

Epatite acuta C: aspetti epidemiologici, clinici e impatto della terapia interferonica

Acute hepatitis C infection: epidemiological and clinical aspects, and efficacy of interferon therapy

Sauro Luchi, Liana Ricciardi, Micaela Meini, Italbo Fiorini,
Michele de Gennaro, Sara Moneta, Giovanni Bosco, Antonio Scasso
U.O. Malattie Infettive-Centro Epatologico, Azienda USL 2 Lucca, Italy

INTRODUZIONE

L'infezione acuta da virus C è responsabile di circa il 10% dei casi di epatite virale acuta [1, 2].

Solo nel 20% dei casi l'esordio della malattia è sintomatico, mentre nella maggior parte dei casi l'infezione decorre in maniera asintomatica e raramente viene riconosciuta.

In Italia, negli ultimi anni, il tasso di incidenza delle infezioni da virus C calcolato sui casi notificati si è ridotto ed è attualmente stimato intorno a 1 per 100.000 abitanti/anno [1]. Questo dato sottostima il fenomeno in quanto è riferito ai casi notificati che nella maggior parte sono quelli sintomatici, mentre la gran parte delle infezioni acute da HCV decorre in maniera clinicamente silente. In studi di incidenza condotti su donatori di sangue e sulla popolazione generale sono state riportate incidenze di infezione acuta da HCV nettamente superiori e variabili da 2,4 a 14 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno [3, 4].

I principali fattori di rischio legati all'infezione da HCV attualmente sono rappresentati dall'uso di droghe, dagli interventi chirurgici, dalle terapie odontoiatriche, dai trattamenti estetici, in particolare, tatuaggi e *piercing*, dalle punture accidentali con aghi infetti, dalla promiscuità sessuale; in molti casi tuttavia la via di trasmissione rimane indeterminata [1].

Il periodo di incubazione dell'infezione è in media di 7-8 settimane con range molto ampio di 2-26 settimane, l'HCV RNA risulta dosabile nel siero dopo 1-3 settimane dall'esposizione, la risposta anticorpale si sviluppa solitamente

nell'arco di 3-5 settimane anche se in rari casi può ritardare fino ad un anno. In una piccola percentuale di soggetti [5-10%] l'epatite acuta C può decorrere in assenza di anticorpi anti HCV dosabili con le comuni metodiche di laboratorio. L'aumento delle transaminasi solitamente avviene dopo 4 settimane dall'esposizione ma può essere anche più precoce. L'ipertransaminasemia può essere modesta, anche se in circa il 50% dei casi i livelli di transaminasi possono superare di 10 volte il valore di normalità. L'ittero è riscontrabile in non più del 20-25% dei soggetti affetti da epatite acuta C ed è accompagnato da astenia intensa, mialgie, febbre, nausea, vomito e dolori all'ipocondrio destro [5, 6]. Il decorso dell'epatite acuta C è solitamente benigno, sono poco frequenti le forme protratte o con marcata colestasi, molto rare le forme fulminanti. Solo in una minoranza dei soggetti l'infezione si risolve spontaneamente, mentre nel 50-85% dei casi essa tende a cronicizzare [5-8]. Il tasso di cronicizzazione è ritenuto elevato nelle forme asintomatiche, relativamente basso nelle forme sintomatiche [9, 10].

L'evoluzione dell'infezione acuta è legata a fattori virali e a fattori dell'ospite; tra i primi ritroviamo il tipo di inoculo, la carica virale, le quasispecie virali e tra i fattori legati all'ospite importanti sono l'età, lo stato immunitario e le caratteristiche genetiche.

I meccanismi attraverso i quali in un numero limitato di soggetti si ottiene la *clearance* spontanea del virus, a fronte di un più ampio numero di pazienti in cui l'infezione cronicizza, non sono ben conosciuti: nei pazienti che vanno in-

contro alla risoluzione spontanea dell'infezione sembra prevalere una risposta immunitaria di tipo Th1 mentre nei pazienti che presentano cronicizzazione dell'infezione prevale la risposta immunitaria Th2 [11, 12].

L'interferone esplica la sua azione direttamente sui processi replicativi del virus e mediante diversi meccanismi di immunomodulazione tra cui l'orientamento in senso Th1 della risposta linfocitaria.

Negli ultimi anni vari lavori, pur con casistiche limitate e con schemi terapeutici assai diversi, hanno riportato esperienze sul trattamento dell'epatite acuta C con interferone beta e soprattutto con interferone alfa ricombinante e pegilati con percentuali di guarigione significativamente migliori rispetto all'evoluzione spontanea dell'infezione.

Nei primi studi sul trattamento dell'epatite acuta C è stato utilizzato interferone alfa in monoterapia per 12 settimane al dosaggio di 3 MU per 3 volte alla settimana; con questo schema terapeutico è stata ottenuta una risposta sostenuta nel 32% dei casi aumentando del 29% i casi con risoluzione dell'infezione rispetto a quelli che non ricevevano il trattamento [13]. Nella maggior parte dei casi si trattava di infezioni post-trasfusionali che sappiamo gravate dal più alto rischio di cronicizzazione e i pazienti ricevevano dosaggi e durata di trattamento sub-ottimali. In studi successivi è stato utilizzato interferone alfa in monoterapia a dosaggi di 5 MU al giorno per 4 settimane seguiti da 3 MU per 3 volte la settimana per altre 20 o 40 settimane con risposte sostenute rispettivamente nel 98 e 100% dei casi [14-17]. Queste casistiche suggeriscono che trattamenti con dosaggi più elevati e per periodi più prolungati migliorano nettamente la risposta terapeutica. Risultati non diversi sono stati ottenuti con la terapia di associazione interferone standard e ribavirina e interferone pegilato alfa 2b e ribavirina, in alcuni studi la terapia di associazione si è dimostrata efficace anche se utilizzata per periodi più brevi [18-20].

In pazienti giovani con epatite acuta itterica e sintomatica sono state dimostrate percentuali di risoluzione spontanea dell'infezione intorno al 50% [9, 10].

Quale sia il momento più appropriato per trattare l'infezione è ancora oggetto di discussione; molti clinici attualmente tendono a ritardare la terapia di 2-4 mesi dall'inizio della malattia per avere la possibilità di individuare quali pazienti vanno incontro all'eradicazione spontanea dell'infezione e quali tendono alla cronicizza-

zione [18]. Questo approccio è particolarmente indicato in soggetti giovani con malattia itterica e infezione da genotipo 3 in cui sono ritenute alte le possibilità di risoluzione spontanea dell'infezione [16, 21]. Altri autori sostengono che un trattamento più precoce possa migliorare il tasso di risposta sostenuta ma non è ancora effettivamente ben chiaro se il ritardo del trattamento ne riduca l'efficacia attraverso l'espansione delle quasispecie virali e la selezione di ceppi più resistenti e/o renda meno efficace la risposta del sistema immune [16, 22, 23].

■ SOGGETTI E METODI

In questa indagine sono stati studiati i casi di epatite acuta C giunti alla nostra osservazione dal Gennaio 1998 al Giugno 2005 col fine di valutare gli aspetti epidemiologici e clinici dei pazienti e l'impatto della terapia interferonica sulla evoluzione della malattia.

La diagnosi di epatite acuta C è stata basata sulla sierconversione per gli anticorpi anti-HCV quando documentabile o, in assenza di un test precedentemente negativo, sulla presenza di valori di transaminasi da 5 a 10 volte superiori al valore normale in soggetto con transaminasi in precedenza nella norma e positività per HCV RNA in assenza di altre cause di danno epatico.

Sono stati identificati 43 pazienti (28 maschi, 15 femmine) con età media 34,8 anni (range 18-69 anni).

Ventuno soggetti (14 maschi e 7 femmine) con età media di 31,1 anni (range 20-50 anni) hanno accettato di sottoporsi ad un ciclo di terapia interferonica; la terapia con interferone è stata iniziata al momento della diagnosi di epatite acuta C e comunque entro due mesi dall'inizio dei sintomi ed è stata condotta secondo i seguenti schemi: Interferone alfa ricombinante 3 MU al giorno per 6 mesi [4 casi], 3 MU per 3 volte la settimana per 6 mesi [5 casi], 3 MU al giorno per due mesi e poi 3 MU per 3 volte la settimana per 4 mesi [8 casi] e Interferone pegilato alfa 2b 1,5 mcg/Kg per 6 mesi [4 casi]; in nessuno dei pazienti è stata associata ribavirina alla terapia interferonica e in tutti i soggetti il trattamento è stato completato con i dosaggi programmati.

Ventidue pazienti [14 maschi, 8 femmine] con età media 35,7 anni [range 18-69 anni] non sono stati trattati.

L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita con test χ^2 .

■ RISULTATI

Ventuno soggetti [14 maschi e 7 femmine] con età media di 31,1 anni [range 20-50 anni] hanno accettato di sottoporsi ad un ciclo di terapia interferonica; ventidue pazienti [14 maschi, 8 femmine] con età media 35,7 anni (range 18-69 anni) non sono stati trattati. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti trattati e non trattati sono riassunte nella Tabella 1.

In entrambi i gruppi in studio la tossicodipendenza rappresentava il più frequente fattore di rischio, seguita da interventi chirurgici o manovre endoscopiche recenti, dalla puntura accidentale con ago utilizzato in paziente con infezione da HCV, alcuni pazienti erano partner sessuali di soggetto con epatite cronica C, in 6 casi la via di trasmissione rimaneva sconosciuta. Nei pazienti trattati la malattia è decorsa con i sintomi, più o meno marcati, di accompa-

mento dell'epatite acuta [astenia, nausea, vomito, dispepsia, mialgie, febbre, dolori addominali], l'ittero è risultato presente in 10 dei 21 pazienti (47,6%), in nessun caso vi sono state alterazioni della protidosintesi epatica.

Anche nei pazienti non trattati la malattia è decorsa con i sintomi più o meno marcati di accompagnamento dell'epatite acuta [astenia, nausea, vomito, dispepsia, mialgie, febbre, dolori addominali], l'ittero è risultato presente in 10 dei 22 pazienti (45,5%), in nessun caso vi sono state alterazioni della protidosintesi epatica.

Diciannove dei 21 pazienti sottoposti a trattamento interferonico hanno ottenuto una risposta sostenuta mentre in 2 casi non è stato completato il periodo di *follow-up*.

I 19 pazienti che hanno ottenuto la risposta sostenuta al trattamento hanno avuto un *follow-up* post-trattamento variabile: 7 anni in 8 soggetti, 3 anni in 6, 2 anni in 3 e 1 anno in 2 casi.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in studio.

	<i>Pazienti trattati</i>	<i>Pazienti non trattati</i>
Pazienti totali	21	22
Età media (anni)	31,1	35,7
N. Femmine	7	8
N. Maschi	14	14
Fattori di rischio (%)		
Tossicodipendenza	52,4	50
Interventi chirurgici o manovre endoscopiche	14,3	22,7
Puntura accidentale	14,3	0
Rapporto sessuale a rischio	9,5	9,1
Non noti	9,5	18,2
Pazienti itterici (%)	47,6	45,5
Valore medio di bilirubina totale (mg %)	4,5±4	4,8±4,5
Valore medio di ALT (UI/l)	2014±735	1819±1415
<i>Follow-up</i> medio (mesi)	51,8±29,1	72±65

Tabella 2 - Confronto fra i parametri biochimici e virologici dei pazienti trattati e non trattati.

	<i>Pazienti trattati</i>	<i>Pazienti non trattati</i>	
Numero	21	22	
Transaminasi normali e viremia negativa a fine terapia (End Treatment Response)	19*	4	P<0,05
Risposta Virologica Sostenuta mantenuta per tutto il <i>follow-up</i>	19	4	P<0,05
*In due casi non è stato completato il periodo di osservazione			

Tabella 3 - Confronto tra alcune caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti non trattati andati incontro a guarigione e a cronicizzazione dell'infezione.

	<i>Pazienti guariti</i>	<i>Pazienti non guariti</i>
Numero	4	13
Età media (anni)	24,3	45,1
Maschi (%)	50	53,8
Valore medio di ALT (UI/l)	2254	1892
Valore medio di bilirubina totale (mg %)	8,7	2,6

Nel gruppo dei 22 soggetti non trattati 4 pazienti ottenevano la risoluzione spontanea dell'infezione mantenendo transaminasi nella norma e viremia negativa dopo oltre 6 anni di *follow-up*, in 13 casi si è sviluppata un'epatite cronica; di 5 pazienti non disponiamo di *follow-up*. Nella Tabella 2 sono riportati i parametri biochimici e virologici dei pazienti trattati e non trattati al termine del trattamento e a fine *follow-up*. Come è possibile notare, tutti i pazienti trattati ottenevano transaminasi nella norma e viremia negativa e mantenevano tale condizione a fine *follow-up* con differenze statisticamente significative con il gruppo dei pazienti non trattati.

Nella Tabella 3 sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche dei 4 pazienti non trattati che andavano incontro a guarigione spontanea e dei 13 pazienti non trattati che andavano incontro a cronicizzazione; come è possibile notare, i pazienti guariti presentavano un'età media più bassa dei non guariti e valori medi di transaminasi e bilirubina totale più alti.

■ DISCUSSIONE

Nella nostra casistica, la maggior parte dei pazienti studiati era di giovane età e nella maggior parte dei casi (51%) l'infezione è stata contratta mediante pratiche legate alla tossicodipendenza; nessuno dei soggetti da noi studiato presentava epatite acuta post-trasfusionale.

Sia i soggetti trattati che quelli non trattati sono giunti alla nostra attenzione per la presenza di ittero e/o per i sintomi di accompagnamento dell'epatite acuta.

Dai dati della letteratura emerge che l'ittero in corso di epatite acuta C è presente in non più del 20-25% dei casi [5, 6]. Nella nostra casistica, l'ittero era presente nel 47,6% dei soggetti trattati e nel 45,5% dei pazienti che non avevano ri-

cevuto il trattamento antivirale; in tutti i casi si trattava di pazienti che giungevano al ricovero ospedaliero, pertanto con malattia epatica decisamente sintomatica.

Gran parte dei dati della letteratura riporta, nei soggetti sintomatici e itterici, alte percentuali di risoluzione spontanea dell'infezione la cronicizzazione dell'infezione sembra comunque dipendere anche dall'età e dal sesso (la giovane età e il sesso femminile sono fattori associati a più bassa frequenza di cronicizzazione); nei nostri 17 pazienti non trattati, di cui disponiamo di sufficiente *follow-up*, la risoluzione spontanea dell'infezione è avvenuta in un numero limitato di casi (4/17) sebbene tutti fossero sintomatici e l'ittero fosse presente in più del 40% dei soggetti, mentre nella maggior parte (13/17) l'infezione è cronicizzata; in quest'ultimo caso si trattava di pazienti in più della metà dei casi maschi, con età media più alta e con valori medi di bilirubinemia più bassi dei pazienti guariti [9, 10, 16, 18-24].

È attualmente oggetto di discussione il momento per l'inizio della terapia antivirale [18-26]. Alcuni autori ritengono che un trattamento precoce (entro 3 mesi dalla diagnosi di epatite acuta) possa prevenire la cronicizzazione dell'infezione in quasi tutti i soggetti, in quanto è proprio nelle fasi iniziali che è presente una intensa replicazione virale che può avere implicazioni nel meccanismo di cronicizzazione dell'infezione e che può essere efficacemente contrastata da un trattamento con Interferone; altri sostengono che un inizio ritardato della terapia (dopo 2-4 mesi dalla diagnosi) non comprometta la sua efficacia e consenta di evitare un trattamento costoso e gravato da effetti collaterali per quei soggetti che vanno incontro a risoluzione spontanea della infezione [15, 20-28]. Nei nostri pazienti il trattamento è stato iniziato al momento della diagnosi della malattia e comunque entro i due mesi dall'inizio dei sintomi.

Prima dell'avvento degli interferoni pegilati venivano consigliati dosaggi di Interferone alfa di 5-6 MU al giorno per 4 settimane, seguiti da 5-6 MU per 3 volte alla settimana per altre 20 settimane [23-29]. Nella nostra esperienza abbiamo utilizzato dosaggi di Interferone alfa ricombinante più bassi: 3 MU al giorno per 6 mesi (4 casi), 3 MU per 3 volte la settimana per 6 mesi (5 casi), 3 MU al giorno per due mesi e successivamente 3 MU 3 volte la settimana per 4 mesi (9 casi); in 3 casi è stato utilizzato peginterferon

alfa 2b 1,5 µg/kg/settimana per 6 mesi. In tutti i soggetti trattati di cui disponiamo di adeguato *follow-up* (19 su 21) si è ottenuto una risposta sostenuta. L'Interferone alfa ricombinante da noi utilizzato, con dosaggi più bassi rispetto a quelli riportati in altri lavori e ritenuti più adeguati, si è dimostrato ugualmente efficace nell'evitare la cronicizzazione della infezione, anche rispetto all'interferone pegilato [15, 16].

Keywords: acute hepatitis C, interferon

RIASSUNTO

L'infezione acuta da virus C è seguita da cronicizzazione nel 50-85% dei casi; vari studi sul trattamento dell'epatite acuta C con interferone riportano percentuali di guarigione superiori all'80%. In questo studio abbiamo rivalutato i casi di epatite acuta C giunti alla nostra osservazione dal 1998 al 2005, considerandone gli aspetti epidemiologici, clinici e l'impatto della terapia interferonica. Sono stati identificati 43 pazienti (28 M, 15 F): 22 erano tossicodipendenti, 6 riferivano recente intervento chirurgico, 3 erano operatori sanitari esposti a puntura accidentale con ago di paziente HCV positivo, 4 erano partner di soggetti con epatite cronica C. Negli altri casi la via di trasmissione rimaneva indeterminata. Ittero è risultato pre-

sente in 20 pazienti, in nessun caso vi sono state alterazioni della protidosintesi epatica. Diciannove dei 21 soggetti che hanno accettato la terapia interferonica presentavano risposta sostenuta, di 2 non disponiamo di *follow-up*. Quattro dei 22 soggetti non trattati sono andati incontro alla *clearance* spontanea del virus, 13 hanno sviluppato un'epatite cronica e di 5 non disponiamo di *follow-up*. Nella nostra casistica la popolazione colpita era giovane e la trasmissione legata ad esposizione parenterale con prevalenza di tossicodipendenti. In tutti i soggetti trattati abbiamo ottenuto risposta sostenuta; la maggior parte dei pazienti non trattati è andata incontro a cronicizzazione della malattia.

SUMMARY

Acute hepatitis C virus infection becomes chronic in 50-80% of patients; in recent years a number of studies on acute hepatitis C have shown that interferon treatment can solve more than 80% of cases. In this study we evaluated all cases of acute hepatitis C referred to our unit from 1998 to 2005 to study the epidemiological and clinical features and the efficacy of interferon therapy during the course of the disease. Forty-three patients (28 males, 15 females) were monitored: 22 were drug-addicts, 6 patients referred from recent surgery, in 3 cases a percutaneous exposure was described, 2 patients had had a colonoscopy, 4 were partners of subjects with chronic hepatitis C and in the remaining cases the transmission route was uncertain. All subjects were symptomatic,

jaundice was evident in 20 out of 43 patients and in all cases hepatic protein synthesis was unaltered. Of the 21 patients who consented to interferon therapy, in 19 cases a sustained virological response was achieved while in 2 cases the follow-up period was too short for evaluation. Four of the 22 non-treated patients had a spontaneous resolution of the infection, in 13 cases the infection became chronic, and in 4 cases the follow-up was too short for an analysis. In our study all patients were young, in 58% of subjects a parenteral exposure was described and most patients were drug-addicts. All the treated patients obtained a sustained response, while in the majority of non-treated cases the infection became chronic.

■ BIBLIOGRAFIA

[1] Mele A., Tosti M.E., Marzolini A., et al. Prevention of hepatitis C in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. *J. Viral Hepat.* 7, 30-35, 2000.

[2] Seef L.B. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 36, S35-36, 2002.

[3] Tosti M.E., Solinas S., Prati D., et al. An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infection through blood transfusion in Italy. *Br. J. Hematol.* 117, 215-219, 2002.

- [4] Kondili L.A., Chionne P., Costantino A., et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut*. 50, 693-696, 2002.
- [5] Orland J.R., Wright T.L., Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 33, 321-327, 2001.
- [6] Santantonio T. Epatite acuta di tipo C: storia naturale e prospettive di trattamento. *It. J. Infect. Dis.* 9, S26-S28, 2003.
- [7] Alberti A., Benvegù L. Management of hepatitis C. *J. Hepatol.* 38, S104-S118, 2003.
- [8] Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J. Hepatol.* 32, 98-102, 2000.
- [9] Gerlach J.T., Zchoval R., Gruener N.H., et al. Acute hepatitis C: natural course and response to antiviral treatment [abstract]. *Hepatology* 34, 341A, 2001.
- [10] Villano S.A., Vlahov D., Nelson K.E. Persistence of viremia and importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 29, 908-914, 1999.
- [11] Gonzalez-Peralta R.P., Davis G.L., Lau J.Y. Pathogenetic mechanism of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 21, 255-259, 1994.
- [12] Kanto T., Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med.* 45 [4], 183-191, 2006.
- [13] Poynard T., Regime C., Myers R.P., et al. Interferon for acute hepatitis C [Cochrane Review]. In: *Cochrane Library*, Issue 1, Oxford, UK, 2002.
- [14] Pimstone N.R., Powell J.S., Kotfila R., et al. High dose [780 MIU/52 weeks] interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C [abstract]. *Gastroenterology* 34, 341A, 2001.
- [15] Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N. Engl. J. Med.* 345, 1452-1457, 2001.
- [16] Alberti A., Boccatto S., Vario A., et al. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 36, S195-S200, 2002.
- [17] Wiegand J., Jackel E., Cornberg M., et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 40, 98-107, 2004.
- [18] Santantonio T., Fasano M., Sinisi E., et al. Efficacy of a 24-week course of Peginterferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J. Hepatol.* 42, 329-333, 2005.
- [19] Scotto G., Palumbo E., Fazio V., Cibelli D.C., Saracino A., Angarano G. Peginterferon alpha-2b treatment for patients affected by acute hepatitis C: presentation of six case reports. *Infection* 33, 30-32, 2005.
- [20] Ertem G.T., Tulek N., Oral B., Kinikli S. Therapy of acute hepatitis C with interferon-alpha-2b plus ribavirin in a health care worker. *Acta Gastroenterol. Belg.* 68, 104-106, 2005.
- [21] Lehman M., Meyer M.F., Monzahian M., Tillman H.L., Manns M.P., Wedemeyer H. High rate spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3. *J. Med. Virol.* 73, 387-391, 2004.
- [22] Nomura H., Sou S., Tanimoto H., Nagahama T., et al. Short-term interferon alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 39, 1213-1219, 2004.
- [23] Delwaide J., Bourgeois N., Gerard C., et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment in the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20, 15-22, 2004.
- [24] Alter M.J., Kruszon-Moran D., Nainan O.V., et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N. Engl. J. Med.* 34, 556-562, 1999.
- [25] Hoofnagle J.H. Therapy for acute hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 345, 1495-1497, 2001.
- [26] De Rosa F.G., Bargiacchi O., Audagnotto S., et al. The early HCV RNA dynamics in patients with acute hepatitis C treated with pegylated interferon-alpha 2b. *Antivir Ther.* 11[2], 165-171, 2006.
- [27] Cerny A., Chisari F.V. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 30, 595-601, 1999.
- [28] Santantonio T., Sinisi E., Guastadisegni A., et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Digest. Liver Dis.* 35, 104-113, 2003.
- [29] Gerlach J.T., Diepolder H.M., Zchoval R., et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance in symptomatic patients. *Gastroenterology* 12, 80-88, 2003.