

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelésének optimalizálása a hármas kombinációk idején. A vírusrezisztencia jelentősége

TORNAI István



OPTIMIZING THE EFFICACY OF TRIPLE COMBINATION THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelése egyre eredményesebb. A tartós virológiai válasz (SVR) elérése esetén megelőzhető a májelégtelenség és a hepatocellularis carcinoma kialakulása is. A jelenleg alkalmazott kettős kombinációval (peginterferon és ribavirin PR) az 1-es genotípusú betegek 40-50%-ában érhető el SVR. A proteázgátlókkal kiegészített hármas kombinációval (PRP) a korábban kezelésben még nem részesült betegek 70-75%-ában SVR volt elérhető. A kettős kombinációval nem gyógyultak számára a PRP-kezelés új esélyt ad, de a korábbi kezelés eredménye, ami tükrözi az interferon (IFN) -érzékenységet, befolyásolja a hármas kezelés esélyét is. A relapszusba kerülők IFN-szenzitivitása a legnagyobb, gyógyulási esélyük elérheti a 85%-ot, míg a nullreszponderek esetében csak 30-40% SVR várható. A PRP-kombinációk esetén új jelenség a vírusrezisztencia. Kialakulására az IFN-re legkevésbé érzékenyek, azaz a korábbi nullreszponderek esetében van a legnagyobb esély, mert ilyenkor szinte funkcionális proteázgátló monoterápiát kap a beteg. A kezelések optimalizálása szempontjából, hiszen sok beteg számára esetleg a mostani proteázgátlók jelenthetik az utolsó gyógyulási esélyt, fontos a beteg kiválasztás. A relapszusok esélyei kitűnőek, kezelésük indikációja nem kérdéses. A cirrhoticus nullreszponderek esetén van a legtöbb kérdés. Ebben a csoportban várható a legtöbb virológiai elégtelenség, melynek hátterében elsősorban a gyógyszerre rezisztens vírus megjelenése áll. Megelőzése a beteg kiválasztáson túl a hatékony bázisterápiától is függ. Minden adat a pegIFN- α -2a és RBV kombináció erőteljesebb, gyorsabb hatását bizonyítja, mely mellett a proteázgátlók hatékonysága is kifejezettebb. Emiatt, különösen az újakezelésre várók esetén, ez a bázisterápia javasolható a betegek gyó-

The outcome of chronic hepatitis C (CHC) therapy has been improved significantly. If sustained virologic response (SVR) is achieved, then it may prevent the occurrence of liver failure and hepatocellular carcinoma. With the currently used double combination therapy (peginterferon and ribavirin) SVR can be achieved in 40-50% of patients with genotype 1. In treatment naive patients, triple combination with protease inhibitors can result in 70-75% SVR. In treatment experienced patients, however, the result of the previous therapy, which mostly depends on the reaction to interferon (IFN), has a significant influence on the outcome of triple combination. INF sensitivity is the highest in relapsers, triple combination can achieve about 85% SVR, while in null responders this is only 30%. Viral resistance is a new phenomenon during triple combination therapy of CHC. In poorly IFN responsive patients the virus is effectively exposed to protease inhibitor functional monotherapy, leading to the rapid emergence of resistant virus. IFN sensitivity is well represented by the on-treatment viral response, therefore the knowledge of the previous viral response, relapse, a partial response or a null response is absolutely important. Optimization of triple therapy is crucial, since for a lot of patients with advanced liver disease it might be the last chance to achieve an SVR. The selection of the patients seems very important. Relapsers are the best candidates, there is no doubt with the indication. However, there are many debates for cirrhotic nullresponders, since the most virological failures are expected in this group. Prevention of viral resistance is crucial. PegIFN and ribavirin suppress both wild-type and resistant virus. PegIFN α -2a based treatment proved to be the most effective backbone for triple combination.

dr. TORNAI István (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Department of Medicine, Division of Gastroenterology; H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: itornai@med.unideb.hu

Érkezett: 2013. április 22.

Elfogadva: 2013. május 6.

gyulása érdekében. További fontos szempont a hatékonyság növelésére a gyógyszerbevitel pontossága. Ha a rezisztencia mégis kialakul, akkor a kezelést azonnal le kell állítani.

krónikus C-hepatitis, hármas kombináció, vírusrezisztencia

This combination should be preferred especially for treatment experienced patients. Adherence to therapy is also critically important to prevent resistance. If resistant mutants appear, treatment should be stopped promptly.

chronic hepatitis C, triple combination, viral resistance

Minél erőteljesebb a direkt antivirális hatás, annál jobb esélye van a betegnek a gyógyulásra.

A krónikus C-vírus-hepatitis az elmúlt 10 évben alkalmazott kettős kombinációs kezeléssel (pegilált interferon-pegIFN és ribavirin-RBV) az esetek 40–50%-ában volt csak meggyógyítható (1, 2). A pegIFN-nek kettős hatásmechanizmusa van. Az első 4–6 hétben a direkt antivirális hatás következtében a hepatitis C-vírus (HCV) szaporodása jelentősen lelassul, és ezért a vírusnukleinsav (HCV-RNS) szintje a vérben csökkenni kezd. A csökkenés üteme jelentősen különbözik a betegek esetében, és azt tükrözi, hogy a vírus mennyire szenzitív az interferonra. Ez a kezdeti hatás meghatározó a kezelés kimenetele szempontjából. A pegIFN-nek immunmoduláns hatása is van, és a kezelés második fázisában (2–12 hónap) az immunrendszer eltávolítja a fertőzött májsejteket. Ha ez sikeres, akkor a kezelés befejezése után hat hónappal sincsen a vérben kimutatható HCV-RNS. Ezt nevezzük tartós virológiai válasznak (sustained virologic response, SVR), ami a beteg gyógyulását jelenti. A pegIFN monoterápiában adva csak a betegek 20–30%-ában képes gyógyulást eredményezni, ezért kombinálni kell RBV-vel. Az RBV pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de hatását leginkább a második fázisban fejt ki és a pegIFN hatását közel a duplájára képes javítani.

A kezelés eredményességét számos tényező befolyásolja már a terápia elindításakor, ezek közül a legfontosabbak a vírus genotípusa, és a májbetegség súlyossága (3). A HCV 1-es genotípus (G1) a legnehezebben kezelhető, ezen belül is megkülönböztetünk G1a és G1b típust. Magyarországon a G1b a domináns, előfordulása meghaladja a 90%-ot (4). Kialakult májsugor mellett is lényegesen nehezebb a kezelés, mint a betegség korábbi stádiumaiban (3).

Minél erőteljesebb a direkt antivirális hatás, minél kifejezettebb korai reakciót eredményez a pegIFN, annál jobb esélye van a betegnek a gyógyulásra. A G1-fertőzött betegek körülbelül 10–20%-ában már a kettős kezelés 4. hetében a HCV-RNS eltűnik a vérből, ezt nevezzük rapid virológiai válasznak (RVR). Ezeknek a betegeknek 90%-os esélyük van az SVR elérésére. Ezt tartják a kezelés eredményességét legjobban jelző tényezőnek, fontosabb, mint a genotípus

vagy a májbetegség stádiuma (5). Amennyiben a HCV-RNS a kezelés 12. hetére tűnik el teljesen a vérből, komplett korai vírusválaszról van szó (cEVR), még ebben az esetben is 70–75% a gyógyulás esélye. A kettős kezelésre nem gyógyuló betegek esetében a HCV-RNS csökkenési üteme három nagy kategóriába sorolható. Ha a kezelés 12. hetére a HCV-RNS nem csökken a kiindulási érték 1%-a alá, tehát a csökkenés kisebb, mint 2 nagyságrend ($<2 \log_{10}$), a beteget nullreszpondernek kell tekinteni. A parciális reszponderek esetében a 12. héten a HCV-RNS-csökkenés $>2 \log_{10}$, de a vírus a 24. héten is kimutatható a vérből. A nullreszponder és a parciális reszponder betegek kezelését le kell állítani, mert a gyógyulási esélyük minimális (5–10%). Ha a kezelés első 24 hetében a HCV-RNS negatívvá válik, de a kezelés befejezése után újra pozitív lesz, akkor relapszusról van szó.

Ezek a virológiai reakciók az IFN-szenzitivitást jelzik. A nullreszponderek a legkevésbé IFN-érzékenyek, jobb a helyzet a parciális reszponderek esetében és a relapszerek IFN-szenzitivitása a legjobb (3). Mivel az eddigi kettős kombinációval a betegek legalább 50%-a nem gyógyult meg, sokan várokoznak az új lehetőségekre.

Ezek alapján érthetően nagy várakozással tekint mindenki az első generációs proteázgátlókkal kombinált hármas kezelésre. A boceprevir és a telaprevir a HCV nem strukturális (NS) fehérjéinek (NS3A/4) működését, és azon keresztül a vírus replikációját gátolják. Kizárólag az eddigi kettős kezeléssel kombinációban adhatók, azaz a pegIFN és az RBV továbbra is elengedhetetlen része a kezelésnek. A proteázgátlókkal folytatott nagy klinikai tanulmányok eredményei alapján, a korábban még nem kezelt betegek csoportjában az eddigi 40–50%-os SVR 70–75%-ra emelkedett (6, 7). A kettős kezelésre nem gyógyult betegek újakezelése során az eredmények a korábbi sikertelen kezelés típusától függően alakultak, a relapszerek esetében 75–85%, a parciális reszponderek között 50–60% és a nullreszponderek körében 30–40% SVR volt elérhető (8, 9).

A hármas kombinációs kezelés tehát a korábban még nem kezelt és az ismételt kezelésre váró

betegek esetében is hatékony. A kezelés sok részletéről számos hazai publikáció is megjelent (10–12), melyben a készítményekről, a mellékhatásokról, eredményességről tájékozódni lehet. A proteázgátlók alkalmazása mellett rendkívül fontos a vírusrezisztencia kérdése, mert ha ez megjelenik, a kezelést le kell állítani és virológiai elégtelenséget eredményez. Cikkünkben elsősorban ezzel a kérdéssel kívánunk a továbbiakban foglalkozni.

A rezisztencia kialakulásának mechanizmusa

A rezisztens vírusok kialakulásával kapcsolatban számos adat vált már ismertté (13). A HCV rendkívül gyorsan replikálódik, naponta 10^{10} – 10^{12} vírus képződik. Az RNS-dependens RNS-polimeráz enzim magas hibarátával működik és így folyamatosan képződnek mutánsok, ez jelentős variabilitást okoz, amit kvázi-speciesnek nevezünk. Egyes mutációkkal a vírus életképessége is jelentősen csökken, emiatt ezek gyorsan el is tűnnek. Más mutációkkal azonban a szaporodási képesség nemvész el teljesen, és ezek között vannak olyanok, amelyek kialakulása esetén a proteázgátló gyógyszerek nem hatékonyak. Kezelés előtt a betegek körülbelül 20%-ában lehetett rendkívül érzékeny módszerrel a proteázgátlókra rezisztens vírusok jelenlétét kimutatni (14). A kezelés megkezdése után ezek a mutáns vírusok szelektálódhatnak, és egyre nagyobb mennyiségben lesznek jelen. A mutáns vírusok azonban érzékenyek a pegIFN-re és a ribavirinre. A proteázgátló gyógyszerek a mutánsok gyors szelekciója miatt monoterápiában nem adhatók, csak az eddigi kettős kezeléssel kombinálva. Ha a vírus pegIFN-szenzitivitása csekély, funkcionális proteázgátló-monoterápia valósul meg az alkalmazott hármas kombináció ellenére is, és nagy a rezisztens mutánsok kialakulásának az esélye.

A rezisztencia jelentősége

Amikor a rezisztens vírus mennyisége detektálható szintet ér el, a folytatódó proteázgátló-kezelés hatékonysága teljesen elvész. Az eredeti mutáció mellett még továbbiak is megjelenhetnek, melyek javíthatják a vírus szaporodási képességét. Ilyenkor szabadul ki véglegesen a vírus az adott gyógyszerek hatása alól és a HCV-RNS-szint szignifikánsan megemelkedik a vérben. Ilyenkor a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Rezisztens mutánsok megjelenése elsősorban

az interferonra nem kellően érzékeny vírus esetén várható. A SPRINT-2 vizsgálatban, ahol korábban még nem kezelt betegeket kezeltek bocepreviralapú hármas kombinációval, a négyhetes bevezető kettős kombinációs kezelés után (lead-in) $<1 \log_{10}$ HCV-RNS-csökkenést mutató betegek 40–52%-ában tudtak kimutatni mutációt, szemben a $>1 \log_{10}$ -csökkenést mutató betegek esetében észlelhető 4–6%-kal (6). Az újrakezelt betegek között a REALIZE vizsgálatban a nullreszponderek 30–40%-ában fordult elő mutáció, míg a relapszerek csoportjában ez csak 1–2% volt azokban az esetekben, akik a hármas kezelésre sem reagáltak (15). Rezisztencia nem minden virológiai elégtelenség esetén bizonyítható, a jelenlegi módszerekkel csak a betegek körülbelül felében tudták jelenlétüket bizonyítani, mégis virológiai elégtelenség esetén elsősorban ez áll a háttérben. A mutánsok vonatkozásában különbség van az 1b és 1a genotípusok között is. Az 1a szubtypus esetén lényegesen nagyobb a rezisztencia kialakulásának az esélye, mint az 1b esetében (13).

A rezisztencia megelőzésének lehetőségei

Betegkiválasztás

Az interferonérzékenység szempontjait mindenképpen figyelembe kell venni, ha kettős kezeléssel nem gyógyult a beteg és hármas kombinációval tervezünk új kezelést. Ennek a felmérésére két lehetőségünk van. Az egyik az előző kezelés során észlelt virológiai válaszok értékelése, amennyiben rendelkezésre állnak. Ezek alapján eldönthető, hogy relapszer-, parciális reszponder- vagy nullreszponder-reakció volt észlelhető. A relapszerek és parciális reszponderek esetében a hármas kombinációtól igen kedvező eredmények várhatók (8, 9), míg a nullreszponderek esetében sem a telaprevir, sem a boceprevir nem képes az eddigi eredmények szerint még 50%-os gyógyulást sem eredményezni. Különösen igaz ez a cirrhoticus nullreszponderekre, akiknek a csoportjában csak 14%-os SVR-t lehetett biztosítani (9). Ez a betegcsoport jelenti a legnagyobb kihívást, mert itt a leggyengébbek az eredmények a még fejlesztés alatt álló gyógyszerekkel is. Az előrehaladott betegség miatt ebben a csoportban lenne a legsürgetőbb a gyógyulás, de a jelenlegi állapot szerint itt a legrosszabb a költséghatékonyság is. Ebben a betegcsoportban várható a legnagyobb arányú virológiai elégtelenség, melynek háttérben a vírusrezisztencia áll a legtöbb esetben. Ezek miatt a betegkiválasztás to-

Ha a vírus pegIFN-szenzitivitása csekély, funkcionális proteázgátló-monoterápia valósul meg a hármas kombináció ellenére is.

vábbi fontos lépése lehet az aktuális virológiai reakció felmérése, azaz egy bevezető, négyhetes, kettős kombinációs kezelésre (lead-in) adott aktuális virológiai válasz, elsősorban a korábbi kettős kombináció során nullreszponder betegek esetében. Ha ennek során a HCV-RNS-csökkenés $>1 \log_{10}$, akkor érdemes a kezelést hármas kombinációval folytatni, ha a négy hét után most is $<1 \log_{10}$ a csökkenés, akkor a beteg ismét nullreszpondernek bizonyult. Az interferon szenzitivitása most is rendkívül csekély, így a hármas kombinációtól is csak szerény eredmények várhatók. Ha pedig a mégis lefolytatott hármas kombinációs kezelés sikertelen és rezisztencia alakul ki, a beteg esélye tovább csökkenhet a jelenleg fejlesztés alatt álló gyógyszerekkel is, továbbá feleslegesen tettük ki a kezelés egyéb kockázatainak és a költséghatékonysági szempontok sem érvényesültek.

A bázis kettős pegIFN/RBV kezelés hatásosságának maximalizálása

Ha a beteg és a vírus nem kellően reagál az interferonra, akkor a hármas kombináció ellenére érdemben proteázgátló-monoterápia zajlik, s így hatványozott a rezisztencia kialakulásának veszélye. A kettős kezelésre adott vírusválasz képezi a hármas kezelés sikerének az alapját is. Csak akkor lesz sikeres a hármas kombinációs kezelés, ha a bázisterápia (pegIFN+RBV) a maximális hatékonysággal csökkenti a vírusreplikációt a kezelés első 12 hetében (13). Az elmúlt évek során számos adat vált ismertté, hogy G1-fertőzésben milyen gyakorisággal érhető el RVR és cEVR a pegIFN- α -2a-, illetve α -2b-alapú kettős kombinációval. Ezek az adatok képezhetik az alapját a hármas kombináción belüli bázisterápia kiválasztásának. Az ismert, hogy a pegIFN- α -2a folyamatosan stabil vérszintet biztosít a kezelés során, szemben az α -2b-vel, amely kulcsfontosságú a folyamatos vírussuppresszió szempontjából (16). Az is ismert, hogy a pegIFN- α -2a-val szignifikánsan magasabb SVR érhető el, melyet számos tanulmány bizonyított, közöttük több prospektív, véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat és real-life vizsgálat is, és mostanra több metaanalízist is végeztek (17–19). Hármas kombináció esetén az SVR mellett azonban még lényegesebb szempont az IFN-szenzitivitást reprezentáló RVR és cEVR aránya, melyek vonatkozásában szintén minden adat a pegIFN- α -2a előnyét bizonyítja. A máig legnagyobb prospektív, véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatban (IDEAL) a 12. héten a pegIFN- α -2a-csoportban 45%, míg a magasabb dózisú

pegIFN- α -2b-csoportban 39,9% ($p=0,01$) volt a cEVR aránya (20), ugyanez az arány 64% vs. 46% volt ($p=0,001$) a milánói MIST tanulmányban (21). Real-life vizsgálatok sora áll szintén rendelkezésre, melyek közül csak a legutóbbit emelem ki, amelybe igen jelentős számú magyar beteget is beválasztottak. A PROPHECY vizsgálat keretében világszerte több mint 7000 beteget kezeltek. Ebből 4520 volt G1-fertőzött beteg. A vizsgálatban mindkét pegIFN alkalmazható volt néhány országban (22). Szignifikánsan magasabb RVR (23 vs. 16%) és cEVR (33 vs. 21%) volt elérhető a G1/4 fertőzött betegek esetében pegIFN- α -2a-val, mint α -2b-vel, és a további statisztikai feldolgozás során a pegIFN- α -2a-kezelés választása a vizsgált végpontok vonatkozásában független prediktornak is bizonyult (22, 23). Az újabb metaanalízisekben a kezelés alatti virológiai eredményeket is vizsgálják. Egy 3026, G1-fertőzött beteget összesítő tanulmányban, a cEVR-t szignifikánsan nagyobb arányban ($p=0,013$) lehetett pegIFN- α -2a-val elérni, mint α -2b-vel (24). Hasonló következtetésre jutottak 3499, G1/4-fertőzött beteg adatainak elemzésével az RVR vonatkozásában (18,3 vs. 12,7%, $p=0,0048$). Ugyanebben a feldolgozásban a cEVR-arány is lényegesen jobb volt α -2a-kezelés során, 49,4 vs. 40,2% volt (25). Egyetlen olyan vizsgálat sem áll rendelkezésre, mely a pegIFN- α -2b esetében talált volna nagyobb hatékonyságot.

Külön elemzést érdemel a két pegIFN-alapú kombináció hatékonysága az előrehaladott fibrosissal járó esetekben, hiszen hazánkban elsősorban ezeknek a betegeknek a hármas kombinációs kezelésére lesz lehetőség a prioritási index számítása alapján (26). Egy véletlen besorolásos, kontrollcsoportos prospektív vizsgálatban az előrehaladott fibrosisos betegek körében (bridging fibrosis vagy cirrhosis) pegIFN- α -2a-val 48%, α -2b-vel 22% volt az SVR (27).

A nagy nemzetközi vizsgálatok adatainak összesítése alapján a boceprevir-pegIFN- α -2b és RBV kombináció mellett 16%-ban, a telaprevir pegIFN- α -2a és RBV kombinációval 12%-ban észlelték rezisztens mutáció kialakulását (28).

Eddig két prospektív, kontrollcsoportos vizsgálat ismert, melyben egy proteázgátló és RBV mellett mindkét pegIFN-t adagolták. Az egyik tanulmányban telaprevir volt a proteázgátló (29), és csak korábban még nem kezelt és nem cirrhoticus betegeket kezeltek. A hármas kombinációs kezelés alatt 14 esetben észleltek virológiai áttörést és rezisztencia kialakulását. Ebből 10 beteg kapott pegIFN- α -2b-t és csak négy beteg kapott pegIFN- α -2a-t. A pegIFN- α -2b-csoportban, mivel lassabban váltak HCV-RNS-ne-

A beteg-kiválasztás fontos lépése lehet az aktuális virológiai reakció felmérése.

gativvá, kevesebb betegnek lehetett lerövidíteni a kezelési idejét.

A másik véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatban 391, korábban még nem kezelt, nem cirrhoticus beteget kezeltek (30). A betegek simeprevirt (TMC435), egy második generációs proteázgátlót vagy placebót kaptak, a bázisterápia pedig pegIFN- α -2a vagy α -2b és RBV volt. A kettős kombinációs kontrollcsoportban az SVR 62% volt α -2a-val és 42%, ahol α -2b-t kaptak a betegek. A hármas kombinációs csoportokban a simeprevir (TMC435) a pegIFN- α -2a-val 88%, a pegIFN- α -2b-vel 78% SVR-t eredményezett.

A hármas kombinációk időszakában sem mindegy tehát, hogy mit választunk bázisterápiának. A pegIFN- α -2a-alapú kezelés hatékonyabban és gyorsabban csökkenti a kezelés alatt a HCV-RNS-szintet, egyenletesebb a vérszintje, több beteg reagál megfelelően, azaz jobb az interferonszenzitivitás erre a készítményre. A kedvezőbb virológiai kinetika miatt több beteg esetében lesz rövidíthető a kezelés és ez is rendkívül fontos szempont a mellékhatások és a költségek vonatkozásában egyaránt. Számos összefoglalóban is a pegIFN- α -2a-t javasolják bázisterápiának (31–33).

A gyógyszerbevitel pontosságának (adherencia) szerepe

A rezisztencia szempontjából további fontos szempont a gyógyszerbevitel pontossága. Az első generációs proteázgátlókat naponta háromszor kell adagolni. A vérszintjük jelentős mértékben változik és csökkenő vérszint, kimaradó gyógyszeradag esetében a hatás csökkenésével a rezisztencia kialakulására is fokozottabb lehetőség van. Egyértelműen bizonyított, hogy amennyiben a beteg nem pontosan szedi a gyógyszert, az növeli a virológiai elégtelenség esélyét.

A rezisztencia megelőzésének további lehetőségei

A proteázgátlókat soha ne alkalmazzuk monoterápiában. Ha a kezelés alatt az RBV-t véglege-

sen fel kell függeszteni, akkor a proteázgátlót is el kell hagyni. A proteázgátló dózisének módosítani nem lehet. A stop szabályokat szigorúan be kell tartani. Amennyiben a vírusreakció nem megfelelő, azaz az alkalmazási előírásoknak megfelelő időpontban a HCV-RNS szintje magasabb az előírtnál, akkor a kezelést mindenképpen le kell állítani. Ilyenkor ugyanis a vírusszint általában emelkedő fázisban van már, és a kezelés folytatása esetén a kompenzáló mutációk megjelenésének esélye növekszik, mely mellett a vírus szaporodási képessége még tovább növekszik (13).

Négyes és IFN-mentes kombinációk

A rezisztens mutációk megelőzésének további lehetőségei kutatás alatt állnak (34). Egyre hatékonyabb direkt antivirális ágensek állnak kifejlesztés alatt. Vannak négyes kombinációt értékelő klinikai vizsgálatok, ahol a jelenlegi bázisterápiával két további szert kombinálnak, sőt vannak IFN-mentes kombinációk is. A kezelés időtartama is lerövidülhet 24, esetleg 12 hétre. Azok a betegek, akik egy négyhetes lead-in alatt nullreszponderek, valószínűbben reagálhatnak az új szerekre. Ha megtehető, inkább érdemes várni néhány évet, hogy hatékonyabb kezelést tudjunk számukra biztosítani.

Összefoglalás

A hármas kezelés optimalizálása rendkívül fontos a hármas kombinációk esetén, mert számos betegnek feltehetően nem lesz további esélye. Rendkívül fontos a betegek kiválasztása, eldönteni, hogy ki az, aki várhat még jobb kezelésekre, és ki az, aki mindenképpen kezelendő. Mivel korábban sikertelenül kezelt betegeket fogunk zömében kezelni, szintén a legfontosabb szempontok között van a bázisterápia megválasztása. A legtöbbször az egyértelműen hatékonyabb pegIFN- α -2a javasolt, ha a betegnek meg kívánjuk adni a legnagyobb esélyt. A kezelés során további szempont a minél pontosabb gyógyszer-szedés, a stop szabályok betartása, ezekkel is a rezisztencia elkerülése a cél.

A hármas kezelés optimalizálása rendkívül fontos a hármas kombinációk esetén, mert számos betegnek feltehetően nem lesz további esélye.

Irodalom

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
2. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon α -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
3. Feld JJ. Treatment indication and response to standard of care with peginterferon and ribavirin in acute and chronic HCV infection. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2012;26:429-44.
4. Gervain J, Simon G, Simon J, the Hungarian Viral Hepatitis Group. Genotype distribution of hepatitis C virus in the Hungarian population with chronic viral hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:449-50.
5. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, et al. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:69-75.
6. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011;364:1195-206.
7. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2011;364:2405-16.
8. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011;364:1207-17.
9. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Eng J Med* 2011;364:2417-28.
10. Pár A. A hepatitis C vírus (HCV)-infekció kezelésének új lehetőségei a horizonton: HCV-specifikus célzott terápia. *Orv Hetil* 2010;151:2045-56.
11. Nemesánszky E. Újdonságok a krónikus hepatitis C diagnosztikájában és kezelésében. *LAM* 2011;21:535-7.
12. Hunyady B, Kovács B, Batthyáni Z. A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés hagyományos pegilált interferon ribavirin és proteázgátló szerekkel kiegészített kezelésének mellékhatásai. *Orv Hetil* 2011;152:1997-2009.
13. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-62.
14. Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008;48:1769-78.
15. Bartels DJ, De Meyer S, Sullivan JC, et al. Summary of clinical virology findings from clinical trials of telaprevir. *Hepatology* 2011;54:984A.
16. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liv Dis* 2003;23:23-8.
17. Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51:1176-84.
18. Singal AK, Jampana SC, Anand BS. Peginterferon α -2a is superior to peginterferon α -2b in the treatment of naïve patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011;56:2221-6.
19. Chou R, Hartung D, Rahman B, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systemic review. *Ann Inter Med* 2013;158:114-23.
20. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon α -2b or α -2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2009;361:580-93.
21. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon alpha-2a plus ribavirin vs. peginterferon a-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108-15.
22. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHESYS cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039-50.
23. Ferenci P, Shiffman ML, Puoti M, et al. Baseline characteristics and on-treatment predictors of responses from real-world patient cohorts: interim results of the multinational Prohesys cohort. *J Hepatol* 2010;52:S108.
24. Coppola N, Pisaturo M, Tonziello G, et al. Efficacy of pegylated interferon a-2a and a-2b in patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2012;12:357-67.
25. Romero-Gomez M, Planas R, Solá R et al: Meta-analysis: pegylated interferon alfa-2a achieves higher early virological responses than alfa-2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1065-73.
26. Hunyady B, Gervain J, Horváth G és mtsai. C-vírus-hepatitis diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Szakmai konszenzusajánlás. *Magyar Belorv Arch* 2012;65:214-34.
27. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, et al. Hyporesponsiveness to PegIFN α 2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advance fibrosis. *J Hepatol* 2012;56:341-7.
28. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
29. Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon α -2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-68.
30. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from Quest-2, a phase III trial. *J Hepatol* 2013;58:S568.
31. Foster G, Mathurin Ph. Hepatitis C virus therapy to date. *Antiviral Ther* 2008;13(Suppl 1):3-8.
32. Druyts E, Mills EJ, Nachega J, O'Regan C, Cooper CL. Differences in clinical outcomes among hepatitis C genotype 1-infected patients treated with peginterferon alpha-2a or peginterferon alpha-2b plus ribavirin: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:11-21.
33. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C – a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:14-28.
34. Welsch C, Zeuzem S. Will interferon-free regimens prevail? *Gastroenterology* 2012;142:1351-5.