

Originalni rad

Savremena terapija hroničnog hepatitisa C: efikasnost i mogućnost predviđanja terapijskog odgovora

Milena Božić^{1,2}, Ksenija Bojović¹, Miljana Đonin-Nenezić¹, Ivana Milošević^{1,3}, Sonja Žerjav¹

¹Klinika za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Hepatitis C virus (HCV) je jedan od glavnih uzročnika hroničnog hepatitisa, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Savremena terapija hroničnog hepatitisa C (HHC) podrazumeva primenu pegilovanog interferona alfa 2a ili 2b (PEG IFN- α 2a ili PEG IFN- α 2b) i ribavirina (RBV). Cilj rada je da se proceni efikasnost HCV terapije i faktora za predviđanje terapijskog odgovora.

Metode. Od 2002. do 2009. godine u XI odeljenju Klinike za infektivne i tropske bolesti KC Srbije u Beogradu kod 314 bolesnika sa HHC primenjena je antivirusna terapija (PEG IFN- α 2a+RBV). Kod 194 bolesnika sprovedena je kompletna terapija i praćeni su 24 nedelje posle završene terapije. Urađena su sledeća virusološka ispitivanja: antitela na HCV (ELISA test), nivo HCV RNK u serumu (kvantitativni PCR test) i genotip HCV (tip-specifična PCR tehnika). Faktori koji su uticali na uspeh antivirusne terapije procenjeni su analizom multivarijantne logističke regresije.

Rezultati. U grupi bolesnika sa HHC više je bilo muškaraca (59,3%), starijih od 40 godina (58,2%), sa visokim stepenom bazalne viremije (63%) i sa G1 (67%) HCV. Bridging fibroza i ciroza (F3, F4) su nađene kod 54 (27, 84%) bolesnika. Stabilan virusološki odgovor (SVR) je postignut kod 69,2%, relaps kod 11,9%, a bez odgovora na terapiju je bilo 19,8% bolesnika. Faktori koji su uticali na postizanje SVR bili su: non-1 genotip HCV (OR 5,9; 95% IP: 1,9–18,0), EVR (OR 0,92; 95% IP: 2,73–35,97) i bolesnici mlađi od 40 godina (OR 3,66; 95% IP: 1,48–9,0). Neuspeh terapije u vidu relapsa zavisio je od visine bazalne viremije (OR 0,37; 95% IP: 0,12–0,97), godina života >40 godina (OR 4,8; 95% IP: 1,35–17,84) i prisustva ciroze (OR 2,1; 95% IP: 1,0–4,7). Kod bolesnika bez odgovora na terapiju faktori predviđanja neuspeha su bili: G1 (OR 3,9; 95% IP: 1,5–10,3), visoka bazalna viremija (OR 3,45; 95% IP: 1,29–9,19) i prekid u kontinuitetu primene terapije (OR 4,49; 95% IP: 1,72–11,76).

Zaključak. Savremena, standardna terapija je bila efikasna kod 127/194 (69,2%) bolesnika sa HCC. Najznačajniji faktori za predviđanje uspeha terapije bili su: genotip HCV, EVR kod G1, životno doba bolesnika, stepen bazalne viremije, prisustvo ciroze i prekid u kontinuitetu terapije.

Ključne reči: hronični hepatitis C, efikasnost antivirusne terapije, predviđanje virusološkog odgovora.

*Adresa autora:
Prof. dr Milena Božić
Veljka Lukića-Kurjaka 16/12
11000 Beograd, Srbija
obarska@gmail.com*

Uvod

Hepatitis C virus (HCV) je vodeći uzročnik hroničnih bolesti jetre (hronični hepatitis, ciroza jetre, hepatocelularni karcinom) u celom svetu [1]. Akutna HCV infekcija se izleči samo kod 15–25% bolesnika, a kod 75–85% prelazi u hroničnu HCV infekciju [2]. Kod osoba sa pozitivnim antitelima na HCV (anti-HCV+) u serumu istovremeno je prisutna i viremija (HCV RNK+) kod 80% slučajeva. Hronični hepatitis C (HHC) predstavlja zapaljenje jetre uzrokovano virusom hepatitisa C, koje traje duže od 6 meseci u odnosu na nastanak infekcije ili otkrivanje bolesti jetre. Smrtnost kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom je rezultat razvoja ciroze i/ili hepatocelularnog karcinoma (HCC), koji su vodeće indikacije za transplantaciju jetre [1]. Ukoliko HCV infekcija dugo traje (20–30 godina), kod 20–30% bolesnika sa HHC će se razviti ciroza jetre, a 1–4% bolesnika sa cirozom jetre godišnje oboli i od HCC [2]. Oko 33% bolesnika sa dijagnostikovanim HCC umire u toku prve godine [3].

Ekstrahepatične manifestacije HCV infekcije su: krioglobulinemija, lichen planus, porphyria cutanea tarda, limfocitni sijaladenitis i membranozni glomerulonefritis [4].

Poslednjih godina učinjen je veliki napredak i postignuti su konsenzusi vezani za lečenje hroničnog hepatitisa C [3,4]. Primarni cilj terapije je eradicacija virusa. Sekundarni ciljevi su: usporavanje progresije bolesti i prevencija ciroze, HCC i ekstrahepatičnih manifestacija, poboljšanje histološkog stanja jetre, preživljavanje i kvaliteta života obolelih, kao i sprečavanje širenja HCV infekcije. Savremena

standardna terapija HHC podrazumeva primenu pegilovanih interferona alfa 2a ili 2b (PEG-IFN- α 2a ili PEG-IFN- α 2b) i ribavirina (RBV). Doze i trajanje infekcije zavise od vrste genotipa (G) HCV i telesne težine bolesnika [5] (Tabela 1).

Interferon alfa ima višestruko dejstvo: antiviralno, imunomodulatorno, antiproliferativno, a deluje i na apoptozu. Odgovoran je za prvu, indukcionu fazu pada produkcije virusa. Ribavirin (analog guanosina) je neophodna komponenta HCV terapije. Odgovoran je za drugu fazu eliminacije virusa, inhibiše de novo infekciju. Kombinacija RBV sa IFN dovodi do porasta efikasnosti terapije i smanjenja relapsa. Ovom kombinovanom terapijom se uspešno leči 50–55% bolesnika sa genotipovima 1 i 4 (G1, G4) i 80–85% sa genotipovima 2 i 3 (G2, G3) HCV [4]. Uspeh terapije je malo bolji kod bolesnika sa G2 u odnosu na bolesnike sa G3 HCV [3].

Univerzalno je prihvaćeno da se efikasnost terapije meri postizanjem stabilnog virusološkog odgovora (*sustained virologic response-SVR*), koji se definiše nedetektibilnom HCV RNK u serumu (HCV RNK<50 IU/mL) PCR metodom, 24 nedelje posle završene terapije. Postignut SVR obično se smatra jednakim sa izlečenjem od infekcije kod više od 99% bolesnika [3,6]. Kada se postigne SVR zaustavlja se progresija HHC kod bolesnika bez ciroze jetre. Kod bolesnika sa cirozom jetre, koja je nastala pre početka terapije, eradicacija HCV redukuje dekompenzaciju, ali ne eliminiše rizik od razvoja HCC [3]. Pored virusološke postoji i biohemijska i histološka procena uspeha terapije. Biohemijska procena podrazumeva normalizaciju aktivnosti transaminaza (ALT), a histološka

Tabela 1. Standardna terapija hroničnog hepatitisa C

Genotip HCV	Lek	Doza leka	Trajanje terapije
G1 i 4	<i>Pegilovani interferon a2a</i> ili <i>Pegilovani interferon a2b</i>	180 µg jednom nedeljno s.c.	48 nedelja
	<i>Ribavirin</i>	1000mg-1200 mg/ dn. per os li 15 mg/kg TT per os	
	<i>Pegilovani interferon a2a</i> ili <i>Pegilovani interferon a2b</i>	180 µg jednom nedeljno s.c. 1,5 µg/kg TT jednom nedeljno s.c.	
G2 i 3	<i>Ribavirin</i>	800 mg/ dn. per os	24 nedelje

smanjenje nekroinflamacije i fibroze jetre bar za 2 stepena u odnosu na stanje jetre pre terapije. Patohistološki nalaz se poboljšava kod 50% i više lečenih bolesnika. Međutim, normalan nivo ALT i histološko poboljšanje se mogu naći i kod lečenih bolesnika, ali bez postignutog SVR. Zato je najsigurnija virusološka procena uspeha terapije postizanje SVR, jer dugotrajnu eradikaciju HCV prati i biohemijska i histološka remisija bolesti.

Virusološki odgovor kao preporuka za terapiju zahteva preciznu definiciju odgovora na terapiju (Tabele 2, 3 i 4).

Svi bolesnici sa hroničnom HCV infekcijom su potencijalni kandidati za lečenje. Terapija se može primeniti kod bolesnika stari-

jih od 18 godina, anti-HCV pozitivnih duže od 6 meseci, sa signifikantnom viremijom, kompenzovanom bolešću jetre (Child-Pugh A), uz primenu kontraceptivnih sredstava za osobe u generativnom periodu tokom terapije i 24 nedelje posle prestanka terapije. U ispitivanje se ne mogu uključiti bolesnici preosetljivi na peginterferon, trudnice i dojilje, bolesnici sa neutropenijom ($<1.500/\text{mm}^3$), trombocitopenijom ($<90.000/\text{mm}^3$), anemijom (hemoglobin $<120 \text{ g/L}$), dekompenzovanom bolešću jetre (Child-Plugh B ili C), bolesnici sa malignim bolestima, koji su na imunosupresivnoj terapiji, sa teškim plućnim, srčanim, psihijatrijskim ili neurološkim oboljenjima, autoimunim bolestima, sa loše kontrolisanim dijabetes melitusom,

Tabela 2. Definicije virusološkog odgovora na antivirusnu terapiju hroničnog hepatitisa C

Odgovor	Definicija
RVR	HCV RNK negativna ($<50 \text{ IU/mL}$) posle 4 nedelje terapije
EVR	Kompletan EVR Bez RVR ali negativna HCV RNK ($<50 \text{ IU/mL}$) posle 12 nedelja
	Parcijalan EVR Bez RVR i pozitivna HCV RNK posle 12 nedelja, ali smanjena za $\geq 2 \log_{10}$ u odnosu na bazalnu vrednost
Bez EVR	$<2 \log_{10}$ u odnosu na bazalnu vrednost posle 12 nedelja

RVR- rapidan virusološki odgovor

EVR- rani virusološki odgovor

Tabela 3. Efikasnost terapije hroničnog hepatitisa C merena virusološkim odgovorom

HCV RNK PCR ($<50 \text{ IU/mL}$)	EOT	Posle 24 nedelja praćenja	Virusološki odgovor
Negativna	Negativna	Negativna	SVR
Negativna	Negativna	Pozitivna	R
Pozitivna	Pozitivna	Pozitivna	NR

EOT - virusološki odgovor na kraju terapije; R-relaps; NR-bez odgovora

Tabela 4. Definicija neadekvatnog virusološkog odgovora

Definicija neadekvatnog virusološkog odgovora na terapiju
<ul style="list-style-type: none"> • Parcijalan neadekvatan virusološki odgovor: HCV RNK detektabilna posle 24 nedelja terapije • Nulti-odgovor: <ul style="list-style-type: none"> pad viremije manji od 1 log posle 4 nedelje terapije pad viremije manji od 2 log posle 12 nedelja terapije

sa zloupotrebom narkotika i alkohola i dr.

Na osnovu faktora, koji pozitivno utiču na efikasnost terapije, moguće je predvideti postizanje SVR. To su: ženski pol, životno doba (<40 god), G2 i G3, niska viremija pre terapije, brzi virusološki odgovor, odsustvo ciroze, steatoze jetre, gojaznosti, komorbiditeta, zloupotrebe alkohola i koinfekcija (HBV, HIV) [2,3,6-15]. Ukupna doza primljenog RBV utiče na postizanje SVR i relaps. Ako bolesnik primi 80% i više od predviđene doze ribavirina SVR je veći, a relaps ređi. Međutim, ako primi manje od 60% predviđene doze SVR je manji, a relaps češći [5]. Bez obzira na genotip HCV kod bolesnika sa cirozom jetre je uspeh terapije slabiji u odnosu na uspeh kod bolesnika bez fibroze ili sa blagom fibrozom (0-F2). Postoji težnja da se postigne optimalna i prilagodljiva terapija kod svih bolesnika, a posebno kod određenih grupa bolesnika kao što su: bolesnici sa renalnom insuficijencijom, HIV/HCV koinfekcijom, sa transplantacijom jetre i intravenski zavisnici od psihoaktivnih supstanci koji su na terapiji metadonom.

Još uvek postoje problemi lečenja bolesnika sa relapsom (R) (na kraju terapije HCV RNK je nedetektibilna, a posle 24 nedelje od prestanka terapije u serumu se nalazi detektibilna HCV RNK-PCR) i bezuspešno lečenih (non-responders, NR) (HCV RNK detektibilna na kraju terapije). Dosadašnji pokušaji ponovnog tretmana ovih bolesnika istim terapijskim protokolima nisu doveli do značajnog postizanja SVR (10-15% kod NR i 30-40% kod R) [3]. Nedavno je završena treća faza ispitivanja lečenja HHC sa dodavanjem standardnoj terapiji (PEG IFN- α +RBV) trećeg leka sa direktnim dejstvom na HCV (direktni antivirusni agens, DAA), koji inhibiše proteazu HCV (telaprevir ili boceprevir). Trostruka terapija kod bolesnika sa G1 HCV (PEG IFN- α +RBV+telaprevir ili boceprevir) se pokazala veoma efikasnom i kod ranije nelečenih i kod bezuspešno lečenih bolesnika, ili bolesnika sa relapsom posle prestanka standardne terapije [3,16-18]. Uskoro se očekuje odobravanje primene ovih lekova (telaprevir, boceprevir) za lečenje HHC kod bolesnika sa G1 HCV. Nažalost, ova dva nova leka sa direktnim dejstvom na HCV ne deluju na non-1 genotip HCV.

Anti-HCV terapija je indikovana samo kod bolesnika sa HHC i kompenzovanom cirozom, ali je kontraindikovana kod bolesnika

sa dekompenzovanom cirozom jetre. Kada dođe do dekompenzovane ciroze, lek izbora je transplantacija jetre. Međutim, i kod takvih bolesnika je veoma bitna eradikacija virusa ili bar smanjenje replikacije HCV na najmanji mogući nivo pre transplantacije jetre zato što dolazi do HCV reinfekcije. Kod svih HCV RNK pozitivnih bolesnika, za godinu dana, dolazi do povratka HCV u transplantiranu jetru [19].

Postoje posebne grupe bolesnika sa HHC koje se pod određenim uslovima mogu lečiti: deca, bolesnici na hroničnoj hemodijalizi, bolesnici sa udruženim infekcijama (HCV/HIV, HCV/HBV), hronični alkoholičari, intravenski zavisnici od psihoaktivnih supstanci, bolesnici sa hemoglobinopatijama i dr.

Fiksno trajanje terapije nije uvek odgovarajuće. Zato se aktuelne preporuke za praćenje virusološkog odgovora na terapiju baziraju na postizanju rapidnog virusološkog odgovora (*rapid virological response, RVR*), kompletnog ranog virusološkog odgovora (*complete early virological response, cEVR*) i parcijalnog ranog virusološkog odgovora (*partial early virological response, pEVR*) [3,15,20-22]. Rapidan virusološki odgovor ili kompletan rani virusološki odgovor su korisni u predviđanju uspeha terapije ili postizanju SVR. Kod bolesnika sa G1 stabilan virusološki odgovor je postignut kod 80% sa RVR, 60% sa cEVR, 27% sa pEVR i samo kod 5% bez EVR. Bolesnici sa G1 i RVR mogu se kraće lečiti – 24 umesto 48 nedelja [20,21]. Kod bolesnika sa G1 i pEVR koji su teški za lečenje SVR raste sa produžavanjem terapije (od 48 na 72 nedelje) od 52% na 69% [22-25]. Zato su preporuke za poboljšanje anti-HCV terapije za G1 bazirane na RVR i nivou bazalne viremije (količini HCV RNK u serumu pre početka terapije) (Tabela 5).

RVR je koristan za predviđanje uspeha terapije (SVR) i kod bolesnika sa G2/3. Kod bolesnika sa G2/3 HCV *stabilan virusološki odgovor* je postignut kod: 94% sa RVR i niskim nivoom viremije (*low viral load, LVL, HCV RNK \leq 800.000 IU/mL*), 88% sa RVR i visokim nivoom viremije (*high viral load, HVL, HCV RNK > 800.000 IU/mL*) i 49% bez RVR. Visoka stopa SVR se postiže kraćim trajanjem terapije, 16 umesto 24 nedelje, kod bolesnika lakih za lečenje sa G2/3, RVR i LVL [3,26-28]. Kod ovih bolesnika kraće trajanje terapije ne utiče na postizanje SVR, ali smanjuje neželjene efekte terapije. Još nije utvrđeno da li skraćenje trajanja terapije utiče na relaps. Kod

Tabela 5. Preporuke za dužinu lečenja hroničnog hepatitisa C kod bolesnika sa geneotipom 1 HCV prema virusološkom odgovoru

Virusna kinetika-vodič u terapiji hroničnog hepatitisa C	
HCV-1 (LVL, RVR)	24 nedelje
HCV-1 (cEVR)	48 nedelja
HCV-1 (DVR)	72 nedelje

LVL - niska bazalna viremija

RVR - brz virusološki odgovor

cEVR - kompletan rani virusološki odgovor

DVR - spor virusološki odgovor

bolesnika sa G2/3 bez RVR korisno je produžiti terapiju od 24 na 48 nedelja [3,5]. Preporuke za poboljšanje uspeha HCV terapije za G2/3 su bazirane na RVR i nivou bazalne viremije (Tabela 6). Kod bolesnika sa G2/3 koji imaju odmaklu fibrozu/cirozu ili kofaktore, koji negativno utiču na virusološki odgovor (rezistencija na insulin, metabolički sindrom, steatoza jetre koja nije virusnog porekla) ne preporučuje se skraćivanje terapije, čak ni kod niske bazalne viremije i postignutog RVR [3,29].

Najnovija saznanja ukazuju na značaj kinetike i brzine eliminacije HCV, kao snažnih pokazatelja za predviđanje uspeha terapije, u izboru i dužini trajanja terapije, izbegavanju neželjenih efekata i smanjenju troškova lečenja.

Metode rada

U periodu od 2002. do 2009. god. u XI odeljenju Klinike za infektivne i tropske bolesti

KCS, Beograd, uključeno je ukupno 314 bolesnika na standardnu antivirusnu (PEG-IFN α -2a +RBV) terapiju hroničnog hepatitisa C. Kod 194 bolesnika koji su prikazani u ovom radu, završeno je kompletno lečenje i praćenje 24 nedelje posle prestanka terapije. Dijagnoza bolesti jetre je postavljena na osnovu kliničkih, hematoloških, biohemijskih, imunoloških, virusoloških, ultrasonografskih ispitivanja, a potvrđena je histopatološkim nalazom tkiva jetre. Biopsija jetre je urađena kod 183/194 (94,33%) bolesnika i određen je stepen nekroinflatorne aktivnosti i fibroze jetre prema METAVIR skor sistemu. Od virusoloških analiza kod svih bolesnika je testiran serum na: anti-HCV antitela (ELISA), HCV RNK (kvantitativni PCR), genotip HCV (tip specifična PCR tehnika), HBsAg, anti-HBs antitela, anti-HBc ukupna antitela i anti-HIV antitela (ELISA). Pre, u toku, i 24 nedelje posle završene terapije određivani su hormoni štitne žlezde i autoantitela u serumu, jedanput na 3 meseca. U

Tabela 6. Preporuke za dužinu lečenja hroničnog hepatitisa C kod bolesnika sa genotipovima 2 i 3 HCV prema virusološkom odgovoru

		HCV RNK		
4 nedelje	-	+	+	+
12 nedelja	-	+ \geq 2 log	+<2 log	+
24 nedelja	-	-	-	+
G2/3	LVL: 16 nedelja	24 nedelje	48 nedelja	Prekid terapije
	HVL: 24 nedelja			Drugi lekovi?

LVL - niska bazalna viremija

HVL- visoka bazalna viremija

toku terapije redovno je praćena kompletna krvna slika jedanput nedeljno, a testiranje funkcija jetre jedanput mesečno. Bolesnici su lećeni pegilovanim interferonom alfa-2a (PEG IFN α -2a) i ribavirinom. Doza PEG IFN α -2a je bila jedinstvena za sve bolesnike - 180 μ g nedeljno, subkutano. Doza ribavirina je zavisila od genotipa HCV i telesne teŹine bolesnika. Kod G1 i G4 HCV je bila 1000 ili 1200 mg/dnevno (podeljena u dve doze) peroralno u toku jela, zavisno od telesne teŹine. Bolesnici lakši od 75 kg pili su 1000 mg/dnevno, a teŹi od 75 kg 1200 mg/dnevno. Kod bolesnika sa G2 i G3 HCV doza ribavirina je bila jedinstvena, 800 mg/dnevno peroralno bez obzira na telesnu teŹinu. Lećenje je trajalo 48 nedelja kod bolesnika sa G1 i G4, a 24 nedelje kod bolesnika sa G2 i G3 HCV. Za prevenciju sindroma slićnog gripu, koji prati terapiju PEG IFN α -2a, primenjivane su tablete paracetamola, obićno u prvim nedeljama kada je ovaj sindrom najizraŹeniji. Kod pojave neutropenije i trombocitopenije redukovana je doza PEG IFN α -2a, a kod pada nivoa hemoglobina redukovana je doza RBV, prema preporukama EASL [3, 29]. Retko je bilo neophodno privremeno obustavljanje jednog ili drugog leka.

Sve statistićeke analize su uraćene korišćenjem SPSS programa, verzija 11 (SPSS Inc, Chicagi, II SAD).

Prognostićki znaćaj pojedinaćnih parametara je testiran univarijabilnom i multivarijabilnom logistićkom regresijom. Rezultati su prikazani kao *Odds Ratio* (OR) sa 95% intervalom poverenja (IP 95%) i uz statistićeku znaćajnost $p < 0,05$.

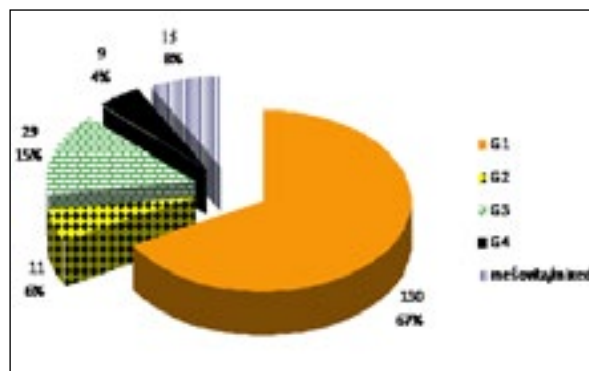
Rezultati

Svi ispitivani i lećeni bolesnici su ispunjavali sve kriterijume za ukljućivanje na terapiju. Kod svih bolesnika iskljućena su HBV ili HIV infekcija.

Prema polu, češće su bili zastupljeni muškarci 115/194 (59,3%) nego Źene 79/194 (40,7%). Źivotno doba naših bolesnika kretalo se od 18 do 71 godine. Više je bilo starijih (113 ili 58,2%) nego mlaćdih od 40 godina (81 ili 41,8%).

Zastupljenost genotipova HCV u ispitivanoj grupi bolesnika data je na Grafikonu 1.

Najčešće je bio zastupljen G1 (67%) koji je teŹi za lećenje, reće G2 i G3 koji su lakši za lećenje, a najreće genotip 4 HCV. Mešovita

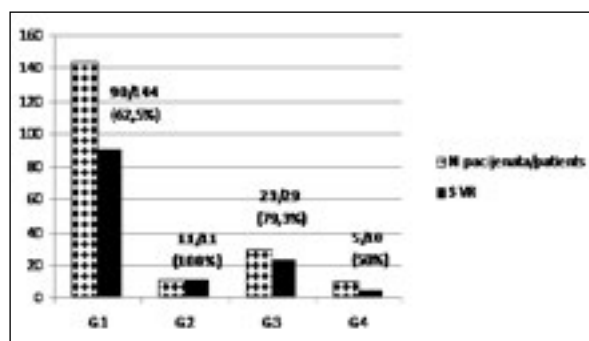


Grafikon 1. Distribucija genotipova HCV kod ispitivanih bolesnika

HCV infekcija (istovremeno sa više genotipova HCV) dokazana je kod 15 (8%) bolesnika. Kod svih 15 bolesnika, iz ove grupe, bio je zastupljen genotip 1 HCV uz još neki drugi od genotipova HCV. Ni kod jednog bolesnika nisu dokazani genotipovi 5 i 6 HCV.

Pre poćetka terapije je skoro dve trećine bolesnika (63%) imalo višu viremiju (>800.000 IU/mL HCV RNK), dok je 37% bolesnika imalo nišu viremiju (<800.000 IU/mL HCV RNK).

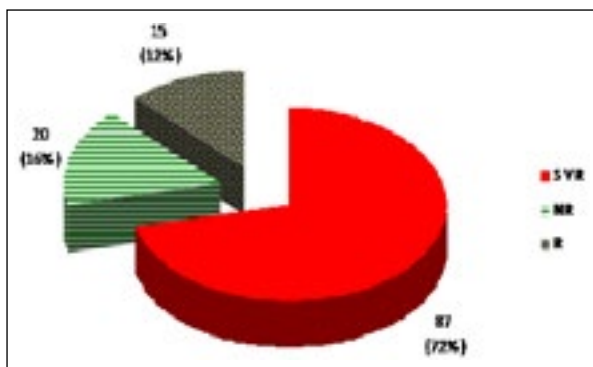
Uspeh terapije, procenjen sa postignutim stabilnim virusološkim odgovorom (SVR), u odnosu na genotipove HCV prikazan je na grafikonu 2.



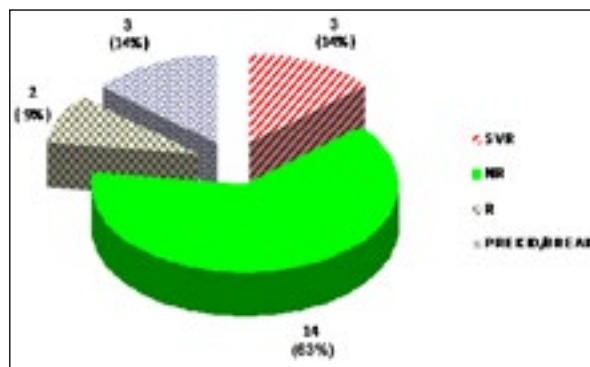
Grafikon 2. Stabilan virusološki odgovor (SVR) prema genotipovima hepatitis C virusa

Bolji uspeh terapije, odnosno viši procenat postignutog SVR, je bio kod bolesnika sa G2 i G3 HCV, a slabiji kod kod bolesnika sa G1 i G4 HCV.

Jasan uticaj postizanja ranog virusološskog odgovora (EVR) na efikasnost terapije, odnosno postizanje SVR, kod bolesnika sa G1 HCV vidi se na Grafikonu 3. Naime, u grupi bolesnika sa EVR postignut je SVR kod 72% bolesnika.



Grafikon 3. Ishod terapije kod pacijenata sa G1 sa postignutim ranim virusološkim odgovorom



Grafikon 4. Ishod terapije kod pacijenata sa G1 bez postignutog ranog virusološkog odgovora

Kod bolesnika sa G1 HCV i bez EVR uspeh terapije je bio slab – SVR je postignut samo kod 14% bolesnika (Grafikon 4).

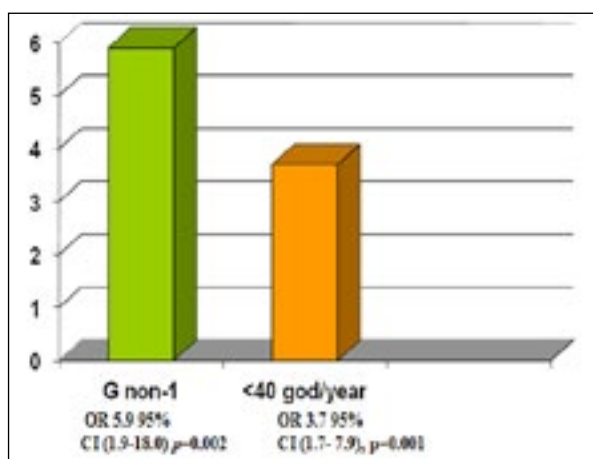
Multivarijabilnom logističkom regresijom kao najznačajniji pozitivni faktori za predviđanje uspeha terapije (postizanje SVR) izdvojili su se životno doba (< 40 godina) i non-1 genotip HCV (G2/3). Naime, kod bolesnika inficiranih sa genotipom non-1 HCV veća je verovatnoća za postizanje SVR u odnosu na bolesnike sa genotipom 1 HCV (OR 5,90; 95% CI (1,9-18,0) kao i kod bolesnika mlađih od 40 godina u vreme infekcije (OR 3,66; 95% CI 1,7-7,9) (Grafikon 5).

Faktori koji negativno utiču na uspeh terapije (NR, R) su: infekcija sa G1 HCV (OR 3,9 95% IP: 1.5-10.3), stariji uzrast od 40 godina u vreme infekcije (OR 4,8; 95% IP: 1,35-17,84) (OR 2,7; 95% IP: 1.2-6.2) i prisustvo teške fibroze ili

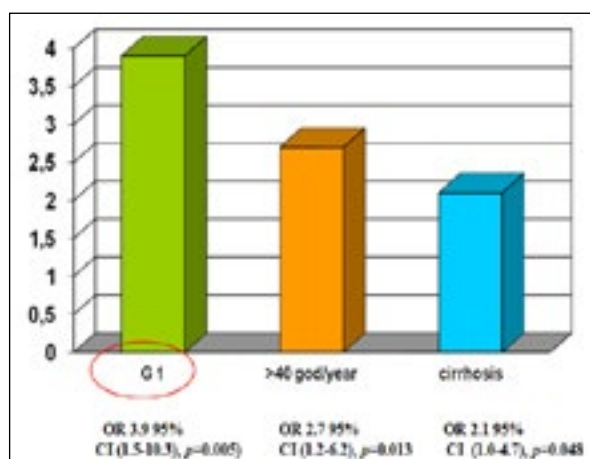
ciroze na biopsiji jetre pre započinjanja terapije (OR 2,1; 95% IP: 1.0-4.7) (Grafikon 6).

Diskusija

Našom studijom je obuhvaćeno 314 bolesnika sa hroničnim hepatitisom C (HHC). Kompletno lečenje i praćenje 24 nedelje posle završene terapije, sprovedeno je kod 194 bolesnika prikazanih u ovom radu. Veća učestalost muškaraca u odnosu na žene, verovatno je u vezi sa činjenicom da je HHC češći kod muškaraca. Uzrast bolesnika se kretao od 18 do 71 godine. Poznato je da pegilovani interferoni i ribavirin još nisu odobreni za lečenje HCV infekcije kod dece i zato u studiji i nema bolesnika mlađih od 18 godina. Terapija se retko primenjuje kod bolesnika starijih od 65 godina, jer su u tom



Grafikon 5. Multivarijantna logistička regresija: faktori koji povoljno utiču na uspeh antivirusne terapije (stabilan virusološki odgovor) kod HCV infekcije



Grafikon 6. Multivarijantna logistička regresija: faktori koji negativno utiču na uspeh antivirusne terapije kod HCV infekcije

životnom dobu često prisutne druge bolesti koje su kontraindikacija za HCV terapiju. Efikasnost terapije je procenjivana postizanjem stabilnog virusološkog odgovora (odsustvom HCV RНК-PCR u serumu posle 24 nedelje od prestanka terapije). Za konačnu procenu efikasnosti terapije potreban je dug vremenski period: 12 meseci za HHC uzrokovan sa G2 ili G3 HCV, a 18 meseci za HHC uzrokovan sa G1 ili G4 HCV, računajući od početka terapije. Ovaj period se produžava ukoliko se privremeno obustavlja terapija zbog pojave neželjenih efekata, najčešće zbog hematoloških poremećaja (neutropenije, trombocitopenije i pada nivoa hemoglobina). Pošto je brzina eliminacije virusa, koja se meri postizanjem rapidnog i ranog virusološkog odgovora (RVR, EVR), izvanredan faktor za predviđanje postizanja stabilnog virusološkog odgovora, RVR i EVR pomažu u boljoj primeni terapije, ekonomičnijem lečenju bolesnika i smanjenju neželjenih efekata, naročito tamo gde se ne očekuje efikasnost terapije. Faktori za predviđanje dobrog uspeha terapije kod naših bolesnika bili su: uzrast bolesnika (< 40 god.), non-1 genotip (G2 ili G3) HCV, niži nivo viremije (<800.000 IU/mL HCV RНК), bez fibroze ili sa lakom fibrozom jetre (0-2F) i postignut rani virusološki odgovor (EVR) kod bolesnika sa G1 HCV. Nasuprot ovim faktorima, faktori za predviđanje slabog uspeha terapije, kod naših bolesnika, bili su: uzrast bolesnika (>40 god.), G1 HCV, visok nivo viremije (>800.000 IU/mL HCV RНК), prisustvo teške fibroze ili ciroze jetre i bez postizanja ranog virusološkog odgovora kod G1 HCV. Postizanje EVR kod naših bolesnika sa G1 HCV se pokazalo veoma dobrim faktorom za predviđanje efikasnosti terapije, odnosno postizanje SVR. Kod bolesnika sa postignutim EVR došlo je do postizanja i SVR kod 72% bolesnika. Za razliku od njih kod bolesnika bez postignutog EVR samo je kod 14% terapija bila uspešna, odnosno postignut je SVR. Naši podaci u pogledu predviđanja postizanja SVR na osnovu EVR su u skladu sa podacima drugih ispitivanja [8,9,11-13,30].

Najnovija saznanja ukazuju na značaj kinetike i brzine eliminacije HCV kao snažnih pokazatelja uspeha terapije, a time i optimalnog izbora i dužine trajanja terapije, izbegavanja neželjenih efekata i smanjenje troškova lečenja. Verovatnoća za postizanje SVR raste sa brzinom

pada nivoa viremije. SVR je direktno proporcionalan iščezavanju HCV RНК iz seruma.

Evropsko udruženje za proučavanje jetre [3] preporučuje lečenje HHC u zavisnosti od virusološkog odgovora posle 4 i 12 nedelja, eventualno i posle 24 nedelje od početka terapije. Terapiju za sve genotipove treba prekinuti ako posle 12 nedelja nivo HCV RНК ne padne za 2 log₁₀ u odnosu na bazalni nivo viremije (smanji se za 99% u odnosu na bazalnu vrednost) ili ako se održava pozitivan nalaz HCV RНК u serumu (>50 IU/mL) posle 24 nedelje. Kod postignutog RVR i niskog nivoa viremije, HVC RНК<400.000-800.000 IU/mL terapija može da traje kraće: za G1 i G4 24 nedelje, a za G2 i G3 12-16 nedelja. Kod prisustva negativnih faktora za postizanje virusološkog odgovora (odmakla fibroza/ciroza, metabolički sindrom, rezistencija na insulin, steatoza jetre koja nije virusnog porekla) terapiju ne treba skraćivati, bez obzira na nizak nivo viremije i postignut RVR. Terapija se može produžiti od 48 na 72 nedelje kod bolesnika sa G1 HCV koji imaju spor virusološki odgovor (perzistentna viremija posle 12 nedelja, a nedetektibilna viremija posle 24 nedelje terapije). Produženo trajanje terapije od 24 na 48 nedelja se predlaže i kod bolesnika sa G2/3 bez postignutog RVR. Bolesnicima bez RVR, a sa EVR primenjuje se standardno trajanje terapije (48 nedelja kod G1 i G4, a 24 nedelje kod G2 i G3 HCV) bez obzira na nivo bazalne viremije.

Ponovno lečenje bolesnika sa G1, koji su ostali bez virusološkog odgovora (NR), prema istom terapijskom protokolu ne dovodi do uspeha jer se SVR postiže samo kod 10-15% ovih bolesnika. Kod bolesnika sa G1 i relapsom uspeh ponovnog lečenja je bolji (postiže se SVR kod 30-40% bolesnika), ali je i dalje nedovoljan. Danas se bolesnicima, naročito NR, primenjuje trostruka terapija (dodaje se telaprevir ili boceprevir standardnoj terapiji). Novi lekovi telaprevir i boceprevir ne deluju na non-1 genotipove. Zato se kod bolesnika bez SVR razmatra ponovna standardna terapija sa dužim trajanjem: 48 nedelja za G2 i G3 i 72 nedelje za G4 HCV. Dugotrajna primena malih doza PEG IFN- α slabo redukuje pojavu HCC kod bolesnika sa cirozom bez obzira na postizanje SVR, pa je ne treba primenjivati [3].

Današnji stav je da se standardni terapijski

protokol lečenja HHC sa G1 obavezno primeni kod bolesnika sa signifikantnom fibrozom jetre, a da je odabir bolesnika bez fibroze ili sa minimalnom fibrozom za lečenje individualan i zasnovan na kompletnom uvidu kliničara u tok bolesti. Za veliki broj bolesnika može se predložiti redovna kontrola i primena anti-virusne terapije u slučaju progresije bolesti. Kod bolesnika sa G2 i G3 HCV postojećom, standardnom terapijom, nezavisno od stepena fibroze, se postiže visok procenat SVR. U budućnosti se očekuje: porast efikasnosti terapije, posebno kod bolesnika sa G1 HCV, sa kombinacijom nekoliko lekova, verovatno IFN- α kao osnovnog leka i RBV sa lekovima DAA, smanjenje rezistencije virusa i neželjenih efekata lekova, kao i kraće trajanje terapije. Neophodno je individualno prilagođavanje terapije prema genotipu HCV, nivou bazalne viremije, prisustvu bridging fibroze/ciroze jetre i RVR. Uspeh terapije se može poboljšati ranim otkrivanjem i lečenjem HCV infekcije, dobrom pripremom bolesnika za započinjanje terapije (apstinencija od alkohola i psihoaktivnih supstanci, <25 BMI), lečenjem steatoze jetre koja nije virusnog porekla i pravilnim lečenjem neželjenih dejstava terapije. Za poboljšanje SVR kod bolesnika sa G1 očekuje se odobravanje primene trostruke terapije za HHC (PEG IFN- α +RBV+ inhibitori HCV proteaze: telaprevir, boceprevir).

Zaključak

Antivirusna terapija (PEG IFN- α +RBV) je savremena standardna terapija hroničnog hepatitisa C. Kod 69,2% naših bolesnika terapija je bila efikasna, tj. postignut je stabilan virusološki odgovor. Zastupljenost pojedinih faktora, koji su mogli da utiču na ishod terapije bila je: muški pol (59,3%), starije životno doba (58,2%), genotip 1 HCV (67%), visok stepen viremije (63%), bridging fibroza/ciroza (31%) i postignut rani virusološki odgovor kod bolesnika sa G1 (63%) HCV.

Najznačajniji pojedinačni faktori za predviđanje uspeha terapije bili su: životno doba bolesnika, genotip HCV, stepen bazalne viremije, postizanje ranog virusološkog odgovora kod G1 i prisustvo teške fibroze ili ciroze (F 3/4) na biopsiji jetre. Terapija je bila značajno efikasnija kod bolesnika mlađih od 40 godina, sa genotipom non-1, nižim stepenom bazalne viremije (>800.000 IU/mL), postignutim ranim virusološkim odgovorom kod G1 i bez teške fibroze/ciroze jetre. Proizlazi da je kombinacija PEG INF- α plus RBV ključna terapija hroničnog hepatitisa C, a u bliskoj budućnosti se očekuje da se ovoj standardnoj terapiji doda i neki od inhibitora proteaze HCV. Trostruka terapija PEG INF- α /RBV+inhibitor proteaze ili polimeraze HCV će poboljšati efikasnost lečenja kod bolesnika sa G1 HHC koji je težak za lečenje.

Literatura

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C (WHO). *Liver Int* 2009; 29: 74–81.
2. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009;29:89–99.
3. Craxi A. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
4. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002 NIH Consensus State Sci Statements 2002;19:1–46.
5. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
6. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Castelnau C, Cilani A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon a therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875–81.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–71.
8. Selzner N, McGilvray I. How can we predict treatment response? In: Arroyo V, Sanchez-Fueyo A, Fernandez-Gomez J, Fornis X, Gines P, Rodes J, editors. *Advances in the Therapy of Liver Diseases*. Barcelona-Madrid-Buenos Aires-Mexico DF: Ars Medica; 2007, p. 271–80.
9. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *Hepatology* 2005;43:453–71.
10. Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari M, et al. Rapid virological response at week 4 is the best predictor of treatment outcome in patients

- with chronic hepatitis C. *Hepatology*, AASLD 2007, abstract 303.
11. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman M, et al. Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2008;48:55.
 12. Božić M, Milotka F, Nožić D, i sar. Terapija hroničnog hepatitisa C: Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) + Ribavirin (Copegus®) - rani virusološki odgovor. *Acta Infect Yug* 2003;8:41-8.
 13. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int* 2009;29:15-18.
 14. Božić M. Treatment of Chronic Hepatitis C: The Efficacy and Predictors of Response to Therapy. 14th International Congress of Infectious Diseases, Miami, Florida, USA, March 9-12, 2010, Abstract 0590.
 15. Ferenci P, Shiffman ML, Puoti M, et al. Baseline characteristics and on-treatment predictors of responses from real-world patient cohorts: interim results of the multinational Prophesy cohorts. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 14-18, 2010, Vienna.
 16. Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:57-67.
 17. Zeuzem S, Hezode C, Ferenci P, et al. Telaprevir in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the PROVE2 study. *Hepatology*, AASLD 2008, A243.
 18. Dusheiko GM, Hedzde C, Pol S, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a with or without ribavirin: further interim analysis results of the prove 2 study. *J Hepatol* 2008;48:26.
 19. Charlton M. Recurrence of hepatitis C infection: where are we now? *Liver Transpl* 2005;11:57-62.
 20. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
 21. Berg T, Weich V, Teuber G, et al. Individualized treatment strategy with peginterferon alfa-2b (PEG IFN α -2b) plus ribavirin according to early viral kinetics in hepatitis C virus (HCV) type 1 infected patients. *J Hepatol* 2006;44:208-18.
 22. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60.
 23. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
 24. Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the „acording“ regimen? *J Hepatol* 2007;47:580-7.
 25. Ferenci P, Laferl H, Scherzer HM, et al. Peginterferon alfa-2a /ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503-12.
 26. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
 27. Tarantino G, Craxi A. Optimizing the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a review. *Liver Int* 2009;29:31-38.
 28. Manns M, Zeuzem S, Sood A, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55(3):554-63.
 29. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-7.
 30. Fabri M, Božić M, Delić D, i sar. Lečenje hroničnog hepatitisa C PEG-interferonom Treatment of chronic hepatitis C with Pegylated-interferon. *Med Pregl* 2003;LVI (9-10):427-430.

A modern concept of chronic hepatitis C therapy: the efficacy and predictors of therapy response

Milena Božić^{1,2}, Ksenija Bojović¹, Miljana Đonin-Nenezić¹, Ivana Milošević^{1,3} Sonja Žerjav¹

¹Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

³Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Serbia

Introduction. Hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The current standard in therapy of chronic hepatitis C (CHC) is combination of pegylated interferon alpha 2a or 2b (PEG IFN- α 2a or PEG IFN- α 2b) and ribavirin (RBV). Certain factors are good predictors of treatment outcome and they provide an optimal, individual, therapeutic approach. The aim of the study was to evaluate efficacy of CHC treatment and predictors of treatment response.

Methods. The study involved 314 patients with CHC treated with combination therapy (PEG IFN- α 2a + RBV) in Department XI of Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade in the period from 2002 to 2009. Therapy was completed in 194 patients, and they were monitored for 24 weeks after the end of therapy. The following virological examinations were performed: anti-HCV antibodies (ELISA), serum HCV RNK levels (quantitative PCR) and HCV genotypes (type-specific PCR technique). Predictors of influence on treatment outcome were estimated by multivariable logistic regression analysis.

Results. There were more male patients (59.3%), older than 40 years of age (58.2%), with high basal HCV RNA level (63%), with G1 HCV genotype (67%) in treated group of patients with CHC. Bridging fibrosis and cirrhosis (F3, F4) were found in 54 (27.84%) patients. Stable virologic response (SVR) was achieved in 69.2%, relapse was found in 11.9%, while 19.8% of patients had no response to therapy. Predictors for achievement of SVR were: non-1 HCV genotype (OR 5.90; 95% CI: 1.9-18.0), EVR (OR 0.92; 95% CI: 2.73-35.97), and patients younger than 40 years of age (OR 3.66; 95% CI: 1.48-9.0). As opposed to these findings, treatment failure in form of relapse was influenced by high basal viral load (OR 0.37; 95% CI: 0.12-0.97), patients older than 40 years of age (OR 4.8; 95% CI: 1.35-17.84) and presence of cirrhosis (OR 2.1; 95% CI: 1.0-4.7). Predictors of therapeutic failure in patients who did not respond to treatment were: G1 HCV (OR 3.9; 95% CI: 1.5-10.3), high basal viral load (OR 3.45, 95% CI: 1.29-9.19) and interrupted continuity of treatment (OR 4.49; 95% CI: 1.72-11.76).

Conclusion. The current standard antiviral therapy was efficient in 127/194 (69.2%) of our patients. The most important predictors of SVR were: HCV genotype, achievement of EVR for G1 HCV, patient's age, basal viral load, presence of cirrhosis and discontinuity of treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, efficacy of antiviral therapy, predictors of virological response.