

Pegilirani interferon alfa 2a (Pegasys) plus ribavirin nasuprot interferonu alfa 2a (Roferon-A) plus ribavirin u liječenju kroničnog aktivnog hepatitisa C

Pegylated interferon alfa 2a (Pegasys) plus ribavirin versus interferon alfa 2a (Roferon-A) plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C

Dražen Zekanović, Boris Dželalija, Sanda Goll-Barić, Alan Medić*

Sažetak

Cilj ovoga istraživanja bio je usporediti učinkovitost terapije na trajni virološki odgovor (SVR) u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih pegiliranim (PEG) - interferonom alfa 2a, u kombinaciji s ribavirinom, nasuprot bolesnika liječenih konvencionalnim interferonom alfa 2a, u kombinaciji s ribavirinom, tijekom 48 tjedana, u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, koji su prethodno bili neuspješno liječeni konvencionalnim interferonom alfa 2a (monoterapija).

Metode. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine po 25 ispitanika. U skupini A 25 bolesnika, u razdoblju od 2003. do 2005. godine dobivalo je, tijekom 48 tjedana, konvencionalni interferon alfa 2a (Roferon A) u dozi od 6 MIU 3× tjedno, plus ribavirin, ovisno o tjelesnoj težini, 1000 mg ili 1200 mg dnevno. U skupini B 25 bolesnika, u razdoblju od 2005. do 2008. godine dobivalo je, tijekom 48 tjedana, pegilirani interferon alfa 2a (Pegasys) u dozi od 180 µg jednom tjedno uz ribavirin 1000 ili 1200 mg dnevno.

Rezultati. Trajni virološki odgovor (SVR) u bolesnika skupne A bio je 16% u odnosu na 24% u skupini B. SVR je statistički značajno viši u skupini bolesnika inficiranih HCV genotipovima 2 i 3 u usporedbi s genotipom 1 (u skupini A 50%, nasuprot 5%, a u skupini B 57%, nasuprot 11%). Nuspojave tijekom liječenja bile su blagog ili umjerenog intenziteta, te nisu zahtijevale smanjenje doze lijekova ili privremeni prekid liječenja. Nakon prestanka terapije sve su nuspojave nestale.

Zaključak. Dvojna terapija pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom pokazala je statistički značajniji učinak na SVR od dvojne terapije konvencionalnim interferonom i ribavirinom u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji nisu odgovorili na monoterapiju konvencionalnim interferonom.

Ključne riječi: kronični hepatitis C, nonresponderi, pegilirani interferon

Summary

The aim of this study was to determine the efficiency and safety of PEG interferon alfa 2a therapy in combination with ribavirin versus interferon alfa 2a therapy plus ribavirin (double therapy) for 48 weeks among chronic hepatitis C patients who were unsuccessfully treated with interferon alfa 2a or alfa 2b (monotherapy).

Methods. There were two groups of patients. In group A there were 25 patients in the period from 2003 to 2005 who were given alfa 2a (Roferon A) in doses of 6 MIU three times a week together with ribavirin 1000 mg or 1200 mg daily for a period of 48 weeks. In group B there were 25 patients in the period from 2005 to 2008 who were given pegylated interferon alfa 2a (Pegasys) in weekly doses of 180 µg together with ribavirin of 1000 or 1200 mg for a period of 48 weeks.

Results. The sustained viral response (SVR) in group A was 16% versus 24% in group B. SVR was statistically significantly higher in the group of patients infected with HCV genotypes 2 and 3 in comparison to genotype 1 (in group A 50% vs 5% and in group B 57% vs 11%). Both groups of patients had side effects that varied from mild to moderate, so that it was not necessary to lower the medicine doses or to stop with the therapy temporarily. All side effects disappeared when the treatment ended.

* **Opća bolnica Zadar, Odjel za interne bolesti** (mr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Odjel za suzbijanje i liječenje zaraznih bolesti** (prof. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.); **Roche d.o.o., Osijek** (mr. sc. Sanda Goll-Barić, dr. med.); **Zavod za javno zdravstvo Zadarske županije, Služba za epidemiologiju, Zadar** (mr. sc. Alan Medić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Mr. sc. Dražen Zekanović, dr. med., Opća bolnica Zadar, Odjel za interne bolesti, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar; e-mail adresa: dzekanovic@yahoo.com

Primljeno / *Received* 2011-06-30; Ispravljeno / *Revised* 2011-08-16, Prihvaćeno / *Accepted* 2011-09-01

Conclusion. Double therapy with PEG interferon alfa and ribavirin is more efficient than the double therapy with conventional interferon and Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C patients who did not respond to the monotherapy with conventional interferon.

Key words: chronic hepatitis C, non response, peginterferon alfa-2a

Med Jad 2011;41(3-4):113-119

Uvod

Procjenjuje se da je 3% svjetske populacije, odnosno 170 milijuna ljudi zaraženo hepatitis C virusom (HCV).^{1,2} Prevalencija infekcije HCV-om, utemeljena na anti-HCV-e testiranju, procjenjuje se, od najniže 0,4 preko 1,1% u sjevernoj Americi do najviše od 20% u Egiptu.^{1,3,4} U Europi se prevalencija kreće od 0,1 do 3%, a kod nas u Hrvatskoj procjenjuje se na 1,3%, što znači da je oko 58.800 stanovnika inficirano HCV-om.^{1,3,5}

HCV se prenosi parenteralnim putem transfuzijom krvi i krvnih produkata, te ubodom inficiranim iglama (tetovaža, piercing, slučajni ubod). Spolni i vertikalni prijenos s majke na dijete nije iste učinkovitosti kao parenteralni. Medicinski zahvati mogu prouzročiti jatrogeni prijenos infekcije, među kojima se ističe endoskopija, te kronična dijaliza.⁶

Do danas je poznato 6 glavnih HCV genotipova i više od 50 subtipova. Pojedini se genotipovi pojavljuju različitom učestalošću u pojedinim regijama svijeta, a migracije i putovanja utječu na učestalost pojedinih genotipova u regijama svijeta.^{5,6,7} Europske studije pokazuju recentnu promjenu epidemiološke slike s povećanjem učestalosti genotipova 1a i 3a, uz pad učestalosti genotipa 2a/2b i 1b među mlađim bolesnicima, što je prouzročeno visokom prevalencijom genotipova 1a i 3a među intravenskim narkomanima.^{5,6,7} Najčešći genotip u Hrvatskoj je 1b, a pronađen je kod 42,1% bolesnika s kroničnim hepatitisom i u 67,4% dobrovoljnih davatelja krvi.^{5,8} Određivanje HCV RNA genotipa pokazalo se korisnim u predviđanju ishoda liječenja, jer različiti genotipovi različito reagiraju na liječenje. Genotipovi 1 i 4 lošije reagiraju na liječenje od drugih genotipova.⁹ Patohistološki nalaz jetre iznimno je važna dijagnostička metoda koja upućuje na stupanj funkcionalnog oštećenja jetre, o čemu ovisi ishod liječenja, kao i prognoza bolesti.^{10,11}

Nakon akutne infekcije HCV-om, oko 20% bolesnika se potpuno oporavi, oko 80% ih ima perzistentnu infekciju, dok će 20% bolesnika dobiti cirozu jetre u razdoblju od 10 do 30 godina.^{6,12}

Kronični hepatitis C prvo se liječio monoterapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a ili 2b, poslije dodavanjem ribavirina konvencionalnom interferonu alfa 2a ili 2b. Krajem 2002. i tijekom 2003. godine

kombinirana terapija pegiliranim (PEG) interferonom alfa i ribavirinom postaje zlatni standard liječenja virusnog hepatitisa C.^{13,14,15,16}

Cilj ovoga istraživanja bio je usporediti učinkovitost terapije na trajni virološki odgovor (SVR) u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih PEG-interferonom alfa 2a u kombinaciji s ribavirinom, nasuprot bolesnika liječenih interferonom alfa 2a (konvencionalni) u kombinaciji s ribavirinom tijekom 48 tjedana, u bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su prethodno bili neuspješno liječeni interferonom alfa 2a (monoterapija).

Ispitanici i Metode

Bolesnici. 25 bolesnika u skupini A u razdoblju od siječnja 2003. godine do kolovoza 2005. godine tijekom 48 tjedana dobivali su konvencionalni interferon alfa 2a (Roferon A) u dozi od 6 MIU 3x tjedno plus ribavirin 1000 mg ili 1200 mg dnevno (1000 mg za bolesnike do 75 kg tjelesne težine, a 1200 mg za bolesnike teže od 75 kg). 25 bolesnika u skupini B, u razdoblju od listopada 2005. godine do travnja 2008. godine, dobivali su tijekom 48 tjedana pegilirani interferon alfa 2a (Pegasys) u dozi od 180 µg tjedno, uz ribavirin (RBV) 1000 ili 1200 mg dnevno (1000 mg za bolesnike do 75 kg tjelesne težine, a 1200 mg za bolesnike teže od 75 kg).

Kriteriji za uključivanje bolesnika bili su: muškarci i žene u dobi većoj od 18 godina, pozitivan anti HCV test, pozitivan nalaz HCV RNA (polimerazna lančana reakcija, PCR), učinjena biopsija jetre, povišene serumske vrijednosti alaninaminotransferaze (ALT), kompenzirana bolest jetre (po Child-Pugh klasifikaciji stadij A), prethodno provedena monoterapija konvencionalnim interferonom koja nije bila učinkovita za pacijente, negativan test na trudnoću kod žena fertile dobi učinjen 24 sata prije početka terapije, djelotvorna kontracepcija za vrijeme i 6 mjeseci nakon završetka terapije za sve žene i muškarce u reproduktivnoj dobi. Kriteriji za neuključivanje bolesnika bili su: pacijenti koji su prethodno dobro reagirali na monoterapiju (imali SVR) konvencionalnim interferonom, trudnice i dojilje, bolesnici koji boluju od neoplastičnih ili autoimunih bolesti, drugih kroničnih bolesti jetre, teških kardioloških bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, teških psihičkih

bolesti, posebice depresije, epilepsije, kroničnih plućnih bolesti, imunološki posredovanih bolesti, bolesti štitnjače, koinfekcija aktivnim hepatitisom A, hepatitisom B i/ili HIV-om, bolesnici sa znakovima ili simptomima hepatocelularnog karcinoma, bolesnici koji u anamnezi imaju krvarenje iz ezofagealnih varikoziteta ili druga stanja povezana s dekompenziranom bolešću jetre, neutropenija, bolesnici koji imaju $1,5 \times$ veću razinu serumskog kreatinina u odnosu na normalne vrijednosti, transplantirani bolesnici, bolesnici s verificiranom teškom retinopatijom, bolesti ovisnosti (alkoholizam, narkomanija), malignomi, bolesnici s povećanim rizikom razvijanja anemije (talasemija, sferocitoza). Od ukupnog broja bolesnika liječenih kombiniranom terapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a plus ribavirin (skupina A), zbog neispunjavanja gore navedenih kriterija, iz istraživanja su isključena 3 ispitanika, a svi prijavljeni ispitanici s kombiniranom terapijom pegilirani interferon alfa 2a plus ribavirin (skupina B) ispunjavali su sve uvjete.

Metode. Prije početka terapije, nakon 12., 24. i 48. tjedna terapije i 6 mjeseci nakon prestanka terapije,

metodom lančane reakcije polimeraze (polymerase chain reaction, PCR) određivane su vrijednosti HCV RNA kvalitativno i kvantitativno. U istim vremenskim razdobljima određivane su serumske koncentracije: ALT, AST, ukupnog bilirubina, alkalne fosfataze, ukupnih proteina, albumina, ureje, kreatinina, urata, kolesterola, triglicerida, elektrolita, šećera, crvena krvna slika (RBC), diferencijalna bijela krvna slika (WBC), trombocita, protrombinskog vremena i TSH-a.

Tijekom ispitivanja bilježene su i nuspojave na antivirusnu terapiju. Značajnost razlika između dviju nezavisnih skupina bolesnika određena je na razini $p < 0,05$.

Rezultati

Bolesnici s kroničnim hepatitisom C koji su bili prethodno neuspješno liječeni monoterapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a, podijeljeni su u dvije skupine s po 25 bolesnika. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika nisu se statistički značajno razlikovale među bolesnicima u obje skupine $p > 0,05$ (Tablica 1).

Tablica 1 Karakteristike bolesnika po terapijskim skupinama
Table 1 Patient characteristics according to therapy groups

	Skupina A / Group A Konvencionalni interferon alfa 2a + Ribavirin <i>Conventional interferon alpha 2a + Ribavirin</i> (n = 25)	Skupina B / Group B Pegilirani interferon alfa 2a + Ribavirin <i>Pegylated interferon alpha 2a + Ribavirin</i> (n = 25)
Karakteristike bolesnika <i>Patient characteristics</i>		
Dob (godine) / Age	45,8 ± 10,4	43,7 ± 11,5
Spol muški – broj (%) <i>Gender male - number (%)</i>	14 (56%)	15 (60%)
HCV genotip – broj (%) <i>HVC genotype – number (%)</i>		
1	19 (76%)	18 (72%)
2	2 (8%)	3 (12%)
3	4 (16%)	4 (16%)
4	0 (0%)	0 (0%)
5	0 (0%)	0 (0%)
6	0 (0%)	0 (0%)
HCV RNK / HCV RNA ($\times 10^6$ IU/mL)	3,75	3,92
ALT (U/L) Alanin-aminotransferase	112,8	119,2
Histologija / <i>Histology</i>		
• bez ciroze / <i>without cirrhosis</i>	25 (100%)	25 (100%)
• ciroza / <i>cirrhosis</i>	0 (0%)	0 (0%)
Način infekcije / <i>Manner of infection</i>		
• i.v. droga / <i>i.v. drugs</i>	6 (24%)	7 (28%)
• transfuzija / <i>transfusion</i>	2 (8%)	3 (12%)
• nepoznato / <i>unknown</i>	17 (68%)	15 (60%)

Genotip 1 bio je najčešći genotip u obje skupine ispitanika (skupina A: 19; 76%, skupina B: 18; 72%) (Tablica 1). Najčešći poznati način prijenosa HCV infekcije bio je korištenje droge intravenskim putem (skupina A: 6; 24%, skupina B: 7; 28%), a u većine ispitanika način prijenosa infekcije ostao je nepoznat (skupina A: 17; 68%, skupina B: 15; 60%) (Tablica 1). Histopatološka analiza bioptičnog uzorka jetre ni u jednog ispitanika u obje skupine nije pokazala nalaz ciroze (Tablica 1). Jedan bolesnik iz skupine B prekinuo je svojevoljno terapiju nakon 16 tjedana. Bolesnik je imao genotip 3 i postao je HCV RNA negativan nakon 12 tjedana liječenja.

Dvojnja terapija pegiliranim interferonom alfa 2a i ribavirinom (skupina B) bila je učinkovitija u odnosu na terapiju s konvencionalnim interferonom i ribavirinom (skupina A) kod bolesnika koji su prethodno neuspješno liječeni monoterapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a (trajni virološki odgovor, SVR, u svih bolesnika, u skupini A: 4/25; 16% nasuprot skupini B: 6/25; 24%, $p < 0,05$). U ispitanika u obje skupine postignut je značajno veći trajni virološki odgovor kod ispitanika s genotipovima 2 i 3 (skupina A: 3/6; 50%, skupina B: 4/7; 57%), nasuprot ispitanika s genotipom 1 (skupina A 1/19; 5%, skupina B 2/18; 11%) (Tablica 2).

Tablica 2. Učinkovitost dviju dvojnih terapija kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C
Table 2 Efficiency of two double therapies in patients with chronic hepatitis C

	Trajni virološki odgovor (SVR) % (broj bolesnika) Sustained viral response (SVR) % (no. of pat.)		
	svi bolesnici all patients	genotip 1 genotype 1	genotipi 2 i 3 genotype 2 & 3
Skupina A* / Group A konvencionalni interferon alfa 2a + Ribavirin Conventional interferon alpha 2a + Ribavirin (n = 25)	16% (4/25)	5% (1/19)	50% (3/6)
Skupina B* / Group B pegilirani interferon alfa 2a + Ribavirin Pegylated interferon alpha 2a + Ribavirin (n = 25)	24% (6/25)	11% (2/18)	57% (4/7)

* $p < 0,05$

Tablica 3. Nuspojave tijekom terapije po skupinama bolesnika
Table 3 Side effects during therapy according to patient groups

Nuspojave / Side effects	Skupina A* Group A (n = 25)	Skupina B* Group B (n = 25)
Umor / Fatigue	37%	40%
Glavobolja / Headache	34%	33%
Vrućica / Fever	43%	39%
Bol u mišićima / Muscle ache	26%	30%
Bol u zglobovima / Joint ache	33%	32%
Alopecija / Alopecia	22%	28%
Mučnina / Nausea	35%	31%
Svrbež / Itching	16%	18%
Razdražljivost / Irritability	15%	13%
Dermatitis / Dermatitis	10%	11%
Gubitak teka / Loss of appetite	33%	30%
Hemoglobin < 10,0 g/dL / Haemoglobin < 10,0 g/dL	0%	4%
Trombociti < $75 \times 10^9/L$ / Thrombocytes < $75 \times 10^9/L$	0%	0%
Leukociti < 2,5 do $2,0 \times 10^9/L$ / Leucocytes < 2,5 do $2,0 \times 10^9/L$	8%	12%

* $p > 0,05$

Sve zabilježene nuspojave, kliničke i laboratorijske (hematološke), bile su prolazne, uglavnom blagog ili umjerenog intenziteta. Ni u jednog bolesnika nije modificirana doza primjenjivanih lijekova, a nije bilo ni indikacije za privremeni prekid terapije. Nije bilo statistički značajne razlike u broju nuspojava između dviju terapijskih skupina bolesnika $p > 0,05$ (Tablica 3).

Nakon prestanka liječenja došlo je do normalizacije koncentracija hemoglobina, trombocita i leukocita kod svih bolesnika.

Rasprava

Rezultati liječenja postignuti u ovom ispitivanju (SVR kod bolesnika liječenih kombiniranom terapijom pegiliranim interferonom alfa 2a i ribavirinom bio je 24%, u odnosu na 16% u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a i ribavirinom) kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C, koji su prethodno neuspješno liječeni monoterapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a, pokazuju bolju učinkovitost dvojne (kombinirane) terapije pegiliranim interferonom alfa 2a i ribavirinom, u odnosu na dvojnju terapiju konvencionalnim interferonom alfa 2a i ribavirinom. U velikoj NIH-ovoj prospektivnoj HALT-C studiji (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis), bolesnicima koji su bili nonresponderi i/ili relapseri nakon monoterapije konvencionalnim interferonom alfa i/ili dvojne terapije konvencionalnim interferonom alfa 2a i ribavirinom, ordinirana je dvojnja terapija pegiliranim interferonom alfa i ribavirinom tijekom 48 tjedana. SVR, postignut kod 18% bolesnika, bio je statistički značajno viši u skupini bolesnika prethodno neuspješno liječenih monoterapijom konvencionalnim interferonom alfa, nego u skupini prethodno neuspješno liječenih dvojnjom terapijom konvencionalnim interferonom alfa i ribavirinom (34% nasuprot 11%).

U našem istraživanju SVR je također statistički značajno viši u skupini bolesnika inficiranih HCV genotipovima 2 i 3, u usporedbi s genotipom 1 (u skupini A 50%, nasuprot 5%, a u skupini B 57%, nasuprot 11%). Nonresponderi su bolesnici koji ne reagiraju na bilo koji oblik antivirusnog liječenja, kao ni na monoterapiju konvencionalnim interferonom alfa i/ili kombiniranu terapiju konvencionalnim interferonom alfa i ribavirinom. Rezistencija na interferon alfa vezana je uz strukturu virusa i mutacije. Otkrivena je visoka homologija između sekvence od 12 aminokiselina u E2 proteinu HCV-a i mjesta fosforilacije PKR i eIF2.^{17,18} HCV genotipovi 1a i 1b, koji su najrezistentniji na terapiju interferonom, sadržavaju sekvencije s većom homologijom s

PKR-om i eIF2, nego većina na interferon senzitivnih HCV genotipova 2 i 3, što upućuje na to da je mogući mehanizam rezistencije genotipa 1 sposobnost njegovog E2 proteina da veže i inhibira aktivnost PKR-a, poništavajući time inhibitorni učinak koji kinaza ima na sintezu proteina i stanični rast.¹⁷

Prema rezultatima provedenih ispitivanja, kombinirana antivirusna terapija konvencionalnim interferonom alfa i ribavirinom bila je, ovisno o HCV-e genotipu i histološkom nalazu jetre, učinkovita samo kod 5% do 29% bolesnika koji su inicijalno bili nonresponderi na monoterapiju konvencionalnim interferonom alfa.^{18,19} Također, i u nekim drugim studijama SVR je bio statistički značajno viši u skupini bolesnika inficiranih HCV genotipovima 2 i 3 u usporedbi s genotipom 1 (52% nasuprot 14%).^{20,21} Česte nuspojave koje se javljaju tijekom primjene interferona su simptomi nalik gripi (zimica, tresavica, vrućica, mialgija, artralgijska i glavobolja), pojavljuju se 4-8 sati nakon aplikacije interferona i traju 4-12 sati, ovisno o dozi. U našoj studiji gore navedene nuspojave javljale su se u više od trećine ispitanika u rasponu od 33% do 43% za pojedninu nuspojavu. Kod jedne trećine bolesnika uočava se široki spektar psihijatrijskih nuspojava, od iritabilnosti do teškog depresivnog sindroma.^{20,21} U našem istraživanju nije bio zabilježen niti jedan slučaj teškog depresivnog sindroma, dok se razdražljivost javila u oko 14% pacijenata, što je manje nego u drugim studijama.^{20,21,22} Gubitak na tjelesnoj težini, kao česta nuspojava, bio je prisutan u 22% do 28% naših bolesnika. Hematološke nuspojave – leukopenija i trombocitopenija, uočavaju se vrlo rano tijekom terapije, a teže su s pegiliranim interferonom nego sa standardnim interferonom. 10-20% bolesnika trebati će sniženje doze ili privremeni prekid terapije, a samo 2-10% bolesnika zbog nuspojava mora prekinuti terapiju.²² U našem istraživanju niti jedan pacijent nije zahtijevao sniženje ili modificiranje terapije, a leukopenija (od 2,0 do 2,5 x 10⁹/L) je zabilježena u 8 do 12% u obje grupe. Za razliku od drugih autora koji opisuju slučajeve klinički značajne autoimune bolesti štitnjače, kao i pojavnost bifazičnog tijeka prijelaza hipertireoze u hipotireozu i obrnuto, u našem istraživanju nismo zabilježili takve pojave.²² Glavna nuspojava terapije ribavirinom je hemolitička anemija, a prestankom terapije hemoglobin se normalizira u roku mjesec dana.²² Pojava anemije (Hb < 10,0 g/dL) zabilježena je samo u skupini naših bolesnika koji su uzimali pegilirani interferon, što govori u prilog mogućeg „agresivnijeg“ ili jačeg učinka pegiliranog interferona na crvenu krvnu lozu. U našem ispitivanju nismo zabilježili teške nuspojave, a sve nastale nuspojave blagog ili umjerenog intenziteta

nisu zahtijevale smanjenje doze lijekova ili privremeni prekid liječenja i nestale su tijekom nekoliko dana ili tjedana nakon prestanka terapije.

Zaključak

Dvojna terapija pegiliranim interferonom alfa 2a i ribavirinom ima bolji učinak na SVR od dvojne terapije konvencionalnim interferonom alfa 2a i ribavirinom u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji nisu odgovorili na prethodnu monoterapiju konvencionalnim interferonom alfa 2a. Međutim, iako ovaj terapijski oblik, pegilirani interferon alfa 2a plus ribavirin, danas predstavlja zlatni standard u liječenju svih oblika kronične HCV infekcije, njegovom primjenom još uvijek nije postignuta zadovoljavajuća terapijska učinkovitost. Stoga su u tijeku klinička istraživanja terapije nonrespondera i/ili relapsa primjenom tzv. konsenzusnog interferona ili beta interferona, kao i istraživanja nekoliko potpuno novih antivirusnih lijekova.^{17,23,24} Također, nužno je nastaviti daljnje kliničko praćenje učinkovitosti provedenog oblika antivirusnog liječenja kronične HCV infekcije, kao i praćenje nastalih nuspojava tijekom i nakon dvojne terapije pegiliranim interferonom i ribavirinom, kako bi se pravovremeno mogli opaziti nepoželjni učinci terapije i, analogno tome poboljšati učinkovitost.

Popis kratica / Abbreviation List

HCV	<i>Hepatitis C virus</i> Hepatitis C virus
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> Ribonukleinska kiselina
PCR	<i>Polymerase-chain reaction</i> Lančana reakcija polimeraze
ALT	<i>Alanin-aminotransferase</i> Alanin aminotransferaza
AST	<i>Aspartat-aminotransferase</i> Aspartat aminotransferaza
SVR	<i>Sustained viral response</i> Trajni virološki odgovor
PEG	<i>Peginterferon</i> Pegilirani interferon
RBV	<i>Ribavirin</i> Ribavirin
WBC	<i>White blood count</i> Diferencijalna bijela krvna slika
RBC	<i>Red blood count</i> Crvena krvna slika
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> Tiroidni stimulirajući hormon
MIU	<i>Million international units</i> Milijun internacionalnih jedinica

Literatura

- Hepatitis C: Global prevalence. Weekly epidemiological Record. WHO, Geneva;1997;72:341-348.
- Vucelić B. Virusni hepatitis. U Vucelić B. i sur. Gastroenterologija i hepatologija 2, Medicinska naklada, Zagreb, 2002, str. 1159-1181.
- European Survey on Hepatitis. Réseau National De Santé Publique, 1996.
- Saeed AA, al-Admawi AM, al-Rasheed A, et al. Hepatitis C virus infection in Egyptian volunteer blood donors in Riyadh. Lancet. 1991;338:459-460.
- Hrvatska konsenzus konferencija, virusni hepatitis, Zagreb 2004.
- Včev A. Hepatitis C: Epidemiology and natural course of disease. Period biol, 2007, Vol 109, Suppl 2, S3.1
- Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. Hepatol. 1994;19:13-18.
- Bingulac-Popović J, Babić I, Dražić V, Grahovac B. Razdioba genotipova hepatitis C virusa u hrvatskoj populaciji. U: Grahovac B. i Vucelić B. Nova dostignuća u dijagnostici i terapiji virusnih hepatitisa. Poslijediplomski tematski tečaj stalnog usavršavanja liječnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, str. 61-68.
- Asselah T, Vidaud D, Doloy A, et al. Second infection with a different hepatitis C virus genotype in intravenous drug user during interferon therapy. Gut 2003; 52:900-2.
- Šćukanec-Špoljar M. Interpretacija biopsija jetre. U: Grahovac B. i Vucelić B.: Nova dostignuća u dijagnostici i terapiji virusnih hepatitisa. Poslijediplomski tematski tečaj stalnog usavršavanja liječnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, str. 19-32.
- Mihaljević I. Serološka dijagnostika virusnog hepatitisa A-E. U: Grahovac B, Vucelić B. Nova dostignuća u dijagnostici i terapiji virusnih hepatitisa. Poslijediplomski tematski tečaj stalnog usavršavanja liječnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, str. 33-54.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet. 1998;352:1426-32.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med. 1998;339:1485-92.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med. 1998;339:1493-9.
- 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.
- Ostojčić R. Reterapija kroničnog hepatitisa C. Acta Med Croatica. 2005;59:447-51.

17. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the retreatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001;285:193-9.
18. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology*. 2001;33:231-40.
19. Shiffman ML for the HALT-C Trial Investigators. Retreatment of HCV non-responders with peginterferon alfa 2a and ribavirin: results from the lead-in phase of Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology*. 2002, 36:295A.
20. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.
21. Včev A. Liječenje nuspojava antivirusne terapije. *Acta Med Croatica*. 2005;59:469-72.
22. Moskovitz DN, Manoharan P, Heathcote EJ. High doser consensus interferon in nonresponders to interferon alfa 2b and ribavirin with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:479-82.
23. Nomura H, Sou S, Nagahama T, Hayashi J, Kashiwagi S, Ishibashi H. Efficacy of early retreatment with interferon beta for relapse in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2004;28:36-40.