

TERAPIJA HRONIČNE HCV INFEKCIJE – POVEZANOST PREDIKTIVNIH FAKTORA I VIRUSOLOŠKOG ODGOVORA

Vuk R. Vuković¹, Željko Mijailović², Suzana Popović³, Predrag Đurđević⁴, Danijela Jovanović⁴, Slobodanka Mitrović⁵, Dejan Baskić^{3,6}

¹Garnizonska ambulanta Kragujevac, Vojska Srbije

²Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

³Centar za molekulska medicinu i istraživanje matičnih ćelija, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

⁴Klinika za hematologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

⁵Centar za patološku anatomiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

⁶Institut za javno zdravlje, Kragujevac

THERAPY OF CHRONIC HCV INFECTION – ASSOCIATION BETWEEN VIROLOGICAL RESPONSE AND PREDICTIVE FACTORS

Vuk R. Vuković¹, Željko Mijailović², Suzana Popović³, Predrag Djurdjević⁴, Danijela Jovanović⁴, Slobodanka Mitrović⁵, Dejan Baskić^{3,6}

¹Garrison Clinic “Kragujevac“, Army of Serbia

²Department of Infectious Diseases, Clinical Center “Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

³Center for Molecular Medicine and Stem Cell Research, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴Department of Hematology, Clinical Center “Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

⁵Centar for Pathological Anatomy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁶Public Health Institute, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Na ishod terapije hronične HCV infekcije utiču brojni faktori domaćina (starost, pol, stadijum fibroze, imunski odgovor), i virusa (visina viremije, genotip, razvoj virusnih kvazispecijesa). Cilj rada bio je da se utvrdi povezanost najznačajnijih prediktivnih faktora i odgovora na terapiju kod pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom.

Metode. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 76 bolesnika sa hroničnim HCV hepatitisom, koji su lečeni u periodu od 2007. do 2010. godine na Infektivnoj klinici Kliničkog centra „Kragujevac“. Lečenje je sprovedeno tokom 24/48 nedelja, u zavisnosti od genotipa virusa.

Rezultati. HCV infekcija je češća kod muškaraca, ali polne, kao ni starosne karakteristike ne utiču na ishod infekcije. Najčešći faktor rizika u grupi pacijenata s povoljnim odgovorom (SVR i ETR) jeste intravenska upotreba psihoaktivnih supstanci, dok su transfuzija krvi i dijaliza vodeći faktori rizika za bolesnike s nepovoljnim odgovorom (NR/RR). Serumске vrednosti aminotransferaza i alkalne fosfataze niže su u SVR i ETR grupi pacijenata. Najmanji broj virusnih čestica registrovan je u grupi bolesnika s trajnim virusološkim odgovorom, dok je najveći broj registrovan u grupi bolesnika s nepovoljnijim odgovorom. Najčešći genotip HCV virusa jeste genotip 1, koji je u visokom procentu zastupljen kako kod bolesnika s povoljnim, tako i kod bolesnika sa nepovoljnim odgovorom na terapiju. Prisustvo HCV virusa genotipa 2 zabeleženo je samo kod pacijenata s nepovoljnim odgovorom na terapiju. Najveći procenat bolesnika sa odsustvom fibroze nalazi se u grupi bolesnika s povoljnim odgovorom.

Zaključak. Rezultati ove studije pokazuju da je pozitivan odgovor na terapiju postignut kod gotovo 90% pacijenata sa

ABSTRACT

Objective. The treatment outcome of chronic HCV infection is influenced by numerous host and viral factors (age, sex, stage of fibrosis, immune response, viral load, genotype, etc.). The aim of this study was to estimate the association between the most important predictive factors and the response to therapy in patients with chronic HCV infection.

Methods. Our study included 76 patients with chronic HCV hepatitis, who were treated at Clinic for Infectious Diseases in Kragujevac. The treatment was carried out for 24/48 weeks, depending on the genotype of the virus.

Results. HCV infection is more common in men, but we did not confirm the association between the age and gender of patients and the treatment outcome. The most common risk factor in patients with a favorable response (SVR and ETR) was the intravenous use of psychoactive substances, whereas blood transfusion and dialysis were the leading risk factors for patients with unfavorable response (NR/RR). The serum aminotransferase and alkaline phosphatase were lower in the SVR and ETR group of patients. The low level of basal viremia was registered in the group of patients with sustained virological response, while the highest values were recorded in the NR/RR group of patients. The most frequent HCV genotype was genotype 1, presented in a high percentage in both groups, the patients with favorable and the ones with unfavorable responses to the therapy. The presence of genotype 2 was observed only in patients with an unfavorable response to the therapy. The highest percentage of patients with absence of fibrosis was found in the group of patients with a favorable response.

Conclusion. The results of our study show that a positive response to treatment was achieved in almost 90 % of patients

hroničnom HCV infekcijom. Bazalni nivo virusa, genotip i stadijum fibroze povezani su sa ishodom lečenja hronične HCV. Naša studija nije potvrdila asocijaciju između starosti, pola pacijenata, biohemijskih parametara i ishoda terapije.

Ključne reči: hepatitis C virus; broj virusnih čestica; genotip; fibroza; terapija.

UVOD

Virus hepatitisa C otkriven je 1989. godine (1) i njegovim otkrićem razjašnjena je etiologija velikog broja posttransfuzijskih hepatitisa, do tada nepoznatog uzroka. Međutim, iako je HCV poznat već više od tri decenije, dijagnoza hepatitisa C i danas se najčešće postavlja slučajno, nalazom povišene aktivnosti serumskih aminotransferaza (ALT/AST) pri rutinskom biohemijskom testiranju pacijenata. Često se, sasvim slučajno, detektuju i anti-HCV antitela kod bolesnika sa rizičnim ponašanjem (intravenski uživaoci psihoaktivnih supstanci – IVU PAS, promiskuitetne osobe, osobe sa intranazalnom aplikacijom PAS, osobe sa brojnim tetovažama itd.) (2–4).

Jedan od osnovnih biohemijskih parametara koji se koristi u dijagnozi hepatitisa C jeste nalaz povišenih vrednosti aminotransferaza koje se smatraju vrlo osetljivim indeksom nekroze jetrinih ćelija, odnosno specifičnim parametrom hepatocelularnog oštećenja (5–7). Kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom aktivnosti AST/ALT su, obično, povišene 2–5 puta. Izraženiji porast AST u odnosu na ALT (tzv. inverzija aktivnosti aminotransferaza) vidamo kod bolesnika sa hroničnom hepatocelularnom insuficijencijom (npr. ciroza jetre) kada se enzimi oslobađaju i iz mitohondrija. Količnik AST/ALT viši od dva može biti od koristi u postavljanju dijagnoze ciroze jetre (8). Povećanje aktivnosti alkalne fosfataze (AF) kod hepatobilijarnih oboljenja posledica je povećane sinteze u hepatocitima i epitelu žučnih puteva, pri čemu nivo serumske AF nema prognostički značaj. Uz detekciju anti-HCV antitela u serumu, dijagnoza se potvrđuje detekcijom i kvantifikacijom HCV RNK pomoću kvantitativnog PCR testa visoke senzitivnosti (manje od 10 internacionalnih jedinica u mililitru seruma) (9–10). Biopsija jetre je i dalje metod izbora za patohistološku verifikaciju nekroinflatorne aktivnosti i stepena fibroze. Patohistološkom analizom se procenjuju stepen i stadijum oštećenja jetre i u tu svrhu se koriste različiti scoring sistemi (METAVIR, Knodell, Ishak) (5, 11, 12–16).

Primarni cilj lečenja HCV infekcije jeste izlečenje, kao i sprečavanje nastanka komplikacija i smrti. Kratkoročni pozitivni rezultati mogu biti merljivi biohemijski (normalizacija AST/ALT serumskog nivoa), virusološki (odsustvo HCV RNK u serumu) i/ili histološki (dve tačke poboljšanja nekroinflatornog rezultata bez pogoršanja rezultata fibroze) (17–18). Opšteprihvaćeni terapijski

with chronic HCV infection. Viral load, genotype and stage of fibrosis were associated with treatment outcome in chronic HCV patients. Our study has not confirmed the association between age, sex or biochemical parameters and therapy response.

Key words: hepatitis C virus; viral load; genotype; fibrosis; therapeutics.

pristup u lečenju HCV jeste primena pegilovanog interferona α (PEG IFN α) u kombinaciji sa ribavirinom (19–22). PEG IFN α ispoljava imunomodulatorno, nešto slabije antivirusno i antiproliferativno dejstvo. Primenjuje se jednom sedmično, subkutano, i to PEG IFN α 2a u dozi od 180 μ g nedeljno, a PEG IFN α 2b u dozi od 1,5 μ g/kg telesne težine, dok se ribavirin primenjuje svakodnevno *per os*, a prema telesnoj težini bolesnika u dozi od 800–1.200 mg (23). Dužina terapije, kao i primenjene doze zavise od genotipa HCV i odgovora na terapiju.

Brzi virusološki odgovor (Rapid Viral Response – RVR) određuje se nakon četiri nedelje terapije i dobar je pokazatelj potrebnog trajanja terapije. Bolesnici inficirani HCV genotipom 1, koji postižu rapidni virusološki odgovor (negativan nalaz HCV RNK posle četiri nedelje terapije) i nisku bazalnu viremiju (< 800.000 IU/ml), leče se 24 nedelje. Pacijenti sa visokom bazalnom viremijom leče se 48 nedelja (24–27). Ranim virusološkim odgovorom (Early Viral Response – EVR) smatra se pad viremije za bar dva logaritma od početnih vrednosti i ocenjuje se nakon 12 nedelja terapije. Bolesnici koji su inficirani HCV genotipom 1 i postignu rani virusološki odgovor (HCV RNK pozitivna u 4. nedelji, ali negativna 12. nedelji terapije) leče se 48 nedelja. Odsustvo HCV RNK nakon 48 nedelja lečenja definiše se kao odgovor na kraju terapije (End Treatment Response – ETR) (28–35). Trajni virusološki odgovor (Sustained Viral Response – SVR) definiše se odsutnošću virusa u krvi (HCV RNK <50 IU/ml), šest meseci nakon završetka terapije. Povratnicima (Responder-relapser – RR), smatraju se bolesnici koji su na kraju terapije bili HCV RNK negativni, ali kod kojih dolazi do ponovnog javljanja virusne RNK u periodu od šest meseci nakon terapije. Bolesnici koji nisu odgovorili na terapiju (HCV RNK prisutna nakon 24 nedelje terapije) nalaze se u grupi tzv. nonrespondera (Non-Responder – NR).

Najznačajniji prediktori uspostavljanja SVR skoro su verifikovani genetski polimorfizam lokalizovan na hromozomu 19 u blizini gena koji kodira sintezu interferona B28 (ili intreferona λ), zatim genotip virusa i stepen fibroze. Drugi prediktori uključuju bazalni nivo HCV RNK, body-mass indeks domaćina, starost, insulinsku rezistenciju, nivo aminotransferaza, koinfekciju sa HBV ili HIV virusom, steatozu jetre, zloupotrebu alkohola (24, 28–35).

Jedan od najčešće korišćenih prediktora uspeha terapije svakako je genotip virusa. Pokazano je da se SVR javlja kod oko 50% lečenih koji su inficirani genotipom 1

i kod oko 80% u slučaju infekcije genotipom 2 i 3 (28, 30–31). Takođe, brzi pad viremije na početku terapije pokazao se kao dobar prognostički pokazatelj uspeha lečenja, što je često presudno u odluci o nastavljanju ili prekidu lečenja (35). S druge strane, jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora domaćina jeste stadijum fibroze koji, iako ima prognostički značaj, ipak predstavlja samo indirektni pokazatelj imunopatogenetskih mehanizama koji imaju ključnu ulogu u rešavanju infekcije ili njenom daljem perzistiranju (36). Efektorski mehanizmi urođene i stečene (celularne i humoralne) imunosti imaju važnu ulogu u eliminaciji odnosno perzistenciji HCV-a, ali znatno doprinose i nastanku kolateralnog oštećenja jetre (37). Epidemiološka istraživanja pokazala su da više od 80% osoba s akutnom HCV infekcijom ne uspeva da eliminiše virus, što dovodi do uspostavljanja hronične infekcije (33, 38). Procesi remodelovanja, proliferacije hepatocita i stvaranje fibroznih septi posledica su dugotrajnog zapaljenja jetre, koje u terminalnoj fazi inflamacije dovodi do razaranja normalne arhitekture jetre uz pogoršanje fiziološkog toka krvi i razvoja disfunkcije jetre.

BOLESNICI I METODE

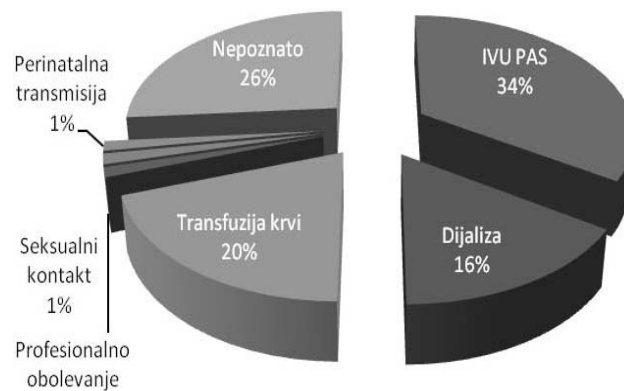
Ispitivanjem je obuhvaćena grupa od 76 bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom, koji su u periodu od 2007. do 2010. godine lečeni na Infektivnoj klinici KC „Kragujevac“. Svi bolesnici su prethodno bili podvrgnuti dijagnostičkoj pripremi (biohemijska obrada, biopsija jetre, ispitivanje prisustva virusa reakcijom lančane polimeraze i genotipsko sagledavanje). Patohistološki podaci dobijeni su korišćenjem standardne Hematoksilin-Eozin (HE) metode upotrebom Knodel scoring sistema (39). U lečenju ovih bolesnika, primenjen je PEG IFN α u kombinaciji sa ribavirinom. Pegilovani interferon α 2a primenjivan je jednom sedmično, subkutano, u dozi od 180 μ g, dok se ribavirin primenjivao svakodnevno *per os*, prema telesnoj težini bolesnika (800–1.200 mg). Lečenje je sprovedeno tokom 24 nedelje za genotip virusa 2 i 3, i tokom 48 nedelja za genotip 1 i 4. Studija je sprovedena u skladu sa važećim etičkim principima opservacionih kliničkih istraživanja. Rezultati su preuzeti retrospektivnim uvodom, a analizirani su metodom deskriptivne statistike. U prikazu su korišćene mere centralne tendencije i varijabiliteta i učestalosti, prema tipu prikupljenih podataka, a stratifikovano prema podgrupama bolesnika od interesa.

REZULTATI

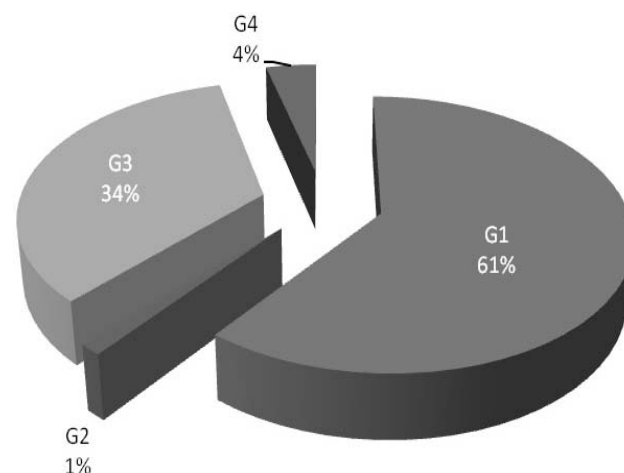
Hronična HCV infekcija je češća kod muškaraca nego kod žena ($p = 0,001$). Od ukupnog broja ispitanika, 37% su činile žene (28/76), a 63% muškarci (48/76). Prosečna starost pacijenata bila je 42,3 godine. Prosečna viremija

kod ispitanika iznosila je 6.243.828,3 IU/ml. Najznačajniji faktori rizika za obolevanje od HCV infekcije u ispitivanoj populaciji bili su intravenska upotreba psihoaktivnih supstanci kod 34,21% (26/76) bolesnika ($p < 0,001$), transfuzija krvi kod 19% (15/76) bolesnika i dijaliza kod 15,78% (12/76) bolesnika, dok su se drugi faktori rizika javljali u manjem broju slučajeva. Za 26,31% (20/76) bolesnika faktori rizika bili su nam nepoznati (slika 1). Rezultati zastupljenosti genotipova u ispitivanoj grupi, pokazuju da je najčešći genotip virusa genotip 1 ($p < 0,001$) koji smo utvrdili kod 60,53% (46/76) bolesnika, zatim genotip 3 sa 34,21% (26/76), dok je znatno slabija zastupljenost genotipa 4 sa 3,94% (3/76) i genotipa 2 sa 1,31% (1/76) (slika 2). Rezultati patohistološke verifikacije nekroinflamatorne aktivnosti i stepena fibroze jetre bili su dostupni za 61 bolesnika. Odsustvo fibroze (F0) zabeleženo je kod 8,19% (5/61) bolesnika, fibroza prvog stepena (F1) zabeležena je u najvećem procentu 47,54% (29/61) bolesnika ($p < 0,001$), fibroza drugog stepena (F2) zabeležena je kod 26,22% (16/61) bolesnika, fibroza trećeg stepena (F3) kod 13,11% (8/61) bolesnika, a najteži stepen fibroze jetre, fibroza četvrtog stepena (F4) zabeležena je kod 4,91% (3/61) bolesnika (slika 3).

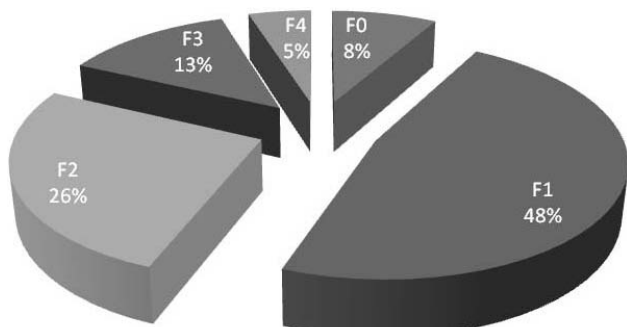
Slika 1. Faktori rizika za obolevanje od HCV infekcije



Slika 2. Zastupljenost genotipova među pacijentima sa hroničnom HCV infekcijom

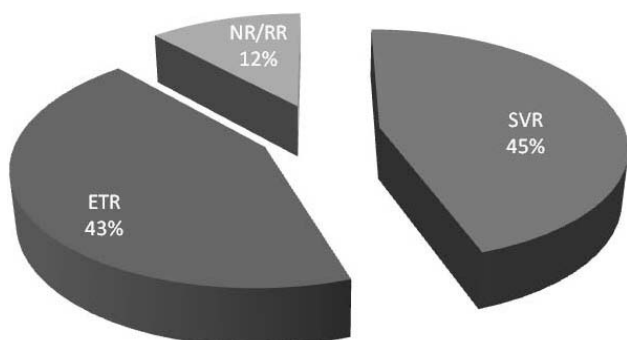


Slika 3. Učestalost stepena fibroze jetre kod pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom



Na osnovu odgovora na terapiju, pacijente smo svrstali u tri grupe: prvu i drugu grupu predstavljali su bolesnici sa povoljnim odgovorom na terapiju: SVR sa 44,73% (34/76) i ETR sa 43,42% (33/76) ispitanika, dok su treću grupu predstavljali bolesnici sa nepovoljnim odgovorom na terapiju (RR i NR) sa 11,84%, 9/76 ispitanika (slika 4).

Slika 4. Odgovor na terapiju



Analiza faktora koji potencijalno mogu da utiču na ishod terapije pokazala je sledeće. Starosna dob bolesnika ne razlikuje se u grupama pacijenata sa različitim odgovorom na terapiju ($p = 0,260$). Naime, u grupi

bolesnika sa SVR odgovorom prosečna starost bila je 43,59 godina, u grupi ETR bolesnika iznosila je 39,68 godina, dok je u grupi bolesnika sa nepovoljnim odgovorom iznosila 46,67 godina. Zastupljenost polova među utvrđenim grupama takođe nije pokazala statistički značajnu razliku ($p = 0,317$). U grupi bolesnika sa SVR odgovorom 44,12% (15/34) bile su žene, a 55,88% (19/34) muškarci. U ETR grupi žene su zastupljene sa 27,27% (9/33), a muškarci sa 77,73% (24/33). Kod bolesnika sa RR i NR odgovorom bilo je 44,44% (4/9) žena, i 55,56% (5/9) muškaraca. Najznačajniji faktor rizika kod bolesnika sa povoljnim odgovorom na terapiju bila je intravenska upotreba psihoaktivnih supstanci (SVR: 35,3%, 12/34; ETR: 42,3%, 14/33), dok je u grupi bolesnika sa nepovoljnim odgovorom na terapiju to dijaliza sa 44,5% (4/9) slučajeva ($p = 0,015$) (tabela 1).

Serumski nivo AFP, aminotransferaza i alkalne fosfataze kod ispitanika, kao i njihov odnos u zavisnosti od odgovora na terapiju, pokazuju očekivane rezultate. Naime, vrednosti ovih parametara su niže u grupi bolesnika sa pozitivnim odgovorom (SVR i ETR) u odnosu na grupu bolesnika sa negativnim odgovorom na terapiju (NR/RR) (tabela 2). Ipak, samo vrednosti serumskog AFP pokazuju statistički značajnu razliku između definisanih grupa bolesnika ($p = 0,033$). S druge strane, vrednosti osnovnih biohemijskih analiza u grupama bolesnika oformljenim na osnovu odgovora na terapiju ne pokazuju značajnu razliku ($p = 0,689$) (tabela 3).

Analizom broja virusnih čestica po grupama, došli smo do sledećih rezultata. Najmanji broj virusnih čestica registrovan je u grupi bolesnika sa trajnim virusološkim odgovorom (2.519.100 IU/ml). Nešto viši broj virusnih čestica utvrđen je u ETR grupi (3.510.000 IU/ml), dok je najveći broj registrovan u grupi bolesnika sa nepovoljnijim odgovorom (4.968.000 IU/ml) ($p = 0,018$) (slika 5).

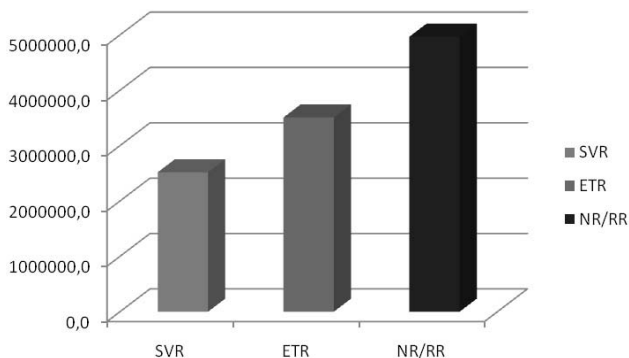
Tabela 1. Faktori rizika kod pacijenata sa različitim terapijskim odgovorom

Varijabla	SVR		ETR		RR/NR	
	n	%	n	%	n	%
Dijaliza	4	11,8	4	12,2	4	44,5
IVU PAS	12	35,3	14	42,3	0	0,0
Transfuzija krvi	9	26,5	4	12,2	2	22,2
Seksualni kontakt	0	0,0	0	0,0	1	11,1
Perinatalna transmisija	1	2,9	0	0,0	0	0,0
Nepoznato	8	23,5	11	33,3	2	22,2
Ukupno	34	100	33	100	9	100

Tabela 2. Serumski nivo enzima kod pacijenata sa različitim terapijskim odgovorom

Enzim	SVR	ETR	NR/RR
AFP (ng/ml)	2,8	2,6	4,3
AST (IJ/L)	99	108	110
ALT (IJ/L)	135	152	162
AF (U/L)	63	62	72

Slika 5. Broj virusnih čestica kod pacijenata sa različitim terapijskim odgovorom



Zastupljenost genotipova HCV razlikuje se u grupama pacijenata s različitim odgovorom na terapiju ($p = 0,024$). Utvrdili smo da je u grupi bolesnika sa SVR odgovorom, najzastupljeniji genotip 1 sa 50,0% (17/34) slučajeva. Genotip 3 zabeležen je u nešto manjem procentu, kod 44,1% (15/34) slučajeva, dok je genotip 4 dokazan kod svega 5,9% (2/34) bolesnika. Nijedan bolesnik nije imao HCV genotip 2. Slične rezultate dobili smo za pacijente ETR grupe: genotip 1 je najzastupljeniji i u ovoj grupi sa

72,7% (24/33) bolesnika, zatim genotip 3 sa 24,3% (8/33) bolesnika, mali procenat pacijenata, 3,0% (1/33) ima genotip 4, dok ni u ovoj grupi nije bilo bolesnika sa genotipom 2. Kod bolesnika sa nepovoljnim odgovorom na terapiju (RR/NR) rezultati su nešto drugačiji. Naime, iako su genotip 1 sa 55,6% (5/9) i genotip 3 sa 33,3% (3/9) slučajeva najzastupljeniji i u toj grupi, zabeleženo je i prisustvo genotipa 2 kod 11,1% (1/9) bolesnika, pri čemu genotip 4 nije dokazan (tabela 4).

Dalje, utvrdili smo da pacijenti s različitim odgovorom na terapiju pokazuju različit stepen fibroze ($p = 0,033$). Odsustvo fibroze zabeležili smo kod 10,4% (3/29) bolesnika sa SVR i 7,7% (2/27) bolesnika sa ETR, dok u grupi bolesnika sa nepovoljnim odgovorom na terapiju nema nijednog pacijenta koji nema fibrozu (0/5). Fibroza prvog stepena zabeležena je u visokom procentu kod pacijenata sa povoljnim odgovorom na terapiju (ETR: 59,3%, 16/27; SVR: 37,8%; 11/29), ali i kod pacijenata sa nepovoljnim odgovorom (RR/NR: 40,0%, 2/5). Sličan odnos među grupama zabeležen je i za fibrozu drugog stepena (SVR: 31,0%, 9/29; ETR: 22,0%, 6/27; RR/NR: 20,0%, 1/5). Rezultati izgledaju sasvim drugačije kada se uporedi učestalost fibroze trećeg stepena koja se kod

Tabela 3. Biohemijske analize kod pacijenata sa različitim terapijskim odgovorom

Analit	SVR	ETR	NR/RR
Nekonjugovani bilirubin	10,0	10,0	9,5
Konjugovani bilirubin	2,0	2,3	2,5
Proteini krvi	74,5	71,0	76,0
Albumini	45,0	45,0	46,0
Globulini	29,7	25,0	30,0
INR	1,1	1,0	1,1
Trigliceridi	1,4	0,9	1,3
Holesterol	4,6	4,1	3,9

Tabela 4. Zastupljenost genotipova kod pacijenata sa različitim terapijskim odgovorom

Genotip	SVR		ETR		RR/NR	
	n	%	n	%	n	%
G1	17/34	50	24/33	72,7	5/9	55,6
G2	0/34	0,0	0/33	0,0	1/9	11,1
G3	15/34	44,1	8/33	24,3	3/9	33,3
G4	2/34	5,9	1/33	3,0	0/9	0,0
Ukupno	34	100	33	100	9	100

Tabela 5. Stepen fibroze kod pacijenata sa različitim terapijskim odgovorom

Fibroza	SVR		ETR		RR/NR	
F0	3/29	10,4%	2/27	7,7%	0/5	0,0%
F1	11/29	37,8%	16/27	59,3%	2/5	40,0%
F2	9/29	31,0%	6/27	22,0%	1/5	20,0%
F3	3/29	10,4%	3/27	11,0%	2/5	40,0%
F4	3/29	10,4%	0/27	0,0%	0/5	0,0%
Ukupno	29	100%	27	100%	5	100%

bolesnika sa nepovoljnim odgovorom javlja u visokom procentu (RR/NR: 40,0%, 2/5), dok je u grupi bolesnika sa povoljnim odgovorom taj broj znatno niži (SVR: 10,4%, 3/29; ETR: 11,0%, 3/27). Neočekivano, fibrozu četvrtog stepena utvrdili smo kod tri bolesnika sa SVR odgovorom (10,4%), dok je u ostalim grupama nema (tabela 5).

DISKUSIJA

Pretpostavlja se da oko 3% ljudi širom sveta ima hroničnu hepatitis C virusnu infekciju (40, 41). U zavisnosti od prisustva kofaktora (zloupotreba alkohola, šećerna bolest, stariji uzrast bolesnika, koinfekcija sa HIV i/ili drugim primarno hepatotropnim virusima), 10–50% pacijenata sa hroničnim hepatitisom C dobiće cirozu jetre (27). Smrtni ishod od hronične HCV infekcije i ciroze dešava se u približno 4% slučajeva godišnje, dok se hepatocelularni karcinom (HCC) javlja kod oko 1–5% inficiranih godišnje (42). Bolesnici sa cirozom jetre mogu dobiti HCC i nakon eradikacije HCV infekcije. Dijagnostikovani HCC završava se smrću kod 33% obolelih u toku prve godine od postavljanja dijagnoze (43, 44).

Na ishod terapije hronične HCV infekcije utiču brojni faktori domaćina (starost, pol, stadijum fibroze, imunološki status, adipozitet, metabolički sindrom), faktori vezani za virus (visina viremije, genotip, razvoj virusnih kvazispesijesa) i uticaj okoline (alkohol, koinfekcija s HBV i HIV, lekovi). S obzirom na to da je sve više bolesnika koji spadaju u grupu teških za lečenje, gde nije moguće eradikovati HCV infekciju (parcijalni responderi, nonresponderi, relaps responderi) veoma je značajno utvrditi faktore koji mogu da utiču na ishod terapije kod ovih pacijenata. U ovoj studiji analizirani su neki od najznačajnijih faktora koji mogu da utiču na ishod terapije pegilovanim interferonom i ribavirionom.

Analizirajući podatke o zastupljenosti HCV infekcije među polovima u ispitivanoj grupi, primećujemo da postoji statistički značajna razlika u distribuciji polova. Raširenost hepatitis C infekcije veća je kod muškaraca nego kod žena, što je prisutno i u našem istraživanju. Dve trećine ispitanika bili su muškarci, a jedna trećina žene. Budući da je osetljivost na virus HCV-a ista među polovima, najverovatnije je pretpostaviti da su muškarci izloženi faktorima rizika za nastanak hepatitisa C (veća učestalost intravenske upotrebe psihoaktivnih supstanci) (45–47). Do 1990. godine vodeći faktor rizika za obolevanje od HCV infekcije bila je transfuzija krvi, dok je danas to svakako intravenska upotreba psihoaktivnih supstanci (4). Upravo je intravenska upotreba psihoaktivnih supstanci bila najčešći faktor rizika u našoj ispitivanoj grupi. Visokim procentom bili su predstavljeni i ispitanici kod kojih je faktor rizika za nastanak infekcije bila dijaliza ili transfuzija krvi. Ipak, za nešto manje od

trećine ispitanika faktor rizika bio je nepoznat. Dobijeni rezultati takođe pokazuju da u ispitivanoj grupi bolesnika, postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti genotipova. Naime, najzastupljeniji je genotip 1, koji je utvrđen kod gotovo dve trećine ispitanika, genotip 3 je zastupljen sa jednom trećinom, dok su genotipovi 4 i 2 zastupljeni sa nekoliko procenata, što je u skladu s nekim drugim istraživanjima iz ove oblasti (10, 25–27). Kada je oštećenje jetre u pitanju, u ispitivanoj grupi fibroza prvog stepena procentualno je dominantna, ima je nešto manje od polovine ispitanika, dok je fibroza četvrtog stepena na začelju sa nekoliko procenata.

Odgovor na terapiju kod ispitanika u našoj studiji pokazao je jasnu polarizaciju. Na jednom, procentualno dominantnijem polu, našli su se bolesnici kod kojih je zabeležen povoljan odgovor na terapiju (ETR i SVR), dok je drugi predstavljen bolesnicima sa nepovoljnim odgovorom (NR/RR). Podaci iz literature u velikoj meri potvrđuju ovaj nalaz uz naglasak da je terapijski odgovor kod pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom pod uplivom većeg broja faktora od kojih su najznačajniji genotip HCV, stepen fibroze, bazalni nivo HCV RNK (39, 33, 35).

Analizirajući faktore rizika po grupama, primećujemo da je kod bolesnika sa SVR i ETR odgovorom najčešće reč o intravenskoj upotrebi psihoaktivnih supstanci, dok su transfuzija krvi i dijaliza vodeći faktor rizika za bolesnike sa NR/RR odgovorom, što je u saglasnosti sa ranijim rezultatima (47, 48). Slično podacima iz literature (26, 43, 49), naša studija ukazuje na to da je bazalni nivo HCV RNK jedan od faktora koji su blisko povezani sa ishodom terapije. Naime, najmanji bazalni nivo HCV RNK registrovan je u grupi bolesnika sa povoljnijim odgovorom na terapiju (SVR i ETR), dok je taj broj bio znatno viši u grupi bolesnika sa nepovoljnijim odgovorom (RR/NR).

Analizirajući učestalost pojedinih genotipova u odnosu na odgovor na terapiju utvrdili smo da je genotip 1 predominantan u svim grupama bolesnika. Genotip 3 je visokim procentom prisutan kod bolesnika s povoljnim odgovorom na terapiju (SVR i ETR), ali je prisutan i kod bolesnika s nepovoljnim odgovorom, i to naročito kod povratnika (RR) kod kojih je ovaj genotip utvrđen kod jedne trećine ispitanika. Genotip 4 je registrovan kod malog broja bolesnika (tri) i svi se nalaze u grupi bolesnika sa povoljnim odgovorom (SVR i ETR), dok je genotip 2 registrovan samo kod jednog bolesnika. Genotip je klinički važan u određivanju potencijalnog odgovora na terapiju interferonom i na potrebnu dužinu takve terapije (26, 43, 50–52).

Analizom odnosa između stepena fibroze i odgovora na terapiju, dolazimo do očekivanog podatka da se najveći procenat bolesnika sa odsustvom fibroze ili niskim stepenom fibroze nalazi u grupi bolesnika s povoljnim odgovorom na terapiju (ETR i SVR), a najmanji među

bolesnicima s nepovoljnim odgovorom na terapiju (RR/NR). Ovakav nalaz potvrđen je i u drugim studijama koje su se bavile istraživanjem prediktora terapijskog odgovora (43, 53, 54). U skladu s ovim podacima, serumske vrednosti aminotransferaza, koje se smatraju vrlo osetljivim indeksom nekroze ćelija jetre, odnosno specifičnim parametrom hepatocelularnog oštećenja, niže su u grupi pacijenata sa nižim stepenom fibroze, a to su pacijenti sa pozitivnim odgovorom na terapiju (SVR i ETR) u odnosu na grupu bolesnika sa višim stepenom fibroze koja je karakteristična za pacijente sa negativnim odgovorom na terapiju (NR/RR). Ovaj trend zabeležen je i u drugim studijama sličnog dizajna (5–7).

Rezultati ove studije pokazuju da je pozitivan odgovor na terapiju postignut kod gotovo 90% pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom. Bazalni nivo virusa, genotip i stepen fibroze povezani su sa ishodom lečenja hronične HCV. Naša studija nije potvrdila asocijaciju između starosti, pola pacijenata i biohemijskih parametara i ishoda terapije. Interesantno je da je kod bolesnika sa SVR i ETR odgovorom najčešći faktor rizika bila intravenska upotreba psihoaktivnih supstanci, dok su vodeći faktor rizika za bolesnike sa NR i RR odgovorom dijaliza i transfuzija krvi.

ZAHVALNOST

Ova studija je finansirana sredstvima Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu (JP 22–10) i Ministarstva nauke i tehnologije Republike Srbije (III41010).

SKRAĆENICE

ALT – Alanin aminotransferaza
AST – Aspartat aminotransferaza
ETR – *End-treatment response*
HCC – Hepatocelularni karcinom
HCV – Hepatitis C virus
NR – *Nonresponder*
PEG IFN – Pegilirani interferon
RR – *Responder relapser*
SVR – *Sustained viral response*
IVU PAS – Intravenski uživaoci psihoaktivnih supstanci

LITERATURA

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome 1989; 244: 359–62.
- Bradley D. Virology, molecular biology and serology of hepatitis C virus. *Transfus Med Rev* 1992; 5: 93–102.
- Cuthbert JA. Hepatitis C: progress and problems. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 505–32.
- Esteban Ji, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148–62.
- Bacon BR, Mchutchison JG. Into the light: Strategies for battling hepatitis C. *Am J Manag Care* 2007; 13: 319–26.
- Chang KM, Rehermann B, Chisari FV. Immunopathology of hepatitis C. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 19: 57–68.
- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999; 30: 595–601.
- Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology* 2009; 50: 1351–55.
- Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep / Cobas Taq Man) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880–91.
- Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2009; 4: e8209. doi: 10.1371/journal.pone.0008209.
- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 93–8.
- Buckton AJ, Ngui, SL, Arnold, C, et al. Multitypic Hepatitis C virus infection identified by real-time nucleotide sequencing of minority genotypes. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2779–84.
- Hwang SY, Lee HJ, Park KT, et al. Effectiveness and complications of combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 166–72.
- Ayaz C, Celen MK, Yuce UN, Geyik MF. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 255–9.
- Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 4–7.
- Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 52–64.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.

18. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
19. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
20. McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615–33.
21. Bruijne J, Buster EHCJ, Gelderblom HC, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. *Netherlands J Med* 2008; 66: 311–22.
22. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351.
23. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2009; 361: 580–93.
24. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954–60.
25. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451–58.
26. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97–103.
27. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 25–31.
28. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
29. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954–60.
30. 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; 38: 645–52.
31. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa2a and ribavirin combination therapy in treatment of chronic hepatitis C: randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
32. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43: 397–408.
33. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, 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.
34. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007; 27: 186–91.
35. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 832–36.
36. Liang TJ. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296–305.
37. Kamal SM. Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1070–83.
38. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41–52.
39. Knodell R, Ishak K, Black W, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431–35.
40. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74–81.
41. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–67.
42. Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 884–90.

43. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634–51.
44. Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naïve chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 5. doi:10.1186/1471-230X-9-5.
45. Kostić V, Đorđević M, Popović L, Kostić E, Đorđević J, Paunović K. Hronična bubrežna insuficijencija udružena sa virusnima hepatitisa B i C kao terapijski problem. *Acta Medica Medianae* 2008; 47: 5–8.
46. Wang YH, Guy R, Hellard M. The Victorian hepatitis C education program for GPs—an evaluation. *Aust Fam Physician* 2009; 38: 749–52.
47. Kuljić-Kapuljica N, Jovanović D, Savić D, et al. Terapija hroničnog hepatitisa C—praćenje virusološkog odgovora, *Vojnosanit Pregl* 2010; 67: 923–27.
48. Mijailović Ž, Čanović P, Gajović O, et al. Faktori rizika za nastanak hepatitisa C virusne infekcije. *Med Pregl* 2003; 56: 511–15.
49. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg HM. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350–59.
50. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962–73.
51. Zein NN1, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 634–39.
52. Attaullah S, Khan S, Ijaz A. Hepatitis C virus genotypes in Pakistan: a systemic review. *Virology J* 2011; 8: 433. doi: 10.1186/1743-422X-8-433.
53. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, et al. Ranking predictors of a sustained viral response for patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 646–55.
54. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 782–89.