

# Η επίδραση της εθνικότητας στην κινητική του ιού και την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπο 4 υπό αγωγή συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α-2α και ριμπαβιρίνης.

Χρ. Παυλίδης<sup>1</sup>,  
Ι.Ελευσινιώτης<sup>2</sup>,  
Δ.Δημητρουλόπουλος<sup>3</sup>,  
Κ.Μίχας<sup>2</sup>,  
Ρ.Τοντόροβα<sup>4</sup>,  
Ε.Βεζαλή<sup>2</sup>,  
Σ.Κουτσουνάς<sup>1</sup>,  
Α.Μουλακάκης<sup>4</sup>,  
Ε.Παρασκευάς<sup>3</sup>.

- <sup>1</sup> Κέντρο Ελέγχου και Αναφοράς Ιογενούς Ηπατίτιδας ΙΚΑ Αθήνα,
- <sup>2</sup> Παθολογική Κλινική Ηπατολογικό Τμήμα Νοσοκομείο Έλενα Βενιζέλου Αθήνα
- <sup>3</sup> Γαστρεντερολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Ό Αγ.Σάββας Αθήνα,
- <sup>4</sup> Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Ίπποκράτειο Αθήνα

## Περίληψη:

**Εισαγωγή:** Τα δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2α και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς στην Ευρώπη με χρόνια ηπατίτιδα C-γονότυπος 4 είναι μέχρι σήμερα περιορισμένα.

**Σκοπός μελέτης:** Για αυτό το λόγο η μελέτη σκοπεύει να διερευνήσει την κινητική του γονοτύπου 4 του ιού της ηπατίτιδας C, τα ποσοστά επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, καθώς και τους προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης στους ασθενείς αυτούς.

**Μεθοδολογία:** Μελετήθηκαν αναδρομικά και αναλύθηκαν δεδομένα από 123 ασθενείς. Η πρώιμη και καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση ορίστηκαν ως μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο (<50 IU/mL) την 12η και 24η εβδομάδα θεραπείας αντίστοιχα. Η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο στο τέλος της θεραπείας, καθώς και 24 εβδομάδες αργότερα.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά επιτεύχθηκε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 43,5% των ασθενών, 42,6% δεν ανταποκρίθηκαν και 13,9% υποτροπίασαν μετά το τέλος της θεραπείας. Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 40,74% και καθυστερημένη στο 59,25% των ασθενών. Η θετική προγνωστική αξία της πρώιμης και της καθυστερημένης ανταπόκρισης ήταν 72,97% και 86,27%, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία τους ήταν 64,29% και 92,85% αντίστοιχα. Η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μόνιμης ανταπόκρισης στους Καυκάσιους ασθενείς ( $p < 0,001$ ), αλλά όχι στους Αιγύπτιους ( $p = 0,613$ ), στους οποίους ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μόνιμης ανταπόκρισης ήταν η απουσία κίρρωσης ( $p = 0,004$ ).

**Συμπεράσματα:** Η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση φαίνεται να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα μόνιμης ανταπόκρισης από την πρώιμη στην πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 4, ανεξαρτήτως εθνικότητας καθώς και άλλων παραμέτρων των ασθενών πριν την έναρξη θεραπείας.

## Μεθοδολογία - Υλικό

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από εκατόν είκοσι τρεις ασθενείς με επιβεβαιωμένη ορολογικά, ιολογικά και ιστολογικά χρόνια ηπατίτιδα C-γονότυπος,<sup>4</sup> με διαθέσιμα ιατρικά δεδομένα από το 2002 έως το 2006, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (180μg/εβδομάδα) και ριμπαβιρίνη σε δοσολογία προσαρμοσμένη με το σωματικό βάρος τους (1000-1200mg/ημέρα, για βάρος σώματος < ή > 85kg αντίστοιχα) για 48 εβδομάδες. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο καθώς και άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες. Ασθενείς με συλοίμωση από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ή ιστορικό συνεχιζόμενης κατανάλωσης σημαντικής ποσότητας αλκοόλ, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Επίσης, ασθενείς με τιμή κρεατινίνης ορού >1,5mg/dl, απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων <1000/μl, αιμοπετάλια <50.000/μl ή αιμοσφαιρίνη <10g/dl, δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιούνταν κλινικο-εργαστηριακή εκτίμηση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Το ύψος και το βάρος μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή του ασθενούς και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως βάρος σε κιλά προς ύψος σε τετραγωνικό μέτρο, (kg/m<sup>2</sup>). Οι εξετάσεις ρουτίνας (βιοχημικές, αιματολογικές) προσδιορίζονταν με τη χρήση αυτόματων αναλυτών. Ορολογικοί δείκτες (HBsAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total, anti-HCV, anti-HDV, anti-HIV<sup>1,2</sup>, anti-HAV (IgM, IgG) προσδιορίστηκαν με τη χρήση των εμπορικώς διαθέσιμων ανοσοενζυμικών δοκιμασιών (Abbot Laboratories, USA). Τα επίπεδα του ιϊκού φορτίου ορού (HCV-RNA) μετρήθηκαν με ευαίσθητη μέθοδο PCR (Cobas Amplicor HCV version <sup>2</sup>, Roche Diagnostics, USA), ποιοτικά με κατώτερο όριο ανίχνευσης της μεθόδου τις 50IU/ml και ποσοτικά με εύρος ανίχνευσης μεταξύ 600-106 IU/ml. Ο γονότυπος του ιού προσδιορίστηκε με τη χρήση της δοκιμασίας INNO-LIPA HCV assay (Innogenetics, Belgium). Τα επίπεδα του HCV-RNA ορού μετρήθηκαν ποσοτικά πριν την έναρξη της αγωγής και την εβδομάδα 12, 24 και 48 κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και ποιοτικά 24 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής στους ανταποκριθέντες, για να επιβεβαιωθεί η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR). Η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) και η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (LVR) ορίστηκαν ως μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (<50IU/ml) τις εβδομάδες 12 και 24 της θεραπείας αντίστοιχα. Η ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (<50IU/ml) την 48η εβδομάδα, ενώ η μόνιμη ανταπόκριση προσδιορίστηκε περαιτέρω ως μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο 24 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο φορτίο στο τέλος της θεραπείας, αλλά ανιχνεύσιμο μετά από 24 εβδομάδες, χαρακτηρίστηκαν ως υποτροπιάζοντες, ενώ ασθενείς με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο τέλος της αγωγής χαρακτηρίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες. Οι ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 48

εβδομάδες θεραπείας ή σε αυτούς που δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την κινητική του ιού (τις εβδομάδες 12, 24, 48 και 72), εξαιρέθηκαν από την τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Πραγματοποιήθηκε βιοψία ήπατος σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας. Η εκτίμηση των ιστοτεμαχιδίων έγινε από έμπειρο παθολογοανατόμο σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Ishak (βαθμός νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας: 0-18, στάδιο ίνωσης:0-6).

## Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των αριθμητικών χαρακτηριστικών ελέγχθηκαν για την αξιοπιστία τους με την αξιολόγηση κατά Shapiro-Wilk. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσοι όροι + σταθερές αποκλίσεις ή ως διακυμάνσεις μεσαίων + διάμεσων τεταρτημορίων (75η -25η ποσοστιαία διακύμανση) σε περίπτωση που απόκλιναν από το φυσιολογικό. Οι μεταβλητές ανά κατηγορία παρουσιάστηκαν ως απόλυτες και σχετιζόμενες (ποσοστιαίες) συχνότητες. Οι πίνακες της μελέτης παρουσιάζουν συσχετίσεις δεδομένων μεταξύ μεταβλητών των διαφόρων κατηγοριών με τη χρήση του χ-τετράγωνου τεστ κατά Pearsons ή κατά Fisher. Ανάλογα με την κατανομή χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση κατά Mann-Whitney U test ή κατά Student's t-test για την σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο υποομάδων. Για τον υπολογισμό των διαφορών στην κατανομή των μη φυσιολογικών μεταβλητών μεταξύ των υποομάδων χρησιμοποιήθηκε η στατιστική κατά Kruscal-Wallis. Η πολλαπλή λογιστική ανάδρομη ανάλυση ήταν απαραίτητη για την εκτίμηση της συσχέτισης της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης με τα διάφορα χαρακτηριστικά. Οι υπολειμματικές αποκλίνουσες τιμές υπολογίστηκαν ώστε να εκτιμηθεί η αξιοπιστία των μοντέλων της ανάλυσης. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p-values) βασίστηκαν σε διπλές αναλύσεις και συγκρίθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της τάξης του 0.01 και μετά από προσαρμογή με τη μέθοδο Bonferroni για τις πολλαπλές συγκρίσεις. Τέλος, η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού ηλεκτρονικού προγράμματος Stata TM 9.0 (STATA Corp. College Station, Texas, USA).

## Αποτελέσματα

Η τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων περιελάμβανε εκατόν είκοσι τρεις ασθενείς (87,8%). Δώδεκα ασθενείς (9,76%) δεν ολοκλήρωσαν τις 48 εβδομάδες θεραπείας και σε τρεις ασθενείς (2,44%) δεν υπήρχαν διαθέσιμα τα πλήρη δεδομένα της κινητικής του ιού. Ογδόντα επτά από τους ασθενείς της μελέτης ήταν άνδρες (80,55%) και είκοσι μία γυναίκες (19,44%), ενώ οι 55 από τους παρα-

πάνω ασθενείς (50,92%) ανήκαν στην Καυκάσια φυλή και οι 53 (49,07%) ήταν Αιγύπτιοι. Η πλειοψηφία των Καυκάσιων ασθενών (48/55, 87,27%) ήταν πρώην χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, σε αντίθεση με τους Αιγύπτιους που δεν είχε κανένας ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών. Είκοσι δύο από τους 108 ασθενείς (20,37%) είχε επιβεβαιωμένη ιστολογικά κίρρωση ήπατος και 72/108 (66,66%) είχαν υψηλό ιικό φορτίο (>600.000 IU/ml), κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Τα δεδομένα των Καυκάσιων και των Αιγυπτίων ασθενών κατά την εισαγωγή καθώς και κατά την διάρκεια της θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στον παραπάνω πίνακα φαίνεται ότι οι Αιγύπτιοι παρουσίαζαν δυσμενή χαρακτηριστικά όσον αφορά την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (όπως υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με κίρρωση ήπατος, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υψηλό ιικό φορτίο πριν την έναρξη της θεραπείας και σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης) σε σύγκριση με τους Καυκάσιους.

| ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ  | Καυκάσιοι<br>(n=55) | Αιγύπτιοι<br>(n=53) |
|---|---------------------|---------------------|
| Ηλικία  | 45,46±10,10         | 39,18±10,49 (*)     |
| Φύλο (άνδρες/γυναίκες)                            | 48/7                | 43/10               |
| BMI   | 24,66±3,66          | 26,42±2,99 (*)      |
| HCV-RNA (IU/ml)                                   | 1075258±902061      | 1275337±608100      |
| % υψηλό ιικό φορτίο<br>(>600000 IU/ml)            | 69,8                | 89,2 (*)            |
| ALT   | 67,92±21,96         | 95,8±44,37 (*)      |
| AST   | 43,64±16,90         | 60,61±29,25 (*)     |
| Βαθμός νεκροφλεγμονώδους<br>δραστηριότητας (0-18) | 6,27±1,68           | 3,22±1,87           |
| Βαθμός ίνωσης (0-6)                               | 2,4±1,4             | 3,22±1,77 (*)       |
| Κίρρωση (ναι/όχι)                                 | 6/48                | 16/38 (*)           |

**Πίνακας 1.**

*Κλινικά, ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά δεδομένα εισαγωγής του πληθυσμού μελέτης (Καυκάσιοι vs Αιγύπτιους). Τα δεδομένα που αφορούν συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι + σταθερές αποκλίσεις.*

*BMI: δείκτης μάζας σώματος (\*),  $p < 0,01$*

Συνολικά, 47 ασθενείς πέτυχαν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR 43,5%), 46 χαρακτηρίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες (NR 42,6%) και 15 ασθενείς ως υποτροπιάζοντες (RL 13,9%). Από τους 46 μη ανταποκριθέντες οι 35 παρουσίαζαν θετικό ιικό φορτίο σε όλες τις καθορισμένες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι 11 παρουσίασαν έξαρση με περαιτέρω αύξηση ιικού φορτίου και τρανσαμινασών κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η μεγάλη πλειοψηφία την μη ανταποκριθέντων,

που παρουσίασαν έξαρση (10/11, 90,9%), πέτυχαν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR), ενώ οι 7 από αυτούς (63,63%) σημείωσαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση, παρόλο που όλοι οι παραπάνω είχαν θετικό ποιοτικό HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας και στην επίσκεψη παρακολούθησης 6 μήνες αργότερα. Σαράντα τέσσερις ασθενείς (40,75%) πέτυχαν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση και 64/108 (59,25%) είχαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση. Από τους 47 ασθενείς με μόνιμη ιολογική ανταπόκριση οι 27 (57,44%) είχαν πετύχει τόσο πρώιμη όσο και καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση, ενώ οι 17 από αυτούς (36,17%) είχαν καθυστερημένη ανταπόκριση, χωρίς προηγούμενη πρώιμη, και οι 3 (6,38%) δεν κατάφεραν να πετύχουν πρώιμη ούτε καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι οι θετικές προγνωστικές αξίες (PPV) της πρώιμης και καθυστερημένης ιολογικής ανταπόκρισης για την πιθανότητα επίτευξης μόνιμης ανταπόκρισης ήταν 72,97% και 86,27% αντίστοιχα, ενώ οι αρνητικές προγνωστικές αξίες (NPV) ήταν 64,29% και 92,85% αντίστοιχα.

Τα κλινικά, ιολογικά και ιστολογικά δεδομένα μεταξύ των ασθενών με διαφορετικού τύπου ανταπόκριση στην θεραπεία παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Συνολικά, η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση δεν σχετιζόταν με την ηλικία του ασθενή, το φύλο, την εθνικότητα ή το δείκτη μάζας σώματος, όπως και με το ιικό φορτίο εισαγωγής ή τις τιμές των τρανσαμινασών ορού, αλλά ήταν σημαντικά σχετιζόμενη με την παρουσία σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης ( $p < 0,001$ ) και με την επίτευξη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR  $p = 0,001$ ) και καθυστερημένης ανταπόκρισης (LVR  $p < 0,001$ ). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η οποία ήταν προσαρμοσμένη για όλους τους καλά ως σήμερα μελετημένους προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης (ηλικία, BMI, ιικό φορτίο, βαθμό φλεγμονής, στάδιο ίνωσης ήπατος, κίρρωση), μόνο η παρουσία πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (OR=3,87, 95%CI: 1,36-11,05,  $p = 0,011$ ), η παρουσία σημαντικής νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (OR=1,59, 95%CI: 1,13-2,23,  $p = 0,007$ ) και η απουσία σημαντικής ίνωσης (OR=0,43, 95%CI: 0,29-0,64,  $p < 0,001$ ) στην βιοψία ήπατος πριν την αγωγή ήταν σημαντικοί και ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. Συγκεκριμένα, συγκρίνοντας έναν ασθενή που παρουσίασε πρώιμη ανταπόκριση, έχει 3,87 περισσότερες πιθανότητες επίτευξης μόνιμης ανταπόκρισης από κάποιον που δεν παρουσίασε. Επιπλέον, για κάθε χαμηλότερη μονάδα στο βαθμό ίνωσης ήπατος, η πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σχεδόν διπλασιάζεται. Σύμφωνα με την λογιστική ανάδρομη ανάλυση, καμία από τις εξεταζόμενες παραμέτρους, τόσο στην εισαγωγή όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν ήταν ικανή να προβλέψει υποτροπή της νόσου.

Όταν συγκρίθηκαν μόνο οι δύο κύριες υποομάδες του πληθυσμού της μελέτης (ανταποκριθέντες και μη-

ανταποκριθέντες οι υποτροπιάζοντες δεν συμπεριλήφθηκαν), στην πολλαπλή λογιστική ανάλυση βρέθηκε ότι μόνο η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (LVR, OR=81,7, 95% CI:19,76-337,8,  $p<0,001$ ) αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μόνιμης ανταπόκρισης. Ασθενείς με καθυστερημένη ανταπόκριση βρέθηκε ότι έχουν 81,7 περισσότερες πιθανότητες επίτευξης μόνιμης ανταπόκρισης σε σύγκριση με αυτούς χωρίς καθυστερημένη ανταπόκριση. Χρησιμοποιώντας το ίδιο μοντέλο ανάλυσης ξεχωριστά για την κάθε υποομάδα ασθενών (Αιγύπτιους και Καυκάσιους), βρέθηκε ότι η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση ήταν ανεξάρτητος παράγοντας μόνιμης ανταπόκρισης για τους Καυκάσιους ασθενείς (OR=22,8, 95% CI:4,74-109,5,  $p<0,001$ ), αλλά όχι για τους Αιγύπτιους (OR=1,37, 95% CI:0,4-4,66,  $p=0,613$ ), στους οποίους ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μόνιμης ανταπόκρισης ήταν η απουσία κίρρωσης (OR=0,088, 95% CI:0,017-0,457,  $p=0,004$ ). Μόνο 27 από τους 47 ασθενείς (57,45%), που τελικά πέτυχαν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση, είχαν και πρώιμη ιολογική ανταπόκριση, ενώ η πλειοψηφία αυτών (44/47, 93,61%) πέτυχαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση.

Είναι φανερό ότι υπήρχε μία υποομάδα μεταξύ των ασθενών με γονότυπο-4 που παρουσίασαν καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (απουσία πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης και παρουσία καθυστερημένης και τελικά μόνιμης ανταπόκρισης). Όταν συγκρίθηκαν ασθενείς με μόνιμη και συνοδό πρώιμη/καθυστερημένη ανταπόκριση ( $n=27$ ) με αυτούς με μόνιμη και καθυστερημένη, αλλά όχι πρώιμη ιολογική ανταπόκριση ( $n=17$ ), βρέθηκε ότι οι Αιγύπτιοι ασθενείς ( $p=0.003$ ) καθώς και οι ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο κατά την εισαγωγή ( $p=0.002$ ) αποτελούσαν κυρίως τον πληθυσμό της υποομάδας ασθενών (με αργή ανταπόκριση), που τελικά καταφέρνουν να επιτύχουν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. Όπως σημειώθηκε και προηγουμένως, τελικά οι Αιγύπτιοι ασθενείς παρουσιάζουν συγκρίσιμα με τους Καυκάσιους ασθενείς ποσοστά καθυστερημένης και μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, παρά τα δυσμενή χαρακτηριστικά (σοβαρότερη ίνωση, υψηλό ιϊκό φορτίο) που παρουσιάζουν πριν την έναρξη της αγωγής καθώς και τα σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης των ασθενών αυτών.

| ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ                                     | Ανταποκριθέντα<br>(n=47) | Μη-ανταποκριθέντα<br>(n=46) | Υποτροπιάζοντα<br>(n=15) |
|--|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Ηλικία   | 40                       | 41,5                        | 38                       |
| Φύλο (άνδρες/γυναίκες)                         | 38/9                     | 38/8                        | 11/4                     |
| Εθνικότητα                                     |                          |                             |                          |
| Καυκάσιοι (n,%)                                | 24(51,1)                 | 21(45,7)                    | 10(66,7)                 |
| Αιγύπτιοι (n,%)                                | 23(48,9)                 | 25(54,3)                    | 5(33,3)                  |
| BMI  | 24,9                     | 25,5                        | 24,3                     |
| HCV-RNA (IU/ml)                                | 990000                   | 1100000                     | 975000                   |
| ALT  | 73                       | 82                          | 65                       |
| AST  | 45                       | 53                          | 41                       |
| Βαθμός νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας (0-18) | 6,0                      | 6,0                         | 5,5                      |
| Βαθμός ίνωσης (0-6)                            | 2,0                      | 3,0                         | 2,0 (*)                  |
| Κίρρωση (ναι/όχι)                              | 3/44                     | 18/28                       | 1/14 (*)                 |
| Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (ναι/όχι)          | 27/20                    | 10/36                       | 8/7 (*)                  |
| Καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση (ναι/όχι)   | 44/3                     | 7/39                        | 13/2 (*)                 |

**Πίνακας 2.**

Κλινικά ιολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά δεδομένα εισαγωγής και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σύμφωνα με το τύπο ανταπόκρισης. Τα δεδομένα που αφορούν συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι + σταθερές αποκλίσεις. BMI: δείκτης μάζας σώματος (\*),  $p<0,01$

## Συζήτηση

Παραδοσιακά, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C με γονότυπο-4 παρουσιάζεται σε ενδημικές περιοχές, όπως η Αίγυπτος και οι χώρες της Κεντρικής και Δυτικής Αφρικής. Μία κατηγορία παραγόντων κινδύνου, οι περισσότεροι από τους οποίους σχετίζονται με κοινωνικο-ηθικές καταστάσεις, είναι υπεύθυνοι για τα παραμένοντα υψηλά ποσοστά μετάδοσης της χρόνιας ηπατίτιδας C, γονότυπος-4 σε αυτές τις χώρες, χωρίς όμως να σχετίζονται με χρήση ενδοφλέβιων ουσιών<sup>8,13,14,15</sup>. Πρόσφατα, έχει παρουσιαστεί σημαντική αύξηση περιπτώσεων γονότυπου 4 της ηπατίτιδας C σε κάποιες Νότιες Ευρωπαϊκές χώρες στην Μεσογειακή ζώνη, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, κυρίως σε πληθυσμούς χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών και ασθενών με συλοίμωξη HIV/HCV<sup>8</sup>. Οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες για την εισαγωγή και μετάδοση του γονότυπου 4 του ιού είναι η μετακίνηση χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών εντός των Ευρωπαϊκών συνόρων και η μετανάστευση ατόμων από περιοχές με υψηλή ενδημικότητα του γονότυπου 4 στην Ευρώπη.

Στην μελέτη μας αναλύσαμε το προφίλ της κινητικής του ιού και τα ποσοστά επίτευξης μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε μία ομάδα Καυκάσιων και Αιγυπτίων ασθενών στην Ελλάδα με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 4, οι οποίοι έλαβαν την μέχρι σήμερα εγκεκριμένη αγωγή κάτω από πραγματικές συνθήκες. Βρέθηκε ότι εκτός από τις διαφορές στην κινητική του ιού, οι Αιγύπτιοι και οι Καυκάσιοι παρουσίασαν συγκρίσιμα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (48,9% vs 51,1% αντίστοιχα). Κλινικές μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί στην Αίγυπτο, τη Σαουδική Αραβία, το Κατάρ και το Κουβέιτ, δείχνουν αποτελέσματα από τη χρήση του εγκεκριμένου συνδυασμού θεραπείας της τάξης του 65-69%<sup>8,16,17,18</sup>. Παρόλα αυτά, μελέτες, που έχουν γίνει στην Ευρώπη, έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε Αφρικανούς και Ευρωπαίους ασθενείς με γονότυπο 4 σε σχέση με τις μελέτες προερχόμενες από την Μέση Ανατολή<sup>11,19</sup>. Μία συνολική καλύτερη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στους Αιγύπτιους σε σχέση με τους Ευρωπαίους (54,9% vs 40,3%, αντίστοιχα), αλλά παραμένει ασαφές αν αυτή η διαφορά σχετίζεται με την εθνικότητα ή άλλους παράγοντες, όπως ο γονότυπος 4, η οδός μετάδοσης του ιού ή η βαρύτητα της ηπατικής νόσου. Ο γονότυπος 4 κυριαρχεί στους Αιγύπτιους (93%), ενώ η κυρίαρχη οδός μετάδοσης του στους Ευρωπαίους είναι μέσω χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών<sup>19</sup>.

Παρά τα δυσμενή χαρακτηριστικά που παρουσίαζαν οι Αιγύπτιοι ασθενείς κατά την εισαγωγή, τα οποία επηρεάζουν την επίτευξη της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, όταν τέθηκαν σε συνδυασμένη αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2α και ριμπαβιρίνη σε δοσολογία και διάρκεια θεραπείας, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και κάτω από πραγματικές συνθήκες παρακολούθησης,

σημείωσαν συγκρίσιμα ποσοστά μόνιμης ανταπόκρισης με τους Καυκάσιους. Η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση, η οποία ορίζεται είτε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα 12 ή ως πτώση τουλάχιστον 2 λογαρίθμων από τα αρχικά επίπεδα του HCV-RNA, αποτελεί έναν εξαιρετο προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στην αγωγή, ενώ η απουσία αυτής σχετίζεται πρακτικά με ελάχιστες πιθανότητες ανταπόκρισης, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών από την Αίγυπτο.<sup>18,20</sup> Στην δικιά μας μελέτη η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο την 12η εβδομάδα αγωγής) προσδιορισμένη με τη χρήση ευαίσθητης PCR μεθόδου, αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης μόνο για την υποομάδα των Καυκάσιων ασθενών και όχι για τους Αιγύπτιους, στους οποίους ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ήταν η απουσία κίρρωσης. Είναι καλά γνωστό ότι τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 4 με ελάχιστη ή ήπια ηπατική ίνωση σε σχέση με αυτούς που παρουσιάζουν σοβαρή ίνωση ή κίρρωση στην βιοψία ήπατος.<sup>9</sup> Οι Αιγύπτιοι ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πρώιμης ανταπόκρισης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, κάτι που παρατηρείται και σε ασθενείς με υψηλό ιικό φορτίο κατά την εισαγωγή σε σχέση με αυτούς με χαμηλό ιικό φορτίο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη μελέτη παρουσίασε η καθυστερημένη ιολογική ανταπόκριση, που ορίζεται ως το μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο HCV-RNA, την 24η εβδομάδα με χρήση ευαίσθητης μεθόδου PCR, η οποία αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα μόνιμης ανταπόκρισης στη μεγάλη πλειοψηφία του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης μας.

Χρησιμοποιώντας την πρώιμη ιολογική ανταπόκριση σαν κριτήριο διακοπής της αγωγής θα χανόταν πιθανώς μία σημαντική αναλογία ασθενών, που τελικά θα ανταποκρίνονταν, ειδικά στην υποομάδα των Αιγυπτίων ασθενών. Αυτό θα μπορούσε πιθανώς να εξηγηθεί από τα δυσμενή χαρακτηριστικά εισαγωγής των Αιγυπτίων ασθενών (υψηλότερος μέσος όρος δείκτη μάζας σώματος, υψηλότερος βαθμός ίνωσης, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με κίρρωση ήπατος, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υψηλό ιικό φορτίο), σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, ή από την μέχρι τώρα πτωχή διερεύνηση των γονοτυπο-εξαρτώμενων διαφορών του συγκεκριμένου γονότυπου 4.

Περιορισμοί της μελέτης μας αποτελούσαν το γεγονός ότι είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, η απουσία βιβλιογραφικών δεδομένων, που αφορούν το γονότυπο 4, καθώς και η απουσία ιολογικών δεδομένων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη χρήση ποσοτικής PCR μεθόδου. Παρόλα αυτά, είναι πεποίθηση των συγγραφέων ότι η παρατηρητική φύση της μελέτης προσθέτει μία πραγματική διάσταση 'δεδομένων καθημερινών συνθηκών', κάτι το οποίο συνήθως λείπει από τις κλινικές μελέτες. Επίσης, η μελέτη παρέχει κάποιες παρατηρή-

σεις, οι οποίες χρειάζονται να επιβεβαιωθούν ή να διαψευστούν με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Συμπερασματικά, τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης είναι συγκρίσιμα ανάμεσα στους Αιγύπτιους και τους Καυκάσιους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπο 4, παρά τις σημαντικές διαφορές των χαρακτηριστικών τους κατά την εισαγωγή καθώς και των ιολογικών δεδομένων τους κατά την πρώιμη περίοδο της θεραπείας. Το μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο την 24η εβδομάδα θεραπείας αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης από ότι η πρώιμη ανταπόκριση στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών, ανεξαρτήτως εθνικότητας και άλλων παραμέτρων κατά την εισαγωγή.

## Βιβλιογραφία

1. Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998;339:1485-92.
2. Lai MY, Kao JH, Yang PM et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterology 1996;111: 1307-12.
3. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements. 2002 Jun 10-12;19(3):1-46.
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T et al. Peginterferon a-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. Ann Intern Med 2004;140:346-55
5. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha- 2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. Lancet 2001;358:958-65
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-82
7. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000;343:1673-80
8. Kamal SM, Nasser IA Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. Hepatology 2008;47:1371-83
9. Katsoulidou A, Sypsa V, Tassopoulos NC et al. Molecular epidemiology of HCV in Greece: temporal trends in HCV genotypespecific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates. J Viral Hepat 2006;13:19-27
10. Savvas S, Koskinas J, Sinani C et al. Changes in epidemiological patterns of HCV infection and their impact on liver disease over the last 20 years in Greece. J Viral Hepat 2005; 12(5):551-7
11. Diago M, Hassanein T, Rodes J et al. Optimized virologic response in HCV genotype 4 with PEG-IFNa2a and ribavirin. Ann Intern Med 2004; 140:72-3
12. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al: Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22: 696-99.
13. Frank C, Mohamed M, Strickland G et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C in Egypt. Lancet 2000;355:887-891
14. Kamal S, Madwar M, Bianchi L et al. Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C coinfecting with S. Mansoni. Liver 2000;20:281-289
15. Habib M, Mohamed M, Abdel-Aziz F. Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: risk factors for seropositivity. Hepatology 2001;33:248-253
16. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD et al. Pegylated interferon-a2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: the role of rapid and early virological response. Hepatology 2007;46:1732-1740
17. Hasan F, Asker H, Al-Khalidi J et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. Am J Gastroenterol 2004;99:1733-1737
18. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut 2005;54:858-866
19. Roulot D, Bourcier V, Grando V et al. Observational VHC4 Study Group. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. J Viral Hepat 2007;14:460-467
20. El-Zayadi AR, Attia M, Barakat EMF et al. Response of HCV genotype 4 naïve patients to 24 weeks of PEG-IFNa2b/ribavirin or induction dose IFNa2b/ribavirin/amantadine: a non-randomized controlled study. Am J Gastroenterol 2005;100:2447-2452