

# REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C OF GENOTYPE 1B

## REAKTIVACIJA CITOMEGALOVIRUSA (CMV) TIJEKOM LIJEČENJA KRONIČNOG HEPATITISA C GENOTIPA 1B

PETKOVIC, Dobrinka; VUKOVIC, Borislav & ANDRIC, Zdravko

**Abstract:** *The aim was to demonstrate the clinical course of chronic hepatitis C genotype 1b treated by combination of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin with therapeutic rapid and sustained viral response, negativization HCV RNA in serum and significant regression of fibrosis grade. As a side effect of combination therapy was reactivation of CMV.*

**Key words:** *chronic hepatitis C, pegylated interferon alpha-2a and ribavirin, reactivation of cytomegalovirus*

**Sažetak:** *Cilj rada je prikazati klinički tijek kroničnog hepatitisa C genotipa 1b s niskom viremijom liječenog kombinacijom pegiliranog interferona alfa-2a i ribavirina s terapijskim postizanjem brzog i trajnog virusološkog odgovora, negativizacijom HCV RNA u serumu i regresijom stupnja fibroze te reaktivacijom CMV-a kao nuspojave dvojne terapije što produžava kliničko praćenje bolesnika.*

**Ključne riječi:** *kronični hepatitis C, pegilirani interferon alfa-2a i ribavirin, reaktivacija citomegalovirusa*



**Author's data:** Dobrinka, Petković, dr med., Opća županijska bolnica Požega, Osječka 107, Croatia, email: dobinka.petkovic@po.htnet.hr

## 1. Uvod

Virus hepatitisa C (HCV) najčešći je uzročnik kronične bolesti jetre u svijetu i povezan je sa mogućnošću razvoja ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC) te potrebom transplantacije jetre kod bolesnika u terminalnom stadiju bolesti. Svjetska zdravstvena organizacije procjenjuje da je oko 3% ukupne svjetske populacije (oko 170 milijuna ljudi) zaraženo HCV-om [1]. 2012. godine standard u liječenju kroničnog hepatitisa C (KHC) bila je kombinacija pegiliranog interferona alfa-2a i ribavirina (sintetski antivirusni nukleozidni analog gvanozina) sukladno tekućim smjernicama HZZO Republike Hrvatske [2]. Navedena kombinirana terapija dovodi do izlječenja kod bolesnika s genotipom 1 u 50% slučajeva te s genotipom 3a u oko 30% slučajeva [3,4]. Cilj liječenja je postizanje trajnog virusološkog odgovora (SVR, engl. sustained viral response), odnosno postizanje nedetektibilne HCV RNA u serumu bolesnika 6 mjeseci po završetku liječenja što je u 99% slučajeva vezano uz trajnu eliminaciju virusa, regresiju stupnja fibroze i smanjenje rizika razvoja HCC [5,6,7,8,9]. Peginterferon alfa-2a kovalentni je spoj proteina interferona alfa-2a proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *E. coli* s bis [monometoksipolietilenglikolom], ima antivirusni učinak uz moguće nuspojave od općih simptoma sličnih gripu, poremećaja probavnog, neuropsihijatrijskog, respiratornog, kardiovaskularnog sustava te infektivne manifestacije i među češćima su respiratorne infekcije, oralna kandidijaza te herpes simplex infekcije dok se u novije vrijeme naglašava važnost reaktivacije citomegalovirusa (CMV) u determiniranju terapijskog odgovora [10,11,12]. Cilj rada u prikazu našeg slučaja je utvrditi uspješnost liječenja bolesnika s kroničnim hepatitisom C genotipa 1b kombinacijom pegiliranog interferona alfa-2a i ribavirina, kao i utjecaj reaktivacije CMV infekcije na ishod liječenja.

## 2. Prikaz slučaja i metode

Sukladno zaključcima 2. Konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima iz 2008. godine u liječenju KHC u naivnih bolesnika 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 p.o. svakodnevno. Ukoliko se radi o HCV genotipa 1 stadija fibroze 1-4 niske viremije (HCV RNA manja od 600 000 IU/ml) preporuča se liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom kroz 24 tjedna kod nedetektibilne viremije nakon 4. i 24. tjedna liječenja. Ako je viremija prisutna u 4. tjednu liječenja terapija se provodi kroz 48 tjedana pod uvjetom da viremija nije prisutna nakon 12. tjedna liječenja, a ukoliko je viremija prisutna za više od 2 log u odnosu na bazalnu vrijednost liječenje se prekida, odnosno ako je manja od 2 log liječenje se nastavlja i određuje viremija u 24. tjednu terapije te ako je nedetektibilna liječenje se provodi 72 tjedna, a u protivnom prekida [1,2]. Dijagnoza kroničnog hepatitisa C u našeg bolesnika postavljena je serološki (anti HCV pozitivan test) i molekularnom PCR metodom, odnosno viremija je kvantificirana u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Klinike za infektivne bolesti „Dr Fran Mihaljević“ u Zagrebu, testom polimeraza lančane reakcije u realnom vremenu (PCR-RT, engl. polymerase chain

reaction-real time) COBAS AmpliPre/COBASaqMan HCV. Genotip HCV-a određivao se u istom laboratoriju standardiziranim testovima koji se temelje na kombinaciji PCR-a i reverzne hibridizacije na nitroceluloznim membranama s probama koje su specifične za sekvence u 5' nekodirajućoj regiji genoma. Prije liječenja bolesniku je u hepatalnoj ambulanti Klinike za infektivne bolesti Zagreb obavljena biopsija jetre po Metavir score radi evaluacije histološke aktivnosti ili stupnja inflamacije (A0-A3) i stupnja fibroze jetre (F0-F4). Praćenja elastičnosti jetrenog parenhima verificirana su fibroelastografijom (FibroScan) po kojoj vrijednosti <7 kPa isključuju cirozu, a >14 kPa potvrđuju cirozu [8,9]. Reaktivacija CMV infekcije serološki je dokazana i praćena ELFA metodom (enzyme linked fluorescent assay) u Mikrobiološkom laboratoriju OŽB Požega. Detekcija CMV DNA obavljena je također u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku kvantitativnim PCR testovima s granicom detekcije viremije od 500-1000 kopija CMV DNA/ml. U prikazu slučaja pratimo tijek liječenja kroničnog hepatitisa C kombinacijom pegiliranog interferona alfa-2a (Pegasys 180 mcg jednom tjedno) i ribavirina (Copegus 1200 mg p.o. dnevno) kroz 24 tjedana, u 46 godišnjeg naivnog bolesnika, provedenog tijekom 2012/13. godine u infektološkoj ambulanti OŽB Požega sukladno nacionalnim smjernicama HZZO-a. Naš bolesnik s kompenziranom bolesti jetre ispunjavao je kriterije liječenja po dobi, serološkom profilu, viremiji HCV RNA u serumu, histološkom dokazu kronične upale jetre, vrijednostima ALT-a te nije imao kontraindikacije za terapiju peginterferonom. Radilo se o genotipu 1b, niske početne viremije s HCV RNA u serumu od 109 000 IU/ml. Patohistološki nalaz biopsije jetre po MetaVir score odgovarao je kroničnom agresivnom hepatitisu, stadija fibroze F4 i histološke aktivnosti hepatitisa A3. U hematološko biokemijskim laboratorijskim nalazima detektirana je perzistentno povišena (>2 puta) alanin aminotransferaza (ALT 104, referentne vrijednosti 12-48 U/L) bez drugih odstupanja. Po započetoj terapiji bolesnik je ambulantno kontroliran svakih 7 dana uz praćenje virusne kinetike. Nakon 4. tjedna liječenja postiže se brzi virusološki odgovor (RVR, engl. rapid viral response), HCV RNA u serumu bolesnika bila je nedetektibilna, kao i na kraju liječenja u 24. tjednu (ETR, engl. end of treatment response) i 6 mjeseci po završetku liječenja (SVR, engl. sustained viral response) s postizanjem trajnog virusološkog odgovora. Sve vrijeme terapije u krvnoj slici prati se diskretna leukopenija, atipična limfocitoza i trombocitopenija uz održanu CKS, a vrijednost ALT-a se normalizirao u prvih mjesec dana liječenja. Bolesnik je navodio blage do umjerene nuspojave u vidu općih simptoma umora, difuznih glavobolja, mijalgija i artalgija, pada koncentracije i sniženog raspoloženja koje su perzistiranjem upućivale na razvoj sindroma kroničnog umora i suspektu reaktivaciju CVM-a serološki dokazanu detekcijom specifičnih IgM antitijela neposredno po završetku dvojne terapije. Nalaz EIA: CMV IgM 1,15 pozitivno- referentna vrijednosti 0,70-0,90 IU/ml; CMV IgG 41 pozitivno-referentna vrijednost 4-6 IU/ml. Bolesnik je klinički i serološki kontroliran naredne dvije godine, prati se dinamika titra IgM antitijela koja se u 3. mjesecu 2015. negativiziraju. Postupno regrediraju i simptomi bolesti uz normalizaciju krvne slike. Nalaz PCR CMV DNA u 3. mjesecu 2014. godine bio je negativan, također HCV RNA ostaje višekратно nedetektibilna unatoč riziku relapsa potencirano reaktivacijom CMV-a.

Postiže se smanjenja fibroze jetre, nalaz fibroelastografije u 6. mjesecu 2014. iznosio je 12,6 kPa, a krajem 2015. godine 10,6 kPa. Zaključno rezultat liječenja KHC dvojnog terapijom u našeg bolesnika evaluiran je kao izlječenje, a detektirana reaktivacija CMV infekcije unatoč razvoju sindroma kroničnog umora nije negativno utjecala na uspjeh liječenja, odnosno nije dovela do relapsa osnovne bolesti.

### 3. Diskusija

U prikazanom slučaju bolesnika s KHC genotipa 1b, niske viremije i umjerenog stupnja fibroze postignut je RVR u 4. tjednu liječenja kao presudan čimbenik daljeg postizanja SVR i eliminacije HCV-a uz značajno smanjenje stupnja fibroze jetre u kontrolnim nalazima fibroelastografije. Prema podacima iz literature trajni virusološki odgovor nakon 48. tjedana liječenja kombinacijom pegiliranog interferona alfa-2a i ribavirina u bolesnika s KHC genotipa 1 postiže se u oko 55% bolesnika, jednako je učinkovita i 24 tjedna terapija u bolesnika s niskom viremijom uz praćenje RVR-a [3,4]. Visina viremije na početku liječenja ne predstavlja pozitivan prediktivni čimbenik SVR, dok stadij fibroze, starija životna dob, polimorfizam IL28B, koncentracija CXCL 10 su značajni prediktivni faktori za uspjeh liječenja. Niža viremija povezana je s boljim SVR samo kod bolesnika s nižim stupnjem fibroze, viši stadij fibroze (F5 i F6) i starija životna dob povezani su s izostankom SVR-a. Rezultati POWer studija navode da 48% bolesnika sa fibrozom F1 i F2 po Metaviru postižu SVR, a samo 22% sa stupnjem fibroze F3 i F4. SVR zasnovan na postizanju RVR u 4. tjednu u bolesnika s KHC genotipa 1, niske viremije HCV RNA <600 000 IU/ml nakon 24. tjedna liječenja postiže se u 93%, a nakon 48. tjedana u 96% slučajeva. Odnosno SVR za KHC genotipa 1 niske viremije nakon 24 tjedna kombinirane terapije postiže se u 52%, a nakon 48 tjedana u 65% slučajeva. Relaps virusološkog odgovora na kraju liječenja za populaciju s postignutim RVR genotipa 1, niske viremije iznosi na kraju 24. tjedna oko 3,8%, a nakon 48. tjedana 0% [5,6]. Noviji podaci pokazuju da bolesnici s KHC genotipa 1 i 4 koji su nosioci IL28B genotipa C/C postižu SVR u 67% slučajeva, dok oni genotipa C/T i T/T pokazuju niži SVR, 50% odnosno 48% [11]. Registrirane nuspojave bile su blage do umjerene bez potrebe za korekcijom doza lijekova. Unatoč zadovoljavajućem virusološkom odgovoru perzistirali su simptomi kroničnog umora uzrokovani reaktivacijom CMV infekcije što produžava kliničko praćenje bolesnika i povećava rizik relapsa bolesti. U našem slučaju nije došlo do relapsa niti je reaktivacija CMV-a negativno utjecala na ishod liječenja. Prema rezultatima novijih radova CMV reaktivacija očekuje se u 40% bolesnika s KHC. Koinfekcija s CMV-om umanjuje odgovor na interferonsku terapiju tako da CMV negativni bolesnici C/C genotipa postižu SVR u 87%, dok CMV pozitivni u 12,5% slučajeva. SVR odgovor među C/T nosiocima s pozitivnom serumskom CMV DNA reduciran je ispod 50%. Podaci ukazuju na prognostičku važnost CMV viremije uz IL28B genotipizaciju u liječenju KHC [12].

#### 4. Zaključak

Trajni virusološki odgovor u bolesnika s KHC genotipa 1 niske viremije liječenih kombinacijom peginterferona alfa-2a i ribavirina zasniva se na postizanju RVR, dok niska viremija ima pozitivnu prediktivnu vrijednost postizanja SVR kod nižih stupnjeva fibroze. Reaktivacije CMV-a u KHC općenito inhibira IFN- $\alpha$  stimulirane odgovore, a uvođenje CMV DNA testiranja ima dodatnu prognostičku vrijednost dvojne terapije, pogotovo u nosilaca IL28B C/T genotipa.

#### 5. Literatura

- [1] Vince A, Židovec Lepej S, Kurelac I i sur. (2009) Suvremena dijagnostika i liječenje hepatitisa C. *Infektol Glas*;29 (2):49-56.
- [2] European Association For the Study Of The Liver EASL.(2011) Clinical Practice Guidelines: management of cronic hepatitis C. *J Hepatol*; 55:245-264.
- [3] Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciar J, et al.(2006) Efficacy of 24 week treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin with hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*; 44:97-103.
- [4] Lee SS, Ferenci P. (2008) Optimizing outcomes in patient with hepatitis C virus genotype 1 or 4. *Antivir Ther*;1:9-16.
- [5] Berg T, Weich V, Teuber G, et al. (2009) Individualized treatment strategy to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. *Hepatology*;50:369-77.
- [6] Kurelac I, Papić N, Židovec Lepej S, Dušek D, Čajić V, Vince A. (2013) Uspješnost liječenja kroničnog hepatitisa C kombinacijom pegiliranog interferona alfa-2a i ribavirina u bolesnika s niskom viremijom i genotipom 1. *Infektol Glasn*;33(1):5-9.
- [7] Židovec Lepej S.(2011) Molekularna dijagnostika infektivnih bolesti. *Pedijatr. Croat*; 55(1):43-50.
- [8] Elesawy BH, Abd El Hafez A, Dorgham LS, El-Askary A.(2014) Limited reliability of five non-invasive biomarkers in predicting hepatic fibrosis in chronic HCV mono-infected patients opposed to METAVIR scoring. *Pathol Res Pract.*;210(12):922-8.
- [9] Shiraishi A, Hiraoka A, Aibiki T, Okudaira T, Kawamura T, Imai Y, Tatsukawa H, Yamago H, Nakahara H, Shimizu Y, Azemoto N, Tanihira T, Miyata H, Miyamoto Y, et al. (2014) Real-time tissue elastography: non-invasive evaluation of liver fibrosis in chronic liver disease due to HCV. *Hepatogastroenterology*; 61(135):2084-90.
- [10] Bader el-Din NG, Abd el-Meguid M, Tabll AA, et al. (2011) Human cytomegalovirus infection inhibits response of chronic hepatitis-C-virus-infected patients to interferon-based therapy. *J Gastroenterol Hepatol*; Jan;26(1):55-62.
- [11] El Awady MK, Bader El Din NG, Tabll A, et al. (2013) IL28B polymorphism and cytomegalovirus predict response to treatment in Egyptian HCV type 4 patients. *World J Gastroenterol*;19(2):290-8.
- [12] Fabris C, Falleti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, Cmet S, Fornasiere E, Fumolo E, Fangazio S, et al. (2011) IL28B rs 12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol*;54:716-722.



Photo 050. Gymnasium in Požega / Gimnazija u Požegi