

A krónikus C-vírus-hepatitis peginterferonkezelése

Peginterferon alfa-2a vagy alfa-2b?

TORNAI István

THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGINTERFERON – PEGINTERFERON ALFA-2A OR ALFA-2B?

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelése során a cél a tartós virológiai remisszió (SVR) elérése. Ekkor a hepatitis C-vírus-nukleinsav a kezelés után 24 héttel sem mutatható ki a betegek vérében. Az 1-es genotípusú vírussal fertőzött betegek esetén ez a peginterferon (pegIFN) alfa-2a, illetve alfa-2b plusz ribavirin kombinációval 40-50% valószínűséggel érhető el. A két pegIFN alfa farmakokinetikai tulajdonságai jelentősen különböznek egymástól. Az elmúlt nyolc évben számos klinikai vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy tisztázzák, van-e különbség a klinikai hatékonyságukban vagy biztonságosságukban. Több prospektív összehasonlító vizsgálat ért véget a közelmúltban. Közülük a legnagyobb jelentőségű a legtöbb beteget vizsgáló, amerikai IDEAL tanulmány, de számos kisebb vizsgálat eredménye is rendelkezésre áll. Az IDEAL tanulmányban több mint 3000 HCV-1 genotípusú beteg kezelése során nem találtak szignifikáns különbséget a két pegIFN hatékonyságában, de a ribavirin dozírozása több kérdést is felvet. A két kisebb olasz tanulmányban szignifikánsan jobbnak találták a pegIFN alfa-2a plusz ribavirin kezeléssel elérhető SVR-t. A Cochrane adatbázis metaanalízisében további öt tanulmány eredményeit összesítve, 4335 beteg adatai alapján a pegIFN alfa-2a alapú kezelést szignifikánsan hatékonyabbnak véleményezték. A hatékonyság mellett egy szintén nagy beteganyagot vizsgáló amerikai tanulmány a gazdaságossági szempontok szerint vetette össze a két kezelési kombinációt, ebben szintén a pegIFN alfa-2a bizonyult kedvezőbbnek.

The main purpose of the treatment of patients with chronic hepatitis C is to achieve a sustained virologic remission (SVR), which means that no hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV RNA) is detectable 24 weeks after the cessation of treatment. In patients infected by genotype 1 virus, the chance of achieving SVR by a combination treatment with peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin is about 40-50%. The pharmacokinetic properties of the two peginterferons are significantly different from each other. A number of clinical trials have been performed in the past eight years to clarify whether this difference influences the clinical efficiency or safety of these drugs. Several prospective, comparative studies have been completed recently. Among these, the American IDEAL study is the largest and most important one, however, the results of numerous smaller studies are also available. More than 3000 patients with genotype 1 HCV were treated in the IDEAL study and no significant difference was found in SVR rates between the peginterferon alfa-2a and alfa-2b treatment arms. However, the doses of ribavirin used in this study raise several questions in this study. In two smaller Italian studies, significantly higher SVR was achieved with peginterferon alfa-2a plus ribavirin treatment. According to a Cochrane metaanalysis, in which reviewed data of 4335 patients from eight randomized trials have been reviewed, treatment with peginterferon alfa-2a is significantly more effective. Besides efficiency, the cost/effectiveness of the two therapies were also compared in a large American study, which also showed that peginterferon alfa-2a treatment was superior to peginterferon alfa-2b treatment.

**hepatitis C, peginterferon alfa-2a,
peginterferon alfa-2b, hatékonyság,
gazdaságosság**

**hepatitis C, peginterferon alfa-2a
and alfa-2b, efficiency,
cost-effectiveness**

dr. TORNAI István (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belklinika, Gasztroenterológiai Tanszék/
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, 2nd Department of Medicine,
Division of Gastroenterology;
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: itornai@med.unideb.hu

Érkezett: 2010. április 12. Elfogadva: 2010. május 21.

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés világszerte körülbelül 180 millió emberben okoz krónikus májgyulladást, amely alkalmanként májelégtelenséghez, illetve hepatocellularis carcinomához vezet. Epidemiológiai adatok szerint évente három-négy millió új fertőzés is bekövetkezik (1). Hazánkban szerencsére a krónikus C-vírus-hepatitis előfordulása relatíve alacsony, körülbelül 0,5-1%-ra tehető. Ugyanakkor a legnehezebben kezelhető 1b genotípusú vírus előfordulási aránya 90% feletti, szemben a nyugat-európai 60-70%-kal (2). A betegség kezelése az elmúlt 20 évben egyértelműen a hepatológia sikertörténetének számít. A terápia célja a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) elérése, amely azt jelenti, hogy a kezelés befejezése után 24 héttel sem lehet a beteg vérében a HCV-ribonukleinsavat (HCV-RNS) kimutatni. A mai gyógyszeres kezeléssel a HCV-1 genotípus esetén 40-50%-ban érhető el SVR, míg a HCV-2, illetve HCV-3 genotípus esetén ez az arány már ma is eléri a 80-90%-ot (3). A legújabb adatok alapján az is kijelenthető, hogy az SVR elérése egyben a beteg gyógyulását is jelenti (4).

A tervezésből látható, hogy a ribavirin-dozírozás nem volt azonos a három karon.

A betegség kezelésére a peginterferon (PegIFN) alfa-2a vagy az alfa-2b és a ribavirin áll rendelkezésre. A két PegIFN jelentősen különbözik egymástól. Más a kapcsolt polietilén glikol (Peg) oldallánc nagysága és szerkezete, ennek következtében jelentős különbségek vannak a farmakokinetikai tulajdonságokban, és eltérő a dozírozásuk is (5). Emiatt jogosan merül fel a kezelőorvosokban, hogy van-e különbség

a két PegIFN klinikai hatékonyságában. A kérdés megválaszolását több tényező is nehezíti. A legfontosabb, hogy mostanáig nem álltak rendelkezésre megfelelő betegszámú, közvetlen összehasonlító vizsgálatok. Az is nagyon fontos, hogy a PegIFN-t ribavirinnel kell kombinálni a megfelelő SVR eléréséhez és a ribavirindózis is jelentősen befolyásolja a kezelés kimenetelét. A korábbi nagy prospektív vizsgálatokban direkt összehasonlítás nem történt, a cégek a saját készítményükről nyertek adatokat (6–9).

A törzskönyvező vizsgálatokon túl számos „real life” tanulmány eredménye is rendelkezésre áll, amelyekben a napi rutinyakorlat szerint kezelt betegek eredményeit összesítik. Ezekben a vizsgálatokban komoly előny az igen jelentős betegszám. Retrospektív, illetve prospektív tanulmányok adatai ismertek már a nemzetközi és a hazai gyakorlatból egyaránt (10–13).

A nemzetközi gyakorlat szerint a legmagasabb szintű tudományos eredményeket a prospektív, kettős vak, randomizált, kontrollált tanulmányokból, illetve ezek metaanalíziseiből lehet levonni. Ezek a tanulmányok képezik ma a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine) alapjait. A két pegIFN vonatkozásában nyolcéves alkalmazás után a közelmúltban jutottunk el ilyen szintű bizonyítékokhoz. Már évek óta nagyon vártuk a közvetlen összehasonlító vizsgálatként bejelentett nagy amerikai vizsgálatot, az IDEAL-t

(14). Közel egy időben ismertté vált két kisebb olasz tanulmány is (15, 16), majd rövidesen megjelent egy metaanalízis (17).

Ebben az összefoglalóban a két pegIFN hatékonyságát vizsgáló legújabb prospektív, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit elemezzük, de említésre kerül néhány egyéb, szintén ezzel a kérdéssel foglalkozó vizsgálat is.

IDEAL vizsgálat

Az IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) az eddigi legnagyobb prospektív, randomizált, párhuzamos csoportú, III/b fázisú tanulmány, amelybe kizárólag korábban nem kezelt, naív, HCV-1 genotípusú, krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő betegeket választottak be. Az Amerikai Egyesült Államok 118 központjában 2004. március és 2006. június között 3070 beteg kezelését kezdték el. A vizsgálatot a Schering Plough AG szponzorálta. A tanulmánynak több célkitűzése volt. Először a pegIFN alfa-2b (PegIntron, Schering Plough AG) két különböző dózisének hatékonyságát vizsgálták, hogy a törzskönyvezett 1,5 µg/kg/hét adag (standard dózis) hatékonyabb-e, mint az 1,0 µg/kg/hét (alacsony dózis). Az A és a B karon a két különböző dózisú pegIFN alfa-2b-t kapták a betegek, míg a C karon heti 1×180 µg/hét dózisban pegIFN alfa-2a-t (Pegasys, Hoffmann-La Roche). A második összehasonlítás a standard dózisú pegIFN alfa-2b és az alfa-2a kar között volt. A két pegIFN alfa-2b karon testsúly szerint 800-1400 mg/nap ribavirint kaptak a betegek (40–65 kg között 800 mg/nap, 65–85 kg között 1000 mg/nap, 85–105 kg között 1200 mg/nap és 105 kg felett 1400 mg/nap dózisban). A pegIFN alfa-2a mellé az alkalmazási előírásnak megfelelően dozírozva 75 kg testsúly alatt 1000 mg, 75 kg felett 1200 mg ribavirint adagoltak. A vizsgálat kizárólag a két különböző pegIFN alfa-2b dózisra volt kettős vak, a többi vonatkozásban, köztük a ribavirindozírozásra, a vizsgálat nyílt volt. Anaemia jelentkezése esetén más volt a ribavirin dóziscsökkentésének stratégiája is. A pegIFN alfa-2b karokon 100 g/l hemoglobinszint alatt lépcsőzetes csökkentés történt 200 mg/nap adagban, míg a pegIFN alfa-2a karon egy lépésben napi 600 mg-ra módosították a dózist. Ez megfelel az alkalmazási előíratnak, de a rutinyakorlatban szinte mindenki a lépcsőzetes csökkentést követi. A tervezésből látható, hogy a kezelés kimenetele szempontjából rendkívül fontos ribavirindozírozás ebben a nagy tanulmányban nem volt azonos a három karon. Különbözött a vizsgálat az eritropoetin alkalmazásában is, mivel az első ribavirindózis-csökkentés esetén volt engedélyezett az adása, azaz a pegIFN alfa-2b karokon nagyobb ribavirindózisok mellett kezdték a citokinkezelést.

A vizsgálat elsődleges végpontja a tartós virológiai válasz (SVR) elérése volt. A 3070 beteget 1:1:1 arányban randomizálták a három karon. A betegek demográfiai adatai alapvetően azonosak voltak, nem volt érdemi

különbség az etnikumok aránya, a HCV-RNS-szint és a cirrhosis előfordulása között sem. A három karon a végső eredmény, az SVR-arány nem különbözött szignifikánsan, 38% az alacsony dóziszú és 39,8% a standard dóziszú pegIFN alfa-2b karon, illetve 40,9% a pegIFN alfa-2a karon.

Amennyiben a testsúly szerinti megoszlásban vizsgáljuk az eredményeket, akkor a 65–85 kg közötti csoportban a pegIFN alfa-2a alapú kezeléssel érték el magasabb SVR-arányt (43,8% vs. 36,4%). A 85 kg feletti csoportban pedig a standard dóziszú pegIFN alfa-2b-vel volt jobb az SVR (41,1% vs. 36,9%).

A kezelés során a 12. héttől a terápia végéig a pegIFN alfa-2a karon szignifikánsan magasabb volt a HCV-RNS-negatív vá válók aránya. A kezelés befejezése után 24 héttel azonban ez a különbség eltűnt, mivel a pegIFN alfa-2a karon magasabb volt a relapsus aránya (31,5 vs. 23,5%), bár ehhez szignifikanciaszintet a közleményben nem adtak meg. Többváltozós logisztikai regresszióval az SVR-arányt befolyásoló független tényező volt az alacsony kiinduló vírusszám, a cirrhosis hiánya, a kaukázusi rassz és az emelkedett transzaminázszint. Hasonló statisztikai elemzés szerint a relapsust befolyásoló tényező volt a 40 év feletti életkor és a pegIFN alfa-2a kezelés választása. Globálisan nem volt különbség a mellékhatások arányában, de az influenzaszerű tünetek és a depresszió szignifikánsan magasabb volt a pegIFN alfa-2b karon, illetve a bőrtünetek a pegIFN alfa-2a karon.

Az IDEAL tanulmány szerzői azt a következtetést vonták le, hogy az SVR-arányok és biztonságossági szempontok szerint nincsen különbség a három vizsgált kezelési kombináció között a naiv HCV-1 genotípusú betegek között, a relapsusarány viszont magasabb a pegIFN alfa-2a karon.

A közölt adatokból egyéb információk is kiderülnek. Mindkét pegIFN alfa-2b karon szignifikánsan magasabb volt a kezelést abbahagyó betegek aránya, mint a pegIFN alfa-2a karon. Ezek egy része szubjektív okokra, például mellékhatásra, másik része objektív okokra, az úgynevezett stopszabályra vezethetők vissza. A kezelés felfüggesztése szakmailag mindenképpen indokolt a virológiailag nem reagáló esetekben. A 12. és a 24. heti víruseredmények alapján egyértelmű, hogy a pegIFN alfa-2b karon szignifikánsan magasabb volt a nonresponder betegek aránya. A kezelés 24. hetére 119 beteggel többen váltak HCV-RNS-negatívvá a pegIFN alfa-2a karon (638 vs. 519 beteg, $p < 0,001$), mint a standard dóziszú pegIFN alfa-2b kezeléssel. A mai kezelési stratégiával a virológiai nonrespondeknek nincsen további gyógyulási esélyük, míg a virológiailag lassú reagálóknak, azaz akik csak a 24. hétre válnak HCV-RNS-negatívvá, a kezelés meghosszabbításával igenis van gyógyulási esélyük (18, 19).

Az IDEAL tanulmányban a pegIFN alfa-2a karon észlelt szignifikánsan magasabb relapsusarány (31,5%) a közlemény egyik sarkalatos következtetése. A korábbi számos vizsgálathoz képest ez kiugróan magas érték, eddigi ilyen arányt csak napi 800 mg ribavirindózis mellett figyeltek meg mindkét pegIFN esetén (8, 9). A

relapsus hátterében az eddigi nemzetközi adatok szerint elsősorban az alacsony ribavirindózis és/vagy a rövid ideig tartó kezelés, és a rövid vírusmentes periódus áll (18–21). Anaemia miatt a ribavirin dózist körülbelül azonos számú betegnél kellett csökkenteni a három karon, de a pegIFN alfa-2a karon egy lépésben lényegesen nagyobb volt a dóziscsökkentés. Az eredeti közleményből valójában pontosan nem derül ki, hogy a különböző protokoll szerint dozírozott és csökkentett ribavirin végül milyen kumulatív ribavirinmennyiséget jelentett a három karon. Erre utalást egy kongresszusi absztraktban lehet csak találni, ahol pontosan le van írva, hogy az előre megállapított gyógyszerdózisok (pegIFN és ribavirin) legalább 80%-át csak a betegek 61%-a kapta meg a pegIFN alfa-2a karon, míg a standard dóziszú pegIFN alfa-2b karon ez az arány 70% volt, azaz itt a betegek több gyógyszert kaptak (22).

A pegIFN alfa-2a karon észlelt kiugróan magas relapsusrátára tehát a szignifikánsan több lassú reagáló beteg (alacsonyabb nonresponder arány) és az alacsonyabb kumulatív gyógyszerdózis adhat magyarázatot.

A közlemény végén maguk a szerzők is leszögezik, hogy az IDEAL a ribavirindózisok jelentős eltérése miatt nem tekinthető a két pegIFN alfa közvetlen összehasonlításának.

Cégektől független, randomizált kontrollált tanulmányok

Az IDEAL vizsgálattal közel egy időben két, cégektől független, olasz tanulmány is megjelent, amelyekben kisebb beteganyagban szintén a két különböző pegIFN alfa hatékonyságát kívánták összehasonlítani.

A MIST (Milan Safety and Tolerability) tanulmányba összesen 431 naiv, HCV-1, -2, -3, -4 genotípusú beteget választottak be (15). A betegeket két csoportba randomizálták. Standard dóziszú pegIFN alfa-2a-t vagy alfa-2b-t kaptak, genotípus szerint 24 vagy 48 hétig. Ehhez szintén testsúlyra adagolt ribavirint kombináltak kissé eltérő dózisban (1000–1200 mg/nap vagy 800–1200 mg/nap), de a dóziscsökkentés azonosan történt, 200 mg-os lépésekben. A két csoport összetétele teljesen kiegyensúlyozott volt. A HCV-1 genotípusú betegcsoportban ($n: 178$) az IDEAL-hoz hasonlóan a 12. héttől kezdve szignifikánsan magasabb volt a HCV-RNS-negatív esetek száma a pegIFN alfa-2a karon, és az SVR-arány is szignifikánsan jobb volt (48% vs. 32%, $p: 0,04$). A relapsusrata nem volt különböző (25% vs. 26%) a két csoportban. A hatékonyság vonatkozásában további adat, hogy a pegIFN alfa-2b karon közel kétszer annyi beteg esett ki virológiai válasz elmaradása miatt (nonrespondek), mint a pegIFN alfa-2a karon. A Magyarországon alig található HCV-2 genotípusú betegcsoportban is jobb volt a pegIFN alfa-2a és ribavirin kombináció, míg a HCV-3, illetve HCV-4 vonatkoz-

Az IDEAL tanulmány nem igazolt érdemi különbséget a két pegIFN hatékonyságában.

sában nem volt szignifikáns különbség. A biztonságosság szempontjából nem volt eltérés a két gyógyszeres kombináció között.

A nápolyi tanulmányba 320 naiv beteg került be, szintén minden genotípusból (16). A betegeket itt is kiegyensúlyozott csoportokba randomizálták és standard dózísú pegIFN alfa-2a-t vagy pegIFN alfa-2b-t kaptak hetente. A ribavirindózis ebben a tanulmányban teljesen megegyezett a két csoportban, 75 kg alatt 1000 mg-ot, 75 kg felett 1200 mg-ot kaptak naponta. A dóziscsökkentés is azonosan történt, szükség esetén 200 mg-os lépésekben. A HCV-1 és HCV-4 genotípusú betegek eredményeit együtt értékelték. A pegIFN alfa-2a karon 51/93 beteg (54,8%) ért el SVR-t, míg a pegIFN-alfa-2b karon 37/93 esetben (39,8%) következett be SVR (p: 0,04). A mellékhatások arányában nem volt komolyabb különbség.

Cochrane-metaanalízis

A két pegIFN törzskönyvezését követő nyolc év alatt gyűlt össze annyi adat, hogy az első metaanalízis is megjelent a készítmények hatékonyságáról és biztonságosságáról (17). A szerzők összesen 12 prospektív, randomizált klinikai tanulmányt találtak, összesen 5008 beteg adataival, amelyekben a pegIFN alfa-2a plusz ribavirin kezelést hasonlították a pegIFN alfa-2b plusz ribavirin kezeléshez. Ezekből összesen nyolc tanulmány volt, köztük természetesen a korábban részletezett három is, amelyekben az SVR volt az egyik fő vizsgálati végpont. A nyolc tanulmányban, összesen 4335 beteg adatai alapján, a pegIFN alfa-2a alapú kombinációval 47%, míg a pegIFN alfa-2b plusz ribavirin kezeléssel 41% SVR-arány volt elérhető (p: 0,004). Az alcsoport-analízisekben, ahol a HCV-1 és -4 genotípusú, vagy a

A kezelés kimenetelét pozitív irányban befolyásoló, független prediktív tényezőnek bizonyult a pegIFN alfa-2a kezelés választása.

HCV-2 és -3 genotípusú megbetegedések kezelésének eredményeit külön vizsgálták, szintén a pegIFN alfa-2a és ribavirin kombinációt találták szignifikánsan hatékonyabbnak.

A másik fontos vizsgálati szempont a kezeléssel járó mellékhatások összesítése volt. Ebben a vonatkozásban nem volt szignifikáns különbség a két kezelési kombináció között.

A vizsgálatok következtetései

A nemzetközi közvélemény nagy érdeklődéssel várta a legutóbbi eredményeket a krónikus C-vírus-hepatitis kezelésével kapcsolatban. A legnagyobb, az IDEAL tanulmány nem igazolt érdemi különbséget a két pegIFN hatékonyságában, de a korábban részletezett szempontok alapján egyértelmű, hogy a ribavirin dozírozása ezt a végeredményt befolyásolta. Számos nemzetközi

szakértő is kommentálta a két gyógyszer hatékonyságáról publikált közleményeket (23–27). Néhány szakértő egyelőre nagyon óvatosan fogalmaz, nem mindenki érzi eldöntöttnek a kérdést. Mások viszont a prospektív, randomizált klinikai tanulmányok és a metaanalízis alapján elismerik, hogy szerény, de szignifikáns terápiás előny mutatkozik a pegIFN alfa-2a plusz ribavirin kombináció mellett.

Hasonló következtetéseket lehetett levonni két nagy retrospektív „real life” vizsgálatból is. Az amerikai, cégfüggetlen, a rutinyakorlat eredményeit vizsgáló tanulmányban 5944 beteg kezelésének adatait elemezték (10). A német PRACTICE obszervációs tanulmányban, amelyet a Roche cég szponzorált, 3414 betegről számoltak be (11). A retrospektív adatok nyilvánvaló hátrányaival együtt ezek állnak egyértelműen közelebb a napi gyakorlathoz. Mindkét felmérésben a pegIFN alfa-2a plusz ribavirin kezeléssel lehetett szignifikánsan magasabb SVR-t elérni, azaz a betegeket meggyógyítani. Ezeknek a felméréseknek a valódi értéke a nagy betegszám. Ebben a két vizsgálatban is, hasonlóan a két prospektív olasz tanulmányhoz, multivariációs logisztikai regressziós analízissel a kezelés kimenetelét pozitív irányban befolyásoló, független prediktív tényezőnek bizonyult a pegIFN alfa-2a kezelés választása.

A hatékonyság mellett nem hanyagolható el a gazdaságossági szempont sem, hogy mennyibe kerül egy beteg kezelése, illetve meggyógyítása. Szintén egy amerikai felmérés adatai állnak rendelkezésre (28), ahol a pegIFN alfa-2a, illetve alfa-2b plusz ribavirin kezelések költségeit vetették össze, illeté, tehát alapvetően minden alapparaméterében azonos, 2×1783 beteg adatainak elemzésével. Azt is vizsgálták, hogy hány beteg hagyta abba a kezelést, hiszen a költséghatékonyság szempontjából ez is lényeges. A retrospektív analízis szerint az Amerikai Egyesült Államokban 2002 és 2006 között pegIFN alfa-2b plusz ribavirin terápia mellett volt nagyobb a kezelés felfüggesztésének a valószínűsége, és ugyanakkor szignifikánsan magasabbak voltak a költségek is. Magyarországon is hasonló a helyzet. Egy beteg egész éves kezelése nálunk is gazdaságosabb a pegIFN alfa-2a plusz ribavirin kombinációval, mint a pegIFN alfa-2b alapú kezeléssel. Tehát ebben a vonatkozásban is inkább a pegIFN alfa-2a alkalmazása mellett szólnak a nemzetközi adatok.

A hazai gyakorlatban jelenleg a betegek körülbelül fele-fele arányban részesülnek pegIFN alfa-2a, illetve alfa-2b alapú kombinált antivirális terápiában. A kezelőorvosok individuálisan döntenek egy-egy beteg esetén, hogy melyik készítményt választják számukra. Az eddigi eredmények tükrében mindenképpen ajánlatos, hogy a kezelés kimenetele szempontjából fontos tényezőket mérlegeljék. Azokat a betegeket, akiknél a várható kimenetelt negatívan befolyásoló tényezők (magas induló vírusszám, előrehaladott májbetegség, cirrhosis, hosszabb betegség, idősebb életkor) észlelhetők, érdemes a nemzetközi eredmények alapján hatékonyabbnak ítélt pegIFN alfa-2a alapú kezelésben részesíteni. Az első kezelés jó megválasztása rendkívü-

li fontosságú, mivel egy újabb kezelés tovább növeli a költségeket, ráadásul sokkal kevésbé hatékony (29).

A HCV-1 genotípus esetén a mai elfogadott standard kezeléssel tehát körülbelül 40-50%-os arányban lehet a betegeket meggyógyítani. A pegIFN alfa készítmények és a ribavirin mellett újabb gyógyszerek, elsősorban az úgynevezett proteázinhibitorok jelenthetnek komoly előrelépést. Egyelőre úgy tűnik, hogy ezek kizárólag a jelenleg alkalmazott kettős kombináció

mellé, harmadik szerként alkalmazhatók és az előzetes eredmények alapján körülbelül 20-25%-os SVR-növekedést eredményezhetnek a legnehezebben kezelhető HCV-1-csoportban (30–32). Ezek a gyógyszerek valószínűleg jelentősen csökkenteni fogják a virológiai nonresponder betegek arányát. Sajnos, leghamarabb csak 2011-2012-ben kerülhetnek törzskönyvezésre, addig is a lehető leghatékonyabb kezelésben kell betegeinket részesíteni.

IRODALOM

- Hepatitis C fact sheet. Geneva: World Health Organization (2010), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Gervain J, Simon G, Simon J and 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.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update (AASLD practice guidelines). *Hepatology* 2009;49:1335-60.
- Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135:821-9.
- Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003;23:23-8.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman ML, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002;347:974-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 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.
- Jacobson IM, Brown RS Jr, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, et al. WIN-R Study Group. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-81.
- Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of U.S. veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007;46:37-47.
- Witthoef T, Huppe D, John C, Goelz J, Heyne R, Moeller B, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: The PRACTICE study. *J Viral Hepat* 2010 (Epub ahead of print)
- Tornai I, Dalmi L, Gervain J, Horváth G, Nagy I, Nemesánszky E, et al. A pegilált interferon-alfa-2a-ribavirin kezelés hatékonysága krónikus C-vírus-hepatitis betegekben. *LAM* 2005;15:807-13.
- Pár A, Tornai I, Szalay F és a vírushepatitis-centrumok munkacsoportjai. A krónikus B- és C-vírushepatitisek antivirális kezelésének hazai tapasztalatai (1998–2004). *Orv Hetil* 2007;148:819-26.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Schiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2009;361:580-93.
- Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-α2a plus ribavirin vs peginterferon-α2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108-15.
- Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116-22.
- Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51.
- Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
- Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-60.
- Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;131:1040-8.
- Reddy KR, Schiffman ML, Morgan TR, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-9.
- Nyberg LM, Schiffman ML, Bonilla H, Hu KQ, Morgan TR, Levine RA, et al. Predicting the ability to achieve a sustained virologic response (SVR) in the first 12 weeks: results from the IDEAL study. *Hepatology* 2008;48(Suppl2):1134A.
- Rumi MG. Pegylated interferon alfa-2b versus pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis C: The unreached goal of superiority. *J Hepatol* 2009;51:1097-9.
- Schulze zur Wiesch J, Lohse AW. Results of the IDEAL trial: „Mirror, mirror on the wall ... which's the fairest peginterferon of them all?” *Hepatology* 2009;50:2034-7.
- Aghemo A, Colombo M. Peginterferon alfa-2b versus peginterferon alfa-2a with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: The pursuit of an ideal. *Gastroenterology* 2010;138:386-9.
- Craxi A. PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: and the winner is...? *J Hepatol* 2010;52:133-5.
- Zeuzem S. Do differences in pegylation of interferon alfa matter? *Gastroenterology* 2010;138:34-6.
- Brixner DI, Ye X, Chu TC, Blumentals WA, Hassanein TI. Treatment persistence and cost of therapy for patients with chronic hepatitis C: peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:2171-8.
- Tornai I. A krónikus C vírus hepatitis ismételt kezelésének lehetőségei sikertelen antivirális terápia után. *LAM* 2008;18:361-7.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *New Eng J Med* 2009;360:1827-38.
- Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *New Eng J Med* 2009;360:1839-50.
- Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C-virus infected patients. *Hepatology* 2009;50:1709-18.