

Dorota Kozielowicz¹, Magdalena Wietlicka-Piszcz², Waldemar Halota¹

LONG-TERM OUTCOMES OF THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA AND RIBAVIRIN

DŁUGOTERMINOWA OBSERWACJA ZABURZEŃ FUNKCJI TARCZYCY U PACJENTÓW PRZEWLEKLE ZAKAŻONYCH HCV LECZONYCH PEGYLOWANYM INTERFERONEM ALFA I RYBAWIRYNĄ

¹Department of Infectious Diseases and Hepatology, Faculty of Medicine, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland

²Department of Theoretical Foundations of Biomedical Sciences and Medical Computer Science, Faculty of Pharmacy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland

¹Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

²Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thyroid dysfunctions (TDs) are associated with pegylated interferon and ribavirin (PegIFN- α /RBV) therapy in patients with chronic hepatitis C (CHC) and are considered as possible extrahepatic manifestation of HCV infection.

OBJECTIVES: This study aimed to assess the long-term outcomes of TDs in patients with CHC treated with PegIFN- α /RBV.

METHODS: A total of 1,047 treatment-naïve patients with CHC were treated with PegIFN- α /RBV. TSH and FT4 were assessed at baseline, every 3 months during therapy and 6, 12 and 24 months after the end of therapy. Analysis was performed for two groups of patients depending on the absence (group A, n=77) or presence (group B, n=39) of TDs at baseline.

RESULTS: At baseline, TDs' prevalence was 3.7%; 53.8% hypothyroidism, 38.5% goiters, and 7.7% hyperthyroidism. 77 (7.4%) out of 1,008 euthyroid patients developed TDs; 45.5% hypothyroidism, 33.8% hyperthyroidism, 19.5% destructive thyroiditis, and 1.3% goiters. TDs' remission (TDR) was achieved in 59/116 (50.9%) of treated patients; 64.9% in group A and 23.1% in group B (p<0.001). Hyperthyroidism as compared to hypothyroidism increases the odds of TDR (OR=4.87 (1.65-14.35), p=0.004), whereas preexisting TDs and higher baseline viral load tend to decrease the probability of TDR (OR=0.21 (0.07-0.58), p=0.003 and OR=0.4 (0.22-0.73), p=0.003, respectively).

CONCLUSIONS: The prevalence of TDs was low but over one-third of patients in whom TDs developed under PegIFN- α /RBV therapy did not recover. In one-fourth of patients with preexisting TDs remissions were observed. Treatment with PegIFN- α in the past must be taken into account as a potential cause of TDs.

Key words: *pegylated interferon alpha, chronic hepatitis C, thyroid dysfunction*

STRESZCZENIE

WSTĘP: U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (CHC) zaburzenia funkcji tarczycy (TDs) są powikłaniem terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną (PegIFN- α /RBV) lub uważane za możliwą manifestację poza wątrobową zakażenia HCV.

CEL: Badanie miało na celu długoterminową obserwację TDs u pacjentów z CHC leczonych PegIFN- α /RBV.

METODY: 1047 pacjentów dotychczas nieleczonych z CHC leczono PegIFN- α /RBV. TSH i FT4 oceniano na początku badania, co 3 miesiące podczas terapii oraz 6, 12 i 24 miesiące po jej zakończeniu. Analizę przeprowadzono dla dwóch grup pacjentów w zależności od nieobecności (grupa A, n = 77) lub obecności (grupa B, n = 39) TDs na początku terapii.

WYNIKI: Przed rozpoczęciem leczenia częstość występowania TDs wynosiła 3,7%; 53,8% stanowiła niedoczynność, 38,5% wole i 7,7% nadczynność tarczycy. U 77 (7,4%) spośród 1008 pacjentów z eutyreozą pojawiły się TDs; 45,5% niedoczynność, 33,8% nadczynność tarczycy, 19,5% destrukcyjne zapalenie tarczycy i 1,3% wole. Remisję TDs (TDR) uzyskano u 59/116 (50,9%) leczonych pacjentów; 64,9% w grupie A i 23,1% w grupie B ($p < 0,001$). Nadczynność w porównaniu z niedoczynnością tarczycy zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia TDR (OR=4,87 (1,65-14,35), $p=0,004$), podczas gdy TDs występujące przed rozpoczęciem terapii i wyższa wyjściowa wiremia zmniejszały prawdopodobieństwo uzyskania TDR (OR=0,21 (0,07-0,58) $p=0,003$ i OR=0,4 (0,22-0,73), $p=0,003$).

WNIOSKI: Częstość występowania TDs była niska, ale u ponad jednej trzeciej pacjentów, u których TDs rozwinęły się podczas terapii PegIFN- α /RBV, nie ustąpiły po jej zakończeniu. U jednej czwartej pacjentów z TDs występującymi przed rozpoczęciem terapii obserwowano ich remisję. Leczenie PegIFN- α w przeszłości należy wziąć pod uwagę jako potencjalną przyczynę TDs.

Słowa kluczowe: *pegylowany interferon alfa, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, zaburzenia funkcji tarczycy*

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. The global viraemic HCV infections were estimated at 1.1% (0.9 - 1.4%), corresponding to 80 (64 - 103) million infections (1). In Europe, therapy with pegylated interferon alpha and ribavirin (PegIFN- α /RBV) had been the standard of care in chronic hepatitis C (CHC) until early 2011, when the first direct-acting antivirals (DAAs), telaprevir and boceprevir, were approved for the treatment of HCV genotype 1 (HCV-1) infections (2). These DAAs were used in conjunction with PegIFN- α /RBV. Nowadays, according to the most recent guidelines for HCV infection treatment, only IFN-free regimens based on DAAs are recommended (3,4).

Therapy with interferon- α (IFN- α) causes various side effects. Some of them, such as fever, muscle and joint pain, or hematological disorders, occur in the initial period of therapy. Other side effects such as mood disorders, hair or weight loss, take place later. The relationship between the cytokine and thyroid dysfunctions (TDs) was described for the first time in 1985 in patients treated for neoplasms, i.e. breast cancer (5). On the other hand, TDs are considered as possible extrahepatic manifestation of HCV infection. Studies have found an association between CHC and TDs (6). Data on the reversibility of TDs are contradictory.

OBJECTIVES

The main aim of this study was to assess the long-term outcomes of TDs in patients with CHC treated with PegIFN- α /RBV.

WPROWADZENIE

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) uznawane jest za jedną z głównych przyczyn przewlekłej choroby wątroby na całym świecie. Jego globalne rozpowszechnienie szacowane jest na 1,1% (0,9-1,4%), co odpowiada 80 (64 - 103) mln zakażeń (1). W Europie terapia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (PegIFN- α /RBV) stanowiła standard terapeutyczny do początku 2011 r., kiedy do leczenia zakażeń genotypem 1 HCV (HCV-1) zatwierdzono pierwsze leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAAs); telaprevir i boceprevir (2). Były one nadal stosowane w połączeniu z PegIFN- α /RBV. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia zakażeń HCV zalecają stosowanie terapii opartych wyłącznie na DAAs (3,4).

Terapia interferonem- α (IFN- α) powoduje różne efekty uboczne. Niektóre z nich, takie jak gorączka, bóle mięśni i stawów lub zaburzenia hematologiczne, występują w początkowym okresie leczenia. Inne działania niepożądane, jak zaburzenia nastroju, utrata włosów lub masy ciała, pojawiają się później. Związek pomiędzy tą cytokiną a zaburzeniami czynności tarczycy (TDs) opisano po raz pierwszy w 1985 roku u pacjentów leczonych z powodu nowotworów, np.: raka piersi (5). TDs uważane są również za pozawątrobowe objawy zakażenia HCV. Badania wykazały związek pomiędzy HCV i TDs (6). Dane o odwracalności zaburzeń czynności tarczycy są jednak sprzeczne.

CEL

Celem badania była ocena odległych następstw terapii PegIFN- α /RBV w kontekście przetrwania zaburzeń czynności tarczycy.

MATERIALS AND METHODS

Patients: A total of 1,047 treatment-naïve patients with confirmed chronic HCV infection were treated with PegIFN- α /RBV at the Department of Infectious Diseases and Hepatology between 1 January 2005 and 31 December 2012, and enrolled in this analysis. Chronic HCV infection was defined as detectable HCV RNA in serum together with positive anti-HCV antibodies present for more than 6 months, and histological features for CHC in liver biopsy performed within maximum two years before the start of therapy. Individuals with other hepatic diseases (e.g., active HBV infection, Wilson's disease, alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, drug-induced hepatitis), HIV coinfection and known absolute contraindications to PegIFN- α /RBV, were excluded. Patients received PegIFN- α 2a (Pegasys[®], Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) 180 μ g once weekly subcutaneously and ribavirin (Copegus[®], Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) twice daily orally, adjusted to patients' weight (1000mg for <75kg, 1200mg for >75kg). PegIFN- α 2b (PegIntron[®], MSD, Herdfordshire, GB) was injected subcutaneously at a dose of 1.5 μ g/kg body weight once a week and ribavirin (Rebetol[®], MSD, Herdfordshire, GB) was given orally twice daily at a dose adjusted to patients' weight (800mg for <65kg, 1000mg for 65-85kg, 1200mg for >85kg). PegIFN- α and RBV types were prescribed at the discretion of the doctor as patients were treated in routine practice. The treatment duration was dependent on HCV genotype and type of response during therapy. Sustained virologic response (SVR24) was defined as undetectable HCV RNA in serum 6 months after the completion of treatment. Non-SVR was recognized in all other cases. Futility rules were defined in compliance with the guidelines valid in a given treatment period (7,8).

Monitoring of TDs: A medical history was taken, and a physical examination and thyroid function tests (thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine 4 (FT4)) were performed in all patients at the beginning of therapy, then every 3 months during treatment. If abnormal TSH levels and/or clinical signs suggestive of TDs were found, measurements of TSH and FT4 were assessed every 4 - 8 weeks. Patients with TDs were concurrently seen by an endocrinologist who monitored them, started treatment if needed and continued it until they reached the euthyroid state. Thyroid ultrasound was performed to detect goiters. The TSH and FT4 levels measured 6, 12, and 24 months after the end of therapy served to assess long-term outcomes of TDs. Persistent TDs were recognized if they lasted two years after the completion of therapy and the patients still needed specialist supportive treatment. The diagnosis was preceded by an attempt to

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci: Ogółem 1047 pacjentów dotychczas nieleczonych, z potwierdzonym przewlekłym zakażeniem HCV było leczonych PegIFN- α /RBV w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii od 1 stycznia 2005 a 31 grudnia 2012 roku i włączonych do analizy. Przewlekle zakażenie HCV definiowano jako wykrywalny poziom HCV RNA w surowicy i obecność przeciwciał anty-HCV od co najmniej 6 miesięcy oraz stwierdzenie zmian histologicznych, typowych dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w biopsji wątroby, wykonanej w ciągu dwóch lat poprzedzających rozpoczęcie terapii. Pacjenci z innymi chorobami wątroby (m.in. aktywnym zakażeniem HBV, chorobą Wilsona, alkoholową chorobą wątroby, autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby, polekowym uszkodzeniem wątroby), koinfekcją HIV i bezwzględny przeciwwskazania do stosowania PegIFN- α /RBV zostali wykluczeni z analizy.

Pacjenci otrzymywali PegIFN- α 2a (Pegasys[®], Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) w dawce 180 μ g raz w tygodniu podskórnym i RBV (Copegus[®], Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) doustnie dwa razy dziennie w dawce uzależnionej od ich masy ciała (1000 mg dla <75 kg, 1200 mg dla >75 kg). PegIFN- α 2b (PegIntron[®], MSD, Herdfordshire, GB) był podawany w iniekcjach podskórnych w dawce 1,5 μ g/kg masy ciała raz w tygodniu wraz z RBV (Rebetol[®], MSD, Herdfordshire, GB) przyjmowaną doustnie dwa razy na dobę w dawce dostosowanej do masy ciała (800 mg dla <65 kg, 1000 mg dla 65-85 kg, 1200 mg dla >85 kg). Rodzaj PegIFN- α i RBV był ustalany przez lekarza prowadzącego terapię. Czas trwania leczenia był uzależniony od genotypu HCV i typu odpowiedzi wirusologicznej uzyskanej w czasie jego trwania. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR24) definiowano jako niewykrywalne HCV RNA w surowicy 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Brak SVR24 był rozpoznawany we wszystkich pozostałych przypadkach. Zasady przeważania terapii zostały określone zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danym okresie leczenia (7,8).

Monitorowanie zaburzeń czynności tarczycy: Badanie podmiotowe, przedmiotowe i testy funkcji tarczycy (poziom hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (FT4)) przeprowadzono u wszystkich pacjentów na początku leczenia, a następnie co 3 miesiące podczas terapii. Jeżeli stwierdzano nieprawidłowe wartości TSH i/lub objawy kliniczne sugerujące TDs oceniano TSH i FT4 co 4 – 8 tygodni. Pacjenci z rozpoznanymi TDs byli objęci opieką endokrynologa aż do uzyskania eutyreozy. Badanie ultrasonograficzne tarczycy wykonywano w celu wykrycia wola. Pomiar TSH i FT4 dokonywane 6, 12 i 24 miesiące po zakończeniu terapii służyły ocenie przetrwania TDs.

finish specialist treatment. The analysis was performed for two groups of patients depending on the absence (group A) or presence (group B) of TDs before the beginning of PegIFN- α /RBV therapy. We analyzed remission/persistence of TDs for both groups.

Definition used to diagnose TDs: Overt hypothyroidism (HT) or hyperthyroidism (H) was recognized in patients with clinical symptoms of TDs if TSH was $>5.0\mu\text{IU/ml}$ and FT4 $<0.69\text{ng/ml}$ or TSH $<0.25\mu\text{IU/ml}$ and FT4 $>1.55\text{ng/ml}$, respectively. They needed specialist supportive treatment. The subclinical form of hypothyroidism (sHT) or hyperthyroidism (SH) was diagnosed in patients with no evident or mild clinical manifestation of TDs if TSH was $>5.0\mu\text{IU/ml}$ or $<0.25\mu\text{IU/ml}$ respectively, and FT4 remained within the normal range. Those patients did not need specialist supportive treatment. Destructive thyroiditis (DT) was diagnosed when sudden hyperthyroidism occurred (first phase), then after several days/weeks hypothyroidism developed (second phase). During the following weeks and months, the thyroid gland resumed its normal function or hypothyroidism remained (third phase).

Methods: Serum TSH concentration was estimated using the enzyme linked fluorescent assay – ELFA; Vidas® TSH bioMérieux SA, Lyon, France. The VIDAS TSH test kit covered the measurement range from 0.05 to $60\mu\text{IU/ml}$ with the reference range being 0.25 – $5.0\mu\text{IU/ml}$. To measure the concentration of FT4, an enzyme immunoassay ELFA (Vidas®FT4 bioMérieux SA, Lyon, France) was used. The measurement range of the VIDAS FT4 assay was 1 – 100pmol/l with the reference range being 10.6 – 19.4pmol/l (0.69 – 1.55ng/ml).

Ethical aspects: This study was retrospective, conducted with respect to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee (KB/685/2016). The analysis of medical records of patients was used to collect the study data. All patient data were de-identified.

Statistical analysis: The summary statistics are presented as a median with range. Categorical variables are presented as frequencies. Differences between continuous variables were analysed by the Wilcoxon test. Differences for categorical variables were tested using the chi-square or Fisher exact test for independence. The Logistic Regression Analysis was used to find independent predictors for remission of TDs. Variables significant at the 0.2 significance level in the univariable models were considered for inclusion in the multivariable model. The backward elimination feature selection procedure was applied for the selection of the most significant subset of predictor variables. The results were considered as statistically significant when *P-value* was lower than 0.05. The statistical analysis was performed with the use of the R-software, version 3.0.3.

Zaburzenia czynności tarczycy uznawano za przetrwałe, gdy utrzymywały się dwa lata po zakończeniu terapii PegIFN- α /RBV i pacjent nadal wymagał specjalistycznego leczenia wspomagającego. Analizę przeprowadzono dla dwóch grup pacjentów w zależności od nieobecności (grupa A, $n = 77$) lub obecności (grupa B, $n = 39$) TDs na początku terapii PegIFN- α /RBV. Analizowano remisję/przetrwanie TDs w obu grupach.

Kryteria rozpoznania TDs: Niedoczynność (HT) lub nadczynność (H) tarczycy rozpoznawano u pacjentów z klinicznymi objawami zaburzeń funkcji tarczycy, gdy odpowiednio poziom TSH wynosił $>5,0\mu\text{IU/ml}$ i FT4 $<0,69\text{ng/ml}$ lub TSH $<0,25\mu\text{IU/ml}$ i FT4 $>1,55\text{ng/ml}$. Chorzy wymagali specjalistycznego leczenia.

Subkliniczną postać hipo - (sHT) lub hipertyreozy (SH) rozpoznawano u pacjentów bez ewidentnej lub z łagodną kliniczną manifestacją TDs, gdy poziom TSH wynosił odpowiednio $>5,0\mu\text{IU/ml}$ lub $<0,25\mu\text{IU/ml}$, a wartości FT4 pozostawały w granicach normy. Badani nie wymagali specjalistycznego leczenia. Destrakcyjne zapalenie tarczycy (DT) diagnozowano u chorych z nagłym początkiem TDs pod postacią nadczynności tarczycy (faza pierwsza), która po kilku dniach/tygodniach przechodziła w niedoczynność (faza druga). W ciągu następnych tygodni/miesięcy czynność tarczycy powracała do normy lub utrzymywała się HT (trzecia faza).

Metody: Poziom TSH oznaczano za pomocą jednoetapowego testu enzymoimmunologicznego wykorzystującego metodę kanapkową z końcowym odczytem fluorescencji - ELFA (Vidas® TSH bioMérieux SA, Lyon, France). Zakres pomiarowy testu VIDAS TSH wynosił 0,05 – $60\mu\text{IU/ml}$. Za prawidłowe wartości poziomu TSH przyjęto 0,25 – $5,0\mu\text{IU/ml}$. FT4 oznaczano metodą enzymoimmunologiczną, kompetycyjną z końcowym odczytem fluorescencji – ELFA (Vidas®FT4 bioMérieux SA, Lyon, France). Zakres pomiarowy testu VIDAS FT4 wynosił 1 – 100pmol/l . Za wartości referencyjne uznano 10,6 – $19,4\text{pmol/l}$ (0,69 – $1,55\text{ng/ml}$).

Aspekty etyczne badania: Analiza miała charakter retrospektywny, prowadzono ją zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Badanie zostało zatwierdzone przez lokalną komisję Bioetyczną (KB/685/2016). Do zebrania danych posłużyła analiza historii chorób pacjentów. Wszystkie dane pochodzące od chorych zostały pozbawione możliwości identyfikacji personalnej.

Analiza statystyczna: Statystyki podsumowujące dla zmiennych ciągłych zostały przedstawione jako mediana i zakres, natomiast zmienne nominalne i skategoryzowane zaprezentowano jako częstości. Porównanie rozkładów zmiennych typu ciągłego przeprowadzono za pomocą testu Wilcozona. Sprawdzenie

RESULTS

Baseline patients' characteristics: Overall, 1,047 treatment-naïve patients started PegIFN- α /RBV. The median age of patients was 40 years and women represented 50.3% of the treated individuals. The vast majority (83.9%) was infected with HCV-1. All patients were treated for > 12 weeks. TDs developed in 77 (7.4%) of the treated patients. 39 individuals (3.7%) started PegIFN- α /RBV with TDs (Table I). Further analysis involved these 116 patients, who were divided into two groups. Group A consisted of 77 patients who started PegIFN- α /RBV therapy without thyroid dysfunctions, and in whom TDs developed during or after the end of treatment. Group B was comprised of 39 individuals with TDs present before the beginning of PegIFN- α /RBV therapy. All these patients started their therapy in euthyroid state. The following differences between both groups were identified: the patients were younger in group A than B (37 (18 - 70) vs. 49 (18 - 68), $P=0.033$); the baseline viral load was lower in group A than in group B (4.2×10^5 IU/ml ($1.9 \times 10^3 - 2.2 \times 10^8$) vs. 7.3×10^5 IU/ml ($9.0 \times 10^2 - 9.9 \times 10^6$), $P=0.044$). Activity of liver inflammation >2 was 11.8% and 28.9% in group A and group B, respectively ($P=0.035$). The patients' demographic and clinical characteristics are presented in Table II.

Incidence and types of TDs. In group A, the most common recognized TD was HT in 35/77 patients (45.5%), then H in 26/77 patients (33.8%), DT in 15/77 patients (19.5%) and a goiter in one patient (1.3%). Only nine individuals (11.7%) did not need treatment due to the diagnosis of SH (7 patients), DT or a goiter (1 patient each). The vast majority of TDs were recognized within the first six months of PegIFN- α /RBV therapy (79.2%). However, TDs were also diagnosed in five patients (6.5%) at the end of treatment (week 48) and in four other patients after the completion of therapy.

In group B, the most often recognized preexisting TD was HT in 21/39 patients (53.8%), then goiters in 15/39 patients (38.5%) and H in three patients (7.7%). All individuals with HT, and none with a goiter, required levothyroxine replacement therapy. Two patients with H needed anti-thyroid drugs (ATDs). As a result of PegIFN- α /RBV therapy, in 21 patients clinical and/or laboratory features suggestive of the exacerbation of preexisting TDs were observed. This concerned 20 patients with HT and one with H. They required an increased dosage of their thyroid drugs (levothyroxine or ATDs). Also, in an additional 11 patients, TDs' conversion occurred. It took place most frequently in the first half of therapy (72.8%). This applied to 10 individuals with a goiter (7 to HT, 2 to H and one to DT) and one with HT (conversion to H). All these patients needed treatment. At the end of therapy, 27 HT, 6 H (included one SH), 5 goiters and one DT were recognized.

zależności między zmiennymi nominalnymi przeprowadzono za pomocą testu niezależności chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera. W celu wyboru niezależnych czynników predykcyjnych uzyskania remisji TDs wykorzystano Analizę Regresji Logistycznej. Zmienne istotne na poziomie 0,2 w modelach z jedną zmienną objaśniającą były uwzględniane w modelach z wieloma zmiennymi objaśniającymi. Procedura wstecznej eliminacji zmiennych pozwoliła na identyfikację najistotniejszych predyktorów. Różnice uznawano za statystycznie istotne, gdy $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu R version 3.0.3.

WYNIKI

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Ogółem 1047 pacjentów dotychczas nieleczonych rozpoczęło terapię PegIFN- α /RBV. Średni wiek pacjentów wynosił 40 lat, kobiety stanowiły 50,3% leczonych. Zdecydowana większość (83,9%) była zakażona HCV-1. Wszyscy pacjenci byli leczeni przez co najmniej 12 tygodni. TDs rozwinęły się u 77 (7,4%) leczonych. 39 chorych (3,7%) rozpoczęło terapię PegIFN- α /RBV z TDs (Tabela I). Dalszą analizą objęto 116 pacjentów, których podzielono na dwie grupy. Grupa A składała się z 77 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie PegIFN- α /RBV bez dysfunkcji tarczycy, i u których TDs rozwinęły się w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Grupa B składała się z 39 chorych z TDs obecnymi przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV. U wszystkich pacjentów w momencie inicjowania terapii funkcja tarczycy była w stanie eutyrozy. Pacjenci w grupie A byli młodszy (37 (18 - 70) vs. 49 (18 - 68), $p=0,033$), z niższą początkową wartością wirēmii ($4,2 \times 10^5$ IU/ml ($1,9 \times 10^3 - 2,2 \times 10^8$) vs. $7,3 \times 10^5$ IU/ml ($9,0 \times 10^2 - 9,9 \times 10^6$), $p=0,044$) w porównaniu do chorych z grupy B. Zapalenie wątroby oceniono na > 2 w biopsji wątroby odpowiednio u 11,8% i 28,9% w grupie A, i grupie B ($p=0,035$). Charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów przedstawiono w Tabeli II.

Częstość występowania i rodzaj TDs

W grupie A najczęściej rozpoznany TD była HT u 35/77 pacjentów (45,5%), a następnie H u 26/77 pacjentów (33,8%), DT u 15/77 pacjentów (19,5%) i wole u jednego pacjenta (1,3%). Tylko dziewięć osób (11,7%) nie potrzebowało leczenia ze względu na rozpoznanie SH (7 pacjentów), DT lub wola (po jednym pacjencie). Zdecydowana większość TDs została rozpoznana w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii PegIFN- α /RBV (79,2%). Niemniej jednak u 5 chorych (6,5%) zdiagnozowano je w momencie zakończenia leczenia (tydzień 48), a u pozostałych czterech po jego zakończeniu.

Table I. Incidence of thyroid dysfunction in the entire population treated with pegylated interferon alpha and ribavirin.
Tabela I. Częstość występowania zaburzeń czynności tarczycy w całej populacji leczonych pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.

Parameter	Overall N (%)	TDs No n (%)	TDs during PR therapy (group A) n (%)	TDs before PR therapy (group B) n (%)	p-value A vs. No	p-value B vs. No
	1047 (100%)	931 (88.9%)	77 (7.4%)	39 (3.7%)		
Gender						
Women	527 (50.3)	444 (84.3)	52 (9.9)	31 (5.9)		
Men	520 (49.7)	487 (93.7)	25 (4.8)	8 (1.5)	<0.001	<0.001
Age (in years)	40 (18-80)*	41 (18-80)*	37 (18-70)*	49 (18-68)*	0.151	0.193
≤40	507 (48.4)	448 (88.4)	44 (8.7)	15 (3)		
> 40	540 (51.6)	483 (89.4)	33 (6.1)	24 (4.4)	0.154	0.256
Type of PegIFN-α						
PegIFN-α2a	576 (55)	521 (90.5)	35 (6.1)	20 (3.5)		
PegIFN-α2b	471 (45)	410 (87)	42 (8.9)	19 (4)	0.095	0.623
HCV genotype						
1	878 (83.9)	790 (90)	57 (6.5)	31 (3.5)		
3	91 (8.7)	79 (86.8)	10 (11)	2 (2.2)		
4	78 (7.4)	62 (79.5)	10 (12.8)	6 (7.7)	0.037	0.095

TDs, thyroid dysfunctions; PegIFN-α, pegylated interferon alpha; PR, pegylated interferon alpha and ribavirin; *, median (range)

Potential factors associated with remission of TDs.

Overall, TDs' remission was achieved in 59/116 (50.9%) patients treated with PegIFN-α/RBV. It was significantly higher in group A than in group B (64.9% vs. 23.1%, $P<0.001$). Table III presents characteristics of the patients who achieved TDs' remission and those patients in whom they persisted. Gender, age, HCV genotype, advanced fibrosis, baseline ALT activity and PegIFN-α type did not demonstrate any association with the TDs' remission, while lower pretreatment viral load (2.6×10^5 IU/ml ($9.0 \times 10^2 - 7.0 \times 10^6$) vs. 6.7×10^5 IU/ml ($1.1 \times 10^4 - 2.2 \times 10^8$), $P=0.001$) and the type of TDs (H 78.1%, DT 62.5%, HT 38.7% and goiter 0%, $P<0.001$) were associated with the remission of TDs. Also the SVR24 achievement (61.2% vs. 43.3%, $P=0.063$) seems to be potentially associated with TDs' remission. To select a subset of independent predictors, the Logistic Regression Analysis was applied (Table IV). H as compared to HT increases the odds of TDs' remission (OR=4.87 (1.65 - 14.35), $P=0.004$), whereas preexisting TDs and higher baseline viral load tend to decrease the probability of TDs' remission (OR=0.21 (0.07 - 0.58), $P=0.003$ and OR=0.4 (0.22 - 0.73), $P=0.003$, respectively).

Potential factors associated with remission of TDs in patients with HT and H. In order to identify potential predictive factors for TDs' remission associated with the type of TD, the analysis was also performed separately for patients with hypothyroidism and hyperthyroidism (Table V). In the HT group, 24/62 (38.7%) patients achieved remission. Male gender, lower pretreatment viral load, liver fibrosis ≤ 2 , and probably also the achievement of

W grupie B najczęściej rozpoznany wcześniej istniejącym TD była HT u 21/39 (53,8%), a następnie wole u 15/39 pacjentów (38,5%) i H u trzech pacjentów (7,7%). Wszyscy chorzy z HT, a żaden z wolem, wymagali podawania lewotyrosyny. U dwóch pacjentów z H stosowano tyreostatyki (ATD). W wyniku leczenia PegIFN-α/RBV obserwowano u 21 chorych cechy kliniczne i/lub laboratoryjne sugerujące zaostrzenie dotychczasowych TDs. Dotyczyło to 20 pacjentów z HT i jednego z H. Wymagali oni zwiększenia dawek stosowanych leków, zarówno lewotyrosyny, jak i ATD. Ponadto, u kolejnych 11 chorych stwierdzono konwersję TDs. Dotyczyło to 10 osób z wolem (7 do HT, 2 do H i jeden do DT) oraz jednej z HT (konwersja do H). Najczęściej obserwowano ją w pierwszej połowie terapii (72,8%). Wszyscy pacjenci wymagali leczenia specjalistycznego. Pod koniec terapii PegIFN-α/RBV rozpoznano 27 HT, 6 H (w tym jedną SH), 5 przypadków wola i jeden DT.

Potencjalne czynniki związane z remisją TD

Ogółem remisję TDs uzyskano u 59/116 (50,9%) pacjentów leczonych PegIFN-α/RBV. Była ona statystycznie znacząco wyższa w grupie A niż w grupie B (64,9% vs. 23,1%, $p<0,001$). Tabela III przedstawia charakterystykę pacjentów, u których obserwowano ustąpienie TDs i tych, u których one przetrwały. Płeć, wiek, genotyp HCV, zaawansowanie włóknienia, wyjściowa aktywność ALT i typ PegIFN-α nie miały wpływu na remisję TDs, natomiast niższa wyjściowa wartość wirēmii ($2,6 \times 10^5$ IU/ml ($9,0 \times 10^2 - 7,0 \times 10^6$) vs. $6,7 \times 10^5$ IU/ml ($1,1 \times 10^4 - 2,2 \times 10^8$), $p=0,001$), typ TD (H 78,1%, DT 62,5%, HT 38,7% i wole

SVR24 (54.2 vs. 28.9%, $P=0.063$), were associated with the remission of HT, whereas HT diagnosed before PegIFN- α /RBV therapy was a negative prognostic factor. Among 20 patients with preexisting HT, nobody recovered. The Logistic Regression Analysis confirmed that male gender increases the probability of HT remission (OR=4.13 (1.09 - 15.64)) while the beginning of HT before PegIFN- α /RBV therapy and higher pretreatment viral load decrease this probability (OR=0.18 (0.04 - 0.74) and OR=0.31 (0.12 - 0.79), respectively), Table IV.

0%, $p<0,001$) były z nią związane. Ponadto, wydaje się, że osiągnięcie SVR24 (61,2% w porównaniu z 43,3%, $p=0,063$) miało potencjalny wpływ na ustąpienie TDs. Dla wyłonienia zbioru niezależnych predyktorów zastosowano metodę Analizy Regresji Logistycznej (Tabela IV). H w porównaniu z HT zwiększała szanse na remisję TD (OR=4,87 (1,65-14,35), $p=0,004$), podczas gdy TDs istniejące przed rozpoczęciem terapii i wyższa wyjściowa wiremia powodowały zmniejszenie prawdopodobieństwa uzyskania remisji TD, odpowiednio (OR=0,21 (0,07-0,58), $p=0,003$ i OR=0,4 (0,22-0,73), $p=0,003$).

Table II. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients.

Tabela II. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów.

Parameter	Overall N=116 n (%)	Group A N=77 n (%)	Group B N=39 n (%)	p-value***
Gender				
Women	83 (71.6)	52 (67.5)	31 (79.5)	
Men	33 (28.4)	25 (32.5)	8 (20.5)	0.199
Age (in years)	39 (18-70)*	37 (18-70)*	49 (18-68)*	0.033
≤40	59 (50.9)	44 (57.1)	15 (38.5)	
>40	57 (49.1)	33 (42.9)	24 (61.5)	0.077
HCV genotype				
1	88 (75.9)	57 (74)	31 (79.5)	
3	12 (10.3)	10 (13)	2 (5.1)	
4	16 (13.8)	10 (13)	6 (15.4)	0.469
HCV RNA level (IU/ml)	5.6x10 ⁵ (9.0x10 ² -2.2x10 ⁸)*	4.2x10 ⁵ (1.9x10 ³ -2.2x10 ⁸)*	7.3x10 ⁵ (9.0x10 ² -9.9x10 ⁶)*	0.044
ALT activity (IU/l)	50 (11-257)*	44 (11-235)*	58 (15-257)*	0.11
normal	34 (29.3)	26 (33.8)	8 (20.5)	
> ULN	82 (70.7)	51 (66.2)	31 (79.5)	0.195
Liver fibrosis (S) (Scheuer score)**				
S≤2	93 (81.6)	64 (84.2)	29 (76.3)	
S>2	21 (18.4)	12 (15.8)	9 (23.7)	0.316
Activity of liver inflammation (G)**				
G≤2	94 (82.5)	67 (88.2)	27 (71.1)	
G>2	20 (17.5)	9 (11.8)	11 (28.9)	0.035
Type of PegIFN- α				
PegIFN- α 2a	55 (47.4)	35 (45.5)	20 (51.3)	
PegIFN- α 2b	61 (52.6)	42 (54.5)	19 (48.7)	0.562
Thyroid dysfunctions before starting therapy				
No	77 (6.4)	77 (100)	0 (0)	
Goiter	15 (12.9)	0 (0)	15 (38.5)	
Hyperthyroidism	3 (2.6)	0 (0)	3 (7.7)	
Hypothyroidism	21 (18.1)	0 (0)	21 (53.8)	
SVR 24				
No	67 (57.8)	43 (55.8)	24 (61.5)	
Yes	49 (42.2)	34 (44.2)	15 (38.5)	0.691

*, median (range); ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal (ALT activity ≥ 33 U/l for women and ≥ 41 U/l for men); **, no data for two patients; ***, the p-value refer to the comparison of A and B groups; PegIFN- α , pegylated interferon alpha; SVR, sustained virologic response

Table III. Factors associated with the remission of thyroid dysfunctions
 Tabela III. Czynniki związane z remisją zaburzeń funkcji tarczycy

Parameter	Remission of TDs - No	Remission of TDs - Yes	p-value
	N=57 n (%)	N=59 n (%)	
Gender			
Women	45 (54.2)	38 (45.8)	
Men	12 (36.4)	21 (63.6)	0.101
Age (in year)	44 (18-68)*	38 (18-70)*	0.527
≤40	27 (45.8)	32 (54.0)	
>40	30 (52.6)	27 (47.4)	0.578
HCV genotype			
1	43 (48.9)	45 (51.1)	
3	5 (41.7)	7 (58.3)	
4	9 (56.2)	7 (43.8)	0.743
Type of PegIFN-α			
PegIFN-α2a	24 (43.6)	31 (56.4)	
PegIFN-α2b	33 (54.1)	28 (45.9)	0.272
Liver fibrosis (S) (Scheuer score)**			
S≤2	44 (7.3)	49 (52.7)	
S>2	12 (57.1)	9 (42.9)	0.474
ALT activity			
normal	14 (41.2)	20 (58.8)	
>ULN	43 (52.4)	39 (47.6)	0.311
Presence of TDs before starting PR therapy			
No	27 (35.1)	50 (64.9)	
Yes	30 (76.9)	9 (23.1)	<0.001
TDs during PR therapy			
DT	6 (37.5)	10 (62.5)	
Hyperthyroidism	7 (21.9)	25 (78.1)	
Hypothyroidism	38 (61.3)	24 (38.7)	
Goiter	6 (100)	0 (0)	<0.001
Treatment of TDs during PR therapy			
No	5 (38.5)	8 (61.5)	
Yes	52 (50.5)	51 (49.5)	0.559
SVR 24			
No	38 (56.7)	29 (43.3)	
Yes	19 (38.8)	30 (61.2)	0.063
HCV RNA level (IU/ml)	6.7x10 ⁵ (1.1x10 ⁴ -2.2x10 ⁸)*	2.6x10 ⁵ (9.0x10 ² -7.0x10 ⁶)*	0.001

*, median (range); ** no data for two patients; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal (ALT activity ≥ 33U/l for women and ≥ 41U/l for men); TDs, thyroid dysfunctions; PR, pegylated interferon alpha and ribavirin; DT, destructive thyroiditis; SVR24, sustained virologic response.

In the H group, 25/32 (78.1%) patients achieved remission, but except for a potential association with liver inflammation activity ($P=0.062$), no prognostic factors were identified (Table V).

Long-term outcome of TDs (Table VI): In group A, in 50/77 (64.9%) patients, after the end of PegIFN-α/

Potencjalne czynniki związane z remisją TDs u pacjentów z niedoczynnością i nadczynnością tarczycy

W celu zidentyfikowania potencjalnych czynników predykcyjnych remisji TDs związanych z typem TD, analizę przeprowadzono oddzielnie dla pacjentów

RBV therapy, remissions of TDs were observed. Most patients with H recovered (84.6%) in comparison to the patients with HT (54.3%) ($P=0.015$). In the remaining individuals (35.1%) TDs persisted. It applied primarily to patients with HT (45.7%), who needed levothyroxine replacement therapy. Among the 15 individuals with DT, six were treated with levothyroxine due to persistent hypothyroid phase. TDs' remission occurred before 6 months, between 6 - 12 months and 12 - 24 months after the end of treatment in 17 (22.1%), 31 (40.3%) and 2 (2.6%) patients, respectively. By way of comparison, after the end of PegIFN- α /RBV therapy, remission of the preexisting TDs occurred in 9/39 patients (23.1%) in group B. It took place before 6 months, between 6 - 12 months and 12 - 24 months after the end of treatment in one (2.6%), 3 (7.7%) and 5 (12.8%) patients, respectively. Those patients achieved euthyroid state and they did not need to take their thyroid drugs any longer. Remission of TDs was associated with SVR24 in 26 patients (76.5%) and 4 patients (26.7%) in groups A and B, respectively. TD was the cause of premature termination of PegIFN- α /RBV therapy due to agranulocytosis induced by ATDs in one patient in group A and none in group B.

z niedoczynnością i nadczynnością tarczycy (Tabela V). W grupie HT, 24/62 (38,7%) pacjentów osiągnęło remisję. Płeć męska, niższa wyjściowa wiremia, włóknienie wątroby ≤ 2 , i prawdopodobnie również osiągnięcie SVR24 (54,2 vs 28,9%, $p=0,063$), były związane z ustąpieniem HT, podczas gdy HT rozpoznana przed terapią PegIFN- α /RBV była negatywnym czynnikiem prognostycznym. U żadnego spośród 20 pacjentów z HT rozpoznaną przed terapią PegIFN- α /RBV nie uzyskano wyzdrowienia. Analiza Regresji Logistycznej potwierdziła, że płeć męska zwiększa prawdopodobieństwo remisji HT (OR=4,13 (1,09-15,64)), a początek HT przed terapią PegIFN- α /RBV i większa wyjściowa wiremia zmniejszają je (odpowiednio OR=0,18 (0,04-0,74) i OR=0,31 (0,12-0,79)), Tabela IV.

W grupie H, 25/32 (78,1%) pacjentów osiągnęło remisję, ale z wyjątkiem potencjalnego związku z aktywnością zapalenia wątroby ($p=0,062$), nie zidentyfikowano czynników predykcyjnych.

Długotrwała obserwacja TDs (Tabela VI)

W grupie A u 50/77 (64,9%) pacjentów po zakończeniu terapii PegIFN- α /RBV zaobserwowano remisję TDs. Większość pacjentów z H wyzdrowiała (84,6%) w porównaniu do pacjentów z HT (54,3%) ($p=0,015$).

Table IV. Predictive factors of thyroid dysfunctions remission identified by Simple and Multiple Logistic Regression. OR (CI) – odds ratio with 95% confidence interval.

Tabela IV. Czynniki predykcyjne remisji zaburzeń czynności tarczycy zidentyfikowane przy zastosowaniu Regresji Logistycznej. OR (CI) – iloraz szans z 95% przedziałem ufności.

Covariate	Unadjusted OR(CI)	p-value	Adjusted OR(CI)	p-value
Model 1: All patients				
Gender: Man vs. Woman	2.07 (0.9-4.75)	0.085		
TDs before PR therapy: Yes vs. No	0.16 (0.07-0.39)	<0.001	0.21 (0.07-0.58)	0.003
DT vs. HT	2.54 (0.82-7.86)	0.106	1.12 (0.32-3.86)	0.861
H vs. HT	5.34 (2.02-14.12)	0.001	4.87 (1.65-14.35)	0.004
Goiter vs. HT	0.12 (0.01-2.82)	0.188	0.44 (0.02-11.3)	0.619
HCV RNA (\log_{10} IU/ml)	0.39 (0.22-0.68)	0.001	0.4 (0.22-0.73)	0.003
SVR24: Yes vs. No	2.07 (0.98-4.38)	0.058		
Model 2: Hypothyroidism				
Gender: Man vs. Woman	5.33 (1.63-17.42)	0.006	4.13 (1.09-15.64)	0.037
HCV genotype: 3 vs. 1	1.92 (0.3-12.39)	0.493		
HCV genotype: 4 vs. 1	0.09 (0-2.05)	0.132		
Fibrosis S>2 vs. S \leq 2	0.08 (0-1.86)	0.116		
TDs before PR therapy: Yes vs. No	0.19 (0.06-0.62)	0.006	0.18 (0.04-0.74)	0.017
SVR24: Yes vs. No	2.9 (1-8.42)	0.05		
HCV RNA (\log_{10} IU/ml)	0.21 (0.07-0.63)	0.006	0.31 (0.12-0.79)	0.014

TDs, thyroid dysfunctions; PR, pegylated interferon alpha and ribavirin; DT, destructive thyroiditis; HT, Hypothyroidism; H, Hyperthyroidism; SVR24, sustained virologic response.

Table V. Predictive factors of thyroid dysfunctions remission in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism
Tabela V. Czynniki predykcyjne remisji zaburzeń czynności tarczycy u pacjentów z niedoczynnością i nadczynnością tarczycy

Parameter	Hypothyroidism			Hyperthyroidism		
	Remission of TDs No	Remission of TDs Yes	p-value	Remission of TDs No	Remission of TDs Yes	p-value
	N=38 n (%)	N=24 n (%)		N=7 n (%)	N=25 n (%)	
Gender						
Women	32 (72.7)	12 (27.3)		4 (17.4)	19 (82.6)	
Men	6 (33.3)	12 (66.7)	0.009	3 (33.3)	6 (66.7)	0.37
Age (in year)	45 (17-67)*	37 (18-70)*	0.608	36 (21-68)*	38 (18-67)*	1
≤40	17 (54.8)	14 (45.2)		5 (27.8)	13 (72.2)	
>40	21 (67.7)	10 (32.3)	0.434	2 (14.3)	12 (85.7)	0.426
HCV genotype						
1	29 (58)	21 (42)		5 (21.7)	18 (78.3)	
3	2 (40)	3 (60)		2 (50)	2 (50)	
4	7 (100)	0 (0)	0.047	0 (0)	5 (100)	
HCV RNA level (IU/ml)*	6.5x10 ⁵ (1.2x10 ⁵ –2.2x10 ⁸)	2.4x10 ⁵ (9.0x10 ² –5.0x10 ⁶)	0.004	1.2x10 ⁶ (1.1x10 ⁴ –1.8x10 ⁶)	7.0x10 ⁵ (2.0x10 ³ –7.0x10 ⁶)	0.732
Liver fibrosis (S) (Scheuer score)**						
S≤2	30 (55.6)	24 (44.4)		4 (17.4)	19 (82.6)	
S>2	7 (100)	0 (0)	0.036	3 (37.5)	5 (62.5)	0.335
Activity of liver inflammation (G)**						
G≤2	29 (56.9)	22 (43.1)		4 (15.4)	22 (84.6)	
G>2	8 (80)	2 (20)	0.29	3 (60)	2 (40)	0.062
ALT activity	54 (11-132)	44.5 (15-257)	0.336	43 (19-132)	49 (11- 80)	0.698
normal	8 (50)	8 (50)		2 (20)	8 (80)	
>ULN	30 (65.2)	16 (34.8)	0.374	5 (22.7)	17 (77.3)	1
TSH (μIU/ml)	2.69 (0.02-25.95)*	2.46 (0.26-30.16)*	0.355	2.34 (0.02-7.69)*	1.12 (0.24-2.8)*	0.045
FT4 (ng/ml)	0.98 (0.62-1.5)*	0.98 (0.41-1.29)*	0.783	1.12 (0.39-33.1)*	0.97 (0.58-1.28)*	0.101
Presence of TDs before starting PR therapy						
No	16 (45.7)	19 (54.3)		4 (15.4)	22 (84.6)	
Yes	22 (81.5)	5 (18.5)	0.008	3 (50)	3 (50)	0.101
Type of TDs before starting PR therapy						
No	16 (45.7)	19 (54.3)		4 (15.4)	22 (84.6)	
Hypothyroidism	20 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	
Goiter	2 (28.6)	5 (71.4)	<0.001	0 (0)	2 (100)	
Hyperthyroidism				2 (66.7)	1 (33.3)	
SVR24						
No	27 (71.1)	11 (28.9)		4 (22.2)	14 (77.8)	
Yes	11 (45.8)	13 (54.2)	0.063	3 (21.4)	11 (78.6)	1

TDs, thyroid dysfunctions; *, median (range); ** no data for two patient; ALT, alanine aminotransferase; TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine 4; ULN, upper limit of normal (ALT activity ≥ 33U/l for women and ≥ 41U/l for men); PR, pegylated interferon alpha and ribavirin; DT, destructive thyroiditis; SVR24, sustained virologic response.

DISCUSSION

Different kinds of interferons have been used in the treatment of CHC since the 1990s. For over the last decade interferon has been in its pegylated form in combination with ribavirin. The incidence of TDs associated with IFN-α/RBV therapy varies, and depends on the country, ethnicity, genetic predispositions and iodine status among subjects, and ranges from 4.7% to 27.8% with a mean of 12.1% (9). In our study the

U pozostałych chorych (35,1%) TDs nie ustąpiły. Dotyczyło to przede wszystkim pacjentów z HT (45,7%), którzy nadal wymagali leczenia lewotyrosyną. Wśród 15 chorych z DT, sześciu leczono lewotyrosyną z powodu utrzymywania się fazy niedoczynności tarczycy. Remisję zaburzeń czynności tarczycy obserwowano przed upływem 6 miesięcy, między 6-12 miesiącem terapii i od 12 do 24 miesięcy po jej zakończeniu odpowiednio u 17 (22,1%), 31 (40,3%) i 2 (2,6%) pacjentów. Dla porównania, remisja TDs

incidence of TDs was 7.4%. It was low compared to other European studies where PegIFN- α /RBV were used. The incidence of TDs in Greek patients was 23.85% (10). Costelloe et al. obtained a similar result in the UK population (22.3%) (11).

The most common manifestation of TDs in both groups of treated patients was HT. Moreover, exacerbations were most frequently observed in patients with HT; there was a conversion of a goiter into HT. This is compatible with the findings of other trials in Korea, Greece, Taiwan and Brazil, where HT developed under PegIFN- α /RBV therapy in 65.6%, 53.85%, 46.6% and 17.2% of patients, respectively (10,12-14).

istniejących przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV dotyczyła 9/39 pacjentów (23,1%) w grupie B. Odnotowano ją przed upływem 6 miesięcy, między 6-12 miesiącem terapii i od 12 do 24 miesięcy po zakończeniu leczenia u odpowiednio jednego (2,6%), 3 (7,7%) i 5 (12,8%) pacjentów. Pacjenci ci osiągnęli stan eutyreozy i nie wymagali stosowania wcześniejszych leków.

W grupie A i B remisja TDs była związana z SVR24 u odpowiednio 26 chorych (76,5%) i 4 chorych (26,7%). TD było przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii PegIFN- α /RBV z powodu agranulocytozy indukowanej przez ATD u jednego pacjenta z grupy A i żadnego z grupy B.

Table VI. Predictor factors of thyroid dysfunctions remission in group A and in group B patients

Tabela VI. Czynniki predykcyjne remisji zaburzeń czynności tarczycy w grupie A i B pacjentów

Parameter	Remission of TDs in Group A		p-value	Remission of TDs in Group B		p-value
	No (N=27) n (%)	Yes (N=50) n (%)		No (N=30) n (%)	Yes (N=9) n (%)	
Gender						
Women	21 (40.4)	31 (59.6)		24 (77.4)	7 (22.6)	
Men	6 (24)	19 (76)	0.206	6 (75)	2 (25)	1
Age (in year)	31 (18-59)*	37.5 (18-70)*	0.451	48.5 (18-68)*	49 (18-54)*	0.473
≤40	16 (36.4)	28 (63.6)		11 (73.3)	4 (26.7)	
>40	11 (33.3)	22 (66.7)	0.814	19 (79.2)	5 (20.8)	0.711
HCV genotype						
1	20 (35.1)	37 (64.9)		23 (74.2)	8 (25.8)	
3	3 (30)	7 (70)		2 (100)	0 (0)	
4	4 (40)	6 (60)	1	5 (83.3)	1 (16.7)	-
HCV RNA level (IU/ml)						
	5.4x10 ⁵ (1.1x10 ⁴ -2.2x10 ⁸)*	3.4x10 ⁵ (1.9x10 ³ -7.0x10 ⁶)*	0.24	8.5x10 ⁵ (2.3x10 ⁵ -9.9x10 ⁶)*	1.9x10 ⁴ (9.0x10 ² -3.1x10 ⁶)*	0.016
Liver fibrosis (S) (Scheuer score)**						
S≤2	24 (37.5)	40 (62.5)		20 (69)	9 (31)	
S>2	3 (25)	9 (75)	0.521	9 (100)	0 (0)	0.082
ALT activity	42 (11-132)*	48 (11-235)*	0.532	66.5 (19-132)*	32 (15-257)*	0.11
normal	11 (42.3)	15 (57.7)		3 (37.5)	5 (62.5)	
>ULN	16 (31.4)	35 (68.6)	0.449	27 (87.1)	4 (12.9)	0.009
Type of TDs						
Hyperthyroidism	4 (15.4)	22 (84.6)		2 (66.7)	1 (33.3)	
Hypothyroidism	16 (45.7)	19 (54.3)		21 (100)	0 (0)	
Goiter	1 (100)	0 (0)		7 (46.7)	8 (53.3)	-
DT	6 (40)	9 (60)	-			
TDs treatment during PR therapy						
No	1 (11.1)	8 (88.9)		4 (100)	0 (0)	
Yes	26 (38.2)	42 (61.8)	0.149	26 (74.3)	9 (25.7)	0.556
Course TDs treatment during PR therapy						
Without exacerbation				18 (100)	0 (0)	
With exacerbation				12 (57.1)	9 (42.9)	0.002
SVR24						
No	19 (44.2)	24 (55.8)		19 (79.2)	5 (20.8)	
Yes	8 (23.5)	26 (76.5)	0.092	11 (73.3)	4 (26.7)	0.711

*, median (range); **no data for two patient; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal (ALT activity ≥ 33 U/l for women and ≥ 41 U/l for men); TDs, thyroid dysfunctions; PR, pegylated interferon alpha and ribavirin; DT, destructive thyroiditis; SVR24, sustained virologic response.

Additionally, in the Brazilian cohort, 18/20 patients started (Peg)IFN- α /RBV therapy with HT and only two with H (14). By contrast, in the UK there was no difference between hypothyroidism and hyperthyroidism (11.9% vs. 10.4%) (11). Interestingly, all our patients had HT (clinical symptoms and laboratory features) and needed levothyroxine replacement therapy. This stands in opposition to the studies from other countries where sHT was predominant. *Hwang et al.* reported sHT in 50.7% patients vs. HT in 14.9% patients (12). SHT was recognized in 10.4% vs. 1.5% HT in the UK population and in all patients in Taiwan (46.6%) (11,13). A varying manifestation of TDs can be explained by variations in dietary iodine intake in the treated populations. In populations with high iodine intake, the average serum TSH tends to increase with age and hypothyroidism occurs, whereas low iodine intake is related to hyperthyroidism and goiters. This phenomenon is especially pronounced in Caucasian populations with a genetically determined high tendency to thyroid autoimmunity (15). According to our results, the occurrence of HT, regardless of time (before vs. during therapy), was a negative predictive factor for TDs' remission. Only one-third of patients with HT recovered compared to three-fourths of patients with H, which is difficult to explain. In other studies, remission occurred more often but sHT predominated (11-13). Overall, TDs' remission was achieved in 50.9% of the treated patients, but in 69.5% of them it occurred after 6 months following the end of PegIFN- α /RBV therapy. In clinical practice, SVR24 was in many cases the patients' final follow-up. Prolonged monitoring of patients with TDs should be recommended as these patients should be followed up by an endocrinologist until they achieve euthyroid status. On the other hand, in 49.1% of patients, TDs persisted for over two years. These patients need permanent endocrinologist care. Treatment with (Peg) IFN- α /RBV in the past must be taken into account as a potential cause of persistent TDs. Persistence of TDs is a complex issue; in most studies the mean follow-up is up to two years and the data are contradictory. In the Korean study, only 4.3% of patients needed thyroid treatment 6 months after the end of PegIFN- α /RBV therapy (12). In about 2% of the Taiwanese individuals, TDs persisted at the end of follow-up (median 26.5 months, range 18 - 54 months) in the form of HT and H. The limitation was the small number (only 16) of follow-up patients (13). Higher percentages of patients with persistent TDs were found by *Themistoklis et al.* (57.69%) with a median follow-up period of 25.5 months (range 12 - 144 months), *Pavan et al.* (64%) with 6 months follow-up, and *Vezaei et al.* (69.2%) with a mean follow-up of 80.1 months (10,14,16). In our study the percentage of patients with persistent TDs

DYSKUSJA

Od lat 90. ubiegłego wieku różne formy interferonu miały zastosowanie w leczeniu zakażenia HCV. Przez ostatnią dekadę był to pegylowany interferon alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Dane dotyczące częstości występowania TDs związanych z terapią IFN- α /RBV różnią się w zależności od kraju, pochodzenia etnicznego, predyspozycji genetycznych i zawartości jodu w pożywieniu, i organizmie osób zakażonych HCV. Szacuje się, że problem ten może dotyczyć od 4,7% do 27,8% zakażonych HCV (średnio 12,1%) (9). W naszym badaniu częstość występowania TDs wynosiła 7,4%. Była ona niższa w porównaniu do wyników uzyskanych w innych europejskich badaniach, w których stosowano również PegIFN- α /RBV. TDs rozpoznano u 23,85% greckich chorych (10). *Costelloe i wsp.* uzyskali podobny rezultat w populacji Zjednoczonego Królestwa (UK) (22,3%) (11).

Najpowszechniejszą manifestacją TDs w obu grupach leczonych pacjentów była HT. Ponadto zaobserwowano, że zaostrzenie istniejącej wcześniej dysfunkcji tarczycy najczęściej dotyczyło pacjentów z HT; również wole ulegało konwersji w HT. Jest to zgodne z wynikami innych badań prowadzonych w Korei, Grecji, na Tajwanie i w Brazylii, gdzie HT rozwinęła się w czasie terapii PegIFN- α /RBV odpowiednio u 65,6%, 53,85%, 46,6% i 17,2% pacjentów (10,12-14). Dodatkowo, w kohorcie brazylijskiej 18/20 chorych rozpoczynało terapię (Peg) IFN- α /RBV z HT i tylko dwoje z H (14). Natomiast w UK nie stwierdzono różnicy w częstości rozwoju niedoczynności i nadczynności tarczycy (11,9% vs 10,4%) (11). Co ciekawe, wszyscy nasi pacjenci mieli jawną HT (objawy kliniczne i cechy laboratoryjne) i wymagali terapii substytucyjnej lewotyrosyną. Dane te pozostają w opozycji do tych, uzyskanych w badaniach prowadzonych w innych krajów, gdzie dominowała sHT. *Hwang i wsp.* donoszą o sHT u 50,7% pacjentów w porównaniu z HT u 14,9% pacjentów (12). SHT rozpoznano u 10,4% w porównaniu z 1,5% HT w populacji brytyjskiej oraz u wszystkich chorych na Tajwanie (46,6%) (11,13). Zróżnicowaną manifestację TDs można wyjaśnić zmienną zawartością jodu w diecie leczonych pacjentów. W populacjach o dużym spożyciu jodu średni poziom TSH w surowicy zwiększa się wraz z wiekiem i tym samym rośnie ryzyko rozwoju niedoczynności tarczycy. Niskie spożycie jodu jest związane z nadczynnością tego narządu lub wolem. Zjawisko to jest szczególnie widoczne w populacji kaukaskiej, w której istnieje uwarunkowana genetycznie wysoka skłonność do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych tarczycy (15). Zgodnie z naszymi wynikami, występowanie HT, niezależnie od czasu (przed vs w czasie terapii), było negatywnym czynnikiem predykcyjnym remisji TDs. Tylko jedna trzecia pacjentów z HT wyzdrowiała w porównaniu do trzech czwartych pacjentów z H, co jest trudne do

was intermediate: 35.1% of patients who developed TDs under PegIFN- α /RBV therapy did not recover. The causes for these differences are still unknown; ethnic, environmental and genetic predispositions may have played a certain role. Sometimes definitions applied in diagnoses are different. In the present study, we found three independent factors associated with poor outcome of TDs: hypothyroidism, high baseline viral load, and TDs existing before PegIFN- α /RBV therapy. Moreover, the Logistic Regression Analysis confirmed that in patients with HT, male gender increases the probability of HT remission, while the beginning of HT before PegIFN- α /RBV therapy and higher pretreatment viral load decrease this probability. In many studies, possible prognostic factors for TDs' development were determined, but we did not find a study with an analysis of predictor factors for TDs' remission after PegIFN- α /RBV therapy completion.

Finally, TD is considered as possible extrahepatic manifestation of HCV infection. Hypothyroidism occurs in 2% to 13% of patients with CHC and up to 25% of patients who have anti-thyroid antibodies (9). It is known that PegIFN- α /RBV therapy is capable of exacerbating preexisting TDs. We noticed that tendency in our study but in all cases, after an increased dose of thyroid drugs, TDs remained under good control. We were interested in the impact of achievement of SVR24 on the remission of preexisting TDs. Overall, remission occurred in 9 patients, but only in four patients was it associated with achievement of SVR24. Genomic and antigenomic HCV RNA was detected in the cytoplasm of thyroid cells of the patients with CHC (6). The identification of HCV in thyroid tissue could suggest a direct action of the virus. However, HCV is an RNA virus unable to insert its genes into the host genome, therefore indirect mechanisms may be responsible for TDs. *Antonelli et al.* proposed that high levels of endogenous IFN- α may be involved in the development of thyroid autoimmune diseases in genetically predisposed patients (17). Maybe it explains the differences in TDs remission according to SVR24 in our patients, and both or more mechanisms must be taken into account. We found preexisting TDs in 3.7% of patients with CHC, but only in 0.86% of them did remission of TDs occur after PegIFN- α /RBV therapy. This can serve as evidence that some cases of TDs could not be incidences of HCV infection.

This study had certain limitations. First of all, this was a retrospective study and we could not obtain data for longer periods after the end of treatment because most patients ended follow-up visits in our Department after two years.

In conclusion, this is probably the first study presenting predictor factors for TDs' remission after PegIFN- α /RBV therapy. In our patients, the

wyjaśnienia. W innych badaniach remisję obserwowano częściej, ale przeważała sHT (11-13). Ogółem ustąpienie TDs odnotowano u 50,9% leczonych pacjentów, ale w 69,5% przypadków miało to miejsce po upływie 6 miesięcy od zakończenia terapii PegIFN- α /RBV. W praktyce klinicznej ocena pacjentów 6 miesięcy po zakończeniu terapii (SVR24) była nierzadko ostatnią. Przedłużony okres monitorowania pacjentów z TDs przez endokrynologa, tj. do czasu osiągnięcia eutyreozy, powinien być zalecany. Z drugiej strony u 49,1% chorych TDs utrzymywały się przez ponad dwa lata. Pacjenci ci wymagali stałej opieki endokrynologicznej. Leczenie (Peg)IFN- α /RBV w przeszłości musi więc być brane pod uwagę jako potencjalna przyczyna TDs. Przetrawanie TDs jest złożonym problemem; w większości badań średni okres obserwacji nie przekraczał dwóch lat, a uzyskane dane były sprzeczne. W analizie koreańskiej tylko 4,3% pacjentów wymagało leczenia tarczycy po upływie 6 miesięcy od zakończenia terapii PegIFN- α /RBV (12). U około 2% chorych z Tajwanu TDs utrzymywały się pod koniec obserwacji (mediana 26,5 miesiąca, zakres 18-54 miesięcy) w postaci HT i H. Ograniczeniem była niewielka liczba (tylko 16) badanych (13). Wyższe odsetki pacjentów z przetrwałymi TDs stwierdzili *Themistoklis i wsp.* (57,69%), z medianą okresu obserwacji wynoszącą 25,5 miesiąca (zakres 12-14 miesięcy), *Pavan i wsp.* (64%) po 6 miesiącach obserwacji i *Vezali i wsp.* (69,2%) ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 80,1 miesiąca (10,14,16). W naszym badaniu odsetek pacjentów z przetrwałymi TDs był pośredni: u 35,1% pacjentów, u których TDs rozwinęły się w czasie terapii PegIFN- α /RBV, czynność tarczycy nie powróciła do normy. Przyczyny tych różnic są nadal nieznane; prawdopodobnie pewną rolę mogą odgrywać predyspozycje etniczne, środowiskowe i genetyczne. Czasami kryteria służące do rozpoznania TDs są różne. W naszym badaniu znaleźliśmy trzy niezależne czynniki związane z niekorzystnym zejściem TDs: niedoczynność tarczycy, wysoka wyjściowa wiremia i obecność TDs przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV. Co więcej, Analiza Regresji Logistycznej potwierdziła, że u chorych z HT, płeć męska zwiększa prawdopodobieństwo remisji HT, natomiast początek HT przed terapią PegIFN- α /RBV i wysoka wyjściowa wiremia zmniejszają je. W wielu badaniach określono możliwe czynniki prognostyczne rozwoju TDs, ale nie znaleźliśmy badania, w którym analizowano czynniki predykcyjne remisji TDs po zakończeniu terapii PegIFN- α /RBV.

Wreszcie, TDs uznaje się za możliwą pozawątrobową manifestację zakażenia HCV. Niedoczynność tarczycy występuje u 2% do 13% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i u około 25% pacjentów, u których wykrywa się przeciwciała przeciwtarczycowe (9). Wiadomo, że terapia PegIFN- α /RBV

prevalence of TDs was relatively low, but the most common manifestation of TDs were their overt forms that needed long-term specialist supportive treatment. Over one-third of the patients in whom TDs developed under PegIFN- α /RBV therapy did not recover, and only in one-fourth of patients with preexisting TDs, remissions were observed. Our observations seem to be clinically important. Treatment with PegIFN- α /RBV in the past must be taken into account as a potential cause of TDs. However, Peg) FN is no longer used in the therapy of CHC but it is still used in the treatment of other diseases, such as multiple sclerosis, some kinds of cancers. Long term monitoring of its side effects is still needed.

REFERENCES

1. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:45-S57.
2. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
3. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-94.
4. AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>
5. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, et al. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985;1:1166.
6. Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadras P, et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Viral* 2008;80:1588-94.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
8. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:75-90.
9. de Oliveira Andrade LJ, Atta AM, D'Almeida DJr, et al. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin - a review. *Braz J Infect Dis* 2008;12:144-8.
10. Themistoklis V, Panagiotis A, Georgios N, et al. Thyroid dysfunction and long-term outcome during and after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:394-400.
11. Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, et al. Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:249-56.

może powodować zaostrzenie istniejących już TDs. Obserwowaliśmy to również w naszym badaniu, nie mniej jednak we wszystkich przypadkach, po zwiększeniu dawek leków (lewotyroksyna, ATD), czynność tarczycy pozostawała pod dobrą kontrolą. Byliśmy także zainteresowani jak osiągnięcie SVR24 wpływa na ustąpienie TDs istniejących przed rozpoczęciem terapii PegIFN- α /RBV. Ogółem remisja wystąpiła u 9 pacjentów, ale tylko u czterech chorych była związana z osiągnięciem SVR24. W cytoplazmie komórek tarczycy pacjentów zakażonych HCV wykryto genomowy i antygenomowy HCV RNA (6). Identyfikacja HCV w tkance tarczycy mogłaby sugerować bezpośrednie działanie wirusa. Jednakże HCV jest wirusem RNA, który nie jest w stanie wbudować swoich genów do genomu gospodarza, dlatego pośrednie mechanizmy mogą być odpowiedzialne za rozwój TDs. *Antonelli* i wsp. sugerują, że wysokie stężenie endogennego IFN- α może być odpowiedzialne za rozwój chorób autoimmunologicznych tarczycy u pacjentów predysponowanych genetycznie (17). Być może wyjaśnia to różnice w remisji TDs w zależności od uzyskania SVR24 u naszych pacjentów. W badanej grupie TDs rozpoznano przed rozpoczęciem interferonoterapii u 3,7% chorych, ale tylko u 0,86% z nich stwierdzono ich ustąpienie po zakończeniu terapii PegIFN- α /RBV. Prawdopodobnie nie wszystkie przypadki TDs były przyczynowo związane z zakażeniem HCV.

Nasze badanie ma pewne ograniczenia wynikające przede wszystkim z jego retrospektywnego charakteru. Nie mogliśmy poddać naszych pacjentów dłuższej obserwacji po zakończeniu terapii, ponieważ większość z nich zakończyła wizyty kontrolne w naszym ośrodku po upływie dwóch lat. Nie oznaczaliśmy rutynowo u wszystkich leczonych przeciwciał przeciwtarczycowych, stąd brak możliwości oceny charakteru przetrwałych TDs (autoimmunologiczne vs nieautoimmunologiczne).

Podsumowując, jest to prawdopodobnie pierwsze badanie przedstawiające czynniki predykcyjne remisji TDs po terapii PegIFN- α /RBV. U naszych pacjentów częstość występowania TDs była stosunkowo niska, ale najczęstszą manifestacją TDs były ich jawne postaci wymagające długoterminowego leczenia specjalistycznego. Ponad jedna trzecia pacjentów, u których TDs rozwinęły się w czasie terapii PegIFN- α /RBV, nie powróciła do zdrowia, a tylko u jednej czwartej pacjentów z TDs, istniejącymi przed terapią PegIFN- α /RBV obserwowano remisję. Nasze obserwacje wydają się mieć znaczenie kliniczne. Leczenie PegIFN- α /RBV w przeszłości musi być wzięte pod uwagę jako potencjalna przyczyna rozwoju TDs. Jakkolwiek (Peg)IFN nie jest już stosowany w leczeniu zakażenia HCV, niemniej jednak znajduje on nadal zastosowanie w leczeniu innych chorób, takich jak stwardnienie rozsiane, niektóre rodzaje nowotworów. Konieczne jest więc długotrwałe monitorowanie jego skutków ubocznych.

12. Hwang Y, Kim W, Kwon SY, et al. Incidence of and risk factor for thyroid dysfunction during peginterferon α and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Intern Med* 2015;30:792-800.
13. Kee KM, Lee CM, Wang JH, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:319-26.
14. Pavan M, Pavin EJ, Gonçalves Jr FL, et al. Virus C genotype predisposes to primary hypothyroidism during interferon- α treatment for chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2011;15:449-56.
15. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:13-27.
16. Vezali E, Elefsiniotis I, Mihos C, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1024-29.
17. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004;117:10-13.

Otrzymano: 11.10.2017 r.

Zaakceptowano do publikacji: 16.10.2017r.

Received: 11.10.2017

Accepted for publication: 16.10.2017

dr n. med. Dorota Kozielowicz
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział
Lekarski Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska
telefon/fax: +48523255605
e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl