

! 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.

Genotyp 3 HCV – łatwy czy trudny do leczenia?

Dorota Zarębska-Michaluk¹ | Wiesław Kryczka^{1,2}

1 Klinika Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

2 Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Wstęp

Od połowy lat 70. XX wieku notowano zachorowania na potransfuzyjne zapalenie wątroby u osób, u których nie stwierdzano serologicznych wykładników zakażeń znanymi dotychczas wirusami hepatotropowymi. W związku z tym przypuszczano, że istnieje inny wirus przenoszony drogą krwi. Został on zidentyfikowany w 1989 roku przez Choo i wsp. – nadano mu nazwę HCV (ang. hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C – wzv C) [1]. Obecnie wywoływane przez wzv C przewlekłe zapalenie wątroby typu C (pzv C) stanowi poważny problem zdrowotny w skali globalnej; szacuje się, że zakażonych jest ponad 160 milionów ludzi, co stanowi 2,35% ogólnoświatowej populacji [2].

W klasyfikacji wirusologicznej HCV należy do rodzaju Hepacivirus i rodziny Flaviviridae. Jego genom aż w 30% składa się z sekwencji wysoce zmiennych; ta duża niejednorodność genetyczna jest powodem występowania wielu typów, podtypów i pseudogatunków wzv C. W obrębie sześciu podstawowych odmian wirusa, czyli genotypów oznaczonych cyframi, występuje ponad 50 podtypów (oznaczonych kolejno literami arabskimi). Genotypy 1, 2 i 3 są szeroko rozpowszechnione na świecie, dominują w Europie, Ameryce Północnej i Południowej oraz Australii, podczas gdy pozostałe są charakterystyczne dla określonych rejonów geograficznych: 4 – dla Afryki Północnej i Centralnej, 5 – dla Afryki Południowej, a 6 – dla Indii i Azji Południowo-Wschodniej [3]. W Polsce przeważają zakażenia genotypem 1b. Przeprowadzona przez Panią i wsp. analiza częstości występowania poszczególnych genotypów HCV wśród pacjentów polskich ośrodków, obejmująca lata 2003–2012, wykazała 79,4% odsetek zakażeń genotypem 1b

i 13,8% – genotypem 3a [4]. Poszczególne genotypy wirusa różnią się pomiędzy sobą nie tylko rozmieszczeniem geograficznym, lecz także wpływem na naturalny przebieg choroby i odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe.

Genotyp HCV a stłuszczenie wątroby

W przebiegu wzv C u ponad połowy chorych obserwuje się różnego stopnia stłuszczenie wątroby. W zakażeniu genotypem 3 HCV jest bardziej nasilone i występuje znamienne częściej niż w przypadku innych genotypów (aż u około 80% chorych) [5]. Patomechanizm tego procesu nie jest do końca jasny, wiadomo jednak, że różni się w zależności od genotypu wirusa. Stłuszczenie wątroby u chorych zakażonych genotypem 1 HCV jest narządową postacią zespołu metabolicznego i w jego patogenezie biorą udział czynniki związane z gospodarką, takie jak: otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz nadużywanie alkoholu [6]. Z tymi parametrami nie koreluje natomiast stłuszczenie wątroby obserwowane w przypadku genotypu 3; jest ono etiologicznie różne i rozwija się w mechanizmie zależnym od wirusa [7–10]. Na skutek bezpośredniego cytotatycznego oddziaływania HCV dochodzi do zaburzeń metabolizmu lipidów, prowadzących do wewnątrzkomórkowego gromadzenia trójglicerydów. Potwierdzeniem tego faktu jest obserwowana w zakażeniu genotypem 3 zależność stopnia stłuszczenia wątroby od wirēmii HCV, a także ustępowanie zmian stłuszczeniowych pod wpływem skutecznej terapii przeciwwirusowej; to zjawisko nie występuje w zakażeniu innymi genotypami wirusa [11].

Genotyp HCV a postęp choroby

Kliniczne spektrum przewlekłego zakażenia HCV jest szerokie, obejmuje przewlekłe zapalenie wątroby z prawidłową lub podwyższoną aktywnością aminotransferaz, marskość wątroby skompensowaną i zdekompensowaną, raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma – HCC) oraz manifestacje pozawątrobowe. Postęp włóknienia prowadzący do marskości wątroby dotyczy około 20% chorych z pzv C [12]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że do marskiej przebudowy

W przebiegu wzv C u ponad połowy chorych obserwuje się różnego stopnia stłuszczenie wątroby. W zakażeniu genotypem 3 HCV jest bardziej nasilone i występuje znamienne częściej niż w przypadku innych genotypów (aż u około 80% chorych)

wy narządu dochodzi po około 20 latach aktywnego zakażenia HCV. Tempo progresji włóknienia jest jednak mocno zróżnicowane; proces ten może trwać od mniej niż dziesięciu do nawet kilkudziesięciu lat [13]. Czynniki, które przyspieszają włóknienie są: płeć męska, konsumpcja alkoholu >30 g dziennie, otyłość, insulinooporność i koinfekcja HIV [14, 15]. Za niezależny predyktor progresji włóknienia uważa się również zakażenie genotypem 3 HCV [16, 17]. Metaanaliza danych z 16 badań klinicznych potwierdziła szybszy postęp włóknienia, prowadzący do marskości wątroby, u chorych zakażonych genotypem 3 w porównaniu do innych genotypów [18].

Z powodu najcięższych powikłań przewlekłego zakażenia HCV, marskości i rozwij-

! 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.

jającego się na jej podłożu raka pierwotnego wątroby, na świecie rocznie umiera około 350 tysięcy osób. Uważa się, że na ryzyko wystąpienia HCC mają wpływ czynniki zależne od wirusa, między innymi rodzaj genotypu. Przeprowadzona przez Raimondi i wsp. metaanaliza danych pochodzących z 21 badań wykazała blisko dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju raka wątrobowokomórkowego w przypadku zakażenia genotypem 1b [19]. Pojawiły się jednak prace, które podważają te wnioski. Retrospektywna analiza danych chorych z pzw C, którzy w latach 1994–2007 podlegali badaniom przesiewowym w kierunku raka pierwotnego wątroby w ośrodkach francuskich, wykazała znamienne wyższe ryzyko rozwoju HCC u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu zakażenia genotypem 3 [20]. Te obserwacje potwierdzają badacze amerykańscy, analizujący występowanie raka wątrobowokomórkowego w latach 2000–2009 w liczącej ponad 110 tysięcy kohorcie weteranów wojennych z pzw C [21].

Genotyp HCV a efekt terapii przeciwwirusowej

Celem leczenia przeciwwirusowego chorego z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C jest uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. sustained virologic response – SVR), czyli niewykrywalnego HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia leczenia, co uważa się za równoznaczne z eradykacją wirusa [22].

Od 2000 roku standardem w terapii zakażeń wszystkimi genotypami HCV było stosowanie pegylowanego interferonu alfa (PEG-IFN alfa) i analogu guanozyny – rybawiryny (RBV) przez 48 tygodni u chorych zakażonym genotypem 1 i 4 oraz przez 24 tygodnie w przypadku genotypu 2 i 3. Taki schemat terapeutyczny pozwalał na uzyskanie SVR u blisko 50% zakażonych genotypem 1/4 oraz u ponad 75% zainfekowanych genotypem 2/3, co było podstawą do określania tych ostatnich łącznie mianem „łatwych do leczenia”. W piśmiennictwie przez długi czas donoszono o efektach kuracji przeciwwirusowej razem dla obu tych genotypów. Ze względu na wysoką skuteczność analizowanej w ten sposób terapii, podejmowano próby skrócenia leczenia do 16,

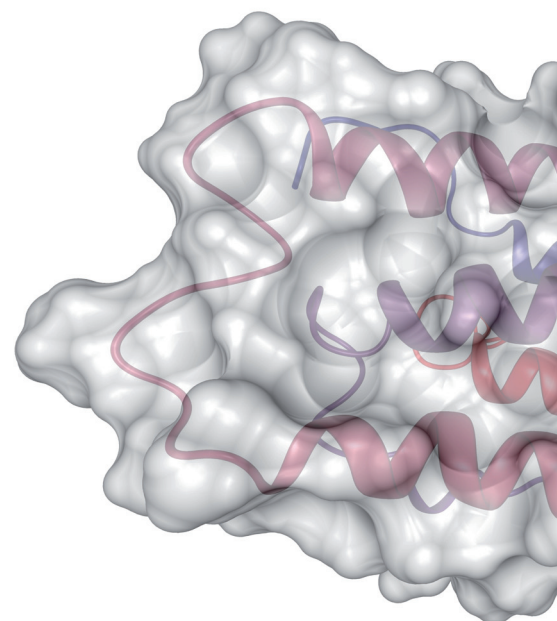
14 czy nawet 12 tygodni, z różnym efektem. Mangia i wsp. wykazali porównywalną skuteczność skróconego oraz tradycyjnego schematu terapii w przypadku pacjentów, którzy w 4. tygodniu leczenia uzyskali negatywny wynik HCV RNA (ang. rapid virologic response – RVR), ale proporcje chorych zakażonych genotypem 2 i 3 wynosiły w analizowanej grupie 3:1 [23]. Podobne wyniki opublikowali Mecenate i wsp., dowodząc porównywalnej efektywności schematu 12- i 24-tygodniowego; w badanej kohorcie zdecydowanie przeważali chorzy zakażeni 2 HCV (68%) [24]. Odmiennie rezultaty uzyskali Shiffman i wsp., analizując efekt terapii przeciwwirusowej prowadzonej w grupie osób, w której proporcje pacjentów za-

Metaanaliza danych z 16 badań klinicznych potwierdziła szybszy postęp włóknienia, prowadzący do marskości wątroby, u chorych zakażonych genotypem 3 HCV w porównaniu do innych genotypów

kazonych genotypem 2 i 3 były równe; skrócenie czasu leczenia znamienne obniżało SVR [25]. Możliwość skrócenia terapii bez istotnej redukcji SVR u chorych zakażonych genotypem 3, u których uzyskano RVR, potwierdziły badania Dalgarda i wsp. oraz von Wagnera i wsp. Badacze z obu zespołów wykazali jednocześnie, że krótszy czas leczenia u osób, które nie osiągnęły szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, wpływa negatywnie na trwały efekt kuracji. W obu grupach dominowali chorzy z genotypem 3, stawiąc odpowiednio 80% i 77% analizowanych grup pacjentów [26, 27].

Poza długością terapii przeciwwirusowej analizowano również dawkę RBV jako potencjalnego czynnika wpływającego na SVR u chorych zakażonych genotypem 2 i 3. Wyniki randomizowanego badania klinicznego prowadzonego przez Jacobsona i wsp. nie wykazały znamiennego statystycznie wzrostu trwałej odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania dawki RBV zależnej od wagi ciała w porównaniu do dawki standardowej (800 mg dziennie) [28]. Brak jest również dowodów korzystnego wpływu wydłużenia terapii do 48 tygodni na szanse uzyskania SVR, nawet u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby [29, 30].

Pierwszą istotną próbę rozdzielania obu genotypów w aspekcie skuteczności leczenia przeciwwirusowego podjęli Andriulli i wsp. Badacze przeprowadzili metaanalizę danych z ośmiu badań klinicznych, w których leczono przeciwwirusowo schematem PEG-IFN alfa+RBV ponad 3200 pacjentów zakażonych genotypami 2 i 3 HCV, wykazując znamienne różnicę w odpowiedzi wirusologicznej na niekorzyść genotypu 3. SVR w 24-tygodniowej terapii odpowiednio dla genotypu 2 i 3 wyniósł 74% vs. 68%. Jeszcze większą różnicę trwałej odpowiedzi wirusologicznej odnotowano w przypadku wysokiej wiremii startowej HCV; dla chorych zakażonych genotypem 2 i 3 odsetek SVR wyniósł odpowiednio 75% vs. 58%. W przypad-

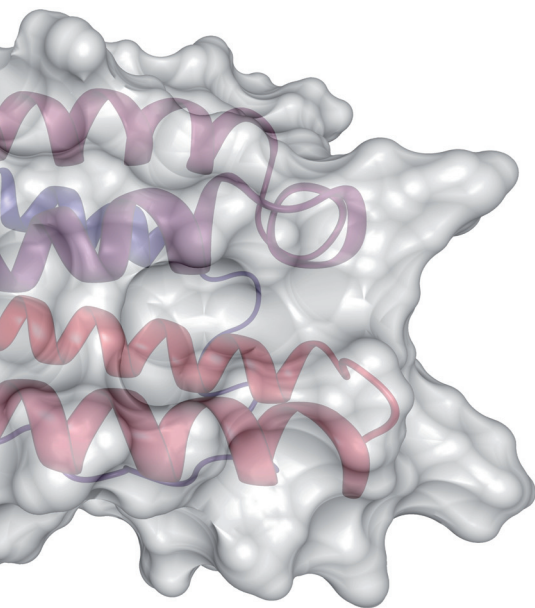


Interferon alfa-2a

ku obu genotypów lepsze wyniki terapii uzyskano podczas stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a (w porównaniu do alfa-2b); SVR dla genotypu 2 i 3 wyniósł odpowiednio: 75% i 69% dla PEG-IFN alfa-2a oraz 74% i 66% dla PEG-IFN alfa-2b. Znaczną różnicę w skuteczności obu preparatów wykazano w przypadku chorych z wysoką wiremią startową; w grupie leczonych PEG-IFN alfa-2a SVR uzyskano u 74% pacjentów zarówno w przypadku zakażenia genotypem 2, jak i 3; podczas gdy w grupie otrzymującej PEG-IFN alfa-2b odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej wyniósł odpowiednio 65% i 54%. Najsilniejszym predyktorem

! 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.

skutecznej terapii w przypadku obu genotypów okazało się uzyskanie RVR; u chorych z szybką odpowiedzią wirusologiczną (niezależnie od wirerii startowej) SVR wyniósł 83–84% dla genotypu 2 i 84–86% dla genotypu 3, podczas gdy pacjenci bez szybkiej odpowiedzi wirusologicznej odpowiedzieli na leczenie odpowiednio w 62% i 46%. Tym samym skuteczność terapii przeciw-wirusowej prowadzonej u chorych zakażonych genotypem 3, którzy nie uzyskali szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, okazała się porównywalna ze skutecznością leczenia pacjentów zakażonych genotypami 1 i 4, stąd określenie „łatwy do leczenia” w tym przypadku traci rację bytu [31]. Autorzy opracowania postulowali, aby u cho-



© molekui.be

rych bez RVR rozważyć wydłużenie czasu terapii w celu zwiększenia szansy na uzyskanie trwałego efektu leczenia, jednak wielo-środkowe badanie N-CORE nie potwierdziło wyższej skuteczności takiego schematu [32]. Przeprowadzona przez kanadyjskich badaczy analiza odpowiedzi wirusologicznej w grupie liczącej 180 chorych z pzw C (w tym 60% zakażonych genotypem 3) wykazała niższy odsetek SVR u pacjentów z genotypem 3 w porównaniu do 2, wynoszący odpowiednio 70% i 81%. Znamienne statystycznie różnice wystąpiły u chorych z marskością wątroby; trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano odpowiednio u 78%

chorych z genotypem 2 i tylko 17% z genotypem 3 [33]. Niekorzystny wpływ zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby na skuteczność terapii potwierdzili Bruno i wsp., wykazując znamienne niższy odsetek szybkiej odpowiedzi wirusologicznej w grupie chorych z pzw C genotyp 2/3 z zaawansowanym włóknieniem – 61% i marskością – 57%, w porównaniu z pacjentami z niewielkim włóknieniem wątroby – 76%; w prezentowanym materiale brak jest jednak danych odnośnie proporcji obu genotypów w badanej kohorcie [34].

Pierwszą istotną próbę rozdzielenia obu genotypów w aspekcie skuteczności leczenia przeciwwirusowego podjęto, przeprowadzając metaanalizę danych z ośmiu badań klinicznych, w których leczono przeciwwirusowo schematem PEG-IFN alfa+RBV ponad 3200 pacjentów zakażonych genotypami 2 i 3 HCV. Wykazano znamiennej różnicę w odpowiedzi wirusologicznej na niekorzyść genotypu 3 HCV. SVR w 24-tygodniowej terapii odpowiednio dla genotypu 2 i 3 wyniósł 74% vs. 68%. Jeszcze większą różnicę trwałej odpowiedzi wirusologicznej odnotowano w przypadku wysokiej wirerii startowej HCV; dla chorych zakażonych genotypami 2 i 3 odsetek SVR wyniósł odpowiednio 75% vs. 58%. W przypadku obu genotypów lepsze wyniki terapii uzyskano podczas stosowania pegylowanego interferonu alfa-2a (w porównaniu do alfa-2b); SVR dla genotypów 2 i 3 wynosił odpowiednio: 75% i 69% dla PEG-IFN alfa-2a oraz 74% i 66% dla PEG-IFN alfa-2b

W przeciwieństwie do genotypu 1, niejasny jest wpływ polimorfizmu IL28B na efekt terapii przeciw-wirusowej u chorych zakażonych genotypem 3, w piśmiennictwie publikowane są rozbieżne dane na temat roli tego czynnika prognostycznego [35, 36].

Prawdopodobnie różnice w efektach leczenia PEG-IFN alfa/RBV wynikają między innymi z opisywanego wcześniej częstszego występowania stłuszczenia wątroby oraz szybszej progresji włóknienia u chorych zakażonych genotypem 3 w porównaniu do 2, zatem oba genotypy powinny być analizowane rozdzielnie.

Przełomem w leczeniu chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C było zarejestrowanie w 2011 roku pierwszych leków o bezpośrednim działaniu przeciw-wirusowym (ang. direct acting antivirals – DAA) – telaprewiru (TVR) i boceprewiru (BOC), inhibitorów proteazy I generacji (ang. protease inhibitor – PI). Leki te, stosowane w skojarzeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną, podniosły efektywność terapii, ale tylko w przypadku pacjentów zakażonych genotypem 1. U chorych zakażonych pozostałymi genotypami HCV, w tym 3, nadal zalecano stosowanie terapii dwulekowej z dotychczasową skutecznością [37]. W tej grupie pacjentów nie wykazano istotnego wzrostu SVR po dołączeniu TVR lub BOC do terapii PEG-IFN alfa/RBV [38].

Duże, nie do końca spełnione, nadzieje wiązano z rejestracją kolejnych leków o bezpośrednim działaniu przeciw-wirusowym, stosowanych z pegylovanym interferonem i rybawiryną. Inhibitor proteazy II generacji, simeprewir (SMV), mimo potencjalnego działania pangentypowego, w terapii chorych zakażonych genotypem 3 HCV okazał się mieć ograniczoną skuteczność [39]. Dacłataswir (DCV), inhibitor NS5A, w skojarzeniu z PEG-IFN alfa i RBV pozwolił na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 74% chorych bez marskości i u 45% z marskością wątroby [40]. Wydaje się, że oczekiwania odnośnie zwiększenia skuteczności leczenia

Inhibitor proteazy II generacji, simeprewir (SMV), mimo potencjalnego działania pangentypowego, w terapii chorych zakażonych genotypem 3 HCV okazał się mieć ograniczoną skuteczność. Daclataswir (DCV), inhibitor NS5A, w skojarzeniu z PEG-IFN alfa i RBV pozwolił na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 74% chorych bez marskości i u 45% z marskością wątroby

! 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.

przeciwwirusowego chorych zakażonych genotypem 3 spełnił w znacznej mierze inhibitor polimerazy NS5B – sofosbuwir (SOF). Badania kliniczne wykazały, że skojarzenie sofosbuwiru z PEG-IFN alfa i RBV u chorych leczonych po raz pierwszy skutkowało trwałą odpowiedzią wirusologiczną, rozumianą

odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej do 93%, niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby [45]. SVR12 po trwającym 12 tygodni leczeniu SOF/RBV u pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV po wcześniejszym niepowodzeniu terapii wyniósł 30%, w tym 37% bez marsko-

ciotów [48]. Obiecujące wyniki uzyskano również w badaniach klinicznych z alisporiwirem, inhibitorem cyklofiliny o działaniu pangenotypowym, stosowanym zarówno w skojarzeniu z interferonem, jak i bez [49, 50].

Oczekiwania odnośnie zwiększenia skuteczności leczenia przeciwwirusowego chorych zakażonych genotypem 3 spełnił w znacznej mierze inhibitor polimerazy NS5B – sofosbuwir (SOF). Badania kliniczne wykazały, że skojarzenie sofosbuwiru z PEG-IFN alfa i RBV u chorych leczonych po raz pierwszy skutkowało trwałą odpowiedzią wirusologiczną, rozumianą jako negatywny HCV RNA po 12 tygodniach od zakończenia leczenia u 97% pacjentów. Skuteczność takiego schematu terapeutycznego u chorych zakażonych genotypem 3 po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wyniosła 83%

Sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną stosowany przez 12 tygodni u chorych zakażonych genotypem 3 HCV, dotychczas nieleczonych i bez marskości wątroby, był skuteczny u 68% pacjentów, podczas gdy u chorych z marskością uzyskano SVR12 zaledwie w 21%. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni spowodowało wzrost odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej do 93%, niezależnie od zaawansowania włóknienia wątroby

Zalecany schemat leczenia – zarówno w przypadku pacjentów dotychczas nieleczonych, jak i w reterapii – jest sofosbuwir z rybawiryną stosowany przez 24 tygodnie lub alternatywnie sofosbuwir z rybawiryną i pegylowanym interferonem podawany przez 12 tygodni. Poważnym ograniczeniem tego schematu terapeutycznego jest jego wysoki koszt

jako negatywny HCV RNA po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12) u 97% pacjentów [41, 42]. Skuteczność takiego schematu terapeutycznego u chorych zakażonych genotypem 3 po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wyniosła 83% [43].

Szansę na rzadsze występowanie działań niepożądanych terapii, a co za tym idzie mniejszy odsetek przerywania leczenia i poprawę jego komfortu, dają schematy bez interferonu. Sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną stosowany przez 12 tygodni u chorych zakażonych genotypem 3 HCV, dotychczas nieleczonych i bez marskości wątroby, był skuteczny u 68% pacjentów, podczas gdy u chorych z marskością uzyskano SVR12 zaledwie w 21% [44]. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni spowodowało wzrost

ści i zaledwie 19% z marskością wątroby. SVR12 po 16-tygodniowej terapii uzyskano u 62% osób, w tym u 63% bez marskości i u 61% z marskością [44]. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni u chorych uprzednio leczonych nieskutecznie powodowało wzrost SVR12 do 79%, w tym do 87% u pacjentów bez marskości i do 60% z marskością wątroby [45].

Rezultaty badań klinicznych III fazy stały się podstawą najnowszych rekomendacji amerykańskich i europejskich, dotyczących chorych zakażonych genotypem 3 HCV. Zalecanym schematem leczenia – zarówno w przypadku pacjentów dotychczas nieleczonych, jak i w reterapii – jest sofosbuwir z rybawiryną stosowany przez 24 tygodnie lub alternatywnie sofosbuwir z rybawiryną i pegylowanym interferonem podawany przez 12 tygodni [46, 47]. Poważnym ograniczeniem tego schematu terapeutycznego jest jego wysoki koszt.

Nowym kierunkiem poszukiwań jest skojarzenie kilku leków DAA z zachęcającymi wynikami w niewielkich grupach pa-

Nie taki łatwy, jak sądzono

W ciągu ostatnich lat genotyp 3 HCV utracił swoją uprzywilejowaną pozycję „łatwego do leczenia”. Pozycję tę w głównej mierze zawdzięczał towarzystwu genotypu 2 HCV w analizach dotyczących efektów terapii. W miarę gwałtownego rozwoju nowych schematów leczniczych stawał się coraz trudniejszy do prowadzenia i obecnie jest traktowany jako największe wyzwanie w terapii pzw C. Badania kliniczne nad nowymi cząstkami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym przyczyniają się do wzrostu skuteczności leczenia, znacznego w przypadku genotypu 1 i nie dość zadowalającego w przypadku genotypu 3 HCV, szczególnie w grupie chorych z zaawansowanym włóknieniem i po uprzednim niepowodzeniu terapeutycznym. Nabiera to szczególnego znaczenia w aspekcie coraz lepiej udokumentowanego związku pomiędzy genotypem 3 HCV a wyższym ryzykiem progresji choroby i rozwoju raka pierwotnego wątroby [51].

SVR12 po trwającym 12 tygodni leczeniu SOF/RBV u pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV po wcześniejszym niepowodzeniu terapii wyniósł 30%, w tym 37% bez marskości i zaledwie 19% z marskością wątroby. SVR12 po 16-tygodniowej terapii uzyskano u 62% osób, w tym u 63% bez marskości i u 61% z marskością. Wydłużenie leczenia do 24 tygodni u chorych uprzednio leczonych nieskutecznie powodowało wzrost SVR12 do 79%, w tym do 87% u pacjentów bez marskości i do 60% z marskością wątroby

! 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.

Piśmiennictwo

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359–362.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):107–115.
- Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42(4):962–973.
- Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I et al. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Prz Epidemiol* 2013;67(1):11–16, 99–103.
- Björnsson E, Angulo P. Hepatitis C and steatosis. *Arch Med Res* 2007;38(6):621–627.
- Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54(7):1003–1008.
- Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126(2):586–597.
- Sharma P, Balan V, Hernandez J et al. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? *Dig Dis Sci* 2004;49(1):25–29.
- Leandro G, Mangia A, Hui J et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130(6):1636–1642.
- Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006;55(1):123–130.
- Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33(1):106–115.
- Alberti A, Chemello L, Benvenuto L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(Suppl.):S17–S24.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825–832.
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284(4):450–456.
- Doyle JS, Hellard ME, Thompson AJ. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(4):413–427.
- Bochud PY, Cai T, Overbeck K et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51(4):655–666.
- Larsen C, Bousquet V, Delarocque-Astagneau E et al. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. *J Med Virol* 2010;82(10):1647–1654.
- Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2011;18(11):745–759.
- Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50(6):1142–1154.
- Nkontchou G, Zioli M, Aout M et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepatol* 2011;18(10):516–522.
- Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60(1):98–105.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML et al. A sustained virological response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139(5):1593–1601.
- Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Eng J Med* 2005;352(25):2609–2617.
- Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G et al. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. *BMC Gastroenterol* 2010;10:21.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Eng J Med* 2007;357(2):124–134.
- Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47(1):35–42.
- von Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129(2):522–527.
- Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46(4):971–981.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346–355.
- Shoeb D, Dearden J, Weatherall A et al. Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: final results from the STEPS trial. *J Hepatol* 2014;60(4):699–705.
- Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(4):397–404.
- Cheinquer H, Shiffman ML, Zeuzem S et al. The outcome of 24 vs. 48 weeks of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin on sustained virologic response rates in patients infected with genotype 2 or 3 hepatitis C virus who do not achieve a rapid viral response: the N-CORE study. *Hepatology* 2013;56(Suppl. 1):271A.
- Powis J, Peltekian KM, Lee SS et al. Exploring differences in response to treatment with peginterferon alpha 2a (40kD) and ribavirin in chronic hepatitis C between genotypes 2 and 3. *J Viral Hepat* 2008;15(1):52–57.
- Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010;51(2):388–397.
- Mangia A, Thompson AJ, Santoro R et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139(3):821–827.
- Moghaddam A, Melum E, Reinton N et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011;53(3):746–754.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60(2):392–420.

! 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.

38. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP et al. Telaprevir alone or with pegylated interferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011;141:881–889.
39. Lenz O, Vijgen L, Berke JM et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2–6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013;58(3):445–451.
40. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT 2/3 study. *J Hepatol* 2012;58(Suppl. 1):S570–S571.
41. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368(1):34–44.
42. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2 and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(5):401–408.
43. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58(Suppl. 1):1380A.
44. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Eng Med* 2013;368(20):1867–1877.
45. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993–2001.
46. American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. *HCV Guidelines* (online) 2014; <http://www.hcvguidelines.org/>
47. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *EASL* (online) 2014; <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>
48. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus Sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2 or 3. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD 2012). 9–13 November 2012, Boston, USA. Abstract no. LB-02.
49. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatology* 2009;49(5):1460–1468.
50. Pawlotsky JM, Sarin SK, Foster G et al. Alisporivir plus ribavirin is highly effective as interferon-free or interferon-add-on regimen in previously untreated HCV-GT2 or GT-3 patients: SR12 results from VITAL-1 phase 2-b study. *J Hepatol* 2012;56(Suppl. 2):S553.
51. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014;59(6):2403–2412.