

Suvremena dijagnostika i liječenje hepatitisa C

*Adriana VINCE, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog i citolog
Snježana ŽIDOVEC LEPEJ, viši
znanstveni suradnik, dr. sc. dipl. ing.
Ivan KURELAC, dr. med.,
specijalist infektolog
Vjeran ČAJIĆ, dr. med.,
specijalist infektolog
Vitomir BUREK, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Davorka DUŠEK, dr. med.,
specijalizant infektologije
Jelena BUDIMIR, dr. med.,
znanstveni novak*

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

*hepatitis C
liječenje
pegilirani interferon
ribavirin
brzi virusološki odgovor
virusna kinetika*

Key words

*hepatitis C
treatment
pegylated interferon
ribavirin
rapid virological response
viral kinetics*

Primljeno: 2009-04-30

Received: 2009-04-30

Prihvaćeno: 2009-06-12

Accepted: 2009-06-12

Pregledni članak

Virusološka dijagnostika HCV infekcije temelji se na primjeni standardiziranih seroloških i molekularnih testova. U molekularnoj dijagnostici HCV infekcije koriste se vrlo osjetljivi testovi za kvantifikaciju HCV RNK i genotipizaciju HCV-a. Genotip HCV-a važan je čimbenik pred-terapijske obrade bolesnika koji određuje trajanje liječenja, dozu ribavirina a omogućuje i procjenu vjerojatnosti uspjeha liječenja. Međutim, detekcija i/ili kvantifikacija HCV RNK u serumu preporučuje se za dokazivanje aktivne virusne replikacije u sklopu pred-terapijske obrade bolesnika kao i za praćenje virusološkog odgovora tijekom liječenja. Rezultati praćenja distribucije genotipova HCV-a u Referentnom centru za virusni hepatitis Ministarstva zdravstva R. Hrvatske pokazuju da je oko 60 % bolesnika s kroničnim hepatitisom C zaraženo genotipom 1 HCV-a, 36 % genotipom 3a, a svega 4 % bolesnika genotipovima 2 i 4. Zlatni standard liječenja kroničnog hepatitisa C (KHC) posljednjih sedam godina je kombinacija pegiliranog interferona alfa (PEG IFN) i ribavirina. Međutim, standardna terapija ne dovodi do izliječenja u 50 % bolesnika s genotipom 1, te oko 30 % bolesnika s genotipom 3a. Stoga se suvremeno liječenje bolesnika s kroničnim hepatitisom C temelji se na individualnom pristupu koji uključuje prilagodbu algoritma liječenja genotipu virusa, viremiji, stadiju fibroze te praćenju virusne kinetike. Modifikacija algoritma liječenja u bolesnika s genotipom 1 i sporim virusološkim odgovorom uključuje produljenje liječenja na 72 tjedna dok se liječenje bolesnika zaraženih genotipom 3a koji imaju nisku viremiju, a postignu brzi virusološki odgovor, liječenje može skratiti na 16 tjedana. Bolesnike s visokim stadijem fibroze (obilna vezivna septa) nije uputno liječiti prema visini viremije, jer u toj skupini bolesnika niska viremija ne predstavlja prediktor trajnog virusološkog odgovora. Bolesnike s akutnim hepatitisom C treba liječiti monoterapijom pegiliranim interferonom alfa u trajanju od 24 tjedna.

Diagnosis and treatment of hepatitis C

Review paper

Virological diagnostics of HCV infection is based on standardized serological and molecular assays. Molecular diagnostics of HCV infection includes assays for HCV RNK detection and/or quantification as well as genotyping assays. HCV genotype is an important parameter in the pre-treatment diagnostic work-up that determines treatment duration, ribavirin dosage and represents an excellent predictor of treatment success. Detection and/or quantification of HCV RNK in the serum provides direct evidence of active viral replication in patients with chronic hepatitis C and enables determination of virological response during treatment. According to the Croatian Reference Center for Viral Hepatitis, 60 % of patients with chronic hepatitis C in Croatia are infected with genotype 1, 36 % of patients with genotype 3a and only 4 % of patients with genotypes 2 and 4. Standard treatment regimen for chronic hepatitis C over the past seven years is a combination of pegylated interferon alpha (PEG IFN) and ribavirin (guanosine analogue). However, standard treatment regimen based on the combination of PEG IFN and ribavirin for 48 weeks fails to achieve sustained viral response in 50 % of patients with genotype 1. Furthermore, 25 % of patients infected with

genotype 3a will fail to respond to a standard 24 week regimen. Up-to date treatment of chronic hepatitis C should be individualized (treatment guided) according to the genotype, liver fibrosis, early viral kinetics and viremia. Modification of treatment algorithm in patients with genotype 1 who are late responders to treatment should include prolonged treatment (72 weeks). In patients infected with genotypes 2 and 3 and low viremia who are rapid responders, therapy can be shortened to 16 weeks. Patients

with higher fibrosis rates (fibrotic septa) should not be treated according to viremia because in those patients viremia does not correlate with the ability to achieve sustained viral response. Meta-analysis of recent clinical trials on the treatment of acute hepatitis C showed that monotherapy with PEG IFN for 24 weeks is the suggested treatment regimen for this group of patients.

Uvod

Virus hepatitisa C (HCV) je najčešći uzrok kronične bolesti jetre u svijetu. SZO procjenjuje da je 3 % ukupne populacije (oko 170 milijuna ljudi) zaraženo HCV-om [1].

Akutna infekcija HCV-om rijetko je klinički prepoznatljiva pa se bolest kod većine bolesnika otkriva tek u kroničnoj fazi, najčešće slučajnim otkrivanjem povišenih vrijednosti aminotransferaza u sklopu dijagnostičke obrade vezane uz druge bolesti ili tek kad nastupe znaci dekompenzirane bolesti jetre [2–4].

Studije prirodne povijesti HCV infekcije pokazuju da se perzistentna infekcija HCV-om javlja u 55–85 % osoba koje razviju akutni hepatitis C [4]. Kronična HCV infekcija povezana je s nastankom ciroze, dekompenzirane jetrene bolesti i hepatocelularnog karcinoma (1). Rizik za nastanak ciroze u bolesnika s kroničnom HCV infekcijom iznosi 5–25 % tijekom 20–30 godina [5]. Novije studije prirodne povijesti HCV infekcije i rizičnih čimbenika koji uzrokuju cirozu pokazale su da će u 33 % bolesnika ciroza nastati za manje od 20 g. [6, 7]. Nakon nastanka ciroze, procjenjuje se da rizik nastanka hepatocelularnog karcinoma i dekompenzacije ciroze iznosi čak 1–4 % godišnje [8]. Stoga je učinkovito, pravovremeno liječenje kroničnog hepatitisa C usklađeno s najsuvremenijim principima kliničke prakse i rezultatima kliničkih studija iznimno važno za postizanje ciljeva liječenja: eradikacije virusne infekcije i sprječavanje progresije bolesti.

Dijagnostika HCV infekcije

Virusološka dijagnostika HCV infekcije u kliničkim laboratorijima temelji se na primjeni standardiziranih seroloških i molekularnih testova [4].

Serološki testovi

Protutijela specifična za HCV u serumu ili plazmi dokazuju se enzimskim imunotestovima (enzyme immunoassay, EIA) koji se primjenjuju u probiru i u dijagnostičkoj obradi osoba s mogućim akutnim ili kroničnim hepatitisom C. Specifičnost standardiziranih imunotestova i kemiluminiscentnog testa koji imaju odobrenje

Američke uprave za hranu i lijekove veća je od 99 % [4]. Specifičnost treće generacije anti-HCV EIA vrlo je visoka (> 99 %) [9]. Lažno-pozitivni rezultati anti-HCV EIA najčešće se pojavljuju pri testiranju u populacijama s vrlo niskom prevalencijom HCV infekcije i bolesnika s autoimunim bolestima dok su lažno-negativni rezultati najčešći u imunodeficientnih osoba. Potvrdni RIBA testovi mogu se koristiti u svrhu potvrde rezultata EIA testova, posebice u zemljama u kojima metode molekularne dijagnostike nisu široko dostupne.

Molekularni testovi

U molekularnoj dijagnostici HCV infekcije koriste se testovi za kvalitativnu detekciju HCV RNK i/ili kvantifikaciju HCV RNK kao i testovi za genotipizaciju HCV-a [10, 11]. Ciljna struktura ovih molekularnih testova je genom HCV-a koji se sastoji od jednolančane pozitivne RNK veličine 9400 pb.

Standardizirani molekularni testovi za detekciju i/ili kvantifikaciju HCV RNK mogu se podijeliti na kvalitativne testove, kvantitativne testove i testove koji omogućavaju istovremenu kvalitativnu detekciju i kvantifikaciju HCV RNK.

Vrlo osjetljivi kvalitativni testovi (≤ 50 IU/mL) najčešće se temelje na principu konvencionalnog PCR-a. Kvantifikacijski testovi manje su osjetljivi od kvalitativnih testova i najčešće imaju raspon detekcije od 4–5 \log_{10} IU/mL. Kvantifikacijski testovi temelje se na principu klasičnog PCR-a i tehnologiji branched DNA (hibridizacija nukleinskih kiselina).

Real-time PCR testovi su iznimno osjetljivi (granica detekcije oko 12–30 IU/mL, ovisni o proizvođaču i volumenu uzorka) i imaju vrlo velik dinamički raspon (čak 8 \log_{10} IU/mL) a njihova primjena u kliničkoj praksi znači da jednim testom istovremeno dobivamo i kvalitativnu i kvantitativnu informaciju, odnosno testom možemo izmjeriti vrlo niske i visoke vrijednosti viremije. [4, 10, 11].

Svi dostupni testovi za detekciju i kvantifikaciju HCV RNK iskazuju vrlo visoku specifičnost (98–99 %) a njihovi rezultati se iskazuju u internacionalnim jedinicama (IU, international unit) [4].

Validacijske studije u kojima su uspoređeni rezultati različitih standardiziranih molekularnih testova koji su dostupni na tržištu pokazale su određene nepodudarnosti u rezultatima kvantifikacije pojedinih genotipova HCV-a (posebice 2 i 4) pojedinim testovima [12–16]. Također su dokazane određene razlike u reproducibilnosti rezultata nekih testova, posebice pri usporedbi pojedinih tehnologija (bDNA versus real-time PCR) [17]. Obzirom na dokazane intrinzičke razlike u rezultatima pojedinih molekularnih testova, kvantifikaciju HCV RNK u svrhu procjene učinka liječenja preporučuje se odrediti uvijek istim testom.

Genotipizacija HCV-a

HCV se klasificira u šest dobro definiranih genotipova koji se na razini sekvence nukleotida razlikuju oko 30 % [18–19]. Genotipovi HCV-a iskazuju određenu razinu molekularne heterogenosti i klasificiraju se u više subtipova koji se na razini sekvence nukleotida razlikuju za 20–25 %.

U Europi i SAD-u najčešće dominiraju infekcije genotipom 1 (subtipovi 1a i 1b), pa genotipovima 2 i 3 [19]. Desetogodišnja studija provedena u Referentnom centru za virusni hepatitis Ministarstva zdravstva R. Hrvatske pokazala je da se u Hrvatskoj najčešće nalaze infekcije subtipovima 1b, 3a i 1a uz manje regionalne razlike, uzrokovane epidemiološkim razlikama [20].

Genotip HCV-a u rutinskim kliničkim laboratorijima određuje se metodom reverzne hibridizacije na nitroceluloznim membranama koje su specifične za sekvence u 5' nekodirajućoj regiji i core regiji genoma [21]. Uz metodu reverzne hibridizacije, genotip HCV-a može se odrediti i direktnim sekvenciranjem dijela 5' nekodirajuće regije genoma virusa [22].

Interpretacija dijagnostičkih testova pri dijagnozi akutne i kronične HCV infekcije

Dijagnoza akutne i kronične HCV infekcije temelji se na rezultatima seroloških testova (detekcija protutijela specifičnih za HCV), molekularnih testova (detekcija virusnog genoma kao dokaz aktivne virusne replikacije) i kliničkih podataka [4]. Protutijela specifična za HCV mogu se dokazati 8–12 tjedana od infekcije u većine zaraženih osoba dok se HCV RNK najčešće može detektirati u serumu već nakon 2 tjedna infekcije.

Negativan rezultat probirnog anti-HCV testa u imunološki kompetentnih osoba smatra se dostatnim za isključivanje HCV infekcije. Međutim, inicijalna dijagnostička obrada imunodeficijentnih bolesnika (transplantirani bolesnici, HIV-om zaražene osobe, bolesnici na dijalizi), osoba s mogućom akutnom infekcijom, djece HCV-om zaraženih majki kao i obrada osoba nakon profe-

sionalne ekspozicije HCV-om zaraženim biološkim uzorcima obvezno uključuje i detekciju HCV RNK [4].

U bolesnika s kliničkim ili biološkim znakovima bolesti jetre pozitivni nalazi testova za detekciju protutijela specifičnih za HCV i molekularnih testova za detekciju HCV RNK ukazuju na postojanje akutne ili kronične HCV infekcije (ovisno o kliničkoj prezentaciji bolesti i anamnestičkim podacima o vrijednostima ALT-a). [10, 11]. Detekcija HCV RNK u dva zasebna uzorka seruma prikupljena u intervalu od 6 mjeseci dostatna je za postavljanje dijagnoze kroničnog hepatitisa C (neovisno o rezultatu seroloških testova) [10, 11].

Nemjerljiva HCV RNK u serumu anti-HCV-pozitivnih osoba najčešće ukazuje na spontanu eliminaciju virusa tijekom ranije infekcije HCV-om ili period prolaznog klirensa virusa tijekom akutne infekcije.

Detekcija HCV RNK u anti-HCV negativnih osoba može ukazivati na ranu fazu akutne infekcije ili kroničnu infekciju u imunokompromitirane osobe (deficijencija humoralne imunosti) odnosno na lažno-pozitivan rezultat HCV RNK testa.

U bolesnika s autoimunim bolestima, vrlo visoka koncentracija autoprotutijela može uzrokovati lažno-pozitivne rezultate testova za detekciju protutijela specifičnih za HCV. Stoga se u bolesnika s autoimunim bolestima u sklopu dijagnostičke obrade obvezno preporučuje i kvalitativna detekcija HCV RNK [4].

Pred-terapijska dijagnostička obrada i praćenje učinka liječenja u bolesnika s kroničnim hepatitisom C

Genotipizacija HCV-a i određivanje viremije u serumu dio su obvezne pred-terapijske obrade bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Genotip HCV-a važan je dijagnostički čimbenik za određivanje trajanja liječenja kombinacijom PEG IFN- α i ribavirina, doze ribavirina i procjenu vjerojatnosti uspješnosti liječenja [4, 23–27].

Viremija u serumu u neliječenih bolesnika s kroničnim hepatitisom C ne može se koristiti kao prediktor tijeka bolesti i nema posebno dijagnostičko značenje. Međutim, detekcija i/ili kvantifikacija HCV RNK u serumu preporučuje se za dokazivanje aktivne virusne replikacije u sklopu pred-terapijske obrade bolesnika kao i za praćenje virusološkog odgovora tijekom liječenja. Tijekom liječenja preporučuje se određivanje brzog virusološkog odgovora (rapid viral response, RVR, nakon 4 tjedna liječenja), ranog virusološkog odgovora (early viral response, EVR, nakon 12 tjedna liječenja), virusološkog odgovora po završetku liječenja (end of treatment response, ETR) i trajnog virusološkog odgovora (sustained viral response, SVR, 6 mjeseci po završetku liječenja) [23–27].

Suvremeni pristup liječenju hepatitisa C

Zlatni standard liječenja kroničnog hepatitisa C (KHC) posljednjih sedam godina je kombinacija pegiliranog interferona alfa (PEG IFN) i ribavirina (sintetski analog gvanozina) [4, 28, 29]. Pegilirani interferon alfa iskazuje antivirusni i imunomodulacijski učinak dok ribavirin inhibira sintezu virusne RNK i potiče nastanak Th1 tip odgovora. Samo kombinacija ova dva lijeka omogućuje dovoljno učinkovitu eliminaciju virusa i zaraženih hepatocita [28, 29].

Cilj liječenja kroničnog hepatitisa C kombinacijom PEG IFN i ribavirina je postizanje trajnog virusološkog odgovora tj. SVR-a koji je definiran kao nemjerljiva HCV RNK u serumu liječenih bolesnika 24 tjedna nakon završetka liječenja [4]. Postizanje trajnog virusološkog odgovora (SVR) u čak u 99 % bolesnika vezano je uz trajnu eliminaciju HCV-a iz organizma, zaustavljanje daljnjeg oštećenja jetre, regresiju stupnja fibroze kao i smanjenje rizika od nastanka hepatocelularnog karcinoma [4]. Novije studije pokazuju da rizik nastanka HCC nije u potpunosti eliminiran eradikacijom virusa te da je potrebno daljnje praćenje bolesnika koji su postigli SVR, pogotovo onih koji su imali veći stadij fibroze [30].

U liječenju kroničnog hepatitisa C primjenjuju se dva komercijalno dostupna pegilirana interferona koji imaju podjednaku učinkovitost i intenzitet nuspojava: pegilirani interferon alfa-2a (Pegasys®) u fiksnoj dozi od 180 mcg i pegilirani interferon alfa-2b (PegIntron®) u dozi 1,5 mcg/kg/TT uz paralelnu primjenu ribavirina u dozi ovisnoj o tjelesnoj težini (800–1200 mg) [31–33].

Liječenje akutnog hepatitisa C

Obzirom na to da je klinički manifestni akutni hepatitis C u pravilu rijedak, u Hrvatskoj se godišnje bilježe tek sporadični slučajevi, najčešće u intravenskih korisnika opojnih droga. Stoga su i svjetska iskustva u liječenju akutnog hepatitisa C ograničena. Smjernice stručnih društava (primjerice American Association for the Study of the Liver Disease, AASLD iz 2009. g.) temelje se na rezultatima meta-analize 16 studija usporedbe vjerojatnosti uspostave perzistentne infekcije u neliječenih i liječenih bolesnika s akutnim hepatitisom C [34]. Rezultati meta-analize Licata i sur. iz 2003. g. pokazali su da liječenje bolesnika s akutnim hepatitisom C pegiliranim interferonom konzistentno smanjuje rizik od nastanka kronične HCV infekcije. Međutim, vrijeme započinjanja liječenja i optimalan terapijski protokol u bolesnika s akutnim hepatitisom C za sada nisu u potpunosti definirani [34, 35].

Novije studije prirodne povijesti akutne HCV infekcije pokazuju da oko 26 % inficiranih osoba (raspon 20–67 %) uspijeva trajno eliminirati virus. Eliminaciju virusa iz organizma dokazuju tri nalaza nemjerljive HCV RNK u

serumu tijekom perioda praćenja od 12 mjeseci. [2, 36]. Obzirom na to da većina zaraženih osoba spontano eliminira virus tijekom prva tri mjeseca od infekcije, započinjanje liječenja akutnog hepatitisa C preporučuje se u periodu od 8–12 tjedana od infekcije. Valja naglasiti da se odgodom liječenja akutnog hepatitisa C smanjuje rizik od nuspojava lijekova uz značajno smanjenje troškova liječenja.

Liječenje akutnog hepatitisa C temelji se na primjeni monoterapije pegiliranim interferonom bez ribavirina. U većini objavljenih kliničkih studija liječenje akutnog hepatitisa C temeljilo se na primjeni PEG-IFN- α -2b a u dozi od 1,5 μ g/kg/tjedno ili PEG-IFN- α -2a u dozi 180 μ g/tjedno, tijekom 12–24 tjedana a SVR je postignut u 71–94 % bolesnika [36–38]. Virusološki odgovor na liječenje akutnog hepatitisa C lošiji je u bolesnika koji su zaraženi genotipom 1 HCV-a u usporedbi s bolesnicima koji su zaraženi drugim genotipovima ovog virusa [39–42]. Za sada nema dokaza o povezanosti između dobi i spola bolesnika te viremije u akutnom hepatitisu C i ishoda liječenja [37–39]. Preporuke za liječenje akutnog hepatitisa C u Hrvatskoj koje se temelje na zaključcima 2. Hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima iz 2008. g. propisuju započinjanje liječenja akutnog hepatitisa C u periodu od 12 tjedana od pojave simptoma (ili povišenih vrijednosti aminotransferaza) u viremičnih bolesnika primjenom PEG IFN- α -2a u dozi 180 μ g/tjedno, ili s PEG IFN- α -2b a u dozi od 1,5 μ g/kg/tjedno tijekom 24 tjedna [43].

Liječenje kroničnog hepatitisa C

Rezultati novijih kliničkih studija nedvojbeno dokazuju da su glavni neovisni prediktori odgovora na terapiju kroničnog hepatitisa C kombinacijom PEG IFN i ribavirina genotip HCV, stupanj fibroze kao i brzina nestanka virusa iz cirkulacije po započinjanju terapije tj. virusna kinetika [44–46]. Određivanje virusne kinetike tijekom liječenja kroničnog hepatitisa C danas je iznimno važna komponenta dijagnostičke obrade bolesnika.

Prva točka mjerenja virusne kinetike je određivanje brzog virusološkog odgovora (RVR) tj. detekcija HCV RNK nakon samo 4 tjedna liječenja. Brojne su studije pokazale da RVR ima vrlo visoku prediktivnu vrijednost za postizanje trajnog virusološkog odgovora [44–46]

Sljedeća važna prediktivna točka u praćenju odgovora na terapiju je rani virusološki odgovor, EVR (prema eng. early viral response). EVR se definira kao nemjerljiva HCV RNK ili sniženje viremije za najmanje 2 log (100 puta) 12 tjedana od početka liječenja (24). Pojam EVR-a se nadalje može raščlaniti na potpun EVR (complete EVR) tj. nemjerljivu HCV RNK u serumu nakon 12 tjedana liječenja te na djelomični EVR (partial EVR, pEVR), tj. smanjenje

viremije za više od 2 log u odnosu na viremiju prije liječenja (bez negativizacije HCV RNK) [4]

Pojam sporog virusološkog odgovora (engl. slow virologic response) odnosi se na negativizaciju HCV RNK u periodu između 12. i 24. tjedna liječenja. Dosadašnje su studije pokazale da osobe koje ne postignu negativizaciju HCV RNK nakon 24 tjedna imaju minimalnu šansu za eliminaciju virusa daljnjim liječenjem [23].

Viremija u serumu, posebice u kontekstu RVR-a važan je prediktor trajnog odgovora na terapiju. Osobe s niskom viremijom (< 600 000 IU/mL) koje postignu RVR imaju značajno veću šansu za postizanje trajnog virusološkog odgovora [44–46]. Valja naglasiti da visina viremije u bolesnika s visokim stadijem fibroze nema prediktivnu vrijednost za ishod bolesti (22–24).

Upravo su nove spoznaje o važnosti virusne kinetike kao prediktora ishoda liječenja kroničnog hepatitisa C temelj tzv. individualnom pristupu liječenju ("response guided therapy") pri kojem se duljina liječenja prilagođava genotipu i brzini odgovora na liječenje kao i stupnju fibroze. Važnost individualnog pristupa liječenju kroničnog hepatitisa C potvrdili su rezultati velikih svjetskih kliničkih studija [24, 47].

Dvije studije koje su ispitivale učinkovitost 24-tjedne terapije kombinacijom PEG IFN i ribavirina u bolesnika zaraženih genotipom 1 i niskom viremijom dokazale su da nema značajne razlike u učinkovitosti liječenja tijekom 24 odnosno 48 tjedana (SVR 89 % vs 85 %), ukoliko pacijenti postignu RVR [23, 48]. Upravo su rezultati ovih studija bili temelj preporuke da se bolesnici zaraženi genotipom 1 koji imaju nisku bazalnu viremiju i koji postignu RVR liječe samo 24 tjedna. Ova preporuka je usvojena i u Hrvatskoj [33].

U bolesnika koji su zaraženi genotipom 1 HCV-a i imaju spori virusološki odgovor, analizirana je uspješnost 72-tjedna terapije u nekoliko kliničkih studija. Rezultati tih studija pokazali su da je broj bolesnika sa sporim virusološkim odgovorom (slow responders) koji postignu SVR značajno veći ukoliko liječenje traje 72 tjedna u usporedbi s liječenjem u trajanju od 48 tjedana [49].

U bolesnika zaraženih s genotipovima 2 i 3 analizirana je važnost RVR-a kao prediktora ishoda liječenja kao i dužina liječenja (primjerice 16 versus 24 tjedna). Rezultati kliničke studije ACCELERATE dokazali su vrijednost RVR-a kao prediktora odgovora na terapiju a te su rezultate potvrdile i druge studije [45, 51–53]. Primjerice, analiza bolesnika koji su postigli RVR pokazala je da 79 % bolesnika liječenih tijekom 16 tjedana i 85 % bolesnika liječenih tijekom 24 tjedna postiže SVR. Suprotno tome, u bolesnika koji nisu postigli RVR, samo 45 % postiže SVR nakon 24 tjedna liječenja.

Suvremena terapija kroničnog hepatitisa C posebno je učinkovita u bolesnika koji su zaraženi genotipovima

HCV-a 2 i 3 s niskom viremijom (< 600 000 IU/mL) [51–53]. Primjerice, Delgard i sur. su analizirali bolesnike zaražene genotipovima 2 i 3 s niskom viremijom koji su bili HCV RNK negativni nakon 4 i 8 tjedana terapije (liječenje je trajalo ukupno 14 tjedana) i pokazali da je SVR u bolesnika s genotipom 2 iznosio 92 % a s genotipom 3 čak 98 % [53].

Rezultati POWER studije pokazali su da osobe zaražene genotipom 1 HCV-a koje imaju visok stupanj fibroze postižu značajno manji SVR u usporedbi s bolesnicima koji imaju niži stupanj fibroze [54]. U navedenoj studiji, 48 % bolesnika sa stupnjem fibroze F1 i F2 po Metaviru postiglo je SVR, dok SVR kod bolesnika sa stupnjem fibroze F3 i F4 po Metaviru iznosi samo 22 % [32]. POWER studija je također dokazala da je niža viremija povezana s boljim SVR-om samo kod bolesnika s nižim stupnjem fibroze, a kod bolesnika s višim stupnjem fibroze razina viremije nema utjecaj na postizanje SVR-a.

Andriulli i sur. (2008.) su prikazali rezultate metanalize 12 randomiziranih kliničkih studija provedenih od 2004.-2008. od kojih je 5 uspoređivalo liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom u trajanju od 48 i 72 tjedna kod HCV genotipa 1, dok je 7 studija uspoređivalo liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom u trajanju od 12, 14, 16 i 24 tjedna kod HCV genotipa 2, 3 [52]. Iznimno važan zaključak ove meta-analize jest da u bolesnika sa sporim virusološkim odgovorom liječenje tijekom 72 tjedna dovodi do porasta SVR-a za čak 12 % [55]. Također valja naglasiti da u skupini bolesnika koji su postigli potpuni rani virusološki odgovor nije bilo razlike u SVR-u, bez obzira na trajanje liječenja od 48 ili 72 tjedna [56, 57].

U bolesnika zaraženih genotipovima 2 i 3 liječenje u trajanju od 24 tjedna je učinkovitije od 12- ili 14-tjednog liječenja. Međutim, u bolesnika koji postignu rani virusološki odgovor nema razlike u SVR-u između liječenja u trajanju od 16 ili 24 tjedna, ukoliko se koristi doza ribavirina određena prema tjelesnoj masi [58, 59].

Novije kliničke studije nedvojbeno pokazuju da je jedan od najvažnijih prediktora SVR-a upravo kontinuirana primjena nereducirane doze lijeka (prema tjelesnoj težini) tijekom cjelokupnog trajanja liječenja [52].

Stoga su i suvremene preporuke za liječenje hepatitisa C bile predmetom Druge Konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu na kojoj su hrvatski stručnjaci donijeli nove preporuke za liječenje bolesnika u skladu s novim spoznajama i vlastitim iskustvima, sukladno drugim svjetskim stručnim društvima (primjerice preporuke AASLD kao i Njemačke nacionalne preporuke iz 2009. g.) [4, 42, 48].

Procjene su da bi se primjenom ovih smjernica povećao postotak trajnog virusološkog odgovora za 15 %, uzevši u obzir sve genotipove virusa.

Preporuke za liječenje akutnog i kroničnog hepatitisa C u naivnih bolesnika u R. Hrvatskoj sukladno zaključcima 2. Konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima R. Hrvatske, 2008. g. (preuzeto iz Acta Medica Croatica, 2009, u tisku)

Preporuke za liječenje akutnog hepatitisa C

- pegilirani interferon alfa-2a 180 mcg ili pegilirani interferon alfa-2b 1,5 mcg/kg jednom tjedno supkutano tijekom 24 tjedna

Liječenje treba započeti 12 tjedana nakon pojave prvih simptoma (ili povišenih vrijednosti aminotransferaza) ukoliko je HCV RNK detektabilna u serumu.

Biopsija jetre u bolesnika s akutnim hepatitisom C nije indicirana.

Preporuke za liječenje kroničnog hepatitisa C u naivnih bolesnika

U liječenju kroničnog hepatitisa C koriste se pegilirani interferon alfa-2a 180 mcg ili pegilirani interferon alfa-2b 1,5 mcg/kg s.c. jednom tjedno uz ribavirin 800–1400 mg (ovisno o tjelesnoj masi, prosječno 13 mg/kg TT) p.o. svakodnevno.

HCV GENOTIP 1

(stadij fibroze 1-4)

1. *niska viremija* (HCV RNK manje od 600 000 IU/mL)

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 24 tjedna ukoliko viremija nije prisutna/HCV RNK nedetektibilna nakon 4 i 24 tjedna liječenja. Ako je viremija prisutna u 4. tjednu liječenja, postupak je isti kao kod visoke viremije.

2. *visoka viremija* (HCV RNK veća/viša od 600 000 IU/mL)

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 48 tjedana ukoliko viremija nije prisutna/HCV RNK nedetektibilna nakon 12 tjedana liječenja. U slučaju da nakon 12 tjedana liječenja nije došlo do smanjenja viremije za više od 2 log u odnosu na bazalnu vrijednost, liječenje treba prekinuti.

Ako je nakon 12 tjedana liječenja HCV RNK detektabilna, ali je došlo do smanjenja viremije za više od 2 log u odnosu na bazalnu vrijednost ("slow responderi"), određuje se viremija u 24. tjednu terapije te ukoliko je nedetektibilna, liječenje se provodi kroz 72 tjedna. Ukoliko je viremija prisutna u 24. tjednu liječenja, terapiju treba prekinuti.

(stadij fibroze 5-6)

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 48 tjedana, bez obzira na visinu viremije, ako je HCV RNK nedetektibilna nakon 12 tjedana liječenja. U slučaju da nakon 12 tjedana liječenja nije došlo do smanjenja viremije za više od 2 log u odnosu na bazalnu vrijednost, liječenje treba prekinuti. Ako je nakon 12 tjedana liječenja HCV RNK detektabilna, ali je došlo do smanjenja viremije za više od 2 log u odnosu na bazalnu vrijednost ("slow responderi"), određuje se viremija u 24. tjednu terapije te ukoliko je nedetektibilna, liječenje se provodi kroz 72 tjedna. Ukoliko je viremija prisutna u 24. tjednu liječenja, terapiju treba prekinuti.

HCV GENOTIP 2 ili 3

(stadij fibroze 1-4)

1. *niska viremija* (<600 000 IU/mL)

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 16 tjedana uz određivanje viremije nakon 4. tjedna liječenja. Ukoliko je HCV RNK nedetektibilna nakon 4. tjedna liječenja, terapija se provodi kroz 16 tjedana. Ako je prisutna viremija nakon 4. tjedna liječenja, liječenje se provodi kroz 24 tjedna.

2. *visoka viremija* (<600 000 IU/mL)

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 24 tjedna.

(stadij fibroze 5-6)

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 48 tjedana, uz negativnu HCV RNK u 24 tjednu liječenja. Ukoliko je HCV RNK pozitivna liječenje se prekida u 24. tjednu.

HCV GENOTIP 4, 5, 6

- pegilirani interferon alfa-2a ili alfa-2b uz ribavirin tijekom 48 tjedana, uz određivanje ranog virusološkog odgovora (EVR).

Literatura

- [1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- [2] Vince A. Hepatitis B i C: prirodni tijek bolesti. Acta Med Croat 2005; 59: 359–498.
- [3] Duvnjak M, Pavić T, Tomašić V, Lerotić I, Virović L. Hepatitis C-terapijski pristup neliječenim (naivnim) bolesnicima. Acta Med Croatica 2005; 59: 453–61.
- [4] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009;46:1335–1374.

- [5] Seef LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C. 2002. *Hepatology* 2002;36:S1–S2.
- [6] Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
- [7] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression on patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730–9.
- [8] Degos F, Christidis C, Gane-Carrie N i sur. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47: 131–6.
- [9] Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Treppe C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of literature. *J Viral Hepat* 2001;8:87–95.
- [10] Židovec Lepej S, Vince A. Molekularna dijagnostika HCV i HBV infekcije. *Acta Med Croat* 2009 (u tisku).
- [11] Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13:2461–66.
- [12] Carlsson T, Quist A, Weiland O. Rapid viral response and treatment outcome in genotype 2 and 3 chronic hepatitis C: comparison between two HCV RNK quantitation methods. *J Med Virol* 2008;80:803–7.
- [13] Matsuura K, Tanaka Y, Hasegawa I et al. Abbott RealTime HCV and Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV assay in predicting of sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients. *J Clin Microbiol* 2009;47:385–9.
- [14] 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 TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNK 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:3880–91.
- [15] Sarrazin C, Dragan A, Gartner BC et al. Evaluation of an automated, highly sensitive, real-time PCR-based assay (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan) for quantification of HCV RNK. *J Clin Virol* 2008;43:162–168.
- [16] Pisani G, Cristiano K, Marino F, Luciani F, Bisso GM, Mele C, Adriani D, Gentili G, Wirz M. Quantification of Hepatitis C Virus RNA in a multicentre study: implications for the management of HCV genotype 1 patients. *J Clin Microbiol* 2009 (in press).
- [17] Calliando AM, Valsamakis A, Zhou Y i sur. Multilaboratory comparison of hepatitis C virus viral load assays. *J Clin Microbiol* 2006;44:1726–32.
- [18] Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. *Methods Mol Biol* 2009;510:33–53.
- [19] Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol* 2007;85:3173–88.
- [20] Vince A, Iščić-Beš J, Židovec Lepej S i sur. Distribution of hepatitis C genotypes in Croatia- a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006;30:139–43.
- [21] Roos RS, Viazov S, Roqqendorf M. Genotyping of hepatitis C virus isolates by a new line probe assay using sequence information from both the 5'untranslated and the core regions. *J Virol Methods* 2007;143:153–60.
- [22] Murphy DG, Willems B, Deschenes M, Hilzert N, Mousseau R, Sabbah S. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol* 2007;45:1102–12.
- [23] Zeuzem S, Rizzetto M, Ferenci P, Shiffman ML. Management of hepatitis C virus genotype 2 and 3 infection: treatment optimization on the basis of virological response. *Antivir Ther* 2009;14:143–54.
- [24] Berg T, Weich V, Teuber G i sur. Individualized treatment strategy to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. *Hepatology* 2009;50:369–77.
- [25] Varghese R, Al-Khaidi J, Asker H, Fadii AA, Al Ali J, Hassan FA. Treatment of chronic hepatitis C genotype 4 with peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatogastroenterology* 2009;56:218–22.
- [26] Keda H, Suzuki M, Okuse C i sur. Short-term prolongation of pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients with early viral response. *Hepatol Res* 2009 (in press).
- [27] E. Makhzangy H, Esmat G, Said M i sur. Response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *J Med Virol* 2009;81:1576–83.
- [28] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC i sur. 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.
- [29] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR i sur. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975–82.
- [30] Yu ML, Lin SM, Chuang WL i sur. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006; 11: 985–94.
- [31] McHutchison J, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008; 15: 475–81.
- [32] Sulkowski M, Lawitz M, Shiffman ML. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy Versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) Phase IIIb study. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy. April 23–27, 2008.
- [33] Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. *Narodne Novine*, 2007, broj 132, 1–11.
- [34] Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C. *J Hepatol* 39;39:1056–62.
- [35] Jaeckel E, Cronberg M, Wedemeyer H, Santantonio T i sur. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–57.
- [36] Santantonio T, Wiegand J, Tilman Gerlach J. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *Journal of Hepatology* 2008; 49: 625–33.
- [37] De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Calleri G i sur. Twelve-week treatment of acute hepatitis C virus with pegylated interferon- α -2b in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 583–8.
- [38] Calleri G, Cariti G, Gaiottino F, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S. A short course of pegylated interferon- α in acute HCV hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 116–21.

- [39] Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T i sur. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43: 250–6.
- [40] Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR i sur. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2005; 130: 632–8.
- [41] Kamal SM, Moustafa KN, Chen J i sur. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006; 43: 923–31.
- [42] Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR i sur. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632–8.
- [43] Vince A, Duvnjak M. Liječenje kroničnog hepatitisa C u neliječehih (naivnih) bolesnika. *Acta Med Croat* 2009 (u tisku).
- [44] Reau N, DeVoss A, Elsen C i sur. Evaluation of early null-response (eNR) as a predictor of nonresponse to PEG RBV in patients with HCV. Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 31 – November 4, 2008; San Francisco, California. Abstract 1247.
- [45] Shiffman ML, Nelson DR, Hooper G, Messinger D, Zeuzem S. HCV patients with genotype 2 and 3 who do not achieve a Rapid Virologic Response (RVR) with peginterferon alfa-2a (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS) are not easy to treat: An analysis of non-RVR patients from ACCELERATE study. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl 1): Abstract 164.
- [46] Di Martino V, Richou C, Thévenot T, Sánchez-Tapias JM, Ferenci P. Modulations of peg-interferon plus ribavirin duration according to HCV-genotype and virologic response at W4 and W12: meta-analyses of RCTs with individual data. Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 31 – November 4, 2008; San Francisco, California. Abstract 213.
- [47] Berg T. Tailored treatment for hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 507–28.
- [48] Zeuzem S, Berg T, Moeller B i sur. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2009; 16: 75–90.
- [49] Farnik H, Mihm U, Zeuzem S. Optimal therapy in genotype 1 patients. *Liver Int* 2009; 1: 23–30.
- [50] Zeuzem S, Buti M, Ferenci P i sur. 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.
- [51] Berg T, Carosi G. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Antivir Ther* 2008; 1: 17–22.
- [52] Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397–404.
- [53] Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB i sur. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260–65.
- [54] Marotta P, Cooper C, Wong DK i sur. Impact of advanced fibrosis and cirrhosis on sustained virologic response of HCV G1-infected patients: results of the Canadian POWeR program. Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 31–November 4, 2008; San Francisco, California. Abstract 1216.
- [55] Yu ML, Dai CY, Huang JF i sur. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomised trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884–93.
- [56] Lee SS, Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4. *Antivir Ther* 2008; 1: 9–16.
- [57] Buti M, Lurie Y, Zakharova NG i sur. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responders: final results of the success study. Presented at the 44th Annual Meeting of the European Association for the study of the Liver; April 26, 2009; Copenhagen, Denmark.
- [58] Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T i sur. Extended treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy can suppress the relapse rate after treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients with late viral response. Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 31 – November 4, 2008; San Francisco, California. Abstract 1224.
- [59] Reddy R, Dieterich DT, Hadziyannis SJ, Messinger D, Fried MW. Multiple logistic regression analysis identifies ribavirin as a modifiable and independent predictor of relapse amongst chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) and ribavirin. Program and abstracts of the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 31 – November 4, 2008; San Francisco, California. Abstract 1283.