach genetycznych, które mogą warunkować przebieg infekcji wzw C. Istnieją doniesienia, aczkolwiek nie zawsze zgodne, że w postępie choroby (oraz w odpowiedzi na leczenie

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

nie) znaczenie mogą posiadać także antygeny HLA klasy I i II [1].

Progresja włóknienia jest zjawiskiem indywidualnym. Zapewne istnieje grupa osób, u których rozwój zaawansowanej choroby wątroby nie nastąpi nigdy, ale podstawową trudność stanowi właściwe wytypowanie takich chorych. Szczególnego znaczenia nabiera właściwe monitorowanie pacjentów z brakiem włóknienia lub włóknieniem minimalnym. Niedopuszczalne jest prognozowanie rozwoju zmian w wątrobie na podstawie jednorazowej oceny zaawansowania włóknienia – czy to w biopsji wątroby, czy też przy użyciu jednej z metod nieinwazyjnych.

Progresja włóknienia jest zjawiskiem indywidualnym. Zapewne istnieje grupa pacjentów, u których rozwój zaawansowanej choroby wątroby nie nastąpi nigdy, ale podstawową trudność stanowi właściwe wytypowanie takich osób. Szczególnego znaczenia nabiera właściwe monitorowanie chorych z brakiem włóknienia lub włóknieniem minimalnym. Niedopuszczalne jest prognozowanie rozwoju zmian w wątrobie na podstawie jednorazowej oceny zaawansowania włóknienia – czy to w biopsji wątroby, czy też przy użyciu jednej z metod nieinwazyjnych

W literaturze medycznej zaskakująco mało miejsca poświęcono problemowi progresji włóknienia u osób zakażonych HCV. W jednej z częściej cytowanych prac dotyczących tego zagadnienia z 2006 roku, Boccato i wsp. na podstawie badań wykonanych biopsji wątroby w odstępie ponad pięciu lat (średnia $7,8 \pm 1,51$ roku) u 106 pacjentów z niewielkim nasileniem włóknienia lub jego brakiem (F0/F1 w skali METAVIR) wykazali, że u ponad 60% chorych w okresie 5–10 lat dochodzi do istotnej progresji włóknienia, przy czym u 1/3 był to rozwój włóknienia zaawansowanego – F3, a nawet F4 w skali METAVIR [4].

Williams i wsp. z Trent HCV Study Group wykazali również, że u 42% pacjentów

znaczący postęp włóknienia dokonuje się w ciągu średnio 52 miesięcy, przy czym u 5% w tym czasie może dojść do rozwoju marskości. Analiza czynników progresji włóknienia doprowadziła autorów do nieco zaskakujących wniosków. Ryzyko znacznego i szybkiego postępu choroby występowało u osób ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz i w bardziej zaawansowanym wieku. Natomiast nie stwierdzono takiej zależności dla: płci, stopnia nasilenia zmian zapalnych i stłuszczenia w wątrobie oraz indeksu masy ciała [5].

Stwierdzenie bardzo nieznacznie nasilonego włóknienia lub jego braku nie zwalnia z obowiązku uważnego monitorowania pacjenta oraz indywidualnego rozważenia włączenia terapii już na tym etapie

Niezależnie od rozbieżności pomiędzy poszczególnymi autorami w ocenie istotności poszczególnych czynników pozwalających przewidzieć szybki postęp włóknienia, nasuwa się podstawowy wniosek: stwierdzenie bardzo nieznacznie nasilonego włóknienia lub jego braku nie zwalnia z obowiązku uważnego monitorowania pacjenta oraz indywidualnego rozważenia włączenia terapii już na tym etapie. Należy również pamiętać, że tego typu zmiany nie mają charakteru liniowego. Przy wspomnianych powyżej trudnościach w prognozowaniu postępu włóknienia trzeba się bardzo poważnie zastanowić, czy rzeczywiście niewielkie zmiany lub ich brak są przeciwwskazaniami do terapii. Warto zwrócić uwagę, że takie wnioski sformułowano już w połowie pierwszego dziesięciolecia XXI wieku, kiedy to standardem terapeutycznym był interferon pegylowany i rybawiryna (PEG-IFN+RBV). Praktycznie we wszystkich rekomendacjach dużych towarzystw hepatologicznych (np. ang. American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD, European Association for the Study of the Liver – EASL) z tego okresu pacjenci z niewielkim nasileniem włóknienia lub jego brakiem byli zaliczani do grupy osób, u których leczenie powinno być rozpatrywane w sposób indywidualny [6–8].

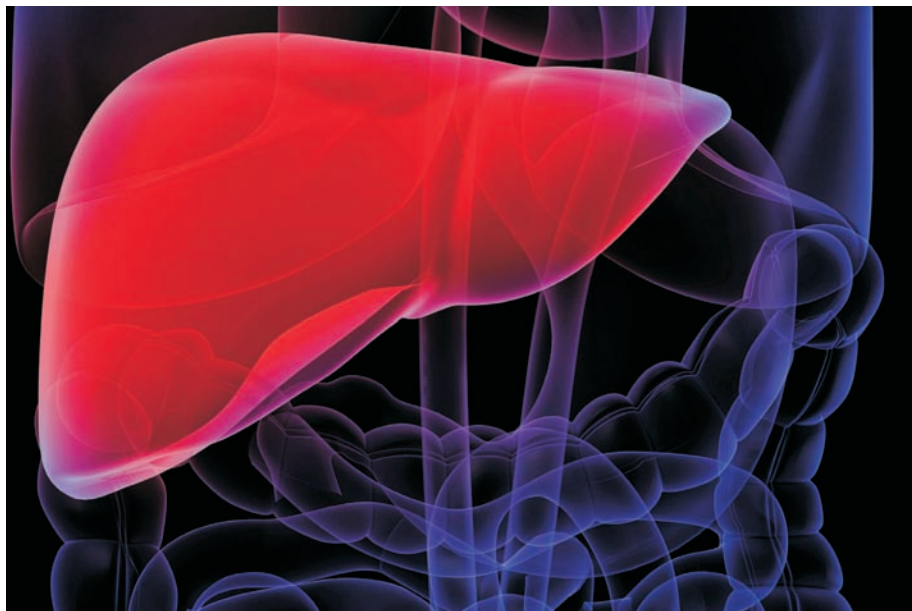
Ostatnie trzy lata przyniosły rejestrację kolejnych leków przeciwwirusowych o działaniu bezpośrednim na HCV (ang. direct an-

W ostatnich rekomendacjach AASLD i IDSA podnoszona jest zasadność wprowadzania terapii u osób z niewielkim zaawansowaniem zmian i z wysokim ryzykiem transmisji HCV, na przykład u chorych: hemodializowanych, utrzymujących stosunki homoseksualne lub uzależnionych od dożylnych środków odurzających. Podobna indywidualizacja terapii i uwzględnienie dodatkowych czynników są zalecane w europejskich rekomendacjach EASL

tiviral agents – DAAs). Skuteczność terapii uległa istotnemu zwiększeniu, przy czym wszyscy producenci leków słusznie podkreślają efektywność terapii u pacjentów trudnych do leczenia, w tym z zaawansowanym włóknieniem wątroby. Dotychczas opublikowano niewiele prac, które analizują skuteczność DAAs u chorych z brakiem włóknienia lub jego niewielkim nasileniem (F0/F1). W badaniach rejestracyjnych najczęściej dokonuje się oceny skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie F0–F2. Na przykład w badaniu QUEST-1 i QUEST-2 z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa-2a i simeprewiru (SPV) w tej grupie pacjentów przetrwała odpowiedź wirusologiczną (ang. sustained viral response – SVR) osiągnięto u 84% chorych, natomiast w podgrupie F3–F4 – u 68% [9]. Podobne obserwacje dotyczyły inhibitora proteazy pierwszej generacji – boceprewiru (BOC). W badaniu SPRINT-2 w grupie pacjentów z F0–F2 odsetek SVR wynosił 67% versus 38% w grupie kontrolnej [10].

W rekomendacjach dotyczących zastosowania nowych leków u pacjentów z niewielkim nasileniem włóknienia lub jego brakiem zalecenia są sformułowane w sposób ostrożny, podobnie jak w latach poprzednich. Wydaje się jednak, że dodatkowym elementem wpływającym na takie podejście jest aspekt ekonomiczny. W związku z wysokimi cenami nowych DAAs w pierwszej kolejności stosuje się je u osób z zaawansowanym włóknieniem, gdyż u nich korzyści zarówno indywidualne, jak i na poziomie socjoekonomicznym są najwyższe. W ostatnich rekomendacjach AASLD i IDSA

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.



(ang. Infectious Diseases Society of America) podnoszona jest zasadność wprowadzania terapii u osób z niewielkim zaawansowaniem zmian i z wysokim ryzykiem transmisji HCV, na przykład u chorych: hemodializowanych, utrzymujących stosunki homoseksualne lub uzależnionych od dożylnych środków odurzających [6, 8]. Podobna indywidualizacja terapii i uwzględnienie dodatkowych czynników są zalecane w europejskich rekomendacjach EASL [7].

Nie ulega natomiast wątpliwości, że skuteczność leczenia zarówno schematami z interferonem alfa (w tym PEG-IFN+RBV), jak i nowymi lekami przeciwwirusowymi jest wyższa u osób z mniej zaawansowanym włóknieniem. Dodatkowo ryzyko działań niepożądanych IFN rośnie u chorych z zaawansowanym włóknieniem [10, 11]. Dotychczas podstawowym argumentem przemawiającym za nieleczeniem osób z niewielkim zaawansowaniem zmian było oczekiwanie na pojawienie się lepszych – czyli skuteczniejszych i bezpieczniejszych – terapii przeciwwirusowych. Obecnie pacjenci w wielu krajach, w tym w państwach o bardzo wysokim statusie ekonomicznym, dowiadują się, że są chorzy, którzy w stopniu wyższym niż oni wymagają natychmiastowego leczenia nowymi lekami [12]. Taka sytuacja oznacza powrót do punktu wyjścia oraz do wniosku, że osoby zakażone – u których jeszcze nie rozwinęło się znaczne włóknienie – nie są leczone, pomimo że to właśnie u nich szansa na uzyskanie SVR w bezpieczny sposób jest najwyższa. Lekarzowi w takiej sytuacji nadal pozostaje jedynie tłu-

maczenie pacjentowi, że jest „zbyt zdrowy” do podjęcia leczenia.

Pozostaje mieć nadzieję, że problem ulegnie rozwiązaniu wraz ze wzrostem dostępności do terapii. Obecnie, pomimo obecności na rynku bezpiecznych i skutecznych leków, pacjenci nadal spotykają się z decyzjami odmownymi dotyczącymi rozpoczęcia leczenia. Ich charakter coraz częściej nie ma natury merytorycznej, ale ekonomicznej. Należy jedynie liczyć na zrozumienie

Skuteczność leczenia zarówno schematami z interferonem alfa (w tym PEG-IFN+RBV), jak i nowymi lekami przeciwwirusowymi jest wyższa u osób z mniej zaawansowanym włóknieniem. Dodatkowo ryzyko działań niepożądanych IFN rośnie u chorych z zaawansowanym włóknieniem

przez chorych, że dla innych terapii te mają charakter ratujących życie. Ponadto należy zastanowić się, czy ta grupa pacjentów po uważnej kwalifikacji do terapii interferonowej nie powinna być brana pod uwagę przy tradycyjnych terapiach dwulekowych i trójlekowych z zastosowaniem inhibitorów proteazy [1, 12]. Ukazujące się w ostatnim roku wyniki badań w grupie chorych z F0–F2 świadczą o lepszej tolerancji i skuteczności leczenia niż u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem.

Piśmiennictwo

1. Juszczak J. Hepatitis C: Patogeneza i Terapia. 1st edn. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań, 2009.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335–1374.
3. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006;43(Suppl. 1): S207–S220.
4. Boccato S, Pistori R, Noventa F, Guido M, Benvenuto L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13(5):297–302.
5. Williams MJ, Lang-Lenton M; Trent HCV Study Group. Progression of initially mild hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2011;18(1):17–22.
6. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organization (online) 2014; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. EASL (online) 2014; <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>
8. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C (online); <http://www.hcvguidelines.org/>
9. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a Phase III trial. Program and abstracts on the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 1–5 November 2013, Washington, DC. Abstract no. 1122.
10. Bruno S, Vierling JM, Esteban R et al. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus (HCV) genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 30 March – 3 April 2011, Berlin, Germany. *J Hepatol* 2011;54(Suppl. 1):S61–S208.
11. Garnock-Jones KP. Boceprevir: a review of its use in the management of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Drugs* 2012;72(18):2431–2456.
12. Shiffman ML, Benhamou Y. HCV F1/F2 patients: treat now or continue to wait. *Liver Int* 2014;34(Suppl. 1):S79–S84.