



УДК 616.36-002.12-036.12-085

Brittany E. Yee<sup>1</sup>, Nghia H. Nguyen<sup>1</sup>, Bing Zhang<sup>1</sup>, Derek Lin<sup>2</sup>, Philip Vutien<sup>3</sup>, Carrie R. Wong<sup>4</sup>, Glen A. Lutchman<sup>5</sup>, Mindie H. Nguyen<sup>5</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, University of California, San Diego, California, USA

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Stanford University Medical Centre, Palo Alto, California, USA

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Rush University Medical Centre, Chicago, Illinois, USA

<sup>4</sup>Department of Medicine, North Shore-Long Island Jewish Health System, Manhasset, New York, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University Medical Centre, Palo Alto, California, USA

## УСТОЙЧИВЫЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ В СЛУЧАЕ 4-го ГЕНОТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С ПО СРАВНЕНИЮ С ЕГО 1, 2 И 3-м ГЕНОТИПАМИ: МЕТААНАЛИЗ

**Резюме.** Терапия пегилированным интерфероном в комплексе с рибавирином (PEG-IFN + рибавирин) может быть экономически более эффективной, чем применение противовирусных препаратов прямого действия. Данные, имеющиеся в современной литературе, предполагают развитие устойчивого вирусологического ответа (УВО) к вирусу гепатита С 4-го генотипа (HCV-4), который аналогичен УВО к вирусу гепатита С 1-го генотипа (HCV-1), но хуже, чем УВО к вирусам гепатита С 2-го и 3-го генотипов (HCV-2/3). Однако сравнение эффективности терапии в этих группах было проведено в небольшом количестве исследований, которые были ограничены небольшими размерами выборки с гетерогенным дизайном. Мы провели метаанализ предикторов УВО у пациентов, инфицированных HCV-4, по сравнению с УВО у пациентов, инфицированных HCV-1, -2 и -3, каждая группа которых получала комбинированную терапию PEG-IFN + рибавирин. **Методы.** В ноябре 2013 года мы выполнили поиск по критерию «4-й генотип» в медицинских базах данных MEDLINE и EMBASE и научных конференциях и включили в настоящее исследование оригинальные статьи, содержащие данные о более чем 25 пациентах, ранее не получавших медикаментозной терапии по поводу имевшегося у них HCV-4, в сравнении с пациентами, инфицированными HCV-1, -2 и/или -3, которые получали PEG-IFN в комплексе с рибавирином. **Результаты.** В метаанализ было включено пять исследований с общим числом пациентов 20 014 (899 инфицированных HCV-4, 12 033 инфицированных HCV-1 и 7 082 инфицированных HCV-2/3). УВО составил 53 % (ДИ 43–62 %) для пациентов с HCV-4, 44 % (ДИ 40–47 %) — для пациентов с HCV-1, 73 % (ДИ 58–84 %) — для пациентов с HCV-2/3. УВО с ранним вирусологическим ответом (РВО) составил 75 % (ДИ 61–86 %) для пациентов с HCV-4, 64 % (ДИ 46–79 %) — для пациентов с HCV-1, 85 % (ДИ 71–93 %) — для пациентов с HCV-2/3. УВО без РВО составил 10 % (ДИ 6–17 %) для пациентов с HCV-4, 13 % (ДИ 12–15 %) — для пациентов с HCV-1, 23 % (ДИ 16–33 %) — для пациентов с HCV-2/3. **Выводы.** Частота развития УВО была одинаковой у пациентов, инфицированных HCV-4 (~50 %) и инфицированных HCV-1 (~40 %). Отсутствие РВО является поводом для прекращения применения терапии в отношении HCV-4 и HCV-1, поскольку только у 10 % пациентов впоследствии развивался УВО. Среди пациентов с HCV-4, которые имели РВО, три четверти могут рассчитывать на достижение УВО благодаря комбинированной терапии PEG-IFN и рибавирином.

### Сводные данные

*Что уже известно по данному вопросу?*

Существует шесть основных генотипов вируса гепатита С, и они демонстрируют разный ответ на противовирусную терапию.

В то время как HCV-1, -2 и -3 в достаточной степени изучены в крупных клинических исследованиях, данные о HCV-4 весьма ограничены.

Клинические рекомендации о продолжительности терапии PEG-IFN в комплексе с рибавирином у

пациентов с HCV-4 или HCV-1 являются одинаковыми. Тем не менее существуют противоречивые данные касательно частоты возникновения УВО у пациентов, инфицированных HCV-4 и HCV-1.

*Какие новые данные получены при проведении метаанализа?*

По данным метаанализа пяти исследований с участием 20 014 пациентов, получавших комбинированную терапию PEG-IFN и рибавирином, частота раз-

вития устойчивого вирусологического ответа (УВО) составляет: 53 % у пациентов с HCV-4, 44 % у пациентов с HCV-1, 73 % у пациентов, инфицированных HCV-2/3. УВО был выше для пациентов, инфицированных HCV-2/3, по сравнению пациентами, инфицированными HCV-4, независимо от наличия раннего вирусологического ответа (РВО).

Независимо от наличия РВО у пациентов, инфицированных HCV-1, и у пациентов, инфицированных HCV-4, УВО был одинаковым.

*Каково клиническое значение этих данных в будущем?*

Можно ожидать, что лечение PEG-IFN в комплексе с рибавирином вызывает УВО приблизительно у 50 % пациентов с HCV-4, у 40 % пациентов с HCV-1 и у 70 % пациентов с HCV-2/3.

С учетом высокой стоимости противовирусных препаратов прямого действия полученные нами данные о применении PEG-IFN и рибавирина могут помочь при предоставлении рекомендаций по лечению пациентам, которым доступны только препараты на основе интерферона (IFN).

## Предпосылки

Вирус гепатита С (HCV) является широко распространенным в мире и присутствует у около 170 миллионов пациентов [1–3]. У 40 000 пациентов в течение года эта хроническая инфекция приводит к прогрессирующему циррозу печени, терминальной стадии печеночной недостаточности или гепатоцеллюлярному раку [4, 5].

Существует шесть известных генотипов HCV, которые распределены в разных местах земного шара. HCV-1 — самый распространенный во всем мире, особенно в США и Северной Европе; он является причиной развития хронического гепатита С (ХГС) примерно у 70 % населения во всем мире [6]. HCV-4 более распространен в Африке и на Ближнем Востоке и является причиной развития хронического гепатита С примерно у 70 % населения в этом регионе [7].

Большинство исследований эффективности интерферона были проведены в западных странах, где преобладают HCV-1, -2 и -3, а данные о других генотипах вируса, в частности о HCV-4, довольно ограничены [8, 9]. Целью лечения пациентов с HCV является достижение устойчивого вирусологического ответа, определяемого как невыявление РНК вируса гепатита С на 24-й неделе после прекращения терапии. В то время как для пациентов, инфицированных HCV-1, -2 и -3, частота развития УВО имеет четкое значение, частота развития УВО для пациентов, инфицированных HCV-4, варьирует от 28 до 71 %. Эти данные получены в небольших исследованиях с гетерогенными дизайнами, в основном в Африке и странах Восточного Средиземноморья [7, 10–59].

Согласно клиническим рекомендациям и основываясь на предположении, что эти генотипы имеют похожую частоту развития УВО, длительность ком-

бинированной терапии PEG-IFN и рибавирином как у инфицированных HCV-4, так и у инфицированных HCV-1 должна составлять 48 недель. В то время как в некоторых исследованиях не продемонстрировано каких-либо различий в частоте развития УВО у пациентов с HCV-4 и у пациентов с HCV-1 [42, 43, 46], в других имеется тенденция более высокой частоты развития УВО у пациентов с HCV-4, по сравнению с пациентами с HCV-1 [14, 32].

**Целью** нашего исследования была оценка прогностических факторов и результатов исследований, в которых сравнивали пациентов с HCV-4 и с HCV-1, -2 и/или 3, получавших комбинированную терапию PEG-IFN и рибавирином.

## Методы

В ноябре 2013 года мы провели поиск литературы в медицинской базе данных PubMed с фильтром на статьи, проиндексированные в медицинской базе данных MEDLINE по термину «4-й генотип». В метаанализ были включены неанглоязычные исследования. Мы также провели поиск литературы в медицинской базе данных EMBASE по термину поиска «гепатит С» и тезисов по поисковому термину «генотип 4» в период между 2012 и 2013 годом.

Критериями включения являлись оригинальные исследования с минимальным размером выборки 25 пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения по поводу имевшегося у них HCV-4, в сравнении с пациентами с HCV-1, -2 и/или -3. Все пациенты получали PEG-IFN в комплексе с рибавирином. В метаанализ включались как проспективные контролируемые исследования, так и ретроспективные когортные отчеты. Критериями исключения являлись пациенты с сочетанной инфекцией гепатитом В или D, ВИЧ или другими заболеваниями печени. В итоге в первичный анализ были включены пять исследований, которые соответствовали всем критериям [14, 32, 42, 43, 46]. Суммарное количество пациентов в этих исследованиях составило 20 014 (899 инфицированных HCV-4; 12 033 инфицированных HCV-1 и 7 082 инфицированных HCV-2/3).

## Результаты

### Частота развития УВО в зависимости от генотипа

Частота развития УВО у пациентов с HCV-4 составила 52,7 % (ДИ от 43,4 до 61,9 %) (Q-тест = 21,04,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 80,99$  %) (табл. 1). Частота развития УВО у пациентов с HCV-1 и HCV-2/3 составляла 43,7 % (ДИ от 40,3 до 47,1 %) (Q-тест = 17,696,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 77,40$  %) и 72,9 % (ДИ от 58,5 до 83,7 %) (Q-тест = 190,997,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 98,43$  %) соответственно. Частота развития УВО у пациентов, инфицированных HCV-4 и HCV-1, была сопоставима, статистически значимого различия обнаружено не было; ОШ составляло 1,16 (ДИ от 0,92 до 1,48,  $p = 0,21$ ) (Q-тест = 6,264,  $p = 0,18$ ,  $I^2 = 36,14$  %).

Таблица 1 — Ответ на терапию у пациентов, инфицированных HCV-4, в сравнении с пациентами, инфицированными HCV-1 и HCV-2/3

Ответ на терапию	Пациенты, инфицированные HCV-4 (n = 899), %	Пациенты, инфицированные HCV-1 (n = 12 033), %	Пациенты, инфицированные HCV-2/3 (n = 7 082), %
УВО	53 (ДИ от 43 до 62 %)	44 (ДИ от 40 до 47 %)	73 (ДИ от 58 до 84 %)
БВО	39 (ДИ от 35 до 44 %)	25 (ДИ от 24 до 56 %)	76 (ДИ от 71 до 80 %)
РВО	72 (ДИ от 64 до 81 %)	59 (ДИ от 58 до 61 %)	91 (ДИ от 89 до 93 %)
+ РВО/+ УВО	75 (ДИ от 61 до 86 %)	64 (ДИ от 46 до 79 %)	85 (ДИ от 71 до 93 %)
-РВО/+ УВО	10 (ДИ от 6 до 17 %)	13 (ДИ от 12 до 15 %)	23 (ДИ от 16 до 33 %)

В противоположность этому частота развития УВО у пациентов, инфицированных HCV-2/3, была выше, чем у инфицированных HCV-4 (ОШ составляло 2,74 (ДИ от 1,55 до 4,85,  $p = 0,01$ ) (Q-тест = 21,046,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 85,75$  %)), а для пациентов, инфицированных HCV-1, ОШ составляло 3,33 (ДИ от 1,89 до 5,87,  $p < 0,001$ ) (Q-тест = 90,944,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 96,70$  %).

## Прогностические факторы УВО в зависимости от генотипа

### Быстрый вирусологический ответ

Два исследования, охватывавшие 12 982 пациентов, содержали данные о развитии БВО [42, 43]. Суммарная частота развития БВО составляла 39,3 % (ДИ от 35,3 до 43,5 %) (Q-тест = 0,452,  $p = 0,501$ ,  $I^2 = 0,00$  %) у 552 пациентов с HCV-4, 24,8 % (ДИ от 23,9 до 25,8 %) (Q-тест = 0,131,  $p = 0,717$ ,  $I^2 = 0,00$  %) — у 8 173 пациентов с HCV-1, 75,9 % (ДИ от 71,2 до 80,0 %) (Q-тест = 11,735,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 91,48$  %) — у 4 257 пациентов с HCV-2/3.

Сравнение частоты развития БВО обнаружило статистически значимые различия в пользу пациентов, инфицированных HCV-2/3, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-4 (ОШ составляло 4,85 (ДИ от 3,40 до 6,94,  $p < 0,001$ ) (Q-тест = 3,732,  $p = 0,053$ ,  $I^2 = 73,21$  %)), а также у пациентов, инфицированных HCV-4, по сравнению с инфицированными HCV-1 (ОШ составляло 1,96 (ДИ от 1,64 до 2,35,  $p < 0,001$ ) (Q-тест = 0,295,  $p = 0,59$ ,  $I^2 = 0,00$  %)).

### Ранний вирусологический ответ

В четырех исследованиях суммарная частота развития РВО составляла 72,8 % (ДИ от 63,5 до 80,5 %) для 695 пациентов, инфицированных HCV-4, и 91,4 % (ДИ от 88,8 до 93,4 %) — для 5 568 пациентов, инфицированных HCV-2/3 [14, 42, 43, 46]. В трех исследованиях суммарная частота развития РВО составляла 59,4 % (ДИ от 57,9 до 60,9 %) для 4 178 пациентов, инфицированных HCV-1 [14, 42, 46].

Сравнение частоты развития РВО обнаружило статистически значимое различие в пользу пациентов, инфицированных HCV-2/3, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-4 (ОШ составляло 3,53 (ДИ от 1,81 до 6,87,  $p < 0,001$ ) (Q-тест =

= 17,820,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 83,16$  %)), но у пациентов, инфицированных HCV-4 и HCV-1, статистически значимого различия обнаружено не было (ОШ составляло 1,46 (ДИ от 0,88 до 2,43) (Q-тест = 3,119,  $p = 0,21$ ,  $I^2 = 35,88$  %)).

### УВО у пациентов, у которых развился РВО

Суммарная частота развития УВО у пациентов, у которых имелся РВО, составляла 75,4 % (ДИ от 61,4 до 85,6 %) среди 300 пациентов, инфицированных HCV-4, 64 % (ДИ от 46,4 до 78,6 %) — среди 2 481 пациента, инфицированных HCV-1, и 85,2 % (ДИ от 71,8 до 92,9 %) — среди 1 876 пациентов, инфицированных HCV-2/3.

При сравнении частоты развития УВО были обнаружены статистически значимые различия в пользу пациентов, инфицированных HCV-2/3, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-4, у которых развился РВО; ОШ составляло 2,33 (ДИ от 1,71 до 3,16,  $p < 0,001$ ) (Q-тест = 0,442,  $p = 0,802$ ,  $I^2 = 0,00$  %). Между пациентами, инфицированными HCV-4 и HCV-1, у которых развился РВО, статистически значимого различия обнаружено не было; ОШ составляло 1,29 (ДИ от 0,52 до 3,19) (Q-тест = 4,701,  $p = 0,095$ ,  $I^2 = 57,45$  %).

### УВО у пациентов, у которых не развился РВО

Суммарная частота развития УВО у пациентов, у которых не развился РВО, составляла 10 % (ДИ от 5,7 до 16,6 %) среди 127 пациентов, инфицированных HCV-4, 13,1 % (ДИ от 11,6 до 14,8 %) — среди 1 698 пациентов, инфицированных HCV-1, и 22,3 % (ДИ от 16,6 до 30,2 %) — среди 146 пациентов, инфицированных HCV-2/3.

При сравнении частоты развития УВО были обнаружены статистически значимые различия в пользу пациентов, инфицированных HCV-2/3, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-4, у которых развился РВО; ОШ составляло 2,75 (ДИ от 1,28 до 5,92,  $p = 0,01$ ) (Q-тест = 0,64,  $p = 0,969$ ,  $I^2 = 0,00$  %). Между пациентами, инфицированными HCV-4 и HCV-1, у которых не развился РВО, статистически значимого различия обнаружено не было; ОШ составляло 0,72 (ДИ от 0,37 до 1,43) (Q-тест = 0,178,  $p = 0,915$ ,  $I^2 = 0,00$  %).

## Обсуждение

Частота развития УВО составила 53, 44 и 73 % у пациентов, инфицированных HCV-4, HCV-1 и HCV-2/3 соответственно. Различия между частотой развития УВО у пациентов, инфицированных HCV-1, по сравнению с инфицированными HCV-4, не были статистически значимыми.

В методических рекомендациях EASL 2013 года [94] и AASLD 2009 года [5] советуют назначать пациентам с HCV-4 двухкомпонентную терапию, включающую PEG-IFN и рибавирин. С 2011 года первыми новыми противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), разрешенными к использованию пациентам, инфицированным HCV-1, были телупревил и боцепревил. В настоящее время имеются несколько других ПППД, в частности софосбувир, симепревил, софосбувир/ледипасвир и паритапревил/ритонавир/омбитасвир, которые одобрены для применения у пациентов, инфицированных HCV-1 и HCV-4 [95–97]. Трехкомпонентная терапия, которая является краткосрочной и более эффективной, значительно улучшает частоту вирусологических ответов у многих HCV-инфицированных пациентов. Тем не менее данный вариант терапии может оставаться труднодостижимым для пациентов в развивающихся странах или странах, где отсутствует достаточное количество ресурсов, которые не имеют доступа к ПППД.

В нашем метаанализе исследований, непосредственно сравнивающих пациентов, инфицированных HCV-4, с пациентами, инфицированными HCV-1, пациенты, инфицированные HCV-4, имели значительно более высокую частоту развития БВО (ОШ составляло 1,96, ДИ от 1,64 до 2,35,  $p < 0,001$ ), но при этом не наблюдалось никаких статистически значимых различий в частоте развития УВО (53 % по сравнению с 44 %, ОШ составляло 1,16 (ДИ от 0,92 до 1,48,  $p = 0,21$ )). Кроме того, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-2/3, обе группы пациентов, как инфицированные HCV-4, так и инфицированные HCV-1, имели более низкую частоту развития БВО, РВО и УВО.

Наши данные согласуются с результатами крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучалась комбинированная терапия PEG-IFN и рибавирином [8, 9]. Однако, это первый метаанализ, в котором проводилось сравнение вирусологического ответа среди пациентов, инфицированных HCV-4, HCV-1 и HCV-2/3, получавших комбинированную терапию PEG-IFN и рибавирином.

При вторичном анализе терапевтических прогностических факторов частота БВО составляла 39,3 % для пациентов, инфицированных HCV-4, 24,8 % — для пациентов, инфицированных HCV-1, и 75,9 % — для пациентов, инфицированных HCV-2/3. При прямом сравнении БВО развивался преимущественно у пациентов, инфицированных HCV-2/3, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-4 (ОШ

составляло 4,85 (ДИ от 3,40 до 6,94,  $p < 0,001$ )), и у пациентов, инфицированных HCV-4, по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-1 (или 1,96 (ДИ 1,64 до 2,35,  $p < 0,001$ )); эти же данные сообщались в современной литературе и ранее.

Согласно обеим методическим рекомендациям, как AASLD, так и EASL, РВО особенно важен, поскольку если он не развивается, то на 12-й неделе терапии рекомендуется прекратить. В нашем исследовании общая частота развития РВО составляла 72,8 % для пациентов, инфицированных HCV-4, 59,4 % — для пациентов, инфицированных HCV-1, и 91,4 % — для пациентов, инфицированных HCV-2/3. Частота развития УВО у тех пациентов, у которых развился РВО, составляла 75,4 % для пациентов, инфицированных HCV-4, 64 % — для пациентов, инфицированных HCV-1, и 85,2 % — для пациентов, инфицированных HCV-2/3. В отличие от этого частота УВО у тех пациентов, у которых не развился РВО, составляла 10 % для пациентов, инфицированных HCV-4, 13,1 % — для пациентов, инфицированных HCV-1, и 22,3 % — для пациентов, инфицированных HCV-2/3. Отсутствие развития РВО являлось отрицательным прогностическим фактором ответа на терапию для всех генотипов вируса.

Как и для пациентов, инфицированных HCV-1, отсутствие РВО являлось поводом для прекращения терапии у пациентов, инфицированных HCV-4. Также важна длительная терапия у пациентов, инфицированных HCV-4, у которых развился РВО, потому что примерно у 75 % пациентов, инфицированных HCV-4, которые получали комбинированную терапию PEG-IFN и рибавирином, развивался РВО, а среди этих пациентов у 75 % развивался УВО.

Хотя наш метаанализ является первым анализом, в котором выполнялась количественная оценка терапевтических прогностических факторов и результатов в такой крупной популяции пациентов, инфицированных HCV-4, HCV-1 или HCV-2/3, данное исследование не обошлось без ограничений. Оно не включало в себя данные о новейших пероральных схемах терапии. Кроме того, для анализа было доступно лишь небольшое число исследований со значительным количеством неоднородности. Подводя итог вышесказанному, отметим, что в данном метаанализе исследований комбинированной терапии пациентов PEG-IFN и рибавирином мы наблюдали высокую частоту развития УВО у пациентов, инфицированных HCV-2/3 (~70 %), и сопоставимые частоты развития УВО у пациентов, инфицированных HCV-4 (~50 %) и HCV-1 (~45 %). Как и для пациентов, инфицированных HCV-1, отсутствие РВО может быть поводом для прекращения терапии у пациентов, инфицированных HCV-4. В регионах с более ограниченными ресурсами с учетом высокой частоты развития БВО (39 %) и РВО у пациентов, инфицированных HCV-4 (73 %), по сравнению с пациентами, инфицированными HCV-1 (25 и 59 % соответственно), а также высокой частоты развития УВО у тех пациентов, у кото-

рых развился РВО (75 %), комбинированная терапия PEG-IFN и рибавирином является разумной альтернативой для большинства пациентов. Поскольку терапия вирусного гепатита С постоянно пересматривается, будущие исследования могут помочь при использовании более разнородных групп пациентов и тем самым усовершенствовать наше представление о менее распространенных генотипах вируса.

## Список литературы

1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium // *J. Viral. Hepat.* 1999; 6: 35-47.
2. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection // *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 558-67.
3. Wantuck J.M., Ahmed A., Nguyen M.H. Review article: the epidemiology and therapy of chronic hepatitis C genotypes 4, 5 and 6 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 137-47.
4. Wise M., Bialek S., Finelli L. et al. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995–2004 // *Hepatology.* 2008; 47: 1128-35.
5. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology.* 2009; 49: 1335-74.
6. Hnatyszyn H.J. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes // *Antivir. Ther.* 2005; 10: 1-11.
7. Kamal S.M., Ahmed A., Mahmoud S. et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis // *Liver Int.* 2011; 31: 401-11.
8. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 975-82.
9. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.* 2001; 358: 958-65.
10. Abdo A.A., Al-Ahdal M.N., Khalid S.S. et al. IL28B polymorphisms predict the virological response to standard therapy in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection // *Hepatology. Int.* 2013; 7: 533-8.
11. Afifi M.T., El-Gohary A. Evaluation of the efficacy and safety of pegylated interferon (alpha)2a 160 mg (reiferon retard) and ribavirin combination in chronic HCV genotype 4 patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25(Suppl 2): A95.
12. Ahmed M.M., Abdel-Salam O.M.E., Mohammed N.A. et al. Oxidative status and the response to pegylated-interferon alpha2a plus ribavirin in chronic genotype 4 HCV hepatitis // *EXCLI J.* 2013; 12: 605-15.
13. Al-Ashgar H.I., Khan M.Q., Helmy A. et al. Relationship of interferon-gamma-inducible protein-10 kDa with viral response in patients with various heterogeneities of hepatitis C virus genotype-4 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 404-10.
14. Al-Enzi S.A., Ismail W.A., Alsurayei S.A. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy in Kuwaiti patients with chronic hepatitis C virus infection // *East Mediterr. Health J.* 2011; 17: 669-78.
15. Antaki N., Bibert S., Kebbewar K. et al. IL28B polymorphisms predict response to therapy among chronic hepatitis C patients with HCV genotype 4 // *J. Viral. Hepat.* 2013; 20: 59-64.
16. Asselah T., De Muynck S., Broet P. et al. IL28B polymorphism is associated with treatment response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* 2012; 56: 527-32.
17. De Nicola S., Aghemo A., Rumi M.G. et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4 // *Hepatology* 2012; 55: 336-42.
18. Derbala M., Amer A., Bener A. et al. Pegylated interferon-alpha 2b-ribavirin combination in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis // *J. Viral. Hepat.* 2005; 12: 380-5.
19. Derbala M., Rizk N., Shebl F. et al. Interleukin-28 and hepatitis C virus genotype-4: treatment-induced clearance and liver fibrosis // *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 7003-8.
20. Derbala M., Rizk N.M., Al-Kaabi S. et al. The predictive value of IL28B rs12979860, rs11881222 and rs8099917 polymorphisms and IP-10 in the therapeutic response of Egyptian genotype 4 patients // *Virology.* 2013; 444: 292-300.
21. Derbala M.F., Amer A.M., Almohanadi M. et al. Hepatitis C virus genotype 4 with normal transaminases: histological changes, schistosomiasis and response to treatment // *J. Viral. Hepat.* 2011; 18: e258-262.
22. Derbala M.F., El Dweik N.Z., Al Kaabi S.R. et al. Viral kinetic of HCV genotype-4 during pegylated interferon alpha 2a: ribavirin therapy // *J. Viral. Hepat.* 2008; 15: 591-9.
23. El Khayat H.R., Fouad Y.M., Ahmad E.A., et al. Hepatitis C virus (genotype 4)-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: effects of antiviral treatment // *Hepatology. Int.* 2012; 6: 606-12.
24. El Khayat H.R., Fouad Y.M., El Amin H. et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin in Egyptian patients with hepatitis C virus genotype 4 and rapid viral response // *Trop. Gastroenterol.* 2012; 33: 112-17.
25. El Makhzangy H., Esmat G., Said M. et al. Response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4 // *J. Med. Virol.* 2009; 81: 1576-83.
26. El Raziky M., Fathalah W.F., El-Akel W.A. et al. The Effect of Peginterferon Alpha-2a vs. Peginterferon Alpha-2b in Treatment of Naive Chronic HCV Genotype-4 Patients: A Single Centre Egyptian Study // *Hepat. Mon.* 2013; 13: e10069.
27. El-Shamy A., Shoji I., El-Akel W. et al. NS5A sequence heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4a predicts clinical outcome of pegylated-interferon-ribavirin therapy in Egyptian patients // *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 3886-92.
28. Eskander E.F., Abd-Rabou A.A., Yahya S.M. et al. Does interferon and ribavirin combination therapy ameliorate growth hormone deficiency in HCV genotype-4 infected patients? // *Clin. Biochem.* 2012; 45: 3-6.
29. Esmat G., Fattah S.A. Evaluation of a novel pegylated interferon alpha-2a (Reiferon Retard (registered trademark)) in Egyptian patients with chronic hepatitis C — genotype 4 // *Dig. Liver Dis. Suppl.* 2009; 3: 17-19.
30. Farag R.E., Arafa M.M., El-Etreby S. et al. Human leukocyte antigen class I alleles can predict response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C Egyptian patients // *Arch. Iran. Med.* 2013; 16: 68-73.
31. Gad R.R., Males S., El Makhzangy H. et al. Predictors of a sustained virological response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C // *Liver Int.* 2008; 28: 1112-19.

32. Hasan F., Asker H., Al-Khaldi J. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 // *Am. J. Gastroenterol* 2004; 99: 1733-7.
33. Ibrahim M., Goma W., Ibrahim Y. et al. Nitric oxide levels and sustained virological response to pegylated-interferon alpha2a plus ribavirin in chronic HCV genotype 4 hepatitis: A prospective study // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010; 19: 387-92.
34. Kamal S.M., El Kamary S.S., Shardell M.D. et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response // *Hepatology*. 2007; 46: 1732-40.
35. Kamal S.M., El Tawil A.A., 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: 858-66.
36. Karatapanis S., Dimitroulopoulos D., Papastergiou V. et al. Hepatitis C genotype 4 response rate to pegylated interferon A2A or A2B and ribavirin is similar between caucasians and egyptian patients // *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22(Suppl. 1): S47.
37. Khairy M., Fouad R., Mabrouk M. et al. The impact of interleukin 28b gene polymorphism on the virological response to combined pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic HCV genotype 4 infected Egyptian patients using data mining analysis // *Hepat. Mon.* 2013; 13: e10509.
38. Khattab M., Eslam M., Sharwae M.A. et al. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients // *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1970-7.
39. Khattab M.A., Eslam M., Shatat M. et al. Changes in adipocytokines and insulin sensitivity during and after antiviral therapy for hepatitis C genotype 4 // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21: 59-65.
40. Lopez-Alonso G., Agreda M., Devesa M.J. et al. Results of the treatment of chronic hepatitis C genotype 4—a comparative analysis with genotype 1 // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2008; 100: 208-11.
41. Mahmoud M., El-Tokhy S., El-Lebedy D. et al. Peripheral blood lymphocytes' DNA damage in different treatment outcomes of chronic viral C hepatitis genotype 4 infection // *J. Med. Sci.* 2013; 13: 353-9.
42. Marcellin P., Cheinquer H., Curescu M. et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials // *Hepatology*. 2012; 56: 2039-50.
43. Mauss S., Berger F., Vogel M. et al. Treatment results of chronic hepatitis C genotype 5 and 6 infections in Germany // *Z. Gastroenterol.* 2012; 50: 441-4.
44. Monis A., Ali Monis A., Al Swaff R. Virologic response at week 8 of combined treatment as a predictor of sustained virologic response in non rapid virologic response, chronic HCV genotype 4 infected patients // *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2012; 13: 331-5.
45. Moucari R., Ripault M.P., Martinot-Peignoux M. et al. Insulin resistance and geographical origin: major predictors of liver fibrosis and response to peginterferon and ribavirin in HCV-4 // *Gut*. 2009; 58: 1662-9.
46. Njouom R., Sartre M.T., Timba I. et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a/ribavirin in treatment-naïve Cameroonian patients with chronic hepatitis C // *J. Med. Virol.* 2008; 80: 2079-85.
47. Omran M.H., Ibrahim N.E., Youssef S.S. et al. Relation of interleukin-1beta gene to treatment response in chronic patients infected with HCV genotype 4 // *J. Infect. Dev. Ctries.* 2013; 7: 851-8.
48. Papastergiou V., Dimitroulopoulos D., Skorda L. et al. Predictors of sustained virological response in Greek and Egyptian patients with hepatitis C genotype 4: does ethnicity matter? // *J. Med. Virol.* 2012; 84: 1217-23.
49. Pasha H.F., Radwan M.I., Hagrass H.A. et al. Cytokines genes polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on susceptibility to infection and response to therapy // *Cytokine*. 2013; 61: 478-84.
50. Ragheb M.M., Nemr N.A., Kishk R.M. et al. Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4 // *Liver Int.* 2014; 34: 890-5.
51. Saad Y., Ahmed A., Saleh D.A. et al. Adipokines and insulin resistance, predictors of response to therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol* 2013; 25: 920-5.
52. Saad Y., Said M., Nassar Y. et al. Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) polymorphisms as marker for prediction of response to antiviral therapy in Egyptian patients with chronic HCV genotype 4 // *Hepatology*. 2012; 56(Suppl 1): 1005A.
53. Shahin Y., Metwally M.A., Shaheen W. et al. A scoring model for prediction of relapse among chronic HCV genotype 4 patients treated with peg interferon and ribavirin // *J. Hepatol.* 2013; 58(Suppl. 1): S358-9.
54. Shaker O., El-Shehaby A., Fayez S. et al. Osteopontin gene polymorphisms as predictors for the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C Egyptian patients with genotype 4 // *Cell. Biochem. Funct.* 2013; 31: 620-5.
55. Shaker O.G., Sadik N.A. Polymorphisms in interleukin-10 and interleukin-28B genes in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 and their effect on the response to pegylated interferon/ribavirin-therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 1842-9.
56. Shiha G., El-Etrby S., Zalata K. et al. Efficacy of new PEG-interferon a-2a (Reiferon Retard (registered trademark)) plus ribavirin in egyptian patients with chronic hepatitis C genotyp 4 // *Hepatol. Int.* 2010; 4: 187-8.
57. Stauber R.E., Scherzer T., Putz-Bankuti C.M. et al. Baseline vitamin D levels do not influence SVR in patients with chronic HCV genotype 1 or 4 infection undergoing peginterferon/ribavirin treatment // *J. Hepatol.* 2011; 54(Suppl. 1): S468-9.
58. Taha A.A., El-Ray A., El-Ghannam M. et al. Efficacy and safety of a novel pegylated interferon alpha-2a in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis C // *Can. J. Gastroenterol.* 2010; 24: 597-602.
59. Urquijo J.J., Diago M., Boadas J. et al. Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4 // *Ann. Hepatol.* 2013; 12: 30-5.
60. Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G. eds. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses / In: Higgins J.P.T., Green S., eds. // *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration.* 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
61. Abdel-Rahman M., Saad Y., El-Raziky M. et al. Hepatitis C genotype 4 with normal transaminases: correlation with fibrosis and response to treatment, a cohort Egyptian study of 4277 patients // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013; 37: 479-84.

62. Akbar H.O., Al Ghamdi A., Qattan F. et al. Chronic hepatitis C in Saudi Arabia: three years local experience in a university hospital // *Hepat. Mon.* 2012; 12: e6178.
63. Al Ali J., Owayed S., Al-Qabandi W. et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents // *Ann. Hepatol.* 2010; 9: 156-60.
64. Al Ashgar H., Helmy A., Khan M.Q. et al. Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4 // *Ann. Saudi Med.* 2009; 29: 4-14.
65. Al Ashgar H.I., Khan M.Q., Al-Ahdal M. et al. Hepatitis C genotype 4: genotypic diversity, epidemiological profile, and clinical relevance of subtypes in Saudi Arabia // *Saudi J. Gastroenterol.* 2013; 19: 28-33.
66. Al-Ali J., Siddique I., Varghese R. et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in patients with normal serum ALT // *Ann. Hepatol.* 2012; 11: 186-93.
67. Alfaleh F.Z., Alswat K., Helmy A. et al. The natural history and long-term outcomes in patients with chronic hepatitis C genotype 4 after interferon-based therapy // *Liver Int.* 2013; 33: 871-83.
68. Derbala M., Amer A., Shebl F. et al. Neutropenia and viral load decline during treatment of hepatitis C virus genotype-4 patients: The paradox of treatment modification // *Hepatol. Int.* 2012; 6: 194.
69. Derbala M.F., Al Kaabi S.R., El Dweik N.Z. et al. Treatment of hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a: impact of bilharziasis and fibrosis stage // *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 5692-8.
70. Diago M., Hassanein T., Rodes J. et al. Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alpha2a and ribavirin // *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 72-3.
71. Elefsiniotis I.S., Pavlidis C., Dimitroulopoulos D. et al. Differential viral kinetics in treated genotype 4 chronic hepatitis C patients according to ethnicity // *J. Viral. Hepat.* 2009; 16: 738-42.
72. Elefsiniotis I.S., Pavlidis C., Ketikoglou I. et al. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin // *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19: 266-70.
73. Elefsiniotis I.S., Vezali E., Mihos C. et al. Predictive value of complete and partial early virological response on sustained virological response rates of genotype-4 chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin // *Intervirology.* 2009; 52: 247-51.
74. El-Khattib A.A., Abdelhakam S.M., Ghoraba D.M. et al. Outcome of antiviral therapy in Egyptian Hepatitis C Virus (HCV) genotype 4 patients with advanced liver fibrosis // *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23: e34-5.
75. Fathalla W., El-Akel W., Salama A. et al. The effect of peginterferon alpha-2a vs. Peginterferon alpha-2B in treatment of naive chronic HCV genotype-4 patients: A cohort egyptian study // *Gastroenterology.* 2012; 142(5 Suppl. 1): S939.
76. Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response // *Gastroenterology.* 2008; 135: 451-8.
77. Elsayed-elbatae H. Could vitamin D supplementation improve response to antiviral treatment for hepatitis C virus genotype 4? // *Hepatol. Int.* 2013; 7(Suppl. 1): S343.
78. Hamdi N., El-Akel W., El-Serafy M. et al. Transcriptional response of MxA, PKR and SOCS3 to interferon-based therapy in HCV genotype 4-infected patients and contribution of p53 to host antiviral response // *Intervirology.* 2012; 55: 210-18.
79. Kamal S., Ghoraba D., Nabegh L. et al. Pegylated interferon alfa-2a vs pegylated interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C genotype 4 patients: A randomized controlled trial // *Hepatology.* 2009; 50(Suppl. 4): 1025A-6A.
80. Khattab M.A., Abdel-fattah M.E., Eslam M. et al. Hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C patients: implication for therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44: 707-12.
81. Legrand-Abravanel F., Nicot F., Boulestin A. et al. Pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection // *J. Med. Virol.* 2005; 77: 66-9.
82. Mimidis K., Papadopoulos V.P., Elefsiniotis I. et al. Hepatitis C virus survival curve analysis in naive patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. A randomized controlled trial for induction with high doses of peginterferon and predictability of sustained viral response from early virologic data // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2006; 15: 213-19.
83. Roulot D., Bourcier V., Grando V. et al. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection // *J. Viral. Hepat.* 2007; 14: 460-7.
84. Shaker O., Ahmed A., Doss W. et al. MxA expression as marker for assessing the therapeutic response in HCV genotype 4 Egyptian patients // *J. Viral. Hepat.* 2010; 17: 794-9.
85. Shaker O., Bassiony H., El Raziky M. et al. Human leukocyte antigen class II alleles (DQB1 and DRB1) as predictors for response to interferon therapy in HCV genotype 4 // *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 392746.
86. Shaker O.G., Eskander E.F., Yahya S.M. et al. Genetic variation in BCL-2 and response to interferon in hepatitis C virus type 4 patients // *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 593-8.
87. Shiha G., Samir W., Seif S. et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients with hepatitis C virus genotype 4 // *Hepatology.* 2012; 56(Suppl. 1): 1023A.
88. Taha A., Hasan M., El-Ray A. et al. Impact of cigarette smoking on the sustained viral response to treatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin combination in male patients with chronic Hepatitis C Genotype 4 // *Hepatol. Int.* 2012; 6: 187.
89. Velosa J., Serejo F., Bana T. et al. Chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa plus ribavirin in clinical practice // *Hepatogastroenterology.* 2011; 58: 1260-6.
90. Zayed N., Awad A.B., El-Akel W. et al. The assessment of data mining for the prediction of therapeutic outcome in 3719 Egyptian patients with chronic hepatitis C // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013; 37: 254-61.
91. Zayed N., Esmat G., Elakel W.A. et al. Therapeutic outcome in 6198 interferon-naive Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype-4: A real experience // *Hepatology.* 2012; 56(Suppl. 1): 1016A.
92. Zeidan A., El-Etreby S., Bahgat M. et al. Pulmonary changes following the combination therapy of peginterferon alpha-2a and ribavirin for chronic hepatitis C genotype 4 infection // *Hepatol. Int.* 2012; 6: 196.
93. Zekri A.R., Haleem H.A., Esmat G.E. et al. Immunomodulators, sFas and Fas-L as potential noninvasive predictors of IFN treatment in patients with HCV genotype-4 // *J. Viral. Hepat.* 2007; 14: 468-77.

94. European Association for Study of L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *Hepatol.* 2014; 60: 392-420.

95. Sovaldi [package insert]. 2013. [http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf)

96. Harvoni [package insert]. 2014. [http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf)

97. Viekira Pak [package insert]. 2014. [http://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/contentrooms/downloads/ProductFactsheet\\_ViekiraPak\\_US.pdf](http://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/contentrooms/downloads/ProductFactsheet_ViekiraPak_US.pdf)

98. Organization WH. Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with hepatitis C infection 2014. [cited 27 Sep 2014]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1)

99. Rao P., Koshy A., Philip J. et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C // *World J. Hepatol.* 2014; 6: 520-6.

100. Bonardi R., Tabone M., Manca A. et al. Short duration treatment in genotype 1 chronic hepatitis C patients with rapid virologic response to pegylated interferon plus ribavirin // *Biomed. Pharmacother.* 2011; 65: 303-6.

101. Mangia A., Santoro R., Minerva N. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2609-17.

102. Yu J.W., Wang G.Q., Sun L.J. et al. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sus-

tained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 832-6.

103. Yu M.L., Dai C.Y., Huang J.F. et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884-93.

104. Dalgard O., Bjoro K., Ring-Larsen H. et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response // *Hepatology.* 2008; 47: 35-42.

105. Lagging M., Langeland N., Pedersen C. et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection // *Hepatology.* 2008; 47: 1837-45.

106. Shiffman M.L., Suter F., Bacon B.R. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 // *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 124-34.

107. Von Wagner M., Huber M., Berg T. et al. Peginterferon-alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* 2005; 129: 522-7.

**Перевод с англ. П. Огилько  
Печатається в скороченні.  
Оригінал статті опублікован  
в *BMJ Open Gastro.* — 2015. — 2.**

Получено 07.09.15 ■

Brittany E. Yee<sup>1</sup>, Nghia H. Nguyen<sup>1</sup>, Bing Zhang<sup>1</sup>, Derek Lin<sup>2</sup>, Philip Vutien<sup>3</sup>, Carrie R. Wong<sup>4</sup>, Glen A. Lutchman<sup>5</sup>, Mindie H. Nguyen<sup>5</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, University of California, San Diego, California, USA

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Stanford University Medical Centre, Palo Alto, California, USA

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Rush University Medical Centre, Chicago, Illinois, USA

<sup>4</sup>Department of Medicine, North Shore-Long Island Jewish Health System, Manhasset, New York, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University Medical Centre, Palo Alto, California, USA

### СТІЙКА ВІРУСОЛОГІЧНА ВІДПОВІДЬ ТА ЇЇ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЩОДО 4-ГО ГЕНОТИПУ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С ПОРІВНЯНО З ЙОГО 1, 2 І 3-М ГЕНОТИПАМИ: МЕТААНАЛІЗ

**Резюме.** Терапія пегільованим інтерфероном у комплексі з рибавірином (PEG-IFN + рибавірин) може бути економічно більш ефективною, ніж застосування противірусних препаратів прямої дії. Дані, наявні в сучасній літературі, припускають розвиток стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) до вірусу гепатиту С 4-го генотипу (HCV-4), який аналогічний СВВ до вірусу гепатиту С 1-го генотипу (HCV-1), але гірше, ніж СВВ до вірусу гепатиту С 2-го і 3-го генотипів (HCV-2/3). Проте порівняння ефективності терапії в цих групах було проведено в невеликій кількості досліджень, що були обмежені невеликими розмірами вибірки з гетерогенним дизайном. Ми провели метааналіз предикторів СВВ у пацієнтів, інфікованих HCV-4, порівняно з СВВ у пацієнтів, інфікованих HCV-1, -2 і -3, кожна група яких отримувала комбіновану терапію PEG-IFN + рибавірин. **Методи.** У листопаді 2013 року ми виконали пошук за критерієм «4-й генотип» в медичних базах даних MEDLINE і EMBASE та наукових конференціях і включили в це дослідження оригінальні статті, що містять дані про більше ніж 25 пацієнтів, які раніше не отримували медикаментозної терапії з приводу наявного у них HCV-4, порівняно з пацієнтами, інфікованими HCV-1, -2 і/або -3, які отримували

терапію PEG-IFN в комплексі з рибавірином. **Результати.** У метааналіз було включено п'ять досліджень із загальним числом пацієнтів 20 014 (899 інфікованих HCV-4, 12 033 інфікованих HCV-1 і 7082 інфікованих HCV-2/3). СВВ становила 53 % (ДІ 43–62 %) для пацієнтів, інфікованих HCV-4, 44 % (ДІ 40–47 %) — для пацієнтів, інфікованих HCV-1, і 73 % (ДІ 58–84 %) — для пацієнтів, інфікованих HCV-2/3. СВВ з ранньою вірусологічною відповіддю (РВВ) становила 75 % (ДІ 61–86%) для пацієнтів, інфікованих HCV-4, 64 % (ДІ 46–79%) — для пацієнтів, інфікованих HCV-1, 85 % (ДІ 71–93 %) — для пацієнтів, інфікованих HCV-2/3. СВВ без РВВ становила 10 % (ДІ 6–17 %) для пацієнтів, інфікованих HCV-4, 13 % (ДІ 12–15 %) — для пацієнтів, інфікованих HCV-1, 23 % (ДІ 16–33 %) — для пацієнтів, інфікованих HCV-2/3. **Висновки.** Частота розвитку СВВ була однаковою у пацієнтів, інфікованих HCV-4 (–50 %) та інфікованих HCV-1 (–40 %). Відсутність РВВ є приводом для припинення застосування терапії щодо HCV-4 і HCV-1, оскільки тільки в 10 % пацієнтів згодом розвивалася СВВ. Серед пацієнтів, інфікованих HCV-4, які мали РВВ, три чверті можуть розраховувати на досягнення СВВ завдяки комбінованій терапії PEG-IFN і рибавірином.



Brittany E. Yee<sup>1</sup>, Nghia H. Nguyen<sup>1</sup>, Bing Zhang<sup>1</sup>, Derek Lin<sup>2</sup>, Phillip Vutien<sup>3</sup>, Carrie R. Wong<sup>4</sup>, Glen A. Lutchman<sup>5</sup>, Mindie H. Nguyen<sup>5</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, University of California, San Diego, California, USA

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Stanford University Medical Centre, Palo Alto, California, USA

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Rush University Medical Centre, Chicago, Illinois, USA

<sup>4</sup>Department of Medicine, North Shore-Long Island Jewish Health System, Manhasset, New York, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University Medical Centre, Palo Alto, California, USA

### SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE AND ITS TREATMENT PREDICTORS IN HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 4 COMPARED TO GENOTYPES 1, 2, AND 3: A META-ANALYSIS

**Summary. Background.** Pegylated interferon and ribavirin (PEG-IFN + RBV) may be more cost-effective than direct-acting antivirals in resource-limited settings. Current literature suggests sustained virological response (SVR) in hepatitis C virus genotype 4 (HCV-4) is similar to genotype 1 (HCV-1), but worse than 2 and 3 (HCV-2/3). However, few studies have compared treatment response between these groups and these have been limited by small sample sizes with heterogeneous designs. We performed a meta-analysis of SVR predictors in HCV-4 versus HCV-1, -2, and -3 patients treated with PEG-IFN + RBV. **Methods.** In November 2013, we searched for genotype 4 in MEDLINE/EMBASE databases and scientific conferences. We included original articles with  $\geq 25$  treatment-naïve HCV-4 and comparisons to HCV-1, 2, and/or 3 patients treated with PEG-IFN + RBV. Random effects

modelling was used with heterogeneity defined by Cochrane Q-test ( $p$  value  $< 0.10$ ) and I<sup>2</sup> statistic ( $> 50\%$ ). **Results.** Five studies with 20,014 patients (899 HCV-4; 12,033 HCV-1; and 7,082 HCV-2/3 patients) were included. SVR was 53% (CI 43 to 62%) for HCV-4, 44% (CI 40 to 47%) for HCV-1; and 73% (CI 58 to 84%) for HCV-2/3. SVR with EVR (early virological response) was 75% (CI 61 to 86%) in HCV-4; 64% (CI 46 to 79%) in HCV-1; and 85% (CI 71 to 93%) in HCV-2/3. SVR without EVR was 10% (CI 6 to 17%) for HCV-4; 13% (CI 12 to 15%) for HCV-1; and 23% (CI 16 to 33%) for HCV-2/3. **Conclusions.** SVR rates are similar in HCV-4 (~50%) and HCV-1 (~40%). Lack of EVR is a good stopping rule for HCV-4 and HCV-1 since only 10% subsequently achieve SVR. In HCV-4 patients with EVR, threequarters can expect to achieve SVR with PEG-IFN + RBV.