

Zakażenie genotypem 1 HCV – możliwości indywidualizacji terapii pegylowanym interferonem alfa 2a z ribawiryną

HCV Genotype 1 infection – the possibilities of individualization the therapy of interferon alpha 2a with ribavirin

Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Many studies have demonstrated that clinical manifestation and the outcome of HCV infection are negatively influenced by a variety of cofactors and comorbidities. Currently only available and accepted therapy for chronic HCV infection is combination therapy with pegylated interferon-alpha2 (PEG-IFN) and ribavirine (RBV), which produces an overall cure rate of approximately 50–60%. A lot of cofactors often influenced the chance of achieving a sustained virological response (SVR). Dose modification of both currently licensed drugs for treatment of HCV infection and variations of treatment duration are the most discussed strategies to optimized the therapy, particularly in patients infected by genotype 1 HCV. Tailoring the duration of peginterferon/ribavirine therapy to HCV kinetics is useful to optimize the results of therapy. Moreover some published meta-analysis suggest that therapy with peginterferon alpha-2a/RBV is associated with higher SVR than therapy with peginterferon alpha-2b/RBV.

Słowa kluczowe: zakażenie HCV • przewlekłe zapalenie wątroby • genotyp 1 HCV • pegylowany interferon alfa2a • ribawiryna

Key words: liver cirrhosis • HCV infection • chronic hepatitis • HCV genotype 1 • pegylated interferon alpha2a • ribavirine

Adres do korespondencji: Krzysztof Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@gmail.com

Wstęp

Całkowitą liczbę zakażonych HCV szacuje się w Polsce na około 730 tys., a w świecie na ok. 170 mln. osób. Niemniej szacunki te oparte na oznaczaniu przeciwciał anti-HCV, a nie materiału genetycznego wirusa (HCV RNA), nie odzwierciedlają realnej liczby pacjentów aktywnie replikujących HCV. Z drugiej strony znamy przypadki, na szczęście niezbyt liczne, pacjentów z aktywną replikacją HCV bez obecności przeciwciał anti-HCV. Wirus charakteryzuje znaczne zróżnicowanie genetyczne, co ma nie tylko znaczenie epidemiologiczne, ale i rokownicze. Np. w Europie Zachodniej i USA dominują genotypy – 1a, 1b, 2a, 3a HCV, w Europie Wschodniej 1b HCV, Afryka Północnej – 4, HCV a Hongkongu – 6 HCV. W Polsce zasadniczo dominują: G1b HCV (75%) i G3a HCV (17%), niemniej obserwuje się w tym względzie istotne różnice między Polską południowo-zachodnią a północno-wschodnią.

U około 70% zakażonych HCV obserwuje się przejścia zakażenia w postać przewlekłą, z tej liczby 20–30% osób, po ok. 30 latach rozwija marskość wątroby ze wszystkimi jej konsekwencjami i dużym ryzykiem rozwoju pierwotnego raka wątroby. U pozostałych 70% przewlekłe zakażonych HCV, zakażenie to nigdy nie będzie stanowiło istotnego problemu zdrowotnego. Niezależnie od patologii wątroby występują też liczne postaci pozawątrobowe zakażenia HCV, o różnym znaczeniu klinicznym. Wykazano że wiele czynników wpływa na obraz kliniczny i progresję zakażenia HCV w tym: droga zakażenia, dawka zakażająca, genotyp i pseudotypy HCV, kliniczna obecność ostrej fazy zakażenia, rasa, płeć, wiek w momencie ekspozycji, polimorfizm HLA-II (DQB1*0301, DRB1*01), odpowiedź immunologiczna, szybkość replikacji wirusa, obecność mutacji, presja immunologiczna, immunosupresja, konfekcja: HIV, HBV, *Herpesviridae* [1–3].



Współczesne możliwości, zasady i ograniczenia dostępnej terapii

Współcześnie dostępne leczenie ma charakter kompleksowy i składają się na nie następujące elementy (o zróżnicowanym wpływie i znaczeniu w zależności od stopnia zaawansowania choroby i obecności manifestacji pozawątrobowych zakażenia HCV): ograniczenie aktywności fizycznej/ew.hospitalizacja !?, dieta (lekkostrawna) !?, leczenie wspomagające (tzw. leki hepatoprotekcyjne), **leczenie przyczynowe**, leczenie p/włóknieniowe, leczenie antyproliferacyjne, leczenie powikłań (szczególnie marskości wątroby, przeszczepienie wątroby (w przypadkach terminalnych lub w HCC).

Celem podstawowym leczenia przyczynowego zakażenia HCV jest spowolnienie, zahamowanie lub nawet regresja aktywności zapalno-martwiczej i włóknienia mięszu wątroby (rzadko obserwowana w zaawansowanych postaciach choroby), a więc zapobieganie: rozwoju marskości wątroby, rozwoju raka wątrobowo-komórkowego, ograniczenie szerzenia się zakażeń HCV, zwiększenie i wydłużenie przeżywalności, poprawę jakości życia.

Cele pośrednie terapii przyczynowej pozwalające na uzyskanie celów głównych to: uzyskanie trwałej supresji replikacji HCV do poziomu niezwiązanego z jakąkolwiek patologią wątroby (idealnie poniżej dolnego limitu detekcji met. PCR) i normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby. Niemniej u pacjentów z marskością wątroby mimo osiągnięcia SVR (trwała odpowiedź na leczenie) istnieje dalej ryzyko rozwoju HCC [1,4,5].

Aktualnie podstawą terapii, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych (i dyskwalifikujących) oraz przypadkami szczególnymi, jest podawanie w terapii skojarzonej: interferonu alfa-IFNalfa [(interferony alfa klasyczne: alfa 2a, alfa 2b, interferony alfa pegylowane: 2a-Pegasys(Roche), 2b-PegIntron(Schering-Plough); interferony: Consensus -będący mieszaniną IFN α , IFN β i IFN γ) i Alfaferon (AlfaWasserman) – naturalny IFN α z ludzkich leukocytów] z analogiem nukleozydowym rybawiryna-RBV (różne nazwy firmowe).

Ocenia się że jedynie ok. 20% zakażonych HCV spełnia kryteria bezpiecznej i skutecznej terapii kombinacją IFNalfa/RBV co wiąże się: z licznymi przeciwwskazaniami do stosowania IFN i rybawiryny; poważnymi działaniami niepożądanymi leków; mniejszym bezpieczeństwem i ograniczoną skutecznością w marskości wątroby oraz istotnymi problemami z prowadzeniem terapii u osób w immunosupresji i po przeszczepach.

Problemem w praktyce nierozwiązanym pozostaje: brak możliwości leczenia pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz słaba odpowiedź na reterapię u „non-responders”. W praktyce klinicznej istnieje też szereg dodatkowych istotnych problemów klinicznych np. współistnienie pierwotnego raka wątroby, koinfekcje HIV, HBV, chorzy dializowani, gdzie skuteczność terapii jest znacznie niższa, a ryzyko rozwoju ewentualnych powikłań zdecydowanie większe. Nie bez znaczenia jest też wysoki koszt leczenia. Istniejące wyżej wymienione problemy wskazują na konieczność indywidualizowanego w każdej sytuacji podejścia do leczenia, mimo rygorystycznych schematów terapii narzucanych przez standardy NFZ [2–5].

Skuteczność standardowej terapii (ang. SOC)

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pzw.t.C), wyrównaną marskością wątroby i pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV w terapii pierwotnej standard terapeutyczny u pacjentów zakażonych genotypem 1b, 4, 5, 6 obejmuje podawanie PEG-IFN alfa (Pegasys 180 mcg lub PEG Intron A 1,5 mcg/kg cc sc.) z rybawiryną (Copegus, Rebetol >10,6 mg/kg cc p.o.) przez 12 mies. \times 1 tydz.. U zakażonych genotypem 2 i 3 HCV (ale też stwierdzono różnice w odpowiedzi na leczenie) PEG-IFN alfa (Pegasys 180 mcg lub PEG Intron A 1,5 mcg/kg cc s.c.) + rybawiryna (Copegus, Rebetol) >10,6 mg/kg cc p.o.) przez 6 mies. \times 1 tydz.

W reterapii stosuje się inny PEG-IFN/RBV lub Alfaferon oczywiście łącznie z rybawiryną [4,5].

Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi (SVR). Trwałą eliminację HCV uzyskuje się u ok. 72% leczonych, biorąc pod uwagę wszystkie genotypy łącznie, przy czym w przypadku genotypu 1 skuteczność jest najniższa i nie przekracza – 47% (przy HVL-wysokim ładunku wirusa), 65% (przy LVL-niskim ładunku wirusa), a przy zakażeniu genotypem 2 lub 3 – sięga aż 67% (przy HVL) – 79% (przy LVL). U pacjentów zakażonych wyjściowo genotypem 1 lub 4 HCV, u których uzyskano SVR, ewentualny nawrót replikacji HCV w obserwacji 7 letniej obserwuje się rzadko jest mniejszy niż 1%, i nie wiąże się z typem stosowanego interferonu [5–7].

Tak więc niewystarczającą skutecznością w zakażeniach najczęściej występującym genotypem 1, 4 HCV jest istotnym problem aktualnie dostępnej terapii.

Wiele czynników wpływa na ostateczną skuteczność terapii u zakażonych HCV [1,5–10]. Czynniki te możemy podzielić na trzy grupy:

1. zależne od samego wirusa i dzielimy je na wyjściowe: genotyp 1,4 v. 2,3 (te genotypy lepiej odpowiadają na leczenie); liczba kopii „viral load” w surowicy krwi (<2 mln kopii wskazuje na lepszą szansę odpowiedzi na leczenie) i obserwowane w trakcie leczenia: kinetyka spadku HCV-szybka RVR (szybka odpowiedź wirusowa czyli ujemny HCVRNA po 4 tyg. leczenia), pEVR (częściowo wczesna odpowiedź wirusowa na leczenie), cEVR (całkowita wczesna odpowiedź na leczenie czyli ujemny HCVRNA w 12 tygodniu terapii), inne: wartości HCVRNA w tydz. 2 i 24 leczenia,
2. zależne od gospodarza (czynniki negatywne) – nadużywanie alkoholu w przeszłości lub w trakcie zakażenia, wiek >40 r. życia w momencie zakażenia, płeć męska, współzakażenie HCV i HBV czy HIV, otyłość, zaburzenia gospodarki tłuszczowej, oporność na insulinę, nasilonie włóknienie lub marskość wątroby, immunoniekompetencja, przynależność rasowa: Afro-Amerykanie (Azjaci: SVR \uparrow), dożylnie stosowanie środków odurzających,
3. zależne od sposobu prowadzenia terapii (co omówiono wyżej):
 - monoterapia IFNalfa < terapia kombinowana IFNalfa/RBV < terapia kombinowana PEG IFNalfa/RBV,
 - czas terapii: dla genotypu 1,4,5,6: 3<6<12 mies, może dłużej?; dla genotypu 2,3: 3<6 mies,
 - dawka RBV przeliczana na kg wagę ciała,

- peginterferon alfa-2a (PEGASYS) vs. peginterferon alfa-2b (PEG-Intron).

Nie na wszystkie wymienione elementy możemy mieć wpływ. Niemniej uwzględnienie/eliminacja (np. redukcja wagi ciała, abstinencja alkoholowa) niektórych z nich umożliwia bardziej racjonalne i bardziej efektywne klinicznie podejście do leczenia niezależnie od czasu czy stosowanych kombinacji lekowych.

Z dotychczasowych obserwacji wynika też, że **najistotniejszym statystycznie wskaźnikiem osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie** (w porównaniu ze wszystkimi wymienionymi wyżej czynnikami wpływającymi na skuteczność leczenia, przy tym samym schemacie leczenia) **jest uzyskanie RVR** (obserwowane najczęściej u pacjentów z niskim wyjściowym ładunkiem wirusa (VL < 600–800 tys. IU/ml)) i to niezależnie od genotypu HCV czy zastosowanego interferonu [8,10,11].

Możliwości indywidualizacji terapii pegylovanym interferonem alfa 2a z ribawiryną w zależności od wyjściowego ładunku wirusa (VL) i kinetyki odpowiedzi na leczenie.

Celem poprawy skuteczności leczenia w zakażeniu HCV G1 od lat próbuje się modyfikować ustalone schematy leczenia.

W 2006 roku ukazała się praca Sanchez-Tapias i wsp. [12] wskazująca na istotną statystycznie celowość wydłużenia terapii kombinowanej Pegasys/Copegus do 72 tyg. u pacjentów zakażonych G1 HCV, uprzednio nie leczonych, u których nie zaobserwowano negatywizacji HCVRNA w 4 tyg. leczenia (brak RVR), ale stwierdzono ujemny wynik HCVRNA w 12 tyg. leczenia (EVR). W grupie standardowo leczonej 48 tyg. trwała odpowiedź na leczenie (SVR) wyniosła 28%, natomiast w grupie leczonej 72 tyg. była zdecydowanie wyższa i wynosiła aż 44%. Berg i wsp. [13] wykazali, że rutynowe wydłużanie leczenia PEGIFNalfa 2a z ribawiryną z nie powinno być zalecane u wszystkich pacjentów europejskich zakażonych G1 HCV, gdyż w większości przypadków nie skutkuje to wzrostem liczby osób, które uzyskały SVR. U pacjentów z ujemnym HCVRNA w 4 (RVR) i 12 (EVR) tygodniu leczenia (byli to większości pacjenci z wyjściowo niskim VL) trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) uzyskano do 88% i była ona prawie niezależna od czasu leczenia 48 tyg. vs. 72 tyg. Korzyści z wydłużenia terapii do 72 tyg. zdaniem tych autorów odnoszą jedynie pacjenci, u których nie uzyskano RVR i EVR (w większości ta grupa pacjentów miała wyjściowo wysoki VL), ale stwierdzono ujemny HCVRNA w 24 tyg. leczenia; skutkuje to istotnie statystycznie wyższym SVR (29%) w porównaniu a pacjentami leczonymi przez okres 48 tyg (17%). Mangia i wsp. [14] oceniając skuteczność leczenia w grupie 661 pacjentów zakażonych HCV G1 pochodzących z kilkunastu ośrodków z terenu Włoch, stwierdzili w grupie bez RVR, ale z EVR, leczonej 72 tyg. wyższy odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie (SVR), w porównaniu z pacjentami leczonymi przez 48 tyg. Również Ferenci i wsp. [15] oraz Pearlman i wsp. [16] wykazali, że (u pacjentów bez RVR ale z EVR) wydłużenie terapii pegylovanym interferonem alfa2a z ribawiryną do 72 tyg. zmniejsza ryzyko nawrotu zakażenia i poprawia ostateczną skuteczność leczenia (SVR).

Podsumowując te obserwacje należy stwierdzić, że u chorych zakażonych genotypem 1 HCV, z dużą wiremią >600–800 tys. IU/ml (HVL) decyduje co do czasu prowadzenia leczenia

należy podejmować w zależności od wyniku badania wiremii po 4, 12 i ewentualnie 24 tygodniu leczenia:

- a. przy ujemnym RVR i EVR leczenie prowadzi się do 48 tyg.
- b. u pacjentów z brakiem RVR i spadkiem VL >2 wartości log po 12 tygodniu leczenia (ale dalej obecną wiremią), ładunek wirusa należy ponownie ocenić po 24 tygodniu (pEVR). Przy ujemnym VL po 24 tyg. (wolno odpowiadająca na leczenie) terapię należy wydłużyć do 72 tygodnia,
- c. u pacjentów z brakiem RVR i EVR i przy dalej dodatnim ładunku wirusa w 24 tygodniu, leczenie należy przerwać [5,14,16].

Wykazano również możliwość skracania terapii w wybranych grupach pacjentów. Jensen i wsp. [17] zaobserwowali, że u pacjentów zakażonych G1HCV z niską wyjściową wiremią (ok. 25% leczonych), u których stwierdzono szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) można skrócić kombinowaną terapię PegIFNalfa2a z ribawiryną z 48 do 24 tyg. bez szkody dla SVR; skrócenie terapii w oczywisty sposób zmniejsza koszty leczenia, jak i ryzyko i liczbę objawów niepożądanych skutkujących koniecznością przerwania leczenia, a więc jest wysoce efektywne. Również Ferenci i wsp. [18] przeanalizowali skuteczność leczenia pegylovanym interferonem alfa2a z ribawiryną w grupie 556 pacjentów z terenu Europy, uprzednio nie leczonych, bez istotnych chorób towarzyszących przewlekłej chorobie wątroby. Autorzy ci doszli do analogicznych wniosków jak grupa Jensena [17], jeśli chodzi o możliwość skracania terapii do 24 tyg. u pacjentów z pWZW zakażonych genotypem 1 i 4 HCV, u których zaobserwowano RVR.

Reasumując te obserwacje uważa się, że u wszystkich chorych zakażonych genotypem 1 HCV i z niską wyjściową wiremią HCV (LVL) <600–800 tys. IU/mL:

- a. przy ujemnym wyniku HCV RNA (w 4 tyg. leczenia-RVR), leczenie można zakończyć po upływie 24 tygodni. Skrócona terapia jest równie skuteczna jak terapia 48 tygodniowa, jest tańsza i lepiej tolerowana,
- b. u pozostałych pacjentów (brak RVR ale ujemny VL HCV po 12 tyg. (EVR) leczenie prowadzi się przez 48 tyg.,
- c. u pacjentów z brakiem RVR i i brakiem spadku lub spadkiem VL <2 wartości log po 12 tygodniu leczenia, leczenie należy przerwać [19].

W przypadku konieczności prowadzenia reterapii i to niezależnie od wyjściowego VL, stwierdzenie braku EVR w 12 tyg. wskazuje zasadniczo na brak szansy uzyskania SVR i taka terapię należy przerwać [20].

Okazuje się że kolejną formą indywidualizacji terapii może być wybór określonego preparatu interferonu alfa – oczywiście w postaci pegylowanej.

Od kilku lat żywą dyskusję i polemikę wzbudzają wyniki badań klinicznych porównujące skuteczność obu licencjonowanych pegylovaných rekombinowanych interferonów alfa w leczeniu pacjentów przewlekłe zakażonych HCV, szczególnie genotypem 1 HCV. Wiadomo, że:

1. oba rekombinowane interferony alfa charakteryzuje podobny mechanizm działania,
2. pegylowane rekombinowane interferony (alfa 2a i alfa 2b) też są znacznie efektywniejsze od postaci niepegylowanej tych interferonów do tego stopnia, że stosowanie preparatów niepegylovaných interferonu alfa w leczeniu zakażeń HCV czy HBV, jest w niektórych krajach już nie praktykowane,



3. oba dostępne na rynku pegylowane, rekombinowane interferony alfa różnią się wielkością cząsteczki, odmiennymi cechami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, w konsekwencji sposobem dawkowania (w przypadku PEGASYSU jedynie dwie stałe dawki: 180 i 135 mcg, w przypadku PegIntronu dawka przeliczana jest na kg cc czyli 1,5 mcg/kg/tydz.).

Opublikowane w ostatnich latach wyniki wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych wykazały, szczególnie w genotypie 1 HCV, pewne różnice w skuteczności terapeutycznej między pegylowanym interferonem alfa 2a a pegylowanym interferonem alfa 2 b, oczywiście oba stosowane w terapii kombinowanej z RBV [21–25].

W 2010 Awad i wsp. [21] opublikowali wyniki metaanalizy 12 randomizowanych badań klinicznych, które objęły 5008 pacjentów zakażonych HCV (genotypy 1, 2, 3, 4) oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną obu pegylowanych interferonów alfa. Można mieć szereg uwag do tej metaanalizy z uwagi na pewną heterogenność ocenianych grup (różnicowanie pod względem genotypu, wyjściowego ładunku wirusa, odmienności rasowych, stopnia zaawansowania choroby itp.) niemniej uzyskane wyniki wskazują na nieco wyższą skuteczność terapeutyczną pegylowanego interferonu alfa 2a w porównaniu z pegylowanym interferonem alfa 2b (47% vs. 41%) przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa i odsetku nawrotów.

Niemniej w 2008 roku opublikowano bardzo interesujące wyniki badania IDEAL [22], będącego pierwszym wielośrodkowym randomizowanym badaniem (118 ośrodków, 3070 pacjentów z terenu USA), w którym oceniono i porównano skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo kombinowanej terapii pegylowanym interferonem alfa 2b z ribawiryną vs.

pegylowanym interferonem alfa 2a z ribawiryną. Pacjentów podzielono na trzy grupy: A – leczeni PEG IFNalfa2b w dawce 1,5 mg/kg cc/tydz plus ribawiryna: 800–1400 mg dz; B – leczeni PEG IFNalfa2b w dawce 1,0 mg/kg cc/tydz plus ribawiryna: 800–1400mg dz; C – leczeni PEG IFNalfa2a w dawce 180 mcg/tydz plus ribawiryna 1000–1200mg dz. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano w: grupie A – u 39,8%; grupie B – 38%; grupie C – 40,9% a częstość nawrotów odpowiednio wynosiła 23,5%, 20,0% i 31,% zarówno skuteczność leczenia jak i częstość nawrotów nie różniły się statystycznie między wydzielonymi grupami. Jednakże kolejne publikowane wyniki badań randomizowanych wykazały wyższą skuteczność terapeutyczną kombinacji PEGIFNalfa 2a z ribawiryną, w porównaniu z leczeniem PEGIFNalfa2b z ribawiryną, szczególnie w genotypie 1 HCV: Ascione i wsp. [24] (54,8% vs. 39,8%), Rumi i wsp. [25] (48% vs. 32%).

Podsumowanie

Wszystkie modyfikacje i indywidualizacja dotychczasowej terapii IFNalfa/RBV, a także wybór określonego preparatu mogą wpływać na zwiększenie efektywności klinicznej prowadzonej terapii, zmniejszenie ryzyka rozwoju objawów niepożądanych (głównie wskutek skrócenia okresu leczenia), zmuszających do przerwania terapii i poprawę efektywności ekonomicznej leczenia. Wydaje się jednak, że modyfikowanie kombinowanej terapii PEGIFNalfa 2a/RBV osiągnęło swoje granice, a nadziei w zwiększeniu skuteczności należy oczekiwać upatrywać we wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych interferonów, nowych postaci lub pochodnych rybawiryny, metody zmniejszające pulę krążącego HCV, leków działających na interakcje gospodarz-wirus, szczepionek terapeutycznych i szczególnie tzw. małych cząstek będące preparatami blokującymi aktywność enzymów zawartych w cząsteczce HCV.

Piśmiennictwo:

1. Marcelin P: Hepatitis B and hepatitis C. *Liv Intl*, 2009; 29(s1): 1–8
2. Simon K: Późne następstwa wirusowego zapalenia wątroby typu B i typu C – współczesne możliwości ich terapii. *Zakażenia*, 2009; 9(1): 54–62
3. McGovern B: Hepatitis C in the HIV-infected patients. *JAIDS*, 2007; 45(Supl.2): S47–S56
4. 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). *MSR Hepatologia* 2010, 10: 65–67
5. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S: Optimal treatment in genotype 1 patients. *Liv Intl*, 2009; 29(s1): 23–30
6. Alberti A: Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liv Intern*, 2011; 31(Supl.1): 18–22
7. Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A: Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 31: 502–8
8. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR i wsp.: Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*, 2007; 46: 37–47
9. Craxi A, Piccino F, Alberti A i wsp.: Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: the PROBE, 43-EASL, 23–27 Milan, Italy. *J Hepatol*, 2008; 48(Supl.2): 291
10. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman M i wsp.: Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2008; 48(Supl.2): S5
11. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM i wsp.: Early virologic response after peginterferon alpha -2a plus ribavirin or peginterferon alpha 2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2007; 14: 721–29
12. Sanchez-Tapias J, Diago M, Escartin P, Entiquea J i wsp.: Peginterferon-alpha2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*, 2006; 131: 451–60
13. Berg T, Von Wagner M, Nasser S i wsp.: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1086–97
14. Mangia A, Minerva N, Bacca D i wsp.: Individualized treatment duration for hepatitis C genotype patients: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 2008; 47: 43–50
15. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM i wsp.: Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with slow virological response. *Gastroenterology*, 2010; 138: 503–12
16. Pearlman BL, Ehleben C, Seife S: Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*, 2007; 46: 1688–94
17. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P i wsp.: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a(40kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 2006; 43(5): 954–60
18. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM i wsp.: Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*, 2008; 135: 451–58
19. Moreno C., Deltenre P, Pawlotsky JM i wsp.: Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol*, 2010; 52: 25–31

20. Scotto G, Fazio V, Fomabaio C i wsp.: Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokin Res*, 2008; 28(10): 623-29
21. Awad T, Thorlund K, Hauser G i wsp.: 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
22. Sulkowski M, Lawitz ML, Shiffman ML i wsp.: Final results of the IDEAL (Individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. 43-EASL, 23-27 Milan, Italy. *J Hepatol*, 2008; 48(Suppl.2), 370
23. Craxi A: PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: And the winner is...? *J Hepatol*, 2010; 52: 133-35
24. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT i wsp.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2010; 138: 116-22
25. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM i wsp.: Randomized study of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin vs. peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2010; 138: 108-15

