

# Комбинована антивирусно-имуномодулаторна терапија: примена пегилованог интерферона алфа-2а и рибавирин код болесника с хроничним хепатитисом Ц

Драган Делић<sup>1,2</sup>, Никола Митровић<sup>2</sup>, Наташа Поповић<sup>2</sup>, Александар Урошевић<sup>2</sup>, Ивана Пешић<sup>2</sup>, Јасмина Симоновић<sup>1,2</sup>, Олга Дуловић<sup>1,2</sup>, Неда Швиртлих<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Хронична инфекција вирусом хепатитиса Ц (*HCV*) може довести до цирозе јетре, крварења из дигестивног тракта, хепатоцелуларне инсуфицијенције и хепатоцелуларног карцинома. Ради ускорења вируса и спречавања могућих компликација, примењује се стандардна терапија, коју чине пегилувани интерферон алфа-2а/б (*PEG-IFN-a2a/b*) и рибавирин.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се сагледа ефикасност комбиноване терапије (*PEG-IFN-a2a* и рибавирин) код болесника с хроничном *HCV* инфекцијом и одреде предиктивни фактори успешности лечења.

**Методе рада** Истраживањем је обухваћено 387 болесника оба пола с дијагнозом хроничне *HCV* инфекције који су имали између 18 и 65 година. Болесници су лечени применом *PEG-IFN-a2a* и рибавирин у стандардним дозама током 24 недеље или 48 недеља, у зависности од генотипа вируса.

**Резултати** Негативан *HCV* РНК (*PCR* методом) на крају терапије забележен је код 79,7% лечених болесника. Шест месеци по завршетку терапије *HCV* РНК негативност, односно стабилан вирусолошки одговор (СВО) остварило је 70,5% болесника. Ефекат комбиноване терапије био је много бољи код особа млађих од 40 година (СВО: 84,3% према 59,1%;  $p < 0,0005$ ), код болесника који нису имали цирозу јетре (75,6% према 58,3%;  $p = 0,003$ ), који нису били инфицирани генотипом 1 вируса хепатитиса Ц (86,6% према 61,8%;  $p < 0,0005$ ) и који су примали пуне дозе *PEG-IFN-a2a* (78,3% према 63,3%;  $p = 0,002$ ).

**Закључак** Комбинована терапија *PEG-IFN-a2a* и рибавирином доводи до СВО код 70,5% болесника. Успешност лечења зависи од многих фактора, како домаћина, тако и вируса.

**Кључне речи:** вирус хепатитиса Ц; хронични хепатитис Ц; пегилувани интерферон алфа-2а; рибавирин

## УВОД

Хронични хепатитис Ц (ХХЦ) је водећи узрок хроничне болести јетре код људи широм света и повезан је с повишеним ризиком за развој цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома [1]. Наиме, код око 20% особа оболелих од ХХЦ развије се цироза јетре у наредних 30 година, док се годишње код 1-4% болесника с цирозом јетре развије хепатоцелуларни карцином [2]. Постоји неколико фактора ризика који доводе до убрзања развоја фиброзе јетре, односно настанка цирозе: трајање инфекције, старост болесника, мушки пол, злоупотреба алкохола, инфекција с *HIV*, низак ниво *CD4* лимфоцита и метаболичке болести, као што су гојазност и дијабетес [3].

Природан ток хроничне инфекције вирусом хепатитиса Ц (*HCV*) налаже неопходност ускорења вируса, што спречава развој цирозе јетре и њених компликација. Интерферон алфа (*IFN-α*), у почетку као монотерапија, а касније у комбинацији с

рибавирином, био је стандардна терапија у лечењу болесника са ХХЦ крајем деведесетих година двадесетог века. Међутим, терапијски ефекат је био релативно ограничен због неколико особина молекула конвенционалног *IFN-α*: мала стабилност, велики волумен дистрибуције у телу, кратко време полуживота (4–16 сати) и велика флукуација у серумској концентрацији. Због тога се техника пегилације користи последњих година, да би се превазишла ова ограничења, чиме се побољшавају испорука лека и његово дејство. Додавањем конвенционалном *IFN-α* нетоксичног полимера полиетилен-гликола (*PEG*) високе молекуларне тежине побољшао се фармакокинетички и фармакодинамички профил *IFN*: дошло је до стабилне апсорпције после поткожне примене лека, до смањења његове ензимске деградације и реналног клиренса, до смањења имуногености итд. С таквим променама у фармакокинезици, концентрација *IFN-α* је постала стабилнија и дуготрајнија, с мањим бројем инјекција током лечења. Такође, по-

## Correspondence to:

Dragan DELIĆ  
Klinika za infektivne i tropske  
bolesti  
Klinički centar Srbije  
Bulevar Oslobođenja 16  
11000 Beograd  
Srbija  
delic\_co@neobee.net

што жељена антивирусна и антипролиферативна активност пегилованог интерферона алфа (*PEG-IFN- $\alpha$* ) значајно зависи од његове концентрације, повећање терапијске ефикасности лека било је очигледно [4]. Резултати студија које су обухватиле велики број испитаника у различитим популацијама документовали су повишену ефикасност *PEG-IFN- $\alpha$ 2a* (40 kDa), примењеног било као монотерапија или у комбинацији с рибавирином у лечењу болесника са ХХЦ [5].

## ЦИЉ РАДА

Циљ нашег рада био је да се сагледа ефикасност комбиноване терапије (*PEG-IFN- $\alpha$ 2a* и рибавирин) код болесника с хроничном *HCV* инфекцијом и одреде предиктивни фактори успешности лечења.

## МЕТОДЕ РАДА

### Испитаници

Дескриптивно-аналитичком студијом проспективног типа обухваћени су болесници са ХХЦ који су лечени комбинованом антивирусно-имуномодулаторном терапијом на Клиници за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду од 2004. до 2011. године.

У студију је укључено укупно 387 болесника оба пола који су имали између 18 и 65 година. Код свих болесника је искључено постојање коинфекције вирусом хепатитиса Б и *HIV* (били су негативни на *HBsAg* и анти-*HIV* антитела), искључено је постојање аутоимунских болести јетре и штитасте жлезде (имунолошки маркери – *ANA*, *AMA*, *AGMA*, *ANCA*, анти-*LKM1* антитела, анти-*Tg* и анти-*TPO* антитела – били су негативни). Болесници нису имали декомпензовану болест јетре, нити неконтролисано психијатријско обољење, а апстинирали су од употребе алкохолних пића и наркотика најмање годину дана од започињања лечења (што је потврдио ординирајући психијатар). Код свих болесника вредност хемоглобина била је већа од 10 g/dl, број леукоцита био је већи од 3000/mm<sup>3</sup>, број тромбоцита већи од 70000/mm<sup>3</sup>, а ниво билирубина у серуму, албумина и хормона штитасте жлезде нормалан.

Болесници су лечени комбинованом антивирусном терапијом (*PEG-IFN- $\alpha$ 2a* и рибавирином) у стандардним дозама током 48 месеци (за болеснике са генотипом 1 и 4) или 24 месеца (за болеснике са генотипом 2 и 3). Испитаници с коинфекцијом више од једним генотипом *HCV* лечени су 48 недеља с обзиром на то да су сви имали инфекцију и генотипом 1, што је било одлучујуће за одлуку о дужини терапије. Примарни циљ лечења био је постизање стабилног вирусолошког одговора (СВО), односно негативан *HCV* РНК *PCR* у серуму шест месеци од завршетка терапије. Вирусолошки одговор на крају терапије (*ETR*) подразумевао је негативан *HCV* РНК *PCR* налаз у серуму одмах након

завршетка терапије. С друге стране, испитаници код којих је откривен *HCV* РНК у серуму, било на крају лечења или шест месеци по завршетку примене терапије, означени су као болесници без СВО.

Пре започињања лечења сваком болеснику су одређени генотип *HCV* и виремија, изражена кроз број интернационалних јединица у милилитру крви (*IU/ml*). Код 360 болесника урађена је слепа аспирациона биопсија јетре, а патолог је установио степен фиброзе и степен некроинфламације према скали *Metavir*. Код 27 болесника постојала је нека контраиндикација за интервенцију (хемофилија, васкуларни тумори јетре и др.), те код њих биопсија јетре није рађена. Поред ових података, забележена су и остала обележја која су накнадно анализирана као предиктивни фактори СВО: старост болесника, пол, инокулациони фактори ризика, активност *ALT*, доза примењеног *PEG-IFN* и рибавирин.

Категорије обележја посматрања које су анализирале као прогностички фактори СВО били су: генотип *HCV*; виремија (означена као ниска уколико је била мања од 600000 *IU/ml*, или висока ако је била већа од 600000 *IU/ml*); степен фиброзе с категоријама од *F0* до *F4* (при чему *F0* подразумева да фиброзе нема, а *F4* постојање цирозе) и активност од *A0* до *A3* (при чему *A0* означава да активности нема, а *A3* тешку активности); старост болесника (млађи и старији од 40 година); пол (мушки и женски); инокулациони фактори ризика (интравенска примена наркотика, примање трансфузија крви или крвних деривата, рад са крвљу – здравствени радници, и категорија инокулација која обухвата мање доминантне путеве преношења *HCV*, као што су акупунктура, пирсинг, тетовирање, ступање у ризичне полне односе); вредности *ALT* пре започињања терапије (нормалан ниво је до 41 *U/l*, категорија двоструко повишене вредности је 42–82 *U/l*, а у трећу категорију сврстани су болесници с вредностима *ALT* већим од 83 *U/l*); доза *PEG-IFN- $\alpha$ 2a* коју су болесници добијали (пуна доза од 180  $\mu$ g или мања доза од 135 или 90  $\mu$ g); дневне и кумулативне дозе рибавирин које су болесници добијали (мање или више од 60%, односно 80% од предвиђене дозе). Категорије анализираних предиктивних фактора и њихова расподела приказане су у табели 1. Смањење дозе лекова било је дозвољено уколико је вредност хемоглобина била мања од 10 g/dl, вредност полиморфонуклеара мања од 750 *mm*<sup>3</sup> и вредност тромбоцита мања од 50000 *mm*<sup>3</sup>.

За одређивање нивоа *HCV* РНК у серуму коришћен је *PCR* тест (*Cobas Amplicor HCV Monitor*; *Roche Diagnostics*; с најнижим нивоом утврђивања виремије од 600 *UI/ml*). Генотипизација *HCV* вршена је коришћењем *LINEAR ARRAY HCV Genotyping Test (Roche Diagnostics)*, теста који препознаје генотипове 1-6 *HCV*.

### Статистичка обрада података

Статистичка обрада података урађена је помоћу статистичког пакета *SPSS for Windows*, верзија 11.0. Испитивање разлике између две групе података вршено

**Табела 1.** Одлике болесника с хроничним хепатитисом Ц пре започињања лечења**Table 1.** Characteristics of patients with chronic hepatitis C infection before starting the treatment

Прогностички фактори/категорије Prognostic factors/categories		Број болесника Number of patients	%
Пол Gender	Мушки Male	226	58.4
	Женски Female	161	41.6
Старост (године) Age (years)	>40	178	46.1
	≤40	208	53.9
Фактор ризика Risk factor	Интравенска примена наркотика Intravenous drug users	78	20.2
	Трансфузије Transfusion	104	26.9
	Инокулација Inoculation	36	9.3
	Здравствени радници Healthcare workers	10	2.6
	Више фактора ризика Multiple risk factors	4	1.0
	Непознато Unknown	155	40.1
Генотип HCV HCV genotype	1	234	61.1
	2	18	4.7
	3	98	25.6
	4	18	4.7
	Више генотипова More than one genotype	14	3.9
Виремија Viral load	≤600000 U/ml	185	50.3
	>600000 U/ml	183	49.7
ALT	Нормалан Normal	57	14.8
	Повишен до два пута Elevated to 2 times	142	36.8
	Повишен више од два пута Elevated >2 times	187	48.4
Степен фиброзе Fibrosis score	F0	37	9.6
	F1	155	40.1
	F2	65	16.8
	F3	34	8.8
	F4	69	17.8
Степен активности Activity score	A0	1	0.3
	A1	238	61.5
	A2	109	28.2
	A3	12	3.1

HCV – вирус хепатитиса Ц; ALT – аланин-аминотрасфераза  
HCV – hepatitis C virus; ALT– alanine aminotrasferase

је  $\chi^2$ -тестом и Фишовим тестом тачне вероватноће (када је емпиријска ситуација то налагала), а за више од две групе података коришћена је анализа варијансе са *post hoc LSD (least significant difference)* тестом. За испитивање повезаности коришћени су Спирманов коефицијент корелације ранга и величина заједничке варијансе. За анализу предиктивних фактора, њихов

појединачан и удружен допринос у постизању СВО, примењени су униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија. Почетни степен статистичке значајности је утврђен на нивоу  $p < 0,05$ , а степен високе статистичке значајности на нивоу  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Студија је укључила 387 болесника са ХХЦ просечне старости од  $41,8 \pm 12,1$  године. Међу испитаницима било је више мушкараца него жена (однос полова био је 1:1,41 у корист мушког пола). Од инокулационих фактора ризика најчешћи су били примена трансфузија крви и крвних деривата (26,9%) и интравенска примена наркотика (20,2%). Ипак, највећи број болесника (40%) негирао је било који од познатих начина преношења HCV.

Пре започињања лечења код већине болесника утврђен је повишен ниво ALT (просечне вредности  $109,1 \pm 72,9$  U/l), док је код свега 15% болесника ниво овог параметра био нормалан.

У групи испитаника најчешћи је био генотип 1 HCV, с учешалошћу од око 60% међу свим генотиповима. Следећи по учешалоности био је генотип 3 (25,6%), док су генотипови 2 и 4 били знатно ређи (по 4,7%). Код 12 болесника (3,1%) утврђена је коинфекција са два генотипа HCV, а код два болесника (0,5%) коинфекција са три генотипа.

Код 360 испитаника (93%) рађена је слепа аспирациона биопсија јетре и одређивани су степен фиброзе и активност некроинфламаторног процеса према скали Metavir. Код највећег броја болесника уочени су знаци слабе фиброзе – стадијум F1 (40,1%) и благе активности – стадијум A1 (61,5%). Код 10% болесника хистопатолошки налаз јетре је био нормалан, без фиброзе (стадијум F0), док су код 19,2% болесника запажени знаци цирозе јетре (стадијум F4). Анализирајући повезаност степена фиброзе и активности забележене при патохистолошком прегледу, утврђено је да постоји умерено јака корелација између степена фиброзе и активности запаљењског процеса (Спирманов коефицијент корелације  $r$  био је 0,408;  $p < 0,0005$ ). Величина заједничке варијансе између те две променљиве била је 17%.

## Успех терапије

Од укупног броја испитаника лечених комбинованом антивирусном терапијом, 166 болесника (43,9%) примило је пуну дозу PEG-IFN (180  $\mu$ g недељно), док је 212 болесника (56,1%) добило мању дозу (135 или 90  $\mu$ g, у зависности од разлога снижавања дозе). Запажено је да су болесници који су добијали пуну дозу постигали статистички значајно бољи СВО ( $p = 0,002$ ). Статистички значајне разлике у постизању СВО између испитаника који су добијали PEG-IFN у дози од 135  $\mu$ g и 90  $\mu$ g није било ( $p = 0,313$ ). Негативан HCR РНК PCR

на крају терапије (ETR) забележен је код 79,7% болесника. Шест месеци по завршетку лечења негативан HCV РНК PCR (СВО) постигнут је код 273 болесника (70,5%). У групи испитаника инфицираних генотипом 1 HCV СВО је постигнут код 60,7% болесника, а међу испитаницима са генотипом 2 и 3 СВО је постигнут у знатно већем проценту (генотип 2 – 83,3%, генотип 3 – 87,8%). Анализом је утврђено да постоји статистички значајна разлика у постизању СВО између генотипова 1 и 2 ( $p=0,038$ ) и високо статистички значајна разлика између генотипова 1 и 3 ( $p<0,0005$ ). Статистички значајне разлике између генотипова 2 и 3 није било ( $p=0,69$ ).

Статистички значајно бољи СВО постизали су и болесници млађи од 41 године, болесници који су интравенски користили наркотице (фактор ризика за HCV инфекцију), уколико нису имали цирозу јетре (утврђену патохистолошким прегледом узорка ткива јетре или клинички) и ако је преписана пуна доза PEG-IFN. Није доказана статистички значајна разлика између просечних дневних доза рибавирина код група болесника са постигнутим СВО или без њега ( $p>0,05$ ). Униваријантном анализом није утврђена статистички значајна повезаност кумулативних доза рибавирина и постизања СВО ( $p=0,430$ ). Већи проценат СВО је забележен и код испитаника женског пола, испитаника с вирусним нивоом од  $600000\text{ UI/ml}$ , болесника код којих су вредности аминотрансфераза у серуму биле нормалне и уколико је забележена слаба некроинфламаторна активност или ако активност није ни постојала. Ипак, статистичка значајност разлике за ова обележја посматрања није постигнута (Табела 2).

### Прогностички фактори стабилног вирусолошког одговора

Ради препознавања и одређивања значаја прогностичких фактора СВО, подаци су анализирани униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом. Униваријантна логистичка регресија је примењена на прогностичке факторе за које се већ показало да су статистички повезани са СВО (Табела 2). То су: старост болесника, генотип HCV, степен фиброзе и доза PEG-IFN. На тај начин су установљени следећи позитивни предиктори СВО: старост до 40 година, коришћење наркотица, инфекција генотипом 3 HCV и примена пуне дозе PEG-IFN (Табела 3). Негативни предиктивни фактори за СВО били су цироза јетре и инфекција генотипом 1 HCV (Табела 3).

Појединачни независни прогностички фактори који су били статистички значајно повезани са СВО ( $p<0,05$ ) анализирани су мултиплом логистичком регресијом. Фактори за које је утврђено да су значајно повезани са СВО су старост болесника и HCV генотип (Табела 3). Најзначајнији позитивни прогностички фактор за СВО је инфекција генотипом 3 HCV, а најзначајнији негативни предиктор СВО је инфекција генотипом 1 HCV (Табела 3).

**Табела 2.** Категорије обележја посматрања повезане са стабилним вирусолошким одговором (СВО) и њихова статистичка значајност

**Table 2.** Categories of variables related with sustained virological response (SVR) and their statistical significance

Прогностички фактори/ категорије Prognostic factors/categories		СВО SVR	Без-СВО Non-SVR	<i>p</i>
Пол Gender	Мушки Male	161 (71.2%)	65 (28.8%)	0.722
	Женски Female	112 (69.6%)	49 (30.4%)	
Старост (године) Age (years)	>40	150 (84.3%)	28 (15.7%)	<0.0005*
	≤40	123 (59.1%)	85 (40.9%)	
Виремија Viral load	≤600000 UI/ml	138 (74.6%)	47 (25.4%)	0.059
	>600000 UI/ml	120 (65.6%)	63 (34.4%)	
Фактор ризика Risk factors	Интравенска примена наркотика Intravenous drug users	69 (88.5%)	9 (11.5%)	<0.0005*
	Трансфузије Transfusion	76 (67.3%)	37 (32.7%)	0.362
	Инокулација Inoculation	25 (61%)	16 (39%)	0.155
	Здравствени радници Healthcare workers	6 (60%)	4 (40%)	0.489
	Непознато Unknown	104 (65.5%)	50 (32.5%)	0.291
Генотип HCV HCV genotype	1	142 (60.7%)	92 (39.3%)	<0.0005*
	3	86 (87.8%)	12 (12.2%)	
ALT	Нормалан Normal	42 (73.7%)	15 (26.3%)	0.263
	Повишен до два пута Elevated to 2 times	93 (65.5%)	49 (34.5%)	
	Повишен више од два пута Elevated >2 times	137 (73.3%)	50 (26.7%)	
Степен фиброзе Fibrosis score	Цироза (F4 или клинички) Cirrhosis (F4 or clinically)	42 (58.3%)	30 (41.7%)	0.003*
	Остало (F0, F1, F2 и F3) Other findings (F0, F1, F2 and F3)	220 (75.6%)	71 (24.4%)	
Степен активности Activity score	Умерена и тешка (A2 и A3) Moderate and severe (A2 and A3)	85 (70.2%)	36 (29.8%)	0.552
	Без активности и лака (A0 и A1) No activity and mild (A2 and A3)	175 (73.2%)	64 (26.8%)	
Доза PEG-IFN PEG-IFN dose	180 μg	130 (78.3%)	36 (21.7%)	0.002*
	130 или (or) 95 μg	133 (63.3%)	77 (36.7%)	

\*  $p<0,05$

PEG-IFN – пегилвани интерферон  
PEG-IFN – pegylated interferon

**Табела 3.** Униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа фактора повезаних са стабилним вирусолошким одговором  
**Table 3.** Univariable and multivariable logistic regression analyses of characteristics to predict sustained virological response

Прогностички фактори Prognostic factors	Униваријантна анализа Univariable analysis		Мултиваријантна анализа Multivariable analysis	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Старост ( $\leq 40$ наспрот $> 40$ ) Age ( $\leq 40$ vs. $> 40$ )	0.270 (0.166–0.441)	$< 0.0005^*$	0.467 (0.252–0.864)	0.015*
Фактор ризика (IVDU наспрот остали) Risk factors (IVDU vs. others)	3.946 (1.895–8.217)	$< 0.0005^*$	2.142 (0.897–5.116)	0.086
Степен фиброзе (цироза наспрот остало) Fibrosis stage (cirrhosis vs. others)	0.452 (0.263–0.775)	0.004*	0.719 (0.381–1.359)	0.310
Генотип HCV (1 наспрот 3) HCV genotype (1 vs. 3)	0.215 (0.111–0.416)	$< 0.0005^*$	0.283 (0.153–0.523)	$< 0.0005^*$
Генотип HCV (3 наспрот 1) HCV genotype (3 vs. 1)	4.634 (2.403–8.970)	$< 0.0005^*$	2.983 (1.504–5.917)	0.002*
Доза PEG-IFN (пуна наспрот мања) PEG-IFN dose (full vs. lower)	2.019 (1.315–3.324)	0.002*	1.385 (0.794–2.413)	0.251

\*  $p < 0.05$

OR – унакрсни однос; CI – интервал поверења; IVDU – интравенска примена наркотика  
 OD – odds ratio; CI – confidence interval; IVDU – intravenous drug users

## ДИСКУСИЈА

Рано откривање хроничне HCV инфекције, постављање тачне дијагнозе и правовремено и одговарајуће лечење дају реалну наду за излечење особа оболелих од ХХЦ. Циљеви савремене терапије (антивирусно-имуномодулаторне) су многоструки: искорењивање HCV, превенција развоја цирозе и хепатоцелуларног карцинома, смањење и повлачење екстрахепатичких манифестација, побољшање квалитета живота болесника и превенција преноса инфекције на неинфициране особе. Студије, које су углавном биле ретроспективне, доказале су значајно смањење стопе морбидитета и морталитета болесника који су лечени интерфероном и посебно снижену инциденцију развоја хепатоцелуларног карцинома [6, 7]. Терапија се прилагођава сваком болеснику понаособ (индивидуализација или упоједињавање терапије), у зависности од стадијума болести, старосног доба, постојања преезистентних болести хроничног тока, мотивисаности болесника итд. Конзумација алкохола и употреба психоактивних супстанци мора се прекинути, а метаболичке болести (дијабетес, гојазност, стеатоза јетре) морају се регулисати.

Садашњи терапијски протокол у лечењу хроничне HCV инфекције састоји се од примене комбинације PEG-IFN- $\alpha 2a/b$  и рибавирина. Овом комбинацијом се може постићи СВО код 66% болесника, што је повезано са значајним побољшањем хистолошког налаза јетре и прогнозе болести [8]. У суштини, ефикасност терапије, између осталог, зависи од генотипа HCV којим је болесник инфициран: текући алгоритам лечења доводи до постизања СВО код више од 80% болесника инфицираних генотипом 2 или 3 HCV, док је тај

процент код болесника са генотипом 1 много нижи, око 50% [9, 10]. Резултати наше студије потврдили су ефикасност комбиноване терапије у постизању СВО. Негативан HCV РНК на крају лечења забележен је код 79,7% испитаника. Шест месеци након завршетка терапије (период клиничког праћења) HCV РНК негативност задржало је 70,5% болесника, што значи да је релапс болести утврђен код око 9% лечених особа.

Болесника с вирусолошким релапсом било је и у другим студијама, највише до 19% [9]. Могући приступ смањењу инциденције релапса је интензивирање лечења. Болесници лечени са 270  $\mu\text{g}$  PEG-IFN- $\alpha 2a$  недељно и 1600  $\text{mg}$  рибавирина дневно имали су бољи СВО и нижу инциденцију релапса у поређењу са болесницима који су примали уобичајену дозу ових лекова [11]. Међутим, употреба већих доза била је повезана с повећаном стопом нежељених хематолошких ефеката. Могуће је да постоје подгрупе болесника инфицираних генотипом 2 или 3 који би могли имати користи и од продужене терапије, да би се смањиле стопе релапса. Резултати студије Хаџијаниса (Hadziyannis) и сарадника [10] показују да код болесника инфицираних генотипом 2 или 3, а који имају узнапредовалу фиброзу или цирозу јетре, као и код оних с високом базалном виремијом, 48-недељни третман омогућава нижу стопу релапса у поређењу с лечењем које траје 24 недеље.

У нашем истраживању СВО је постигнут код 60,7% болесника инфицираних генотипом 1, 83,3% инфицираних генотипом 2 и 87,8% испитаника са генотипом 3 HCV. Овако добре резултате објашњавамо селективним приступом у одабиру болесника за лечење: млађе особе, релативно кратко трајање хроничне HCV

инфекције, претходно нелечени болесници, кооперативност и мотивисаност болесника (добра комплијанса). Укључивању у лечење увек су претходили озбиљни разговори с болесницима, током којих су отворено саопштени сви релевантни подаци о предложеној терапији. Едукација болесника и чланова њихове породице о могућим нежељеним дејствима лечења била је саставни део читавог процеса. Честе контроле болесника, да би се проценило њихово неуропсихијатријско стање и социјално функционисање, као и клинички ефекти терапије, такође су били важан аспект лечења. Адхерентност током почетног периода лечења је посебно важна, с обзиром на то да је рана супресија вируса позитиван предиктор СВО. Због тога адхерентност у раним стадијумима лечења може бити од пресудног значаја у односу на укупну адхерентност [12].

Прилагођавање дозе *PEG-IFN- $\alpha$ 2a* и рибавирина показало се неопходним у свакодневной клиничкој пракси, поготово у случају поремећаја лабораторијских, пре свега, хематолошких параметара. Пуну дозу интерферона (180  $\mu$ g недељно) примило је 43,9% болесника, а редуковане дозе (90 или 135  $\mu$ g недељно) 56,1% болесника. Утврђено је да су испитаници који су добијали пуну дозу постизали статистички значајно бољи СВО него болесници који су примали редуковане дозе лека (78,3% према 63,3%;  $p=0,002$ ). Доказали смо да смањење дозе рибавирина због анемије није лоше утицало на постизање СВО када је кумулативно излагање рибавирину било изнад 60%. До истих резултата дошли су и други аутори [13]. Међутим, СВО је био смањен код болесника који су примили мање од 60% кумулативне дозе рибавирина (али статистичка значајност није достигнута). Предлаже се постепено смањење дозе рибавирина за 200 mg, а не *ad hoc* смањење дневне дозе на 600 mg [13].

Од многих фактора који могу утицати на СВО разматран је и базални ниво виремије. Дефинисање и диференцијација између ниске и високе виремије (тзв. *viral load*), када су стандардизовани *HCV* тестови конверзија копија/ml у IU/ml према стандардима Светске здравствене организације, довело је до препоруке да почетни праг за високу виремију буде 800000 IU/ml [14]. Међу-

тим, скорашњи подаци претпостављају да је базални ниво од 400000 IU/ml најефикаснија гранична вредност (*cut-off*) за високу или нису виремију, која би имала предиктивни значај за постизање СВО [15]. Код испитаника наше студије доказан је виши проценат СВО код болесника са виремијом до 600000 IU/ml (74,6% према 65,6%), али није постигнута статистичка значајност.

Наши резултати јасно показују да је ефекат комбиноване терапије много бољи код особа млађих од 40 година (СВО: 84,3% према 59,1%;  $p<0,0005$ ) и код болесника који нису имали цирозу јетре (СВО: 75,6% према 58,3%;  $p=0,003$ ). Ово јасно указује на одговорност лекара за благовремено препознавање и лечење хроничне *HCV* инфекције.

Једно од најузбудљивијих открића у последње време јесте откривање генетичког маркера домаћина који указује на то да ли ће болесник на лечење интерфероном одговорити као тзв. респондер или нонреспондер. Полиморфизам у близини гена *IL28B*, који кодира *IFN- $\lambda$ 3*, показао је јаку повезаност с одговором на комбиновану терапију (*PEG-IFN* и рибавирин). Код болесника са генотипом *CC* забележен је од два до три пута бољи СВО него са генотипом *TT*. Тако и разлика у фреквенцији *S*-алела између Американаца европског и афричког порекла може објаснити за скоро 50% слабији СВО код ових других. Доказано је да је генотип *CC* бољи предикторни фактор одговора на терапију интерфероном него нпр. базални ниво виремије или степен фиброзе [16]. Ово откриће је и предмет наших истраживања.

## ЗАКЉУЧАК

Комбинована терапија *PEG-IFN- $\alpha$ 2a* и рибавирином доводи до СВО код 70,5% лечених болесника. Успешност лечења зависи од многих фактора, како домаћина, тако и вируса: старости болесника, начина преношења *HCV* инфекције, степена фиброзе јетре, оптимизације лечења, генотипа *HCV* итд. Као обавезе намећу се благовремено дијагностиковање поремећаја и лечење болесника, јер се тако повећава могућност искорењивања *HCV* инфекције.

## ЛИТЕРАТУРА

- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003; 362(9401):2095-100.
- Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 1997; 25(3):754-8.
- Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001; 34(5):730-9.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon- $\alpha$ 2a (40 kDa) for chronic Hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(4): 541-51.
- Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Vir Hepat*. 2009; 16(2):75-90.
- Camma C, Giunta M, Anderson P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001; 34(4):593-602.
- Aronsohn A, Reau N. Long-term outcomes after treatment with interferon and ribavirin in HCV patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43(7):661-71.
- Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon- $\alpha$ -2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010; 139(5):1593-601.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13):957-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140(5):346-55.
- Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, Seeff L. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2011; 54(4):1433-44.

12. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005; 43(3):425-33.
13. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(1):124-9.
14. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology.* 2000; 32(3):654-9.
15. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55:245-64.
16. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461(7262):399-401.

## Antiviral/Immunomodulatory Combination Therapy: Pegylated Interferon Alpha 2a and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

Dragan Delić<sup>1,2</sup>, Nikola Mitrović<sup>2</sup>, Nataša Popović<sup>2</sup>, Aleksandar Urošević<sup>2</sup>, Ivana Pešić<sup>2</sup>, Jasmina Simonović<sup>1,2</sup>, Olga Dulović<sup>1,2</sup>, Neda Švirtlih<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Chronic hepatitis C virus (HCV) infection can progress to liver cirrhosis that causes bleeding from the gastrointestinal tract, liver failure and primary hepatocellular carcinoma. Use of standard therapeutic option consists of recombinant pegylated interferon alpha 2a/b with ribavirin in order to eradicate virus and prevent complications.

**Objective** The aim of investigation was to evaluate efficiency of combination therapy (pegylated interferon alpha 2a/b plus ribavirin) in patients with chronic HCV infection and to estimate predictive factors for successful treatment.

**Methods** A total of 387 patients with confirmed diagnosis of hepatitis C were evaluated (aged 18- 65 years of both genders). Patients were treated with pegylated interferon alpha 2a/b and ribavirin according to a standard regimen lasting 24 or 48 weeks, dependent on virus genotype.

**Results** Negative HCV RNA (PCR assay) was recorded in 79.7% of patients at the end of treatment. Six months after completed therapy, negative HCV RNA, i.e. sustained virologic response (SVR) was assessed in 70.5% of patients. Statistical summary of our results concerning SVR confirmed better efficiency of combination therapy for the following parameters compared to other investigated variables: age  $\leq$ 40 (84.3% vs. 59.1%;  $p < 0.0005$ ), absence of cirrhosis (75.6% vs. 58.3%;  $p = 0.003$ ), lack of genotype 1 (86.6% vs. 61.8%;  $p < 0.0005$ ), and in patients who received full doses of pegylated interferon alpha 2a (78.3% vs. 63.3%;  $p = 0.002$ ).

**Conclusion** Combination therapy of recombinant pegylated interferon alpha 2a with ribavirin leads to SVR in the majority of treated patients (70.5%). Successful treatment depends on a variety of host and virus factors.

**Keywords:** hepatitis C virus; chronic hepatitis C; pegylated interferon alpha-2-a; ribavirin

Примљен • Received: 01/11/2011

Прихваћен • Accepted: 16/01/2012