

# Ефикасност и сигурност примене пегилованог интерферона алфа-2а и рибавирин у лечењу болесника с хроничним хепатитисом Ц у Републици Србији

Милена Божић<sup>1,2</sup>, Ксенија Бојовић<sup>1</sup>, Милотка Фабри<sup>3,4</sup>, Дарко Ножић<sup>5</sup>, Бојан Тркуља<sup>6</sup>, Ивана Милошевић<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Клиника за инфективне болести, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

<sup>4</sup>Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

<sup>5</sup>Клиника за инфективне болести, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

<sup>6</sup>Представништво *Hoffmann-La Roche*, Београд, Србија;

<sup>7</sup>Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Инфекција вирусом хепатитиса Ц (*HCV*) један је од главних узрока хроничних болести јетре људи у целом свету. Стандардна терапија хроничног хепатитиса Ц (ХХЦ) су пегилвани интерферон алфа-2а или 2б (*PEG-IFN α-2a* или *2b*) и рибавирин (*RBV*). Опште је прихваћено да се делотворност терапије мери постизањем стабилног вирусолошког одговора, који подразумева да се *HCV* РНК, применом теста *PCR*, не бележи 24 недеље по завршетку терапије.

**Циљ рада** Циљ испитивања био је да се процене ефикасност и сигурност примене *PEG-IFN α-2a* и *RBV* у лечењу болесника са ХХЦ у Републици Србији.

**Методе рада** У испитивање је укључено 176 болесника са ХХЦ из осам референтних центара Србије. *PEG-IFN α-2a* и *RBV* су примењени према стандардном протоколу. Од вирусолошких испитивања урађена су: антитела на *HCV* (тест *ELISA*), *HCV* РНК (квантитативни *PCR* тест), генотип *HCV* (специфична *PCR* техника), маркери *HBV* и *HIV* инфекције (*ELISA*). Хистолошки степен активности и напредовања болести јетре одређен је према систему *METAVIR*.

**Резултати** Међу испитаницима са ХХЦ било је више болесника: мушког пола (65,9%), старијих од 40 година (60,2%), са инфекцијом која је трајала дуже од пет година (68,2%), са *HCV* РНК већим од 400.000 IU/ml (63%), у групи са генотипом *G1/4* (76,1%) и са фиброзом *F0-2* (60,1%). Стабилан вирусолошки одговор је постигнут код 79,1% испитаника са *G1/4* и 78,1% испитаника са *G2/3*. Фактори који су указивали на слабији успех терапије били су: старост преко 40 година ( $p < 0,05$ ), висока базална виремија ( $p = 0,013$ ) и смањење доза *PEG-IFN α-2a* и *RBV*, с прекидима у континуитету терапије ( $p < 0,001$ ). Нежељени ефекти су запажени код укупно 45,9% болесника (*G1/4* 50,8%; *G2/3* 29,7%).

**Закључак** Терапија ХХЦ применом *PEG-IFN α-2a* и *RBV* била је делотворна код 78,9% болесника. Сигурносни профил терапије је био добар. Могућност да се нежељени ефекти појаве повећава се с продужењем лечења. Нису забележена нежељена дејства опасна по живот.

**Кључне речи:** хронични хепатитис Ц; пегилвани интерферон алфа-2а; рибавирин; стабилан вирусолошки одговор; нежељена дејства

## УВОД

Хронични хепатитис Ц (ХХЦ) је велики проблем у читавом свету. Према проценама Светске здравствене организације, више од 170 милиона људи су хронични носиоци вируса хепатитиса Ц (*HCV*). Током 20-30 година ХХЦ се код 20-30% болесника развије у цирозу јетре [1, 2]. Од компликација цирозе, као што су инсуфицијенција јетре и хепатоцелуларни карцином, сваке године умре око 280.000 болесника широм света [3]. Нажалост, смртност проузрокована последицама хроничне *HCV* инфекције и даље се повећава због неадекватног откривања и лечења болесника са ХХЦ [4]. У наредне две деценије очекује се огромно повећање броја особа оболелих од деком-

пензоване цирозе јетре изазване хроничном *HCV* инфекцијом [2].

Код болесника с клиничким, биохемијским и патохистолошким знацима хроничне болести јетре дијагноза ХХЦ се потврђује истовременим постојањем антитела на *HCV* (анти-*HCV*) и *HCV* РНК у серуму. Квантитативни *PCR* тест за *HCV* РНК је једина поуздана вирусолошка метода за праћење успеха лечења [5, 6].

Последњих година учињен је велики напредак у погледу лечења особа са ХХЦ антивирусном терапијом. Многе студије су доказале ефикасност терапије пегилваним интерфероном алфа-2а или 2б (*PEG-IFN α-2a* или *PEG-IFN α-2b*) и рибавирином (*RBV*) [7-13]. Опште је прихваћено да је постизање стабилног вирусолошког одговора (енгл.

## Correspondence to:

Milena BOŽIĆ  
Veljka Lukića Kurjaka 16/12  
11000 Beograd  
Srbija  
obarska@gmail.com

*sustained virologic response – SVR*) мера ефикасности терапије. *SVR* се дефинише негативним налазом *HCV* РНК (*PCR*) у серуму 24 недеље по престанку терапије. Стандардном терапијом *PEG-IFN* и *RBV* постиже се *SVR* код 50-65% болесника са генотиповима 1 и 4 (*G1*, *G4*) и код 80-90% са генотиповима 2 и 3 (*G2*, *G3*) *HCV* [7-13]. После пет година од престанка терапије код 97-99% болесника код којих је постигнут *SVR* одржава се негативан налаз *HCV* РНК (*PCR*), што се може сматрати излечењем од *HCV* инфекције [14].

Терапија применом *PEG-IFN* и *RBV* веома је делотворна у спречавању напредовања фиброзе и може чак да доведе до повлачења цирозе, што је било незамисливо пре десет година [4]. Постизање *SVR* зависи од многих фактора вируса, домаћина и околине [15].

Значајна појава нежељених ефеката, а у неким случајевима непридржавање преписаног терапијског режима, нарочито током првих 12 недеља лечења, смањење дозе оба лека, нарочито *RBV*, и лоша подношљивост терапије, смањује успех лечења од ХХЦ [16, 17]. Нежељена дејства *PEG-IFN* и *RBV* често захтевају да се дозе лекова смање или да се терапија привремено обустави, што се лоше одражава на крајњи исход лечења болесника [18-21].

Савремени терапијски протоколи су неефикасни код великог броја болесника. Ускоро се, међутим, очекује регистрација нових лекова, инхибитора протеазе (телапревир и боцепревир), који ће се користити заједно са стандардном терапијом. Од будуће троструке терапије очекује се пораст *SVR* и код раније нелечених и код болесника са *G1* *HCV* инфекцијом који су неуспешно лечени стандардном терапијом.

## ЦИЉ РАДА

Циљ студије био је да се на основу постизања *SVR* процени ефикасност примене *PEG-IFN α-2a* и *RBV* код болесника са ХХЦ у Србији према: полу, старости, трајању инфекције, степену фиброзе јетре, генотипу, нивоу базалне виремије, начину инфицирања, примљеној дози лекова (пуна или редукована), прекидима терапије, подношљивости и појави нежељених ефеката терапије.

## МЕТОДЕ РАДА

У ову отворену, неинтервентну студију праћења ефикасности и сигурности примене *PEG-IFN α-2a* и *RBV* у лечењу болесника са ХХЦ, која је трајала од априла 2006. до децембра 2009. године, укључено је укупно 176 болесника из осам референтних центара Србије. Критеријуми за укључивање болесника у истраживање били су: старост 18-65 година, анти-*HCV* позитивни дуже од шест месеци, ниво *HCV* РНК у серуму већи од 400 IU/ml, компензована болест јетре (*Child-Plugh A*), примена контрацептивних средстава за особе у генеративном периоду током примене терапије и 24 недеље по престанку лечења и писани пристајак болесника.

Студија је изведена према правилима добре клиничке праксе и у складу с принципима Хелсиншке декларације. У испитивање нису могли да буду укључени: болесници преосетљиви на *PEG-IFN*, труднице и дојиле, болесници с неутропенијом ( $<1500/mm^3$ ), тромбоцитопенијом ( $<90000/mm^3$ ), анемијом (хемоглобин  $<120 g/l$ ), *HBV* или *HIV* коинфекцијом, декомпенованом болешћу јетре (*Child-Plugh B* или *C*), са сумњом на малигне болести, који су на имуносупресивној терапији, с обољењима јетре независно од *HCV* инфекције, с тешким плућним, срчаним, психијатријским или неуролошким обољењима, аутоимунским болестима, с лоше контролисаним дијабетесом, са злоупотребом наркотика и алкохола. Комплетни подаци са завршеном терапијом и клиничким праћењем 24 недеље после лечења добијени су код 147 болесника од 176 укључених у студију.

Дијагноза ХХЦ је постављена на основу уобичајених клиничких, биохемијских, вирусолошких и ултразвучних испитивања, а потврђена хистопатолошким налазом ткива јетре. Биопсија јетре је урађена код 168 болесника (95,45%) и одређен је степен активности и фиброзе јетре према систему *METAVIR*. Сви болесници су тестирану на: анти-*HCV* (*ELISA*), ниво *HCV* РНК (квантитативни *PCR* тест), генотип *HCV* (специфична *PCR* техника), *HBsAg*, анти-*HBs*, анти-*HBc* и анти-*HIV* антитела (*ELISA*) у серуму. Током примене терапије и 24 недеље по завршетку лечења болесници су контролисани клинички и лабораторијски на стандардан начин. Виремија је мерена пре почетка и на крају терапије (после 24 недеље за *G2/3*, односно после 48 недеља за *G1/4* од почетка лечења), те након 24 недеље клиничког праћења по завршетку лечења.

Код болесника који су били *HCV* РНК (*PCR*) негативни и на крају терапије и на крају клиничког праћења постигнут је *SVR*. Међутим, код болесника који су у оба ова периода *HCV* РНК (*PCR*) позитивни, *SVR* није постигнут. Ако су болесници на крају примене терапије негативни, а после 24 недеље клиничког надгледања позитивни на *HCV* РНК (*PCR*), значи да је дошло до релапса.

Сви болесници су лечени стандардном терапијом: *PEG-IFN α-2a* и *RBV*. Доза *PEG-IFN α-2a* је била иста за све болеснике – 180 μg недељно, дата поткожно. Трајање терапије и доза *RBV* зависили су од генотипа *HCV* и телесне масе болесника. Код болесника са *G2/3* терапија је трајала 24 недеље, а доза *RBV* је била иста за све – 800 mg дневно, перорално. Међутим, код болесника са *G1/4* терапија је трајала дуже – 48 недеља, а доза *RBV* је била 1200 mg дневно код болесника тежих од 75 kg, а 1000 mg дневно код оних чија је телесна маса била до 75 kg, а давана је перорално.

Анализа је урађена груписањем болесника пре почетка терапије према генотипу (*G1/4* према *G2/3*), степену фиброзе (*F0-F2* према *F3, F4*) и нивоу *HCV* РНК ( $\leq 400.000 IU/ml$  према  $>400.000 IU/ml$ ) у серуму. Примарни параметар ефикасности био је проценат болесника с негативним налазом *HCV* РНК после 24 недеље од завршетка терапије. Секундарни параметар

ефикасности био је проценат болесника с негативним налазом HCV РНК на крају лечења. Појава нежељених ефеката терапије брижљиво је откривана, праћена и коригована. Код хематолошких поремећаја, као што су неутропенија и тромбоцитопенија, смањена је доза PEG-IFN, док је код анемије смањена доза RBV. Код израженијих хематолошких поремећаја терапија је привремено обустављана до опоравка функције коштане сржи.

Статистичке анализе ефикасности терапије су рађене по принципу *per protocol* код 147 болесника са завршеним периодом клиничког праћења. Вршено је израчунавање аритметичке средине и стандардне девијације, а коришћени су и  $\chi^2$ -тест, Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney U*-тест. Чиниоци који могу да утичу на постизање SVR – пол и старост болесника, трајање болести, степен базалне виремије, генотип, степен фиброзе, ранија терапија, смањење дозе PEG-IFN  $\alpha$ -2a, RBV или оба лека и привремена обустава терапије – процењени су анализом мултиваријантне логистичке регресије.

## РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 176 болесника укључених у студију, целокупни подаци о завршетку лечења и клиничком праћењу 24 недеље по престанку примене терапије добијени су за 147 болесника (83,5%), док су за 29 болесника (16,5%) подаци недостајали. Анализа ефикасности и сигурности терапије обухватила је, дакле, према предвиђеном протоколу, 147 болесника. Сви испитивани и лечени болесници су испуњавали све критеријуме за примену терапије. Ни код једног болесника није доказана HBV или HIV инфекција. Одлике болесника приказане су у табели 1.

Међу испитаницима више је било мушкараца и особа старијих од 40 година. У групи испитаника са G1/4 било је 121 (68,8%) болесника, а у групи са G2/3 било је 40 (22,7%) болесника (Табела 2). Најчешћи је био генотип G1, а најређи G4 (~5%). Међу мешовитим генотиповима (8,5%) увек је био заступљен G1 са неким другим генотипом, па је лечење било исто као за групу болесника са G1/4. Испитаници са G1/4 у просеку су били стари 43,46±12,12 година, док су испитаници са G2/3 у просеку имали 36,95±10,52 године; дакле, били су млађи. Утврђена је статистички значајна разлика у погледу животног доба болесника према генотипу HCV. HCV инфекција код болесника са G1/4 у просеку је трајала 4,25±4,00 године, док је код болесника са G2/3 трајала 3,45±3,33 године.

Најчешћи начин инфекције биле су трансфузије крви и интравенска примена наркотика. Код већине болесника (68,2%) инфекција је трајала дуже од пет година пре почетка терапије (Табела 2).

Просечан ниво HCV РНК у серуму пре почетка примене терапије био је 595975,56±718555,56 IU/ml за G1/4 и 603580,37±758706,29 IU/ml за G2/3. У трајању HCV инфекције и степену базалне виремије није било ста-

тистички значајне разлике међу посматраним групама болесника. Просечна активност аминотрансфераза (ALT) пре почетка терапије била је 108,71±82,27 IU/l за G1/4, односно 122±66,94 IU/l за G2/3. Ни у погледу активности овог параметра пре и после терапије није било статистички значајне разлике између испитаника две групе. Међутим, утврђене су значајно ниже вредности ALT после терапије код болесника са SVR

**Табела 1.** Одлике болесника на почетку студије (N=176)

**Table 1.** Patients characteristics at baseline (N=176)

Параметар Parameter		Број болесника (%) Number of patients (%)
Пол Sex	Мушки Male	116 (65.9)
	Женски Female	60 (34.1)
Старост (године) Age (years)	≤40	70 (39.8)
	>40	106 (60.2)
Начин инфекције Mode of infection	Транфузија Transfusion	51 (28.9)
	I.v. наркоманија IV drug users	50 (28.5)
	Сексуални контакт Sexual contact	3 (1.7)
	Медицинске интервенције Medical intervention	3 (1.7)
	Тетоважа Tattoo	2 (1.1)
	Професионални ризик Professional risk	4 (2.3)
	Непознато Unknown	51 (28.9)
	Дијализа/остало Dialysis/other	12 (6.9)

**Табела 2.** Генотип HCV и трајање инфекције (N=176)

**Table 2.** Genotype of HCV and duration of infection (N=176)

Параметар Parameter		Број болесника (%) Number of patients (%)
Генотип Genotype	1/4	121 (68.8)
	2/3	40 (22.7)
	Мешовити Mixed	15 (8.5)
Трајање инфекције (године) Duration of infection (years)	≤5	120 (68.2)
	>5	56 (31.8)

**Табела 3.** Стадијум фиброзе јетре (одређен према систему METAVIR)

**Table 3.** Liver fibrosis stage (by METAVIR system)

Параметар Parameter	Број болесника (%) Number of patients (%)
Без фиброзе No fibrosis	12 (7.1)
Блага фиброза Minimal fibrosis	63 (37.5)
Умерена фиброза Moderate fibrosis	38 (22.6)
Тешка фиброза Severe fibrosis	25 (14.9)
Цироза јетре Cirrhosis	30 (17.9)
Укупно Total	168 (100.0)

у односу на оне без SVR. Резултати биопсије пре почетка лечења показали су да је без фиброзе (F0) било 12 (7,1%) испитаника, док су тешка фиброза (F3) и цироза (F4) дијагностиковане код укупно 55 (32,73%) болесника (Табела 3).

Без обзира на генотип болесника, SVR је постигнут код 116 испитаника (78,9%), релапс је настао код 22 (15%), док је без одговора на терапију било девет болесника (6,1%).

Успех на крају терапије, непостојање HCV РНК у серуму, постигнут је код 83,5% болесника са G1/4 и 90,6% болесника са G2/3. SVR је постигнут код 79,1% болесника са G1/4 и 78,1% са G2/3, а статистички значајне разлике међу групама није било.

SVR код болесника који су примили пуне дозе оба лека, без прекидања терапије, био је већи: 87,5% за болеснике са G1/4 и 100% за болеснике са G2/3. Пуна доза оба лека показала се високо статистички значајним фактором постизања успеха лечења без обзира на генотип ( $p < 0,001$ ). Поређењем SVR у групи болесника који су примили пуне дозе оба лека са испитаницима који су примили мање од 60% преписане дозе, уочава се високо статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ). Ако се посматра SVR болесника код којих терапија није обустављена, независно од дозе лекова, код болесника са G1/4 SVR је постигнут код 74,3% њих, а код болесника са G2/3 код 77,8%. Насупрот томе, у групи испитаника са G1/4 код којих је дошло до прекида примене терапије SVR је постигнут код само 20,4% болесника. Подаци за болеснике са G2/3 који су имали прекиде терапије нису разматрани због малог броја испитаника (свега три).

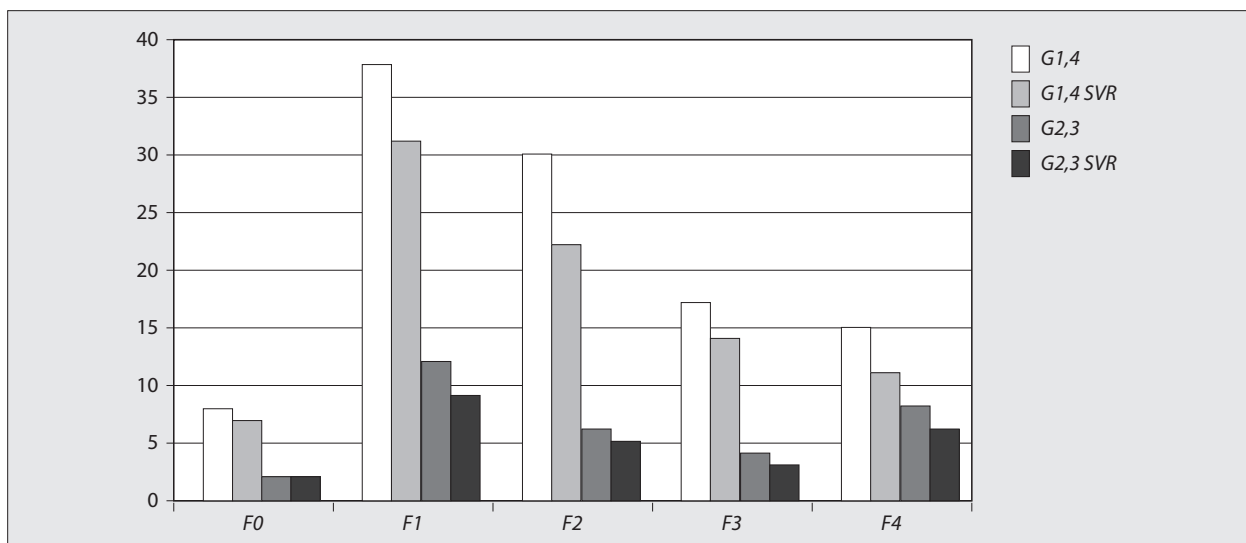
Процент постигнутог SVR код болесника с мањим степеном фиброзе био је знатно бољи него код болесника с одмаклом фиброзом, односно цирозом јетре (Графикон 1).

Од 19 болесника који су раније безуспешно лечени рекомбинантним алфа-2, SVR је постигнут само код једног болесника.

**Табела 4.** Нежељена дејства терапије код болесника с хроничним хепатитисом Ц који су примали пегинтерферон  $\alpha$ -2а и рибавирин  
**Table 4.** Side effects of therapy in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin

Нежељена дејства Side effects	Број болесника (%) Number of patients (%)
Синдром сличан грипу "Flu like" syndrome	75 (42.6)
Умор Fatigue	75 (42.6)
Губитак телесне масе Weight loss	64 (36.4)
Губитак апетита Loss of appetite	45 (25.6)
Депресија Depression	45 (25.6)
Анемија Anemia	38 (21.6)
Алопеција Alopecia	36 (20.4)
Оспа, свраб Rash, pruritus	26 (14.8)
Главобоља Headache	25 (14.2)
Гранулоцитопенија Granulocytopenia	24 (13.6)
Раздражљивост Irritability	21 (11.9)
Несаница Insomnia	20 (11.4)
Кашаљ Cough	17 (9.7)
Гастроинтестинални поремећаји Gastrointestinal disorders	17 (9.7)
Црвенило на месту инјекције Injection site erythema	15 (8.5)
Дисфункција штитасте жлезде Thyroid dysfunction	12 (6.8)
Аутоантитела Autoantibodies	9 (5.1)
Тромбоцитопенија Thrombocytopenia	6 (3.4)

Подношљивост лекова је била добра. Нежељена дејства терапије забележена су код укупно 45,9% болесника (50,8% са G1/4 и 29,7% са G2/3). Најчешће забележена нежељена дејства била су: синдром сличан грипу, губитак апетита, губитак телесне масе, несаница, осе-



**Графикон 1.** Стопа стабилног вирусолошког одговора према степену фиброзе јетре код свих генотипова HCV  
**Graph 1.** Sustained virologic response rates according liver fibrosis grade before therapy in all HCV genotypes

ћај умора, блажи степен депресије, хематолошки поремећаји, алопеција и оспа или свраб коже (Табела 4). Терапија због нежељених ефеката ретко је и само привремено прекидана.

Мултиваријантном логистичком регресијом издвојени су фактори који су могли утицати на неуспех лечења који је означен позитивним налазом HCV РНК (PCR) на крају терапије и поновним налазом HCV РНК (PCR) у серуму након 24 недеље клиничког праћења: старост преко 40 година ( $p=0,013$ ), постојање тешке фиброзе, односно цирозе на биопсији јетре пре почетка примене терапије и недовољна доза RBV ( $p<0,001$ ).

## ДИСКУСИЈА

Овом студијом обухваћено је 176 особа са ХХЦ и компензованом цирозом јетре. Подаци *per protocol* о целокупном лечењу и клиничком надгледању 24 недеље по завршетку примене терапије добијени су за 147 болесника (83,5%), који су даље и разматрани. Делотворност терапије је процењивана на основу постизања SVR, односно искорењивања HCV. Скорашње студије су показале да је постизањем SVR могуће спречити напредовање болести у цирозу и хепатоцелуларни карцином, довести до регресије фиброзе, односно цирозе, спречити настанак екстрахепатичних манифестација, побољшати квалитет и продужити живот болесника, те спречити ширење HCV инфекције [14]. Многе студије су доказале ефикасност стандардне терапије [4, 7, 8-15, 19, 22]. Ако се посматра укупан успех лечења болесника у нашој студији, без обзира на генотип, види се да је SVR постигнут код 78,9% испитаника, да је релапс настао код 15%, а да на терапију није одговорило 6,1% болесника. Узевши ове податке у обзир, може се сматрати да је успех лечења испитаника наше студије био добар. Овако добри налази могу се објаснити строгим одабиром болесника за лечење: без коморбидитета, без придружених инфекција, који углавном раније нису лечени интерфероном, добро мотивисаних за лечење, стриктним придржавањем и ретким прекидањем терапије и коректно третираним нежељеним ефектима. Уз то, код већине болесника дијагностикован је блажи степен фиброзе јетре.

Подаци из литературе указују на могућност предвиђања ефикасности терапије [15, 22]. Међу показатељима доброг успеха лечења најчешће се наводе: женски пол, инфекција настала у млађем узрасту, генотипови 2 или 3, блажи степен виремије, краће трајање инфекције, активност ALT два-три пута већа од нормалне, блажи степен фиброзе јетре (F0-F2) на биопсији јетре, са повољном кинетиком виремије (постигнут брзи или рани вирусолошки одговор) током лечења и без придружених обољења и инфекција [22]. У нашој студији било је више болесника мушког пола (65,9%), што је у складу с чињеницом да се хронична HCV инфекција чешће јавља код мушкараца него код жена [8, 9, 10]. У испитиваној групи болесника није утврђена статистички значајна разлика у погледу успеха лечења

према генотипу. Ово се можда може објаснити релативно малим бројем болесника у групи са G2/3 и слабијим придржавањем терапије, јер су у тој групи најчешће били интравенски зависници од опојних супстанци. Ми смо приказали заједно у једној групи болеснике са G1 и G4, а у другој болеснике са G2 и G3 HCV. Разлози за то су били: мали број болесника са G4, G2 и G3, исте дозе лекова, исто трајање терапије, појава нежељених ефеката и сличан ниво SVR. Међутим, скорашње студије показују да је SVR чешћи код болесника са G2 него са G3 (74% према 69%) [23, 24]. У погледу животног доба, 84 испитаника (57,1%) била су старија од 40 година. Терапија је била ефикаснија код млађих болесника, како на крају лечења, тако и после 24 недеље клиничког праћења од престанку примене терапије. Код 31,8% болесника HCV инфекција је трајала краће од пет година, а успех лечења статистички је био значајно бољи у односу на успех лечења болесника код којих је инфекција трајала дуже. То је у складу с налазима других аутора, који указују на значај правременог откривања и адекватног лечења ХХЦ за успех терапије [1, 2, 10]. Најчешћи начини инфекције били су: интравенска злоупотреба опојних супстанци и трансфузије крви. Међутим, код 28,9% болесника начин инфекције није установљен. То указује на то да болесник можда скрива податке о потенцијалном ризику за оболевање од HCV инфекције или можда неком нама непознатом начину ширења инфекције. У нашој анализи вредности ALT на почетку терапије нису имале предиктивни значај за постизање SVR. Међутим, код болесника без постигнутог SVR ниво овог параметра се током лечења смањивао, а код болесника с постигнутим SVR нормализовао.

У погледу степена виремије утврђена је статистички значајна разлика у ефикасности терапије између две посматране групе болесника. Код испитаника са блажим степеном виремије ( $\leq 400.000$  IU/ml) око 10% је чешће постигнут SVR у односу на болеснике са вишим степеном ( $>400.000$  IU/ml). Патохистолошки налаз биопсијских узорака ткива јетре показао је да је код највећег броја болесника степен фиброзе јетре био нижи. Успех терапије зависио је и од степена фиброзе јетре. Разлика у успешности лечења, односно постизању SVR, између болесника са блажим степеном фиброзе (F0-F2) и болесника са вишим степеном фиброзе (F3, F4) износила је 15,2% код болесника са G1/4, односно 13,3% код болесника са G2/3.

Утицај дозе лекова на крајњи успех лечења је велик. Дејвис (Davis) и сарадници [16] су показали значајну разлику у успеху терапије ако се примени више од 80% или мање од 80% планиране терапије. SVR код наших испитаника који су примили пуне дозе оба лека и без прекидања терапије био је већи (87,5% за болеснике са G1/4 и 100% за болеснике са G2/3). Пуна доза оба лека, без обуставе примене терапије, показала се високо статистички значајним фактором за постизање успеха лечења без обзира на генотип ( $p<0,001$ ). Поређењем SVR у групи болесника који су примили пуне дозе оба лека са испитаницима који су примили

мање од 60% преписане дозе утврђена је високо статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ). Ови подаци потврђују значај примене пуне дозе *PEG-IFN  $\alpha$ -2a* и *RBV* у предвиђеном трајању, без прекида. Модификација или пропуштање дозе, због нежељених дејстава лека, битно утиче на смањење нивоа *SVR* [18, 21]. Познат је значај примене пуне дозе *RBV* у спречавању релапса по завршетку терапије [18, 21]. Разлика у постизању *SVR* код болесника који су примили пуну дозу *RBV* и оних који су примили смањену дозу овога лека била је 19,9% за оне са *G1/4*, односно 21,7% за болеснике са *G2/3*.

Чиниоци који су могли да утичу на неуспех лечења (изостанак *SVR*) код наших болесника били су: висок степен базалне виремије и висок степен фиброзе јетре. Неуспешна терапија, без *SVR*, забележена је код 61,1% болесника с високом базалном виремијом, односно 38,9% болесника са нижом базалном виремијом. У погледу степена фиброзе, међу болесницима без постигнутог *SVR* било је 67,6% оних с одмаклом фиброзом (*F3, F4*), а знатно мање (32,4%) са блажим степеном фиброзе јетре (*F0-F2*). Оба податка говоре у прилог теорији да лечење треба започети што пре, док је број копија вируса мањи, односно док се фиброза јетре још није потпуно развила.

Благовремено постављена дијагноза, мотивација и боља едукација болесника о придржавању преписаног режима терапије омогућавају бољи успех лечења [17, 19]. Утврђивање основних фактора удружених с позитивним исходом терапије, односно постизањем *SVR*, бољи индивидуалан терапијски приступ и, по потреби, додавање трећег антивирусног лека стандардној терапији треба да омогуће повећање *SVR* и излечење већине болесника са ХХЦ.

Подношљивост лекова била је добра. Према подацима из литературе, тешки нежељени ефекти се јављају код 0,8% болесника, прекид терапије се бележи код 1%, модификација дозе код 6,4%, патолошки лабораторијски налази настају код 32% болесника, док се депресија јавља код 10-40% болесника с врхунцем учесталости у 12. недељи лечења [17, 20]. Међу испитаницима наше студије најчешћи нежељени ефекти били су: осећај умора, губитак телесне масе, слабији апетит, синдром сличан грипу (углавном у прве две-три недеље лечења), блажи облици депресије, опадање косе, хематолошки поремећаји и промене по кожи (свраб, оспа, црвенило на месту давања инјекције), а ретко имунолошки поремећаји и поремећај функције штитасте жлезде. Супресија коштане сржи је била реверзибилна, након престанка примене *PEG-IFN* ниво неутрофила и тромбоцита се нормализовао. Доза *RBV*, због пада нивоа хемоглобина, постепено је смањивана (200 mg дневно), јер је утврђено да се тиме (смањење не испод 60% од планиране количине) постиже већи *SVR* у односу на *SVR* код већег смањивања дозе овога лека. Редукција дозе *RBV* може да корелира с порастом стопе релапса [21]. За смањење умора препоручиване су ве-

жбе, за депресију психијатријски третмани, а за поремећај функције штитасте жлезде контроле и лечење код ендокринолога. Промене по кожи саниране су стероидним мастима. Хематолошки поремећаји су кориговани смањивањем дозе или привременим обустављањем примене одговарајућег лека по уобичајеној схеми.

Нежељена дејства су била честа код испитаника наше студије. Међутим, тешки нежељени ефекти, који би довели до превремене обуставе терапије, нису забележени. Болесници су ретко користили антидепресиве током лечења. Краће трајање терапије (24 недеље) болесници су знатно боље подносили, а и слабије је утицало на ниво хемоглобина у односу на лечење које је трајало 48 недеља. То показује да се могућност за развој нежељених ефеката повећава са порастом дужине терапије.

## ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије потврђују да је терапија *PEG-IFN  $\alpha$ -2a* и *RBV* сигурна и ефикасна у постизању *SVR* код већине болесника са ХХЦ и компензованом цирозом јетре, а да је ниво нежељених ефеката прихватљив. Успешност лечења била је повезана с применом пуних доза лекова и с непрекидном терапијом. Чиниоци који могу утицати на неуспех лечења су виши степен виремије на почетку примене терапије и одмакла фиброза, односно цироза јетре. Резултати такође показују да се успешност терапије може повећати лечењем болесника у раној фази обољења, не чекајући да се фиброза или цироза развију до одмаклих стадијума.

## НАПОМЕНА

Рад је урађен у оквиру локалне клиничке студије МЛ20290. У студију је укључено осам центара из Србије: Клиника за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду (проф. др Милена Божић и проф. др Драган Делић), Клиника за гастроентерологију Клиничког центра Србије у Београду (проф. др Горан Јанковић), Клинички центар Војводине, у Новом Саду (проф. др Милотка Фабри и проф. др Биљана Клашња), Клинички центар у Нишу (проф. др Велимир Костић и проф. др Љиљана Константиновић), Војномедицинска академија у Београду (проф. др Дарко Ножић), Клинички центар у Крагујевцу (проф. др Зоран Тодоровић), Клиничко-болнички центар „Звездара” у Београду (доц. др Петар Сворцан) и Клиничко-болнички центар „Земун” у Београду (др Ратко Томашевић).

Прелиминарни резултати ове студије саопштени су на Другом конгресу Југословенског удружења за антимикробну хемотерапију, који је одржан 2-5. октобра 2008. године у Новом Саду.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36:47-56.
2. Seeff LB. The history of the „natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):89-99.
3. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Maussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl):S19-24.
4. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S. Optimal therapy in genotype 1 patients. *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):23-30.
5. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22:1031-48.
6. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):9-14.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a i ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140:346-55.
8. Božić M, Fabri M, Nožić D, Bojović K, Milošević I. Terapija hroničnog hepatitisa C – Peginterferon alfa-2a (Pegasys) + Ribavirin (Copegus) – rani virusološki odgovor. *Acta infectologica Iugoslavica*. 2003; 8(1):41-8.
9. Fabri M, Božić M, Delić D, Ješić R, Nožić D. Lečenje hroničnog hepatitisa C peg-interferonom. *Med Pregl*. 2003; 56(9-10):427-30.
10. Delić D. Eфикасност i сигурност примене peginterferona alfa-2a i ribavirina kod pacijenata sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom. *Med Pregl*. 2006; 59(9-10):415-9.
11. Božić M, Bojović K, Đonin-Nenezić M, Milošević I. Therapy of chronic hepatitis C in intravenous drug users – efficacy and problems. 13th International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008; Abstract No 67.003.
12. Ferenci P, Shiffman ML, Puoti M, Orlandini A, Caruntu FA, Ouzan D, et al. Baseline characteristics and on-treatment predictors of responses from real-world patient cohorts: interim results of the multinational Prophesys cohorts. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 14-18, 2010, Vienna.
13. 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.
14. Manns M, Lindsay KL, Gordon SC, Pockros PJ, Haeussinger D, Hadziyannis S, et al. Sustained virologic response after peginterferon alfa-2b and ribavirin treatment predicts long-term clearance of HCV at 5-years follow-up. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2):S300.
15. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005; 43:425-33.
16. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 1:645-52.
17. Cacoub P, Melin P, Ouzan D, Chousterman M, Varastet M, Rotily M, et al. Patients education improves adherence to peginterferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus (HCV) infection in the real-life. 43th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 23-27, 2008, Milan, Italy.
18. Keating GM, Plosker GL. Peginterferon  $\alpha$ -2a (40KD) plus ribavirin. *Drugs*. 2005; 65:521-36.
19. McHutchison JG, Dusheiko G, Schiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 123:1061-9.
20. Fried R, Monnat M, Seidenberg A, Oppliger R, Schmid P, Herold M, et al. Swiss multicenter study evaluating the efficacy feasibility and safety of peginterferon-alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in official opiate substitution programs. *Digestion*. 2008; 78:123-30.
21. 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; 5:124-9.
22. Alberti A. What are the co-morbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int*. 2009; 29(Suppl 1):15-8.
23. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, 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.
24. European Association for the Study of the Liver; Craxi A, Pawlotsky JM, Wedemeyer H, Bjoro K, Flisiak R, Fornis X, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55(2):245-64.

## Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C in the Republic of Serbia

Milena Božić<sup>1,2</sup>, Ksenija Bojović<sup>1</sup>, Milotka Fabri<sup>3,4</sup>, Darko Nožić<sup>5</sup>, Bojan Trkulja<sup>6</sup>, Ivana Milošević<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Clinic for Infectious Diseases, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

<sup>5</sup>Clinic for Infectious Diseases, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

<sup>6</sup>Hoffmann-La Roche – Belgrade Branch, Belgrade, Serbia;

<sup>7</sup>Faculty of Dental Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. Pegylated interferon alfa-2a or 2b (PEG IFN alfa-2a or 2b) and ribavirin (RBV) represent a standard treatment of chronic hepatitis C (CHC). Sustained virological response (SVR), defined as continued undetectable HCV RNA 24 weeks after completion of treatment, is universally considered as an indicator of treatment efficacy.

**Objective** The aim of this study was to determine efficacy and safety of PEG IFN alfa-2a and RBV treatment in patients with CHC in Serbia.

**Methods** One hundred seventy-six patients with CHC were included in this multicenter trial from 8 reference centers in Serbia. The patients were treated with standard PEG IFN alfa-2a and RBV protocol. We performed the following virological testing: anti-HCV (ELISA), HCV RNK (quantitative PCR), HCV genotype (type-specific PCR), HBsAg, anti-HBs, anti-HBc and anti-HIV (ELISA). Histological activity and the degree of fibrosis were determined according to the Metavir scoring system.

Potential predictors for achieving SVR were evaluated using multivariable logistic regression analysis.

**Results** Of the treated patients with CHC 65.9% were male, and 60.2% of them aged over 40 years. Of the treated patients 68.2% had infection over 5 years, 63% had HCV RNA >400.000 IU/mL, 76.1% had HCV G1/4, and 60.1% had a mild to moderate liver fibrosis. SVR was achieved in 78.9% of patients (G1/4 79.1%; G2/3 78.1%). The factors that indicated a poorer efficacy of the treatment were age >40 ( $p<0.05$ ), high basal viremia ( $p=0.013$ ), and the reduction of PEG IFN alfa-2a and RBV doses, with interruption of therapy ( $p<0.001$ ). Of the treated patients 45.9% had adverse affects (G1/4 50.8%; G2/3 29.7%).

**Conclusion** Treatment of CHC with PEG IFN alfa-2a and RBV was efficient in 78.9% of patients. The safety profile of therapy was satisfactory. Longer therapy increases the possibility of the development of adverse affects. No life-threatening adverse effects were recorded in our patients.

**Keywords:** chronic hepatitis C; peginterferon alfa-2a; ribavirin; sustained virological response; adverse effects

Примљен • Received: 15/06/2011

Прихваћен • Accepted: 11/08/2011