

*Wioleta Warunek, Andrzej Cieśla, Małgorzata Zejc-Bajsarowicz,
Urszula Janas-Skulina, Tomasz Mach*

MANIFESTACJA KLINICZNA I WPLYW WCZESNEGO LECZENIA INTERFERONEM ALFA NA PRZEBIEG OSTREGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków
Kierownik: Tomasz Mach

Celem pracy była ocena kliniczna przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C w materiale własnym na podstawie wybranych parametrów oraz wpływu 24 tygodniowego leczenia interferonem alfa 2b wprowadzonego w ostrej fazie choroby na przebieg zakażenia HCV.

Słowa kluczowe: ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C, interferon, HCV RNA
Key words: acute hepatitis C, interferon, HCV RNA

WSTĘP

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest poważnym, ogólnościowym problemem zdrowotnym. Szacuje się, że około 170 mln ludzi (3% populacji świata) jest zakażonych HCV (1). Około 50-80% zakażeń pierwotnych przechodzi w postać przewlekłą (2-5). Ostro faza zakażenia jest zwykle (80%) bezobjawowa lub skąpoobjawowa, tylko u ok. 20% chorych obserwuje się żółtaczkę i dlatego pozostaje nierozpoznana u większości zakażonych (6,7). Przewlekłe zapalenie wątroby typu C u 20-30% chorych prowadzi do rozwoju marskości wątroby oraz zwiększa ryzyko rozwoju pierwotnego raka wątroby (6,7). Stosowanie pegylowanych interferonów alfa w skojarzeniu z rybawiryną w chorobie przewlekłej, doprowadza do trwałego zaniku wirusii HCV u 54-63% leczonych (7,8). Wykazano, że wczesna, terapeutyczna kontrola replikacji HCV zapobiega różnicowaniu się wirusa na pseudogatunki, co wpływa na zmniejszenie ryzyka zakażenia przewlekłego (9,10,11). Od 2002 roku wprowadzono rekomendacje wczesnego leczenia interferonem alfa (IFN) pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (owzw C) (12-14).

Celem pracy była ocena obrazu klinicznego owzw C i ustalenie drogi zakażenia HCV, określenia częstości przechodzenia owzw C w formę przewlekłą oraz wpływu wczesnego leczenia interferonem alfa na przebieg zakażenia HCV.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od marca 2000 roku do grudnia 2004 roku rozpoznano owzw C u 21 chorych z obecnym w surowicy HCV RNA, w tym u 4 mężczyzn i 17 kobiet, średnia wieku 46 lat (zakres 26-79 lat). Rozpoznanie postawiono na podstawie następujących kryteriów:

a) udokumentowanej serokonwersji do przeciwciał anti-HCV lub b) biochemicznych cech ostrego miąższowego uszkodzenia wątroby, bez rozpoznanej jego innej przyczyny, u uprzednio zdrowych osób i dopełniającego wywiadu epidemiologicznego (obecność czynnika ryzyka zakażenia w okresie 6 miesięcy poprzedzających zachorowanie). Owzw C rozpoznano na podstawie serokonwersji u 11 (52%) spośród 21 chorych. U wszystkich badanych w trakcie obserwacji klinicznej stwierdzono w fazie ostrej obecność anti-HCV. U 15 spośród 21 chorych owzw C rozpoznano w trakcie diagnostyki różnicowej żółtaczki, u pozostałych 6 po stwierdzeniu wzrostu aktywności aminotransferaz w ramach badań kontrolnych w przebiegu innych schorzeń (3 spośród 21 chorych) lub u osób o zwiększonym ryzyku zakażenia (rozpoznanie ogniska epidemicznego u 3 spośród 21 chorych). Badaniem nie objęto chorych z HCV i czynną chorobą nowotworową.

Potencjalnymi drogami zakażenia w badanej 21 osobowej grupie były: inwazyjne procedury medyczne (13 przypadków: 62%), jak operacje chirurgiczne lub ginekologiczne (5 pacjentów), zabiegi diagnostyczne (6 pacjentów, w tym jeden z przetoczeniem krwi), opieka okołoporodowa (2 pacjentki); 5 (24%) podawało w wywiadzie hospitalizację bez procedur inwazyjnych, a u 3 (14%) rozpoznano zakażenie sporadyczne.

U wszystkich chorych wykluczono zakażenia HAV, HBV i CMV na podstawie badań serologicznych. Dziewięciu pacjentów podawało w wywiadzie szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Analizując dokumentację medyczną prześlędzono objawy kliniczne w okresie rozwoju choroby, zachowanie się parametrów biochemicznych w momencie rozpoznania oraz przebieg zakażenia.

Samoistne ustanie zakażenia rozpoznano na podstawie normalizacji aktywności aminotransferaz poprzedzającej zanik wiremii HCV w okresie do 24 tygodni od rozpoznania owzw C. Chorobę przewlekłą rozpoznano na podstawie utrzymujących się powyżej 6 miesięcy biochemicznych cech zapalenia wątroby. Pacjenci z utrzymującymi się powyżej 8 tygodni cechami biochemicznymi zapalenia wątroby byli kwalifikowani do leczenia interferonem (IFN) zgodnie z obowiązującymi kryteriami. IFN alfa 2b podawano podskórnie, w dawce 5 mln j. codziennie przez 4 tygodnie (tzw. faza indukcyjna), a następnie w dawce 3 mln j. 3 razy w tygodniu przez kolejne 20 tygodni. Skuteczność leczenia (SVR) oceniano do 2 tygodni od zakończenia 6 miesięcznego leczenia i po 24 tygodniowej obserwacji po leczeniu, badając zanik wiremii HCV metodą PCR. W trakcie leczenia i przez 24 tygodnie po leczeniu, w odstępach miesięcznych oznaczano aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) celem monitorowania odpowiedzi biochemicznej na leczenie, a po jego zakończeniu, ewentualnego nawrotu zapalenia wątroby. Ponadto kontrolowano morfologię krwi (1raz w miesiącu) oraz wykonywano badania dodatkowe celem monitorowania objawów ubocznych i bezpieczeństwa leczenia IFN.

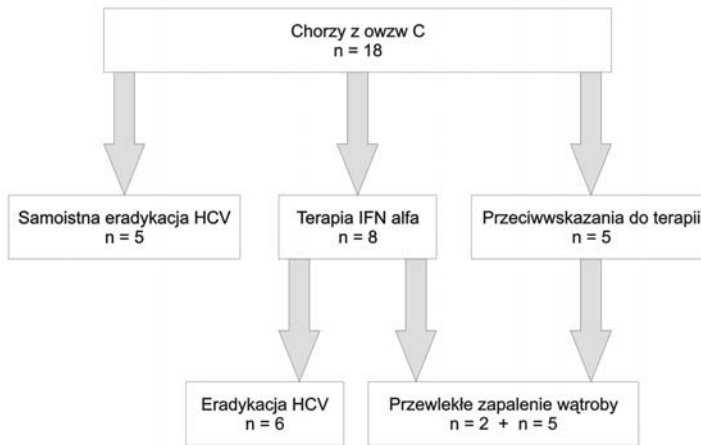
Markery serologiczne zakażeń HAV, HBV, HCV i CMV badano testami komercyjnymi EIA (Cobas-Core, Roche) w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Obecność HCV RNA badano w surowicy krwi metodą RT-PCR testem komercyjnym (Amplicor HCV, Roche) w Zakładzie Biochemii Klinicznej Collegium Medicum UJ w Krakowie.

WYNIKI

U wszystkich chorych z rozpoznaniem owzw C stwierdzono objawy kliniczne. U 17 spośród 21 badanych (81%) głównym objawem była żółtaczka. Inne dolegliwości były

niespecyficzne; jak objawy dyspeptyczne (15 przypadków, 71%), bóle stawowe (5 przypadków, 24%), męczliwość (4 przypadki, 19%), ponadto jeden pacjent zgłaszał świąd skóry.

U pacjentów z żółtaczką średnie stężenie bilirubiny wynosiło 147,7 $\mu\text{mol/l}$ (zakres 39,2-305,6 $\mu\text{mol/l}$, w tym u 12 pacjentów od 39,2 do 180 $\mu\text{mol/l}$, u 5 powyżej 180 $\mu\text{mol/l}$). Średnia, maksymalna aktywność AlAT wynosiła 1744 U/l (zakres 470-5973 U/l, norma: do 40 U/l), AspAT 1235 U/l (zakres 129-4199 U/l, norma: do 37 U/l), GGTP 372 U/l (zakres 41-2005,2 U/l, norma: do 50 U/l).

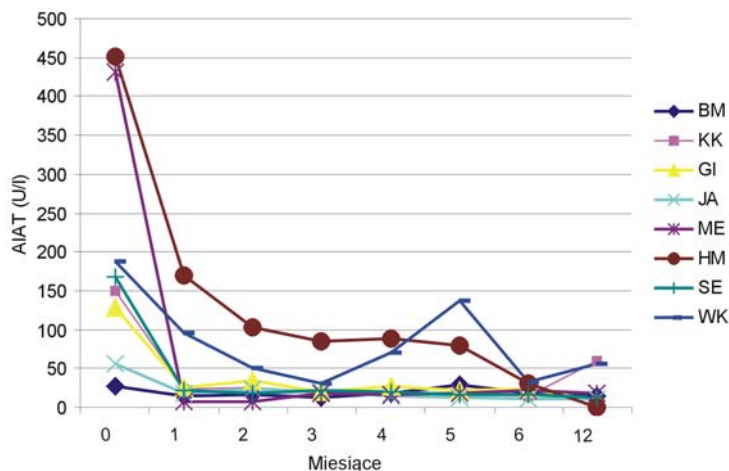


Ryc. 1. Przebieg owzw C w badanej grupie chorych

Fig. 1. The course of acute hepatitis C in the patients

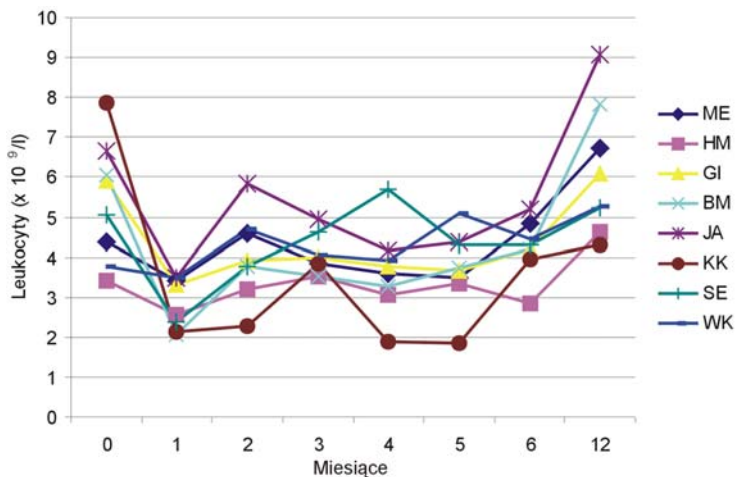
U trzech chorych nie udało się prześledzić przebiegu choroby po hospitalizacji (nie zgłosili się do kontroli w trybie ambulatoryjnym). Samoistne ustąpienie objawów zaobserwowano u 5 chorych (28%), u jednego stwierdzono zanik anty-HCV dwukrotnym badaniem. Przedłużanie się procesu zapalnego obserwowano u 13 chorych (72%). Do leczenia IFN zakwalifikowano 8 pacjentek (średni wiek 36 lat, zakres 26-53 lat). U tych chorych (przed rozpoczęciem leczenia) średnia aktywność AlAT wynosiła 200 U/l (zakres 27-451 U/l, norma; do 40 U/l), a poziom bilirubiny mieścił się w granicach wartości referencyjnych. U 6 pacjentek doszło do normalizacji AlAT już w trakcie fazy indukcyjnej. U jednej chorej (inicjały WK) normalizacja AlAT wystąpiła w 3 miesiącu terapii i miała charakter przejściowy. U chorej tej obserwowano następnie sinusoidalny przebieg aktywności AlAT (ponowna normalizacja w 6 miesiącu). U innej chorej (inicjały HM) doszło do normalizacji biochemicznej w 6 miesiącu leczenia i był to objaw trwały (ryc. 1). Odpowiedź biochemiczną po 24 tygodniach stwierdzono u wszystkich chorych, z zanikiem wirerii HCV u 7 spośród 8 (88%) analizowanych, u jednej chorej obserwowano nawrót wirerii HCV z towarzyszącym wzrostem aktywności AlAT w pierwszym miesiącu po odstawieniu terapii. Zatem cechy trwałej odpowiedzi biochemicznej i wirusologicznej po 24 tygodniach dalszej obserwacji (SVR) stwierdzono u 6 spośród 8 leczonych (75%). Cztery pacjentki z SVR obserwowano przez czas dłuższy, średnio 54 tygodnie (zakres 41-63 tygodni) i u żadnej w tym okresie nie stwierdzono nawrotu wirerii HCV.

W trakcie leczenia IFN monitorowano liczbę leukocytów, granulocytów i płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny (Hb) we krwi oraz ponownie po 24 tygodniowej obserwacji.



Ryc. 2. Zachowanie się aktywności AIAT u chorych z owzw C leczonych IFN (podano inicjały 8 chorych)

Fig. 2. The activity of AIAT in patients with acute hepatitis C treated with IFN (the initials of 8 patients was shown)

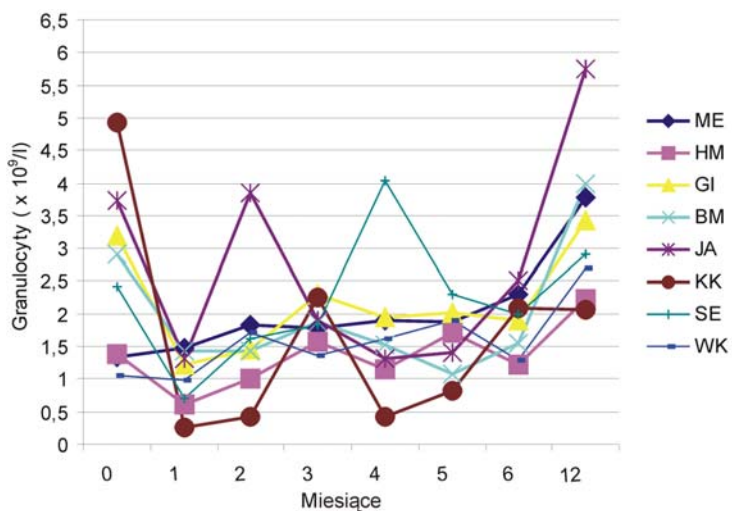


Ryc. 3. Zachowanie się liczby leukocytów u chorych z owzw C leczonych IFN (podano inicjały 8 chorych)

Fig. 3. The leucocytes count in patients with acute hepatitis C treated with interferon (the initials of 8 patients was shown)

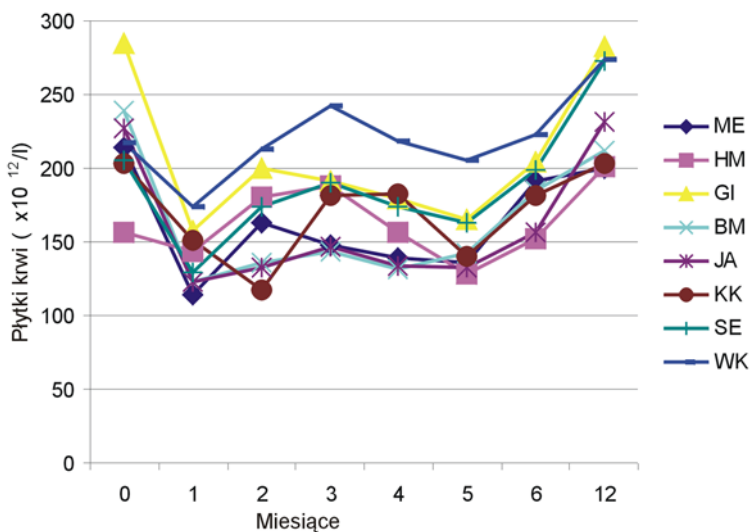
Największy spadek liczby leukocytów (ryc. 2) i granulocytów (ryc. 3) obserwowano w fazie indukcyjnej.

U jednej chorej (inicjały KK) z powodu spadku poziomu granulocytów do $0,26 \times 10^9/l$ podano podskórnie czynnik wzrostu (Filgostim w dawce 30 mln/ml, s.c.), iniekcje powtarzano jeszcze dwukrotnie po spadku granulocytów do $0,48 \times 10^9/l$. U tej chorej nie obser-



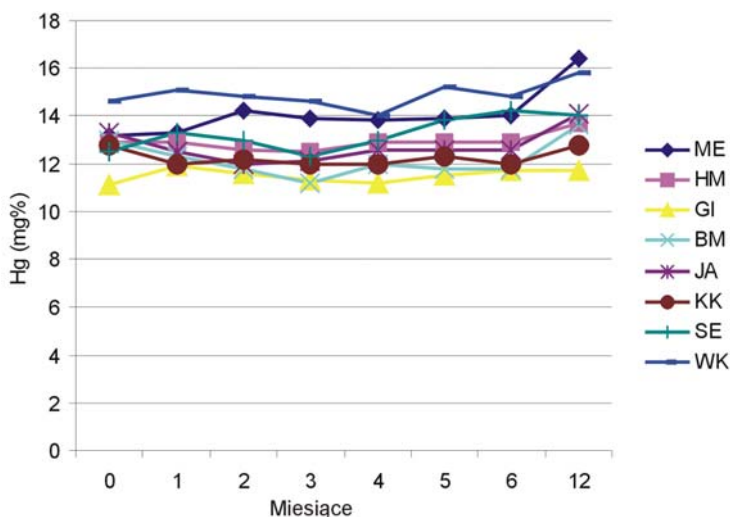
Ryc. 4. Zachowanie się liczby granulocytów u chorych z owzw C leczonych IFN (podano inicjały 8 chorych)

Fig. 4. The granulocytes count in patients with acute hepatitis C treated with interferon (the initials of 8 patients was shown)



Ryc. 5. Zachowanie się liczby płytek krwi u chorych z owzw C leczonych IFN (podano inicjały 8 chorych)

Fig. 5. The thrombocytes count in patients with acute hepatitis C treated with interferon (the initials of 8 patients was shown)



Ryc. 6. Stężenie hemoglobiny u chorych z owzw C leczonych IFN (podano inicjały 8 chorych)

Fig. 6. Hemoglobin concentration in patients with acute hepatitis C treated with interferon (the initials of 8 patients was shown)

wowano żadnych objawów klinicznych agranulocytozy. Również spadek granulocytów do $0,61 \times 10^9/l$ obserwowano u chorej o inicjałach HM; normalizację liczby granulocytów uzyskano po redukcji dawki IFN do 3 mln j.

W trakcie fazy indukcyjnej obserwowano również spadek liczby płytek krwi, ale u żadnej chorej poniżej $100 \times 10^9/l$ (ryc. 4). Nie stwierdzono w trakcie leczenia istotnego obniżenia stężenia Hb (ryc. 5). Wszystkie chore ukończyły terapię. U dwóch chorych w trakcie leczenia i bezpośrednio po jego zakończeniu odnotowano wzrost poziomu hormonów tarczycy wymagający leczenia tyreostatykami.

DYSKUSJA

W grupie 21 chorych z objawowym owzw C najczęściej, bo u 81% badanych występowała żółtaczka. Nasze wcześniejsze spostrzeżenie oraz innych autorów wskazują, że właśnie z tym objawem chorzy na owzw C kierowani są do ośrodków specjalistycznych (14-17). W ocenie czynników ryzyka zakażenia zwraca uwagę wysoka częstość wykonywanych procedur medycznych poprzedzających wystąpienie owzw C. Transmisja zakażenia HCV tą drogą w piśmiennictwie ustępuje częstości infekcji związanych ze stosowaniem narkotyków drogą dożylną (14, 15, 17). Nie da się wykluczyć, że przyczyną występowania objawowych postaci owzw C może być w tych przypadkach zwiększona ilość zakażającego wirusa, podobnie jak to ma miejsce w potransfuzyjnych zapaleniach wątroby (2). Przebieg kliniczny owzw C był niepowikłany, nieprawidłowości stwierdzane w badaniach biochemicznych, ze średnim stężeniem bilirubiny nieprzekraczającym $150 \mu\text{mol/l}$ miały cechy zapalenia wątroby o łagodnym przebiegu.

W badanej grupie stwierdzono 5 przypadków spontanicznej eradykacji wirusa HCV. Wskazuje to na wysoką częstość przewlekania schorzenia, dotyczącą 72% chorych, analogiczną do obserwowanych w pracach innych autorów (2-6, 15, 16). Wprowadzenie wcze-

snej terapii IFN u badanych chorych spowodowało, że głównym czynnikiem warunkującym przejście w przewlekły proces zapalny był podeszły wiek i schorzenia dodatkowe, uniemożliwiające podjęcie leczenia IFN. W przypadku chorych leczonych, częstość trwałej odpowiedzi wyniosła w tym badaniu 75%, mniej niż w 98% w publikacji badaczy niemieckich (12). Obserwowany odsetek trwałej odpowiedzi był na poziomie częstości podawanej w meta-analizie kontrolowanych badań klinicznych obejmujących 414 pacjentów (70,5%) publikowanych w Medline (13); miał on charakter odpowiedzi długotrwałej. Różnice w tych badaniach mogą wynikać z niewielkiej liczebności grup objętych analizami, wynika stąd konieczność ustalenia wpływu leczenia IFN fazy wczesnej zakażenia HCV w kontrolowanym badaniu wieloośrodkowym.

Dwudziestoczterotygodniowa terapia IFN z 4 tygodniową fazą indukcyjną wymaga kontroli poziomu elementów morfotycznych krwi z powodu możliwości wystąpienia leuko- i/lub granulocytopenii z koniecznością redukcji dawki leku u części chorych. Obniżenie liczby płytek krwi było w przeprowadzonym badaniu nieistotne klinicznie.

WNIOSKI

1. Rozpoznanie ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C w praktyce klinicznej ogranicza się do przypadków zakażeń objawowych.
2. Czynnikiem zwiększonego ryzyka zachorowania na objawowe ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C są zakażenia szpitalne, szczególnie związane z inwazyjnymi procedurami medycznymi.
3. Monoterapia interferonem alfa we wczesnej fazie zakażenia HCV cechuje się wysoką skutecznością w eradykacji HCV i jest dobrze tolerowana przez chorych.

W Warunek, A Cieśla, M Zejc- Bajsarowicz, U Janas-Skulina, T Mach

CLINICAL MANIFESTATION AND EFFECT OF EARLY THERAPY WITH INTERFERON ALPHA ON COURSE OF THE ACUTE HEPATITIS C

SUMMARY

The aim of the study was to estimate the course of acute hepatitis C and efficacy of 24 weeks monotherapy with interferon alfa 2b (IFN).

Methods: Twenty one patients with acute hepatitis C (age between 26 and 79; 17 females, 4 males) treated in the University Hospital between March 2000 and December 2004 were included into this study. Acute phase of hepatitis C was diagnosed on the basis of HCV-RNA presence by PCR, seroconversion to anti-HCV, clinical symptoms of acute hepatitis and clinical view with epidemiological anamnesis. Biochemical, serological and virusological parameters as well as complete blood count were examined during observation. The efficacy of antiviral treatment with IFN (5 MU daily for 30 days, then 3 MU tiw for 24 week) was studied in 8 patients. Loss of HCV viremia after 24 weeks of treatment and sustained response after the next 24 weeks of follow-up were examined.

Results: Jaundice, the main clinical symptom, was observed in 17 (81%) patients, with mean bilirubin level of 147.7 $\mu\text{mol/l}$. Dyspeptic symptoms were noticed in 71% patients, arthralgia 24%, fatigue in 19% patients. The maximal ALT activity was 1744 U/l, AST 1235 U/l and GGT 372 U/l. The course subsequent to the acute phase was analyzed in 18 patients. Spontaneous loss of viremia was observed in 28% patients. Among the 8 patients included to the therapy early response was observed in 88% and sustained viral response in 75% of them.

Conclusions: Early initiation of interferon alfa therapy in patients with acute hepatitis C significantly reduced the rate of chronicity and was well tolerated by patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995;1:5-14.
2. Alter MJ, Pucell RH, Shih JW, i in. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;32:1494-500.
3. Farci P, Alter HJ, Wong D, i in. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991;325:98-104.
4. Barrera JM, Bruguera, Ercilla MG, i in. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting post-transfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995;21:639-44.
5. Balart L, Perillo P, Roddenberry J, i in. Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon alfa treatment. *Gastroenterology* 1993;104:1472-7.
6. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31(Suppl. 1):9-16.
7. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:104-118.
8. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, i in. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann In Med* 2004;140:346-355.
9. Farci P, Shimoda A, Coiana A, i in. The outcome of acute hepatitis C preceded by the evaluation of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339-44.
10. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective of long-term outcome. *Siemin Liver Dis* 2000;20:17-35.
11. Farci P. Hepatitis C virus. The importance of viral heterogeneity. *Clin Liver Dis* 2001;5:895-916.
12. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, i in. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;15:1452-7.
13. Lacata A, Di Bona D, Schepis F. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
14. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachowal R, i in. Acute hepatitis C infection: High rate of spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterol* 2003;125:80-8.
15. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, i in. Natural course of acute hepatitis C: long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003;35:104-113.
16. Warunek W, Librant-Suska M, Krukowiecki J, i in. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna chorych na zapalenie wątroby typu C na podstawie wybranych parametrów. *Fol Med Cracov* 1996;37:71-79.
17. Rocca P, Bailly M, Chevallier P, i in. Early treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b or interferon alfa-2b plus ribavirin: study of sixteen patients. *Gastroenterologie* 2003;27; <http://www.e2med.com>

Adres autora:

Wioleta Warunek
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
tel. (0-12) 424 73 40, fax (0-12) 424 73 80
e-mail: wioletaloranty@wp.pl