

¹Dorota Zarębska-Michaluk, ²Dariusz Marek Lebensztejn, ^{1,3}Wiesław Kryczka

SKUTECZNOŚĆ SKOJARZONEGO LECZENIA REKOMBINOWANYM
INTERFERONEM ALFA Z RYBAWIRYNĄ CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM
ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C I OBECNOŚCIĄ ZESPOŁÓW
POZAWĄTROBOWYCH

¹Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
Ordynator Oddziału: Wiesław Kryczka

²III Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik Kliniki: Maciej Kaczmarek

³Instytut Nauk o Zdrowiu, Akademia Świętokrzyska w Kielcach
Dyrektor Instytutu: Stanisław Głuszek

W pracy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia przeciwwirusowego interferonem α z rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i obecnością zespołów pozawątrobowych.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, zespoły pozawątrobowe, leczenie przeciwwirusowe

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, antiviral therapy

WSTĘP

Zakażenie HCV może powodować ostre i przewlekłe zapalenie wątroby (pzw), marskość wątroby, raka wątrobowo-komórkowego oraz zespoły pozawątrobowe (ZPW). U podłoża patologii pozawątrobowych leży limfotropizm wirusa HCV, jego złożone interakcje z układem odpornościowym gospodarza, zdolność do wyzwalania reakcji autoimmunologicznych oraz możliwość replikacji w komórkach i tkankach innych niż wątroba (1, 2). Mimo wielu publikacji dotyczących leczenia przeciwwirusowego chorych z pzw C, nieliczne są doniesienia, oceniające terapię w grupie pacjentów z obecnością ZPW. Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego interferonem α (IFN α) z rybawiryną (RBV) chorych z pzw C i zespołami pozawątrobowymi oraz ustalenie czynników prognostycznych skuteczności terapii.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto kolejnych 179 chorych z pzw C (74 kobiety i 105 mężczyzn, średni wiek $43,8 \pm 12,7$ roku, prawdopodobny średni okres zakażenia $15,8 \pm 9,5$ roku), leczonych w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach w latach 2000-2004, u których terapia skojarzona rekombinowanym IFN α z RBV była leczeniem pierwotnym. Kryteria kwalifikujące do terapii to: przewlekłe zakażenie HCV potwierdzone obecnością przeciwciał antyHCV z towarzyszącą podwyższoną (stałe lub okresowo) aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i obecnym materiałem genetycznym HCV w surowicy krwi (RT PCR - system Cobas Amplicor HCV v2,0 firmy Roche) oraz cechy przewlekłego zapalenia w badaniu morfologicznym biopsji wątroby (ocena wg skali *Ishaka i wsp.*) (3). Z badań wykluczono pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HBV i/lub HIV, ciężkimi schorzeniami ogólnoustrojowymi, chorobami autoimmunologicznymi, psychicznymi oraz zdekompensowaną marskością wątroby; ponadto kryterium wykluczającym było nadużywanie alkoholu, ciąża i laktacja. Klasyyczny IFN α otrzymywało 99 pacjentów (55,3%), a pegylowany (PegIFN α) 80 osób (44,7%). Interferon klasyczny IFN α -2b stosowano w dawce 3MU w trzech iniekcjach tygodniowo przez 48 tygodni, pegylowany IFN α -2b w dawce 1,5mcg/kg masy ciała raz w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni w zależności od genotypu. Oba rodzaje IFN podawano łącznie z RBV stosowaną codziennie w dawce 1000-1200mg w zależności od masy ciała (4, 5). Analizę skuteczności leczenia przeprowadzono wg zasady „zamiaru leczenia” (*intent to treat*). Miarą biochemicznej skuteczności terapii była normalizacja aktywności AlAT w surowicy krwi w momencie zakończenia leczenia. Skuteczność wirusologiczną oceniono w oparciu o oznaczenia HCV RNA w surowicy krwi w momencie zakończenia terapii (końcowa odpowiedź wirusologiczna - ETR) i po dalszych 6 miesiącach obserwacji (trwała odpowiedź wirusologiczna - SVR). Odpowiedź histologiczną oceniono na podstawie porównania wyników wstępnej i kontrolnej biopsji wątroby wykonanej rok po zakończeniu leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo terapii oceniono, rejestrując wystąpienie objawów ubocznych leczenia.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej. Dla cech mierzalnych obliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe, zaś dla cech jakościowych ich rozkład ilościowo-procentowy. Zastosowano test Manna-Whitney’a, Wilcoxon’a i dokładny test Fishera. Za znamienne statystycznie poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Badania będące przedmiotem pracy uzyskały akceptację lokalnej Komisji Bioetycznej.

WYNIKI

W analizowanej grupie 179 chorych z pzw C leczonych przeciwwirusowo, u 120 pacjentów (67%) stwierdzono ZPW; przy czym u 43 chorych z tej grupy (36%) odnotowano więcej niż jeden ZPW. Najczęstsze z nich to: krioglobulinemia definiowana jako obecność we krwi immunoglobulin precypitujących w $+4$ °C i ponownie rozpuszczających się po podgrzaniu (36%), małopłytkowość definiowana jako liczba płytek poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej, tj. $140 \times 10^9/l$. (30%) i podwyższone surowicze stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych (12%): przeciwperoksydazowych (średnie stężenie 1770 U/ml, norma 0-60 U/ml) i/lub przeciwtyreoglobulinowych (średnie stężenie 1356 U/ml, norma 0-60

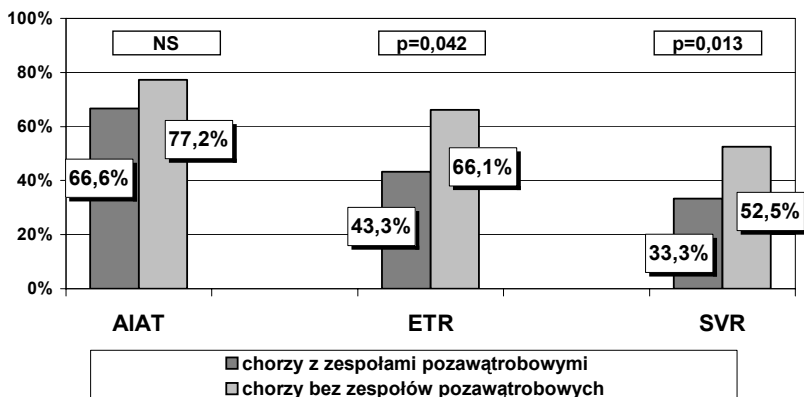
U/ml). Rzadziej odnotowano objawy skórne (5%), cukrzycę typu II (4%), zespół suchości w przebiegu limfocytarnego zapalenia ślinianek (3%), kłębuszkowe zapalenie nerek (3%) oraz polineuropatię obwodową (0,6%).

Chorzy z pzw C i ZPW w porównaniu z podgrupą chorych bez objawów pozawątrobowych byli istotnie starsi ($46,3 \pm 12,0$ vs. $38,6 \pm 12,5$ roku, $p=0,0002$), a w badaniu morfologicznym biopunktatu wątroby wykazano większą aktywność zapalną (grading) ($7,7 \pm 2,3$ vs. $6,6 \pm 2,8$ punktu, ($p=0,001$) oraz bardziej nasilone włóknienie (staging) ($1,9 \pm 1,5$ vs. $1,1 \pm 1,4$ punktu, $p<0,0001$).

Porównanie odpowiedzi biochemicznej i wirusologicznej (ETR i SVR), uzyskanej w wyniku leczenia przeciwwirusowego chorych z pzw C i ZPW z odpowiedzią uzyskaną w podgrupie pacjentów bez objawów pozawątrobowych przedstawiono na rycinie 1.

Ryc. 1. Biochemiczna i wirusologiczna skuteczność terapii IFN α z RBV u chorych z pzw C z uwzględnieniem obecności zespołów pozawątrobowych

Fig. 1. Effectiveness of IFN α and RBV combination therapy in chronic hepatitis C patients taking into consideration extrahepatic manifestations



NS – wartość nieistotna statystycznie

Oceny skuteczności histologicznej terapii przeciwwirusowej dokonano u 78 chorych, w tym 54 pacjentów (45%) z pzw C i ZPW oraz u 24 osób (40,7%) bez ZPW. Stwierdzono znamienne obniżenie stopnia aktywności zapalnej (grading), zarówno w podgrupie chorych z ZPW ($7,2 \pm 2,0$ vs. $6,0 \pm 3,7$ punktu, $p=0,033$), jak i w podgrupie pacjentów bez tych objawów ($7,3 \pm 3,1$ vs. $4,8 \pm 3,3$ punktu, $p=0,0003$). Również nasilenie włóknienia (staging) zmniejszyło się w sposób istotny w obu podgrupach chorych; u pacjentów z pzw C i ZPW z $1,94 \pm 1,5$ do $1,46 \pm 1,67$ punktu, $p=0,012$, a u chorych bez ZPW z $1,45 \pm 1,67$ do $1,12 \pm 1,57$ punktu, $p=0,012$.

Analizując wpływ rodzaju stosowanego interferonu na skuteczność histologiczną terapii, stwierdzono znamienne obniżenie aktywności zapalnej (grading) zarówno w podgrupie chorych leczonych klasycznym IFN α ($n=48$) ($7,22 \pm 2,41$ vs. $5,4 \pm 3,61$ punktu, $p=0,0028$), jak i w podgrupie pacjentów otrzymujących PegIFN α ($n=30$) ($7,46 \pm 2,54$ vs. $6,1 \pm 3,68$ punktu, $p=0,03$). Nasilenie włóknienia (staging) zmniejszyło się znamienne tylko w podgrupie cho-

rych leczonych klasycznym IFN α ($2,11 \pm 1,59$ vs. $1,44 \pm 1,65$ punktu, $p = 0,00047$), podczas gdy w podgrupie otrzymującej PegIFN α różnica nie była istotna statystycznie ($1,33 \pm 1,39$ vs. $1,27 \pm 1,55$ punktu, $p = NS$)

Rodzaj stosowanego rekombinowanego IFN α nie miał wpływu na wirusologiczną skuteczność terapii; SVR uzyskano częściej u chorych leczonych IFN α klasycznym w porównaniu do pacjentów otrzymujących PegIFN α (43,4% vs. 35%), ale różnica była nieistotna statystycznie ($p > 0,05$).

W podgrupie chorych z małopłytkowością w porównaniu z podgrupą chorych bez ZPW znamienne rzadziej uzyskano odpowiedź biochemiczną (45,3% vs. 77,2%, $p = 0,0006$), jak również wirusologiczną ETR (31,5% vs. 66,1%, $p = 0,0002$) i SVR (29,6% vs. 52,5%, $p = 0,014$).

Porównanie podgrupy chorych z krioglobulinemią i podgrupy pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciw-tarczycowych z podgrupą chorych z pzw C bez ZPW nie wykazało różnic znamienych statystycznie w uzyskanej odpowiedzi biochemicznej i wirusologicznej. W pozostałych podgrupach pacjentów z pzw C i ZPW nie oceniono skuteczności leczenia ze względu na małe liczebności tych grup.

Spośród 120 chorych z pzw C i ZPW terapia przeciw-wirusowa była skuteczna u 40 pacjentów (33,3%). Chorzy ci w porównaniu z pacjentami leczonymi nieskutecznie byli istotnie młodsi, o krótszym okresie zakażenia HCV, a w biopunktacie wątroby stwierdzono mniejsze nasilenie włóknienia (tab. I).

Tabela I. Charakterystyka porównawcza chorych z pzw C i zespołami pozawątrobowymi w zależności od efektu terapii przeciw-wirusowej

Table I. The comparative characteristic of patients with chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations depending on efficacy of antiviral therapy

Badana cecha	Chorzy z zespołami pozawątrobowymi leczeni skutecznie (n = 40) Średnia \pm SD	Chorzy z zespołami pozawątrobowymi leczeni nieskutecznie (n = 80) Średnia \pm SD	p
Wiek (lata)	41,7 \pm 10,4	48,5 \pm 12,3	0,002
Mężczyźni (%)	21 (53%)	42 (53%)	NS
Czas trwania zakażenia (lata)	13,8 \pm 7,9	18,2 \pm 10,8	0,032
AIAT (IU/l)	126 \pm 75	108 \pm 56	NS
AspAT (IU/l)	74 \pm 39	82 \pm 44	NS
Grading	7,4 \pm 2,0	7,8 \pm 2,5	NS
Staging	1,4 \pm 1,2	2,1 \pm 1,6	0,019

NS – wartość nieistotna statystycznie

Analiza przeprowadzona w całej grupie chorych z pzw C leczonych IFN α z RBV (n=179) wykazała również lepszy efekt terapii u pacjentów młodszych, o krótszym okresie zakażenia HCV, z mniej nasiloną aktywnością zapalną i mniej zaawansowanym włóknieniem.

W badanej grupie 179 chorych z pzw C leczonych IFN α z RBV u 39 pacjentów (21,8%), przerwano terapię przeciw-wirusową z powodu poważnych działań niepożądanych. Były to: zaburzenia endokrynologiczne u 12 chorych (zdekompensowana cukrzyca typu I, podostre zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy), hematologiczne u 10 pacjen-

tów (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość), neurologiczne u 5 chorych (uporczywe bóle głowy), kardiologiczne (zaostrenie choroby wieńcowej) u 5 osób, psychiczne u 4 pacjentów (hipomania, depresja) i pozostałe (choroba wrzodowa żołądka z krwawieniem, odwarstwienie siatkówki, rak wątrobowo-komórkowy) u pojedynczych chorych.

Częstość przerywania terapii z powodu powikłań była znamienne wyższa w podgrupie chorych z ZPW (27,5%) w porównaniu do podgrupy chorych bez objawów pozawątrobowych (10,2%), $p=0,011$.

W grupie chorych, u których przerwano terapię z powodu objawów ubocznych, znalazło się 22 pacjentów leczonych klasycznym IFN α (56,5%) i 17 osób leczonych PegIFN α (43,5%). Występowanie poważnych działań niepożądanych w zależności od rodzaju stosowanego IFN α przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Objawy uboczne terapii przeciwwirusowej w zależności od rodzaju IFN α

Table II. Adverse events of antiviral therapy depending on type of IFN α

Działanie niepożądane	Chorzy leczeni klasycznym IFN α n = 99	Chorzy leczeni PegIFN α n = 80
Zaburzenia endokrynologiczne		
▪ cukrzyca typu I	--	1 (1,2%)
▪ podostre zapalenie tarczycy	3 (3%)	1 (1,2%)
▪ autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	5 (5%)	2 (2,5%)
Zaburzenia hematologiczne		
▪ niedokrwistość	--	2 (2,5%)
▪ leukopenia	--	1 (1,2%)
▪ małopłytkowość	1 (1%)	--
▪ niedokrwistość i leukopenia	1 (1%)	2 (2,5%)
▪ leukopenia i małopłytkowość	2 (2%)	--
▪ pancytopenia	1 (1%)	--
Zaburzenia neurologiczne		
▪ uporczywe bóle głowy	2 (2%)	3 (3,7%)
Zaburzenia kardiologiczne		
▪ zaostrenie choroby wieńcowej	4 (4%)	1 (1,2%)
Zaburzenia psychiczne		
▪ hipomania	1 (1%)	--
▪ depresja	2 (2%)	1 (1,2%)
Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego		
▪ choroba wrzodowa żołądka z krwawieniem	--	1 (1,2%)
Zaburzenia okulistyczne		
▪ odwarstwienie siatkówki	--	1 (1,2%)
Rak wątrobowo-komórkowy	--	1 (1,2%)

Zdarzenia niepożądane, które nie były powodem przerwania terapii, poza powszechnymi: rzekomogrypowymi oraz spadkiem liczby elementów morfotycznych krwi, wystąpiły u 70 chorych (39,1%) z pzw C leczonych IFN α z RBV. W tej grupie znalazło się 50 pacjentów z ZPW (71%) i 20 chorych bez patologii pozawątrobowych (29%), $p<0,05$.

DYSKUSJA

W analizowanej grupie 179 chorych z pzw C, leczonych przeciwwirusowo rekombinowanym IFN α z RBV w warunkach otwartej próby klinicznej, u około 40% pacjentów uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną; odnotowano ponadto znaczącą poprawę histologiczną, zarówno w zakresie zmniejszenia stopnia aktywności zapalnej, jak i włóknienia wątroby. Zbliżone wyniki dotyczące SVR oraz poprawę histologiczną obserwowali inni autorzy w randomizowanych badaniach wielośrodkowych (6, 7, 8, 9).

W badaniu wielośrodkowym przeprowadzonym w Polsce, oceniającym skuteczność leczenia chorych z pzw C pegylowanym IFN α -2b z RBV, stosowanym jako kuracja pierwotna, trwałą odpowiedź wirusologiczną osiągnięto u 59% leczonych (10).

Nie wykazano wpływu rodzaju stosowanego IFN α na efekt terapii przeciwwirusowej.

W analizowanej podgrupie pacjentów z pzw C i ZPW odsetek chorych, u których uzyskano końcową i trwałą odpowiedź wirusologiczną był znacznie niższy niż w podgrupie pacjentów bez patologii pozawątrobowych. W końcowej ocenie tego zjawiska należy jednak brać pod uwagę fakt, że chorzy z ZPW byli istotnie starsi, a w badaniu morfologicznym biopłatów wątroby w tej grupie pacjentów stwierdzono bardziej zaawansowane włóknienie, co może mieć wpływ na skuteczność zastosowanej terapii.

Dotychczas tylko w nielicznych publikacjach oryginalnych oszacowano wpływ krioglobulinemii na efekt leczenia przewlekłego zakażenia HCV; postępowanie terapeutyczne u chorych z innymi ZPW związanymi z pzw C przedstawiono w pracach kazuistycznych (11, 12, 13, 14, 15).

W powyższej analizie częstość SVR wśród chorych z krioglobulinemią była porównywalna do częstości wystąpienia tego zjawiska w podgrupie chorych bez ZPW. Brak wpływu obecności krioglobulin w surowicy krwi na efekt leczenia IFN α stosowanym w monoterapii u chorych z pzw C potwierdzili *Christodoulou* i wsp. (11), *Cresta* i wsp. (12), *Pellicano* i wsp. (13) oraz *Polzien* i wsp. (15). Analizując skuteczność leczenia przeciwwirusowego w podgrupach chorych z pozostałymi ZPW, wykazano, że u pacjentów z małopłytkowością SVR uzyskano rzadziej niż w podgrupie chorych bez manifestacji pozawątrobowych, co jest zgodne z obserwacjami *Benci* i wsp. (16).

Powyższa analiza wykazała, że pacjenci z ZPW, u których osiągnięto trwałą odpowiedź wirusologiczną byli młodsi, krócej zakażeni HCV, a nasilenie włóknienia w biopunktacie wątroby było u nich mniejsze w porównaniu do chorych leczonych nieskutecznie. Wpływ nasilenia włóknienia w wątrobie na efekt terapii IFN α w grupie chorych z przewlekłym zakażeniem HCV i towarzyszącą krioglobulinemią potwierdzili również *Mazzaro* i wsp. (17); brak jest natomiast prac oceniających wpływ wieku i czasu trwania zakażenia na skuteczność leczenia przeciwwirusowego chorych z pzw C i ZPW.

Oprócz pozytywnych wyników terapii IFN α z RBV u chorych przewlekłe zakażonych HCV, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia objawów ubocznych związanych z leczeniem. W analizowanej grupie chorych z pzw C u 21,8% pacjentów przedwcześnie zakończono terapię z powodu poważnych działań niepożądanych. Leczenie przerywano częściej w podgrupie chorych z ZPW niż u chorych bez tych patologii. Większość obserwowanych objawów niepożądanych można wiązać przyczynowo głównie z terapią IFN α , a ich częste występowanie potwierdziło wielu autorów w badaniach wielośrodkowych i metaanalizach (6, 18).

O ile terapia skojarzona rekombinowanym IFN α z RBV jest obecnie uznanym standardem u chorych z pzw C, o tyle leczenie pacjentów z towarzyszącymi zespołami pozawątrobowymi nadal jest przedmiotem dyskusji i badań. Obecny konsensus dotyczący leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce (19) stanowi, że chorzy z ZPW powinni być objęci terapią przeciwwirusową. Wybór optymalnego sposobu leczenia chorego z pzw C i towarzyszącymi ZPW każdorazowo powinien być podejmowany w oparciu o pełną analizę, uwzględniającą charakterystykę wirusologiczną, biochemiczną, immunologiczną, a także stopień aktywności zapalnej i nasilenie włóknienia wątroby.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. U chorych z pzw C i obecnością zespołów pozawątrobowych skuteczność skojarzonego leczenia rekombinowanym IFN α z RBV była niższa, a częstość objawów niepożądanych terapii wyższa w porównaniu do grupy pacjentów bez obecności patologii pozawątrobowych.
2. Leczenie przeciwwirusowe IFN α z RBV zastosowane w podgrupie chorych z pzw C i obecnością zespołów pozawątrobowych było skuteczniejsze u pacjentów młodszych, o krótszym okresie zakażenia i z mniejszymi zmianami morfologicznymi w biopsji wątroby.
3. Niezbędne są dalsze kontrolowane badania kliniczne w celu ostatecznego ustalenia przydatności i bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i zespołami pozawątrobowymi.

D Zarębska-Michaluk, DM Lebensztejn, W Kryczka

EFFICACY OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY WITH INTERFERON ALFA AND RIBAVIRIN IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS

SUMMARY

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of treatment with interferon α and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations as well as to determine prognostic factors of therapy effectiveness. 179 consecutive naïve patients with chronic hepatitis C treated with interferon α and ribavirin were studied. 120 patients (67%) presented extrahepatic manifestations. The most frequent were cryoglobulinaemia, thrombocytopenia and thyroid gland pathology. Efficacy of antiviral treatment was lower (SVR 33,3% vs. 52,5%, $p=0,013$) and frequency of adverse events higher in patients with chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations in comparison to those without extrahepatic pathology. Younger age, shorter duration of HCV infection and less advanced liver fibrosis were prognostic factors of better response to antiviral therapy in group of patients with chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations.

PIŚMIENNICTWO

1. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31: 39-42.

2. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369-76.
3. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, i in. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-99.
4. Juszczyk J. Podsumowanie: Leczenie wirusowych zapaleń wątroby wywołanych przez wirus C. *Hepat Pol* 1998; 5 (suppl.3): 60.
5. Stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie chorób zakaźnych dotyczące leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Med Sci Monit* 2003; 9 (suppl.6): 1-2.
6. McHutchinson JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 57-65.
7. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, i in. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet* 1998; 352: 1426-32.
8. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, i in. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
9. Poynard T, McHutchinson J, Davis GL, i in. Impact of interferon alfa-2b on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131-37.
10. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Pol Merk Lek* 2004; 16: 353-57.
11. Christodoulou DK, Dalekos GN, Merkouropoulos MH, i in. Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infections is not a major problem in clinical practice. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 435-41.
12. Cresta P, Musset L, Cacoub P, i in. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999; 45: 122-28.
13. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, i in. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42: 632-38.
14. Pellicano R, Marietti G, Leone N, i in. Mixed cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus infection: a predictor factor for treatment with interferon? *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1108-11.
15. Polzien F, Schott P, Mihm S, i in. Interferon-alfa treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1997; 27: 63-71.
16. Benci A, Caremani M, Tacconi D. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leukocyte interferon alpha treatment. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 17-19.
17. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, i in. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinemia: viral and host factors contributing to efficacy of the therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 343-50.
18. Juszczyk J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M, i in. Pegylowany interferon alfa-2a u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (raport końcowy). *Przeegl Epidemiol* 2005; 59: 651-60.
19. Cianciara J, Juszczyk J, Halota W. Konsensus dotyczący leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Mragowo*, 3 czerwca 2006, *Przeegl Epidemiol* 2006; 60(4): 749-50.

Otrzymano: 5.02.2007 r.

Adres autora:

Dorota Zarębska-Michaluk
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Radiowa 7, 25-317 Kielce
tel/fax 041 368 22 62
e-mail: mich.arek@wp.pl