

Meðferð lifrabólgu C með peg-interferóni og ríbavíríni á Íslandi 2002-2012

Benedikt Friðriksson¹ læknir, Óttar Már Bergmann² læknir, Sigurður Ólafsson² læknir

ÁGRIP

Inngangur: Lifrabólga C er ein algengasta orsök langvinnis lifrarsjúkdóms og skorpulifrar á Vesturlöndum. Lyfjameðferð beinist að því að uppræta veiruna og sjúklingar teljast læknaðir ef RNA veirunnar er ekki mælanlegt í sermi 12-24 vikum eftir að meðferð lýkur. Markmið þessarar rannsóknar var að kanna árangur lyfjameðferðar við lifrabólgu C á Íslandi á árunum 2002-2012.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin er afturskyggn og náði til allra sjúklinga með lifrabólgu C sem voru meðhöndlaðir með peg-interferóni og ríbavíríni á tímabilinu 2002 til 2012 á Landspítala og höfðu ekki fengið meðferð áður. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrá og frá apóteki Landspítala.

Niðurstöður: Sjúklingar voru alls 207, 136 karlar (66%) og 71 kona (34%). Meðalaldur við upphaf meðferðar var 38 ár (bil 17-66). 71 sjúklingur (34%)

hafði veiru af arfgerð 1, 135 (65%) höfðu arfgerð 3 og einn arfgerð 2. Hjá 147 sjúklingum (71%) sem hófu meðferð náðist að uppræta veiruna. Sjúklingar með veiru af arfgerð 3 læknuðust í 77,8% tilvika og sjúklingar með arfgerð 1 í 57,7% tilvika. Sjúklingar eldri en 45 ára læknuðust í 53% tilvika en yngri sjúklingar læknuðust í 78% tilvika. Níu sjúklingar (4%) voru með skorpulifur og þriðjungur þeirra losnaði við veiruna. Alls lauk 161 sjúklingur meðferð samkvæmt áætlun, af henni hlaut lækning hjá 87,5% sjúklinga með arfgerð 3 og 77,1% sjúklinga með arfgerð 1.

Ályktanir: Niðurstöður rannsóknarinnar sýna nokkru betri árangur meðferðar á Íslandi miðað við erlendar rannsóknir. Góður árangur gæti að hluta skýrst af lágum aldri sjúklinga, hlutfallslega fáum með skorpulifur og þéttu utanumhaldi við greiningu og meðferð sjúkdómsins.

Inngangur

Lifrabólga C er ein algengasta orsök langvinnis lifrarsjúkdóms á Vesturlöndum. Meirihluti þeirra sem smitast fá langvinna lifrabólgu sem leitt getur til skorpulifrar og lifrarfrumukrabbameins.¹ Talið er að um 170 milljónir manna um allan heim hafi langvinna lifrabólgu C en algengi og nýgengi er mjög misjafnt milli heimshluta. Stærsti áhættuhópurinn fyrir lifrabólgu C er fólk sem sprautar sig með vímuefnum en aðrar smitleiðir eru þekktar, svo sem blóðgjöf fyrir tíma skimunar.¹

Lyfjameðferð við lifrabólgu C beinist að því að uppræta veiruna hjá viðkomandi einstaklingi. Ef veira er ekki mælanleg í sermi 12-24 vikum eftir lok lyfjameðferðar telst veiran upprætt (varanleg veirusvörun, *sustained virological response*). Rannsóknir hafa sýnt að viðvarandi veirusvörun dregur úr hættu á þróun skorpulifrar, fylgikvillum skorpulifrar og lifrarfrumukrabbameini og eykur lífslíkur.²

Mikil framþróun hefur átt sér stað í lyfjameðferð lifrabólgu C. Ný kynslóð lyfja með beina verkun á veiruna hefur nú umbylt meðferðinni³⁻⁸ og notkun þeirra er hafin á Íslandi. Á því tímabili sem þessi rannsóknin nær til var staðalmeðferð við sjúkdómnum samsett meðferð með peg-interferóni alfa, gefnu vikulega í sprautuformi, og ríbavíríni sem gefið er um munn.⁹ Stórar fjöl-

þjóðlegar klínískar rannsóknir sýndu að um 55% sjúklinga fengu viðvarandi veirusvörun.¹⁰⁻¹² Árangur var mismunandi eftir arfgerðum veirunnar þar sem veirusvörun var um 45% hjá sjúklingum með arfgerð 1 en allt að 70% hjá arfgerð 3.^{11,13} Slíkar rannsóknir eru gerðar undir stýrðum kringumstæðum og með völdum sjúklingahópum. Ekki er gefið að hægt sé að ná sama árangri þegar meðferðinni er beitt utan klínískra rannsókna í samfélaginu.

Algengi lifrabólgu C á Íslandi er talið vera innan við 0,5% sem er lágt í samanburði við mörg önnur lönd en sambærilegt við önnur Norðurlönd.¹⁴ Talið er að sjúkdómurinn hafi fyrst breiðst út hér meðal fólks sem sprautar sig með vímuefnum eftir 1980.¹⁵ Lyfjameðferð sjúklinga með lifrabólgu C hefur, með örfáum undantekningum, verið í umsjón lækna á Landspítala.

Markmið þessarar rannsóknar er að meta árangur af peg-interferón- og ríbavírínmeðferð við lifrabólgu C á Íslandi.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn. Rannsóknarþýðið eru allir sjúklingar smitaðir af lifrabólgu C sem fengu meðferð með peg-interferóni alfa og ríbavíríni á Landspítala 2002-2012. Sjúklingar voru hafðir með í rannsókninni ef þeir höfðu fengið að minnsta kosti einn skammt af lyfjunum. Sjúklingar sem hófu meðferð fyrir 2002, sjúklingar sem voru meðhöndlaðir annars staðar á landinu og sjúklingar sem luku meðferð eftir 2012 eru ekki í rannsóknarhópnum. Sjúklingar voru ekki kallaðir aukalega inn í viðtöl eða blóðprufur í tengslum við rannsóknina. Gagna var aflað úr sjúkraskrá og þau skráð í Excel. Einnig var stuðst við gögn frá sjúkrahúsapóteki Landspítala. Eftirtaldir breytur voru skráðar: kyn, aldur við upphaf meðferðar, aldur við smit, smitleið, áætlaður smittími fram að

¹Lyflæknissviðið, ²meltingarlækningaeiningu Landspítala. Fyrirspurnum svarar Sigurður Ólafsson, sigurdol@landspitali.is

<https://doi.org/10.17992/ibl.2017.03.126>

Greinin barst blaðinu 7. október 2016, samþykkt til birtingar 7. febrúar 2017.

meðferð, veirumagn í blóði við upphaf meðferðar, smit af lifrabólgu B eða HIV, arfgerð lifrabólguveiru C, niðurstaða vefjagreininger á lifrarsýni, upphaf og tímalengd meðferðar, ástæður fyrir að meðferð var hætt og aukaverkanir meðferðar ef þær urðu þess valdandi að meðferð var hætt eða að sjúklingur þurfti að leggjast inn á spítala. Þá voru skráðar niðurstöður arfgerðargreiningar og lifrabólguveiru C –RNA-mælinga eftir fjórar, 12 og 24 vikur á meðferð, einnig við lok meðferðar og 24 vikum eftir að meðferð lauk hjá þeim sem voru RNA-neikvæðir við lok meðferðar.

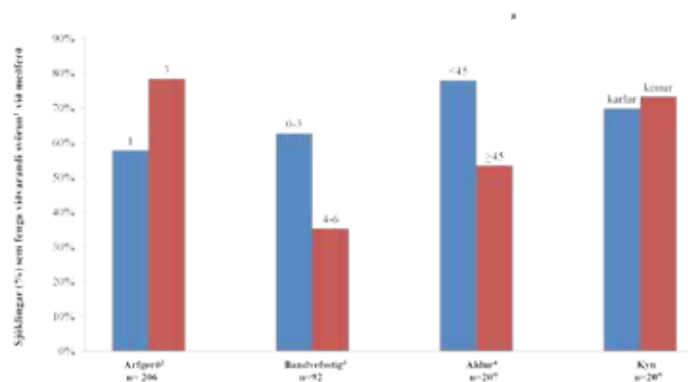
Pegýlerað interferón alfa-2a (Pegasys®, Roche A/S, Basel Sviss) var gefið vikulega undir húð í föstum skammti, 180 µg. Ríbavírín (Copegus®, Roche) var gefið daglega um munn, annaðhvort í föstum skammti (arfgerð 2 og 3) eða eftir líkamsþyngd (arfgerð 1). Lengd meðferðar var áætluð 48 vikur fyrir arfgerð 1 og 24 vikur fyrir arfgerð 2 og 3. Hætt var við meðferð hjá þeim einstaklingum sem höfðu arfgerð 1 og náðu ekki snemmsvörum á veirumagni, sem var skilgreind sem að minnsta kosti 2-log lækkun (99%) á RNA frá grunnildi eftir 12 vikna meðferð, og hjá þeim sem ekki voru RNA-neikvæðir eftir 24 vikur. Ef sjúklingar voru lifrabólguveiru C –RNA-neikvæðir við lok meðferðar var mælingin endurtekin að minnsta kosti 24 vikum síðar og ef hún var neikvæð þá, taldist svörunin varanleg. Varanleg veirusvörum þýðir að veiran hefur verið upprætt og er talin ígildi lækningar.^{16,17}

Árangur meðferðar á mismunandi arfgerðum veirunnar var metinn sérstaklega hjá þeim sem hófu meðferð (*intention-to-treat analysis*) og hjá þeim sem luku meðferð samkvæmt meðferðaráætlun (*per-protocol analysis*). Leyfi fyrir rannsókninni fengust hjá siðanefnd Landspítala (leyfisnúmer: 40/212) og Persónuvernd (tilv.: 2012111286TS/-) svo og hjá framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Niðurstöður

Sjúklingar voru alls 207, 136 karlar (66%), og 155 (75%) höfðu sögu um að hafa sprautað sig með vímuefnum (tafla I). Meðalaldur við upphaf meðferðar var 38 ár (bil 17-66). Alls hafði 71 sjúklingur (34%) veiru af arfgerð 1, 135 (65%) höfðu arfgerð 3 og einn arfgerð 2. Sjö sjúklingar (3%) voru einnig smitaðir af HIV og tveir af lifrabólgu B. Meðalsmittíma var unnt að áætla hjá 146 sjúklingum og var hann um 13 ár. Lifrarsýni voru tekin hjá 92 sjúklingum, 51 með arfgerð 1 og 41 með arfgerð 3. Samkvæmt Ishak-bandvefsmyndunarstigun höfðu flestir bandvefsstig 0-3 og einungis 9 sjúklingar (4%) voru með skorpulifur (bandvefsstig 6, tafla I).¹⁸

Af þeim sjúklingum sem hófu meðferð (*intention-to-treat*) náðist að uppræta veiruna hjá 147 (71%). Sjúklingar með veiru af arfgerð 3 læknuðust í 77,8% tilvika og sjúklingar með arfgerð 1 í 57,7% tilvika (tafla II). Af sjúklingum eldri en 45 ára læknuðust 53% en 78% yngri sjúklinga (mynd 1). Aldurskipting við 45 ár var valin til einföldunar, til að ná tölfraðilegri marktækni og auðvelda samanburð við rannsóknir í nágrannalöndum.¹⁹ Karlar læknuðust í 70% tilvika en konur í 73% (mynd 1). Af þeim 132 sjúklingum þar sem veirumagn við upphaf meðferðar var skráð, höfðu 66 sjúklingar veirumagn í sermi yfir 600.000 IU/ml og 68% þeirra læknuðust, jafnmargir höfðu veirumagn í sermi lægra en 600.000 IU/ml og 77% þeirra læknuðust. Við mat á áhrifum veirumagns á svörun er í erlendum rannsóknum gjarnan miðað við gildi hærri eða lægri



Mynd 1. Árangur meðferðar hjá undirhópum sjúklinga. ¹Viðvarandi svörun við meðferð telst náð þegar RNA-veirunnar er ómælanlegt í sermi 24 vikum eftir lok meðferðar. ²Arfgerð lifrabólguveiru. ³Ishak-bandvefsstigun á lifrarsýni, á aðeins við 92 sjúklinga. ⁴Aldur við upphaf meðferðar.

en 600.000 IU/ml.^{19,20} Af þeim sjúklingum sem höfðu Ishak-bandvefsmyndunarstig 0-3 losnuðu 63% við veiruna en 35% þeirra sem höfðu stig 4-6 (mynd 1). Af sjúklingum með skorpulifur læknaðist einn með HCV arfgerð 1 og tveir með HCV arfgerð 3.

Alls luku 161 af 207 sjúklingum (78%) meðferð samkvæmt upphaflegri meðferðaráætlun (tafla II). Við lok meðferðar voru 45 (94%) þeirra sem voru með arfgerð 1 neikvæðir fyrir lifrabólgu C RNA og 103 (93%) þeirra sem voru með arfgerð 3. Af öllum þeim sem luku meðferð læknuðust 136 (84%). Af þeim 46 sem luku ekki meðferð voru jafn margir smitaðir af arfgerð 1 og 3. Þar af hættu 22 sjúklingar vegna aukaverkana, 7 vegna skorts á svörun við meðferð, einn vegna lifrabilunar, einn vegna lifrarfrumkrabbameins og hinir 15 vegna slakrar meðferðarheldni. Af þeim sjúklingum sem ekki luku meðferð vegna aukaverkana og slakrar meðferðarheldni læknuðust 10 (27%), þar af 7 smitaðir af arfgerð 3 og 3 smitaðir af arfgerð 1. Aðeins einn sjúklingur læknaðist eftir innan við 12 vikna meðferð, sá var smitaður af arfgerð 3.

Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð eða leggja sjúkling inn á spítala voru geðrænar aukaverkanir (8 sjúklingar), kláði (6 sjúklingar) og slappleiki (fjórir sjúklingar). Sjaldgæfari voru blóðleysi, daufkyrningafæð, lifrabilun, liðagigt og einkenni frá meltingarvegi.

Umræða

Rannsóknin sýnir að meðferð langvinnrar lifrabólgu C á Íslandi með peg-interferóni og ríbavíríni leiddi til varanlegrar veirusvörunar hjá 71% sjúklinga. Varanleg veirusvörun hjá sjúklingum með veiru af arfgerð 3 var 78% og 58% hjá sjúklingum með arfgerð 1.

Þetta er hærra hlutfall en greint er frá í stórum fjölþjóðlegum klínískum rannsóknum sem sýndu að um 55% sjúklinga fengu viðvarandi veirusvörun.^{10,11} Í þessum rannsóknum var veirusvörun um 45% hjá sjúklingum með arfgerð 1 en rannsóknir hafa sýnt mun betri árangur meðferðar hjá sjúklingum með arfgerð 2 og 3, eða allt að 70% fyrir arfgerð 3.¹³ Við samanburð þarf að hafa í huga að slíkar rannsóknir eru gjarnan gerðar undir stýrðum kringumstæðum og með völdum sjúklingahópum, á mjög sérhæfðum sjúkrahúsum og gerir það samanburðinn við okkar niðurstöður enn hagstæðari.

Tafla I. Grunnupplýsingar um rannsóknarþýði (n: 207).

	Fjöldi (n)	Hlutfall (%)
Kyn		
Karlar	136	66
Konur	71	34
Arfgerð		
1	71	34
2	1	0
3	134	65
Aldur við meðferð (ár)		
≤45	149	72
>45	58	28
Smitleið		
Sprautusmit	155	75
Blóðhlutagjöf	10	5
Annað/óþekkt	42	20
Upphafsvirumagn (IU/ml¹)		
Undir 600.000	66	32
Yfir 600.000	66	32
Óþekkt	75	36
Ishak-bandvefsstig		
0 til 3	74	36
4 til 6	18	9
Par af skorpulifur	9	4
Óþekkt	115	55

¹IU/ml: International Units/millilítra

Athuganir sem gerðar hafa verið í öðrum löndum á árangri meðferðar lifrabólgu C með peg-interferóni og ribavírini utan klínískra slembirannsókna sýna ýmist svipaðan eða lakari árangur í samanburði við framskyggnu klínísku rannsóknirnar. Í danski rannsókn fengu 63% varanlega veirusvörum, þar af var svörum í arfgerð 1 um 44%.¹⁹ Í fjölþjóðlegri rannsókn, PROPHESESYS, var veirusvörum 42% fyrir arfgerð 1 og 61% fyrir arfgerð 3.²¹

Betri árangur hér á landi gæti að hluta skýrst af lægri aldri sjúklinga við upphaf meðferðar enda næst almennt betri árangur af meðferð hjá yngri aldurshópum.^{19,21,22} Lágur aldur skýrist að hluta af síðkominni útbreiðslu veirunnar hér á landi.¹⁵ Einnig er mögulegt að sjúklingar greinist hér fyrr og sé vísað fyrr til meðferðar. Á sjúkrahúsinu Vogu hefur um árabíl verið skimað skipulega fyrir lifrabólgu C hjá fólki sem hefur sprautað sig með vímuefnum í æð og þeim sem greinast verið vísað áfram til eftirlits og meðferðar.²³

Þá voru fáir sjúklingar með skorpulifur eða mikla örmyndun í lifur (bandvefsstig 4-6) en árangur meðferðar er lakari í þeim hópi.^{21,22,24,25} Í mörgum erlendum rannsóknum eru allt að 30% sjúklinga með mikla örmyndun í lifur eða skorpulifur.^{11,12} Lágur aldur þýðisins hefur áhrif á tíðni skorpulifur þar sem tíðni hennar eykst með aldri sjúklinga, að hluta vegna þess að bandvefsmyndun er hraðari hjá þeim sem eru eldri við smit.²⁶ Þótt nýgengi skorpulifur

Tafla II. Sjúklingar sem fengu viðvarandi veirusvörum¹

	Allir sjúklingar sem hófu meðferð (n: 207)		Sjúklingar sem luku meðferð samkvæmt áætlun (n: 161)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Arfgerð 1	41/71	58	37/48	77
Arfgerð 3	105/135	78	98/112	88
Allir sjúklingar	147/207	71	136/161	84

¹Viðvarandi veirusvörum við meðferð telst náð þegar RNA veirunnar er ómælanlegt í sermi 24 vikum eftir lok meðferðar.

ar hafi farið vaxandi hér á landi hefur það lengst af verið lágt í samanburði við nágrannalöndin. Lifrarsýni var tekið hjá tæplega helmingi sjúklinga. Líklegt er að sýni hafi helst verið tekið hjá sjúklingum sem líklegastir voru til að hafa mikla örmyndun, til dæmis þeim sem höfðu langan smittíma og aðra áhættuþætti, svo sem mikla áfengisneyslu.

Þá gefur smæð íslenska samfélagsins og samvinna við meðferðarstofnanir eins og SÁÁ, tækifæri til þéttara utanumhalds og getur dregið úr líkum á að sjúklingar detti út úr meðferð og eftirliti.

Í rannsókninni voru könnuð áhrif nokkurra þátta á árangur meðferðar. Verulegur munur var á árangri eftir arfgerð þar sem svörum var betri hjá sjúklingum með arfgerð 3 en arfgerð 1. Yngri sjúklingar svöruðu meðferð betur en þeir eldri. Þá var árangur lakari hjá þeim sem höfðu mikla örmyndun í lifur. Allt er þetta í samræmi við niðurstöður annarra rannsókna.^{10,13,19,20,22}

Þekkt er að árangur af meðferð við lifrabólgu C með interferóni og ribavírini er lakari hjá þeim sem jafnframt eru smitaðir af HIV.²⁷ Sjúklingar með samhliða HIV-smit eru að jafnaði útilokaðir frá erlendum rannsóknum eða rannsakaðir sérstaklega.^{19,22} Tiltölulega fáir voru HIV-smitaðir í þessari rannsókn og var ekki tilefni til sérstakrar skoðunar á þeim hópi. Það gerir þó samanburð við aðrar rannsóknir enn hagstæðari að hafa hann með.

Rannsóknir hafa sýnt að svörum við meðferð er lakari hjá þeim sjúklingum sem hafa hátt veirumagn í sermi við upphaf meðferðar.^{10,11} Í þessari rannsókn læknuðust hlutfallslega heldur færri af þeim sem voru með hátt veirumagn en munurinn var lítill enda þýðið tiltölulega smátt og veirumagnsmælingar lágu ekki fyrir hjá öllum.

Í okkar rannsókn fékk fjórðungur þeirra sem ekki luku lyfja-meðferð viðvarandi veirusvörum en þekkt er að sumir sjúklingar þurfa styttri meðferðartíma til að lækna.²⁸⁻³¹

Takmarkanir rannsóknarinnar eru meðal annars að hún er afturskyggn. Þá veldur smæð þýðisins því að í takmörkuðum mæli er hægt að sundurgreina og bera saman hópa svo tölfraðilega marktækt sé.

Styrkur rannsóknarinnar felst meðal annars í því að þýðið tekur yfir þversnið á heilli þjóð og meðferðin var veitt á einni stofnun.

Rannsókn okkar sýnir að miðað við erlendar rannsóknir var árangur af meðferð lifrabólgu C á Íslandi með peg-interferóni alfa og ribavírini góður og gefur það tilefni til bjartsýni um árangur af meðferðarátaki gegn lifrabólgu C sem hafið er hér á landi.

Heimildir

- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 74-81.
- Gonzalez HC, Duarte-Rojo A. Virologic Cure of Hepatitis C: Impact on Hepatic Fibrosis and Patient Outcomes. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 32.
- Ara AK, Paul JP. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015; 11: 458-66.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98.
- Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 369: 678-9.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756-65.
- Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012; 61 Suppl 1: i36-46.
- Shiffman ML. Hepatitis C virus therapy in the direct acting antiviral era. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 217-22.
- Feld JJ. Treatment indication and response to standard of care with peginterferon and ribavirin in acute and chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 429-44.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinus G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
- Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Štímac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD005441.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124-34.
- Sibley A, Han KH, Abourached A, Lesmana LA, Makara M, Jafri W, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3. *J Viral Hepat* 2015; 22 Suppl 4: 21-41.
- Löve A, Stanzeit B. Hepatitis C virus infection in Iceland: a recently introduced blood-borne disease. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 529-36.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593-601.
- Hedenstierna M, Weiland O, Brass A, Bankwitz D, Behrendt P, Uhnöo I, et al. Long-term follow-up of successful hepatitis C virus therapy: waning immune responses and disappearance of liver disease are consistent with cure. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 532-43.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
- Hansen N, Obel N, Christensen PB, Kjær M, Laursen AL, Krarup HB, et al. Effectiveness of treatment with pegylated interferon and ribavirin in an unselected population of patients with chronic hepatitis C: a Danish nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 177.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, Diseases AAfTSoL. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
- Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012; 56: 2039-50.
- Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Carman B, et al. Ranking predictors of a sustained viral response for patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 646-55.
- SÁÁ. Ársrit SÁÁ 2007-2010. SÁÁ: Samtök áhugafólks um áfengis- og vinnuefnavandann, Reykjavík 2010.
- Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *J Viral Hepat* 2006; 13: 811-20.
- Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007; 47: 484-91.
- 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: 825-32.
- Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
- Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Morch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47: 1837-45.
- Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
- Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, 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.
- von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges 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: 522-7.

ENGLISH SUMMARY

Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in Iceland from 2002-2012

Benedikt Friðriksson¹, Óttar Már Bergmann², Sigurður Ólafsson²

Background/Aims: Hepatitis C is a major cause of chronic liver disease and cirrhosis in Western countries. Its treatment aims at eradicating the virus and patients are considered cured if the virus is undetectable by PCR in blood 12-24 weeks after end of treatment (sustained virological response, SVR). The aim of this study is to investigate the results of treating hepatitis C in Iceland during the period 2002-2012.

Materials and methods: Retrospective study including all patients with hepatitis C receiving treatment with peginterferone and ribavirin at Landspítali University hospital during the period 2002-2012. Patients who had been treated previously were excluded. Information was obtained from medical records and the hospital pharmacy.

Results: A total of 207 patients were included, 136 (66%) males and

71 (34%) females. Mean age was 38 years (range 17-66). Genotyping revealed that 71 (34%) patients had genotype 1, 135 (65%) genotype 3 and one genotype 2. A total of 147 (71%) patients achieved SVR. The rate of SVR was 77.8% for genotype 3 and 57.7% for genotype 1. 9 patients (4%) had cirrhosis and 3 of them had SVR. Of 161 patients who finished treatment per protocol, 87.5% and 77.1% with genotypes 3 and 1 respectively had SVR.

Conclusions: The study demonstrates higher rates of SVR in clinical practice in Iceland compared to controlled clinical trials. The improved effectiveness may be explained by younger patient population, low rate of cirrhosis and close follow-up of patients.

¹Department of Medicine, ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Landspítali - The National University Hospital of Iceland, Reykjavík.

Key words: Hepatitis C, peg-interferon, sustained virological response.

Correspondence: Sigurður Ólafsson, sigurdo@landspitali.is