

A krónikus C-vírus-hepatitises betegek ismételt kezelésének lehetőségei sikertelen antivirális terápia után

Tornai István

A hazánkban túlnyomó többségben lévő 1. genotípusú krónikus C-vírus-hepatitisben, a napjainkban alkalmazható leghatékonyabb pegilált interferon (pegIFN) és ribavirin kombinációjával csak körülbelül 50%-ban érhető el tartós virológiai remisszió. Így folyamatosan növekszik az első kezelésre nem reagáló betegek száma. Az elmúlt 15 évben egyre hatékonyabb kezelési formák jelentek meg, de most néhány évig nem várható új gyógyszer. A betegség esetleges progressziójának megelőzése szempontjából egyre nagyobb az igény az ismételt kezelésre.

Az újabb kezelés indikációjának felállításához ismerni kell az előző kezelés részleteit. Nagyon alaposan elemezni kell az alkalmazott gyógyszerek dózisát, a dóziscsökkentéseket és azok okait, a virológiai válasz kinetikáját, a beteg együttműködési készségét, az összes korrigálható és nem korrigálható faktort.

Amennyiben pegIFN-ribavirin kombinációra a beteg már korábban nonresponder volt, úgy csak akkor érdemes ismételni a kezelést, ha korrigálható tényező deríthető ki. A megismételt kezelés esetén általában a terápia meghosszabbítása, illetve a korábbinál magasabb ribavirindózis alkalmazása vezethet tartós virológiai remisszióhoz.

Az ismételt kezelések esetén optimális körülmények között 10-30%-os arányú tartós vírusválasz érhető el. Mivel ez jelentősen elmarad az első kezelés globális eredményétől, mindent meg kell tenni, hogy az első kezelés minél hatékonyabb legyen.

Azoknál a betegeknél, akiknél tartós vírusválasz nem érhető el, felmerül a fenntartó kis dózisú interferonkezelés, de ennek egyértelmű hatékonysága még bizonyításra vár. További reményt adhatnak a jelenleg kifejlesztés alatt álló gyógyszerek.

RETREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN PREVIOUS NONRESPONDERS

Only approximately 50% of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, the prevailing genotype in Hungary, show a sustained virologic response (SVR) when treated with the combination of peginterferon alfa and ribavirin. The number of patients who do not respond to this treatment is continuously increasing. The appearance of increasingly efficient treatment modalities was seen in the past 15 years, but now no new drugs are expected for a few years. There is a growing need for retreatment to prevent possible progression of the disease. The best candidates for retreatment are identified based on the data of the previous treatment; the dosage of the drugs used, dose reductions and their causes, the kinetics of the virologic response, the patient's compliance, and every correctable and non-correctable factor should be carefully analysed. When the previous treatment with peginterferon and ribavirin failed to induce response, retreatment is only recommended if correctable factors can be identified. Repeated treatment may result in sustained virologic response usually if a longer duration and/or higher dose of ribavirin is applied. Since the best possible outcome of retreatment is sustained virologic response in 10 to 30% of patients, which is significantly lower than the results achieved in naive patients, every effort has to be made to increase the efficacy of the first treatment. For patients in whom no sustained virologic response can be achieved, a maintenance therapy with low dose interferon may be considered, although its benefit is yet to be proven. New small molecules are under development, which may bring further hope for nonresponders to current standard therapy.

krónikus C-vírus-hepatitis, nem reagálók,
ismételt kezelés, fenntartó kezelés

chronic hepatitis C, nonresponders,
retreatment, maintenance treatment

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

Érkezett: 2008. március 31. Elfogadva: 2008. május 5.

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés ma az egyik legnagyobb kihívás a hepatológiában. Igen komoly közegészségügyi problémát jelent a fertőzöttek 70-80%-ánál kialakuló, C-vírus okozta krónikus hepatitis, a betegek körülbelül 20%-ánál kialakuló májcirrhosis és a körülbelül 5%-ban észlelhető hepatocellularis carcinoma. Világszerte hozzávetőleg 170 millió fertőzött él, Magyarországon 50-100 ezer között lehet a számuk. A világon évente körülbelül három-négy millió új fertőzést észlelnek (1).

Az elmúlt közel húsz évben látványos fejlődés ment keresztül a betegség terápiája. Ennek kapcsán tanultuk meg, hogy a kezelés közben milyen víruskinetikai reakciók vannak, és milyen eredményekkel számolhatunk (2-5). A jelenlegi kezeléssel az 1. genotípusú vírussal fertőzött betegek körülbelül 50%-ánál, a 2., illetve 3. genotípus esetén pedig körülbelül 80%-uknál a kezelés befejezését követően hat hónappal sem mutatható ki a szérumban a vírusnukleinsav (HCV-RNS). Ez a tartós virológiai válasz vagy remisszió (sustained virologic response – SVR). A tartós virológiai remisszió elérésének két alapvető feltétele van:

- A beteg virológiailag reagáljon, azaz a HCV-RNS bizonyos időn belül eltűnjön a vérből. A virológiai válaszreakció kialakulása elsősorban az interferon hatásának tulajdonítható (4).

- A második feltétel az elért válaszreakció megtartása, azaz a relapsus megelőzése. Ez elsősorban a ribavirin hatásától és annak dózisától függ, de az is nagyon fontos, hogy milyen gyorsan érhető el a vérben a HCV-RNS-negatív állapot (2, 5, 6).

Számos beteg, aki nem megfelelően reagált egy korábbi kezelésre (a HCV szerológiailag továbbra is aktív maradt), sikeresen újra kezelhető. Azokat a betegeket kell kiválasztani, akik leginkább megfelelők egy ismételt kezelésre, akiknél érdemes az időnként sok mellék-

hatással járó kezelést indikálni. Ezeket a szempontokat foglaljuk össze közleményünkben.

A virológiai válasz típusai

A legfontosabb víruskinetikai reakciótípusokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. A ma alkalmazott, pegilált interferonból (pegIFN) és ribavirinből álló kombinált kezelés első 24 hetében az 1. genotípusú vírussal fertőzött betegek körülbelül 65-75%-ánál a HCV-RNS eltűnik a vérből. A prognózis szempontjából lényeges, hogy mikor észlelhető az első negatív lelet. A rapid virológiai válasz (RVR) esetén már a kezelés negyedik hetében negatívvá válik a HCV-RNS, tehát a vírus jelenléte már nem igazolható a vérben. Ezenél a betegknél a tartós virológiai válasz valószínűsége 90% felett van, mivel a kezelés folytatása során elegendő idő áll rendelkezésre, hogy a szervezet minden fertőzött sejtjéből (májsejtek, fehérvérsejtek stb.) a vírus eliminálódjon (7, 8). A korai (early) virológiai válasz (EVR) eredetileg azt jelentette, hogy 12 hetes kezelés után a vírus már nem kimutatható a vérben, vagy legalább ≥ 2 nagyságrend ($2 \log_{10}$) vírusszámcsökkenés következik be (4). Később az EVR fogalmát pontosították, és ennek is prognosztikai jelentősége van. Komplet EVR-ről beszélünk, ha az antivirális kezelés 12. hetének végén vett vérmintában a HCV-RNS negatív. Parciális EVR esetén a 12. héten a vírusszám $\geq 2 \log$ csökkenése észlelhető és csak a 24. hétre tűnik el a vérből a vírus. Ezek a lassan reagáló (slow responder, SR) betegek, akiknek már lényegesen kisebb az esélyük a tartós virológiai válasz elérésére, mint komplet EVR esetén (21 vs. 83%), ha a kezelés 48 hétig tart (9). Ma már tudjuk, hogy a lassan reagálók körében magas a relapsusok aránya, ez pedig a kezelés hosszabbításával vagy a ribavirindózis emelésével csökkenthető (10, 11).

1. TÁBLÁZAT

A kezelésre adott virológiai válaszok típusai

Típus	Jellemző
Rapid virológiai válasz (RVR)	A kezelés negyedik hetében HCV-RNS nem detektálható.
Korai virológiai válasz (EVR)	$\geq 2 \log_{10}$ IU/ml (a kiindulási szint 1%-a) vagy nem mutatható ki HCV-RNS a kezelés 12. hetében.
Komplet korai virológiai válasz	Nem mutatható ki HCV-RNS a 12. héten.
Parciális korai virológiai válasz (lassan reagáló)	$\geq 2 \log_{10}$ IU/ml HCV-RNS-csökkenés a 12. héten, nem mutatható ki a 24. héten.
Parciális virológiai válasz	$< 2 \log_{10}$ IU/ml csökkenés a 12. héten és pozitív HCV-RNS a 24. héten.
Nulla válasz	$< 1 \log_{10}$ IU/ml HCV-RNS-csökkenés a 12. héten.
Áttörés	A kezelés korábbi időpontjában, a már nem detektálható HCV-RNS ismét kimutathatóvá válik.
Relapsus	A kezelés alatt és végén nem detektálható HCV-RNS, a kezelés befejezése után újra megjelenik.

A betegek következő csoportjába a nonresponderok tartoznak, akiknek a 24. hétre sincsen megfelelő virológiai reakciójuk, azaz nem váltak HCV-RNS-negatívvá. Ezeknek a betegeknek gyakorlatilag nincsen már esélyük, hogy az aktuálisan alkalmazott kezeléssel valaha is negatívvá váljanak, emiatt a kezelés felfüggesztése indokolt (6).

A betegek harmadik csoportjában a kezelés során elérték a megfelelő vírusválaszt, de a hatás valamilyen ok miatt elveszett. Amennyiben a vírus a kezelés alatt válik ismét kimutathatóvá, akkor úgynevezett áttörés, ha a kezelés befejezése után jelenik meg, akkor relapsus véleményezhető. Az áttörés hátterében az esetek döntő többségében a kezelés átmeneti felfüggesztése állhat. A pegilált interferon vagy a ribavirin dózisának kihagyása fakadhat a beteg együttműködésének hiányából, de orvosi tanácsra, mellékhatások miatt is. A relapsus hátterében elsősorban az egész kezelés alatti elégtelen ribavirindózis, illetve a lassan reagálóknál a nem kellően hosszú kezelés áll. A magasabb ribavirindózis és a hosszabb kezelés egyértelműen csökkenti a relapsusrátát (5, 10, 11). A nonresponder-, az áttörés- és a relapsuscsoportok együttesen alkotják a nem reagáló betegeket.

A fentiek alapján a kimenetel szempontjából kritikus fontosságú a virológiai válasz pontos detektálása. Minden kezelés céljának a tartós virológiai válasz tekinthető. Ha ez kialakul, a vírusnegatív állapot megmaradása 99%-os valószínűséggel prognosztizálható. Ezzel párhuzamosan a már esetleg megkezdődött fibrosis is visszafejlődhet, a májban zajló krónikus gyulladás csökken, majd megszűnik. Ennek eredményeként javul az életminőség, illetve megelőzhető a végstádiumú májbetegség és a hepatocellularis carcinoma kialakulása is (12).

A terápia fejlődése

A 90-es évek elejétől három fő kezelési lehetőség állt rendelkezésre napjainkig. Kezdetben hagyományos alfa-interferon- (IFN-) monoterápiát kaptak a betegek hat vagy 12 hónapig, ezzel az elérhető tartós virológiai válasz 5-15% volt. A hagyományos interferont hetente háromszor adagolták; ez a gyógyszereszt jelentős ingadozásával járt. Később az interferont ribavirinnel kombinálták, ez a verzió körülbelül 30-40%-os tartós virológiai választ eredményezett (4). További javulást jelentett a két pegilált interferon bevezetése (pegIFN-alfa-2a, illetve -alfa-2b). Ma ez a leghatékonyabb kezelés. Hetente egyszer adunk pegilált interferont (a két készítményt különbözően dozírozva) subcutan és naponta 800-1200 mg ribavirint per os (3-5, 13, 14). A kezelés időtartama 1. genotípus esetén egy év, 2. és 3. genotípusban 24 hét. A nonresponder betegek a kezelés első 24 hetében kiválaszthatók. Csak azoknál a betegeknél folytatjuk a kezelést egy évig, akik az első 24 hétben HCV-RNS-negatívvá válnak. A hazai kezelési elveket (protokollt) évente teszik közzé (15). Ennek a bonyolult kezelésnek a részleteit magyarázza a közel-

múltban megjelent összefoglaló, folyamatábrával segítve a kezelés menetének megértését (16).

A mai legkorszerűbb kezeléssel is csak körülbelül a betegek 50-60%-ánál érhető el tartós virológiai válasz. A kezelőorvos számára tehát komoly kihívás, hogy a nem reagáló betegeknek milyen további terápiás lehetőségeket kínálhat. A hosszú távú veszélyek (májelégtelenség, májrák) elkerülése céljából jogosan merül fel, hogy – bármennyire is költséges és időnként komoly mellékhatásokkal jár a kezelés – érdemes megkísérlni a korábban alkalmazott kezelésre nem megfelelően reagáló betegen a kezelés ismétlését. Ehhez természetesen az előző kezelésnek minden vonatkozását alaposan elemezni kell. Meg kell vizsgálni, hogy vannak-e olyan tényezők, amelyek alapján az újabb kezeléstől siker várható.

A legkorszerűbb kezeléssel is csak a betegek 50-60%-ánál érhető el tartós virológiai válasz.

A kezelés kimenetelét befolyásoló tényezők

Virológiai szempontok

A kezelés kimenetele szempontjából az egyik legfontosabb tényező a vírus genotípusa. Hat genotípust ismerünk, ezeken belül altípusok is megállapíthatók. Általánosan ismert, hogy az 1. genotípus sokkal nehezebben reagál a kezelésre, mint a 2. vagy 3. genotípus (5). Ennek patogenetikai oka tulajdonképpen nem ismert. Magyarországon a legnehezebben kezelhető 1/b genotípus előfordulási gyakorisága 90% feletti (17). A 4. genotípus elsősorban Egyiptomban fordul elő, és szintén nehezen reagál a kezelésre, az 5. és a 6. genotípus igen ritka. A vírus antigénállománya folyamatosan változik, emiatt az ellene kialakított immunválasz nem megfelelően hatékony, a változó szerkezet miatt az interferonszenzitivitás is változhat (18). A vírus genotípusa mellett rendkívül fontos a vírus mennyisége. Kisebb mennyiségű vírust könnyebb kezelni, a magas vírusszám mindenképpen nehezíti a helyzetet. Az alacsony és magas vírusszám közötti – szakmai konszenzus révén kialakított – határ folyamatosan csökkent. Ma a 400 000 IU/ml alatti értéket tekintik alacsonynak. A virológiai tényezők stabilak, azaz a kezelés kimenetele szempontjából a nem módosítható tényezők közé tartoznak.

A beteg jellemzői

A kezelhetőség szempontjából fontos tényezők a beteg neme, életkora, a fertőzés időtartama. Kedvező tényezők a női nem, a fiatalabb életkor, a rövidebb ideje fennálló betegség.

A kezelőorvos számára komoly kihívás, hogy a nem reagáló betegeknek milyen további terápiás lehetőségeket kínálhat.

Nehezítő tényező lehet az etnikai hovatartozás, mivel az ázsiai és az afrikai betegek kezelése komplikáltabb, mint az európaiaké. Az előrehaladott betegség, a már cirrhosisba hajló folyamat is egyértelműen rosszabbul reagál a kezelésre. Az alkoholfogyasztás és a férfi nem a kezelés esélyeit rontja. További, a kezelést nehezítő tényező a beteg magas testsúlya (kóros BMI-érték), az inzulinrezisztencia, a következményes nem alkoholos zsírmáj (19, 20). A fennálló egyéb betegségek – veseelégtelenség, immunszuppresszió, hepatitis B-vírus vagy humán immundeficiencia vírus társfertőzés – szintén problémás tényezők. A felsoroltak között vannak korrigálható és nem korrigálható elemek.

A kezelés részletei

Az ismételt kezelés szempontjából alapvető, hogy a beteg korábban milyen kezelést – interferon-monoterápiát, interferon-ribavirin vagy peginterferon-ribavirin kombinációt – kapott.

Fontos szempont a kezelés közben tapasztalt virológiai reakció. A víruszámcsökkenés kinetikája a legjobb prognosztikai tényező. Minél gyorsabban csökken a víruszám, annál nagyobb az esély a tartós virológiai válaszra. Ebből a szempontból a 4. és a 12. heti vírusvá-

lasz a legnagyobb jelentőségű. Amennyiben a 12. héten a beteg nonreszpondernek tartható, akkor 97% a valószínűsége, hogy nem érhető el tartós virológiai válasz (4). Ezeknek a betegeknek az ismételt kezelése a legnehezebb feladatok közé tartozik. Ha az első kezelés során a 12. heti vírusválasz alapján – parciális vagy komplett – korai virológiai válasz észlelhető, akkor áttörés vagy relapsus áll a háttérben. Ilyenkor lényegesen jobb az ismételt kezelés esélye. Amennyiben egy korábbi kezeléssel sikerült korai virológiai választ elérni, kimondható, hogy az alkalmazott gyógyszerek hatékonyak voltak, azaz a vírus nem rezisztens a gyógyszerekre. Tehát, ha a kezelés alatt áttörés – vagy azt követően relapsus – következik be, a kezelést érdemes megismételni, mivel az újabb kezeléstől kedvező eredmény várható.

A beteg megfelelő együttműködése szintén rendkívül fontos. Részletesen elemezni kell, hogy minden adagot pontosan beadott-e, volt-e és milyen mértékű dóziscsökkentés a kezelés ideje alatt. Jelentősebb csökkentés esetén (az eredetileg tervezett dózis 80%-a alá) romlanak a beteg gyógyulási esélyei (21). Fontos az is, hogy miért redukáltuk a dózist? Milyen mellékhatás – cytopenia, bőrtünetek, depresszió stb. – miatt döntöttünk a redukció mellett? A mellékhatásokról és azok kezeléséről is egyre több a tapasztalatunk. A hepatológusok jártasabbak a kezelésben, ma esetleg azonos mellékhatások esetén merünk aktívabban lenni, tudván, hogy a végső eredményt is kockáztatjuk egy-egy nem kellően indokolt dóziscsökkentéssel.

Látható, hogy számos tényezőt kell értékelni, ezek többsége ismételt kezelés esetén sem módosítható, de vannak olyanok, amelyek igenis befolyásolhatók. Ha több ilyen faktort találunk, a kezelést érdemes ismételni. A fenti tényezőket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. TÁBLÁZAT

A krónikus C-vírus-hepatitis ismételt kezelését befolyásoló nem korrigálható, illetve módosítható tényezők

Nem korrigálható tényezők:

- a vírus genotípusa,
- a víruszám (alacsony: HCV-RNS <400 000 IU/ml),
- a kezelésre kialakult vírusválasz kinetikája (gyors, korai vagy lassú válasz),
- a kezelésre adott végső válasz (nonreszponder, áttörés, relapsus),
- a beteg életkora és neme,
- a betegség időtartama,
- a betegség stádiuma (hepatitis vagy cirrhosis),
- etnikum,
- társbetegségek (HBV-fertőzés, HIV-fertőzés).

Módosítható tényezők:

- alkoholfogyasztás,
- drogfogyasztás,
- testsúlytöbblet (obesitas),
- inzulinrezisztencia (például diabetes mellitus),
- depresszió,
- a beteg kooperációja, motiváltsága (compliance),
- a tervezett gyógyszerdózisok alkalmazása (adherencia),
- életmód(?), étkezés (diéta).

A korábban nem reagálók ismételt kezelési lehetőségei

A standard interferonra vagy interferon-ribavirinre nem reagálók újra kezelése

Természetes, hogy amennyiben az első kezeléssel tartós virológiai választ nem tudtunk elérni, az előzőnél mindenképpen hatékonyabb formában kell adni az újabb kezelést. Ehhez a legfontosabb lépés a hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztése volt. A pegilált interferon-ribavirin kombináció ma a leghatékonyabb, a következő néhány évben nem is várható más gyógyszer forgalomba kerülése. Emiatt a jelenlegi gyógyszerekkel kell – amennyiben lehetséges – jobb eredményeket elérni. A korábban interferon-monoterápiára vagy interferon-ribavirin kombinációra nem reagáló betegek esetén a pegilált interferon-ribavirin kombináció ismétlése egyértelműen indokolt. Számos ilyen vizsgálat eredményét közölték már. Több tanulmány készült pegilált interferon-alfa-2a-ribavirinnel, közülük a legnagyobb a HALT-C (22), ebben 604 beteg újra kezelésével globá-

lisan 18% arányú tartós virológiai választ értek el; két másik vizsgálatban 29,6% (23), illetve 38% (24) volt a reagáló betegek aránya.

Pegilált interferon alfa-2b-ribavirin kombinációval is ismertek újakezelési adatok. Az EPIC3-ban 1354 beteg ismételt kezelése során 23%, a RENEW tanulmányban 826 betegnél 12% tartós virológiai választ tudtak elérni (25, 26). Látható, hogy a tartós virológiai válaszra utaló értékek nagyon tág határok között mozognak, ez nagyjából a betegcsoportok heterogenitásával függ össze.

A pegilált interferon-ribavirin kezelésre nem gyógyulók esetén különösen fontos a korábbi kezelés adatainak elemzése, és csak azoknak a betegeknek az ismételt kezelése ajánlott, akiknél vélhetően korrigálható tényezők okozták a kedvezőtlen eredményt.

Az ismételt kezelés lehetőségei pegilált interferon-ribavirin terápiára nonreszponder betegek esetében

A nonreszponder betegek két nagy csoportra oszthatók. A valódi „nulla válasz” esetén szignifikáns HCV-RNS-csökkenés nem észlelhető, és alapvetően interferonrezisztencia feltételezhető. Ebben a csoportban a pegilált interferon-ribavirin kezelés ismétlésétől igen kis eséllyel várható kedvező hatás (27). A nonreszponder betegek másik, nagyobb csoportja a parciális virológiai választ adók, akiknél kimutatható HCV-RNS-csökkenés, de negatív eredmény nem érhető el. Eddig egyetlen nagy tanulmány, a REPEAT eredményei állnak rendelkezésre, ahol kizárólag pegilált interferon-alfa-2b-ribavirin kezelésre már nonreszponder betegeket kezeltek (28). Ebben a rendkívül nehezen kezelhető betegcsoportban az újakezelést pegilált interferon-alfa-2a-ribavirin kombinációval végezték; együtt vizsgálták az indukciós, emelt dóziszú pegilált interferon-alfa-2a (360 vs. 180 µg/hét), illetve a kezelés hosszabbításának hatékonyságát (48 vs. 72 hét). Az eredmények egyértelműen arra utaltak, hogy az emelt dóziszú pegilált interferon alkalmazása nem javított az eredményeken: 48 hetes kezelés 360 µg/hét dózissal 7%-os, a 180 µg/hét dóziszú pegiláltinterferon-terápia pedig 9%-os arányban hozott tartós virológiai választ. A 72 hetes kezelés viszont ugyanezeket az eredményeket a duplájára növelte, azaz 16 és 14%-ban értek el tartós virológiai választ az indukciós, illetve a normális dóziszú pegilált interferon alkalmazásával.

Az EPIC3 tanulmányban is kezeltek 160, pegilált interferon-ribavirin kezelésre korábban nonreszponder beteget, de csak 4%-os arányú tartós virológiai választ értek el (25), ez jelentősen elmarad a REPEAT vizsgálat hasonló eredményeitől.

Az EPIC3 és a REPEAT tanulmányban is vizsgálták a víruskinetikai vizsgálatok prognosztikai jelentőségét. Azt találták, hogy csak azoknak van komoly esélye tartós virológiai válasz elérésére, akiknek a 12. héten negatív a HCV-RNS-lelete (25, 28). Ezek alapján csak a komplett korai virológiai válasz elérése után érdemes a

kezelést folytatni, de ebben még nincsen nemzetközi konszenzus.

Az ismételt kezelés lehetősége pegilált interferon-ribavirin terápia utáni áttörés, illetve relapsus esetén

Az áttörés vagy relapsus hátterében a mellékhatások miatti dóziscsökkentés, a nem megfelelő compliance esetén a dózisok kihagyása, a ribavirin aludozírozása vagy a szükségesnél rövidebb ideig tartó kezelés állhat. Mivel több korrigálható faktor lehet, így ennek a betegcsoportnak a kezelése mindenképpen nagyobb sikerrel kecsegtet, mint a nonreszpondereké. Az ismételt kezelés során mindkét gyógyszerből a teljes dózis beadására kell törekedni. Több tanulmány is bizonyította a nagyobb dóziszú ribavirin kedvezőbb hatékonyságát (5, 29). Fontos, hogy anaemia jelentkezése esetén a ribavirin dózisát apró lépésenként csökkentsük, ne egyszerre vonjuk el a teljes adagot, és a lehető legrövidebb időn belül találjuk meg a maximális tolerálható dózist (30). Relapsus és áttörés esetén a hosszabb kezelés is szignifikánsan csökkentette a relapsusrátát (10, 11). Az újakezelés során a beteg együttműködését mindenképpen javítani kell, tudatni kell vele, hogy a dózisok kihagyása csökkenti a gyógyulás lehetőségét.

Nem ismert olyan tanulmány, amelyben csak pegilált interferon-ribavirin terápia után bekövetkezett áttörés vagy relapsus miatt kezeltek újra betegeket, de az EPIC3 tanulmányban végeztek ilyen alcsoport-analízist (25), és az eredmények sokkal kedvezőbbek voltak, mint a nonreszponderek esetén (4 vs. 29%).

Mivel az ismételt kezelésektől optimális körülmények között sem várható 10-30%-os arányú tartós virológiai válasznál jobb eredmény – ez pedig lényegesen elmarad a naiv betegeken elérhető eredményektől –, alapvetően az első kezelést kell minél szakszerűbben kivitelezni, hogy a nem reagáló betegek arányát csökkentsen lehessen.

Fenntartó kezelés

Az ismertett lehetőségekkel együtt is egyre növekszik a korábbi antivirális terápiára nem reagáló betegek száma, akiknél a betegség progressziójával kell számolni. Eddig számos rövidebb tanulmányban igazolták, hogy az interferon gyulladáscsökkentő és antifibroticus hatású, emiatt még akkor is képes lassítani a betegség progresszióját, ha virológiai remissziót nem tudunk elérni (31, 32). Több évvel ezelőtt indult olyan három, nagy betegcsoportot felölelő hosszú tanulmány, amelyekben a kis dóziszú pegilált interferonnal végzett

A háziorvosok szerepe a betegség felismerésében fontos: ismeretlen etiológiájú kóros májfunkciók esetén mielőbb küldjék a centrumokba kivizsgálásra a beteget.

fenntartó kezelés hatását vizsgálják előrehaladott májbetegséggel járó HCV-fertőzés esetén. A már korábban többször említett HALT-C és EPIC3 tanulmányok is van egy fenntartó kezelési ága, ahol kisebb dózisu pegilált interferon-alfa-2a- vagy -alfa-2b-monoterápiát kapnak a betegek 3,5-4 éven át. Eddig a HALT-C eredményei (33) váltak ismertté: ebben a vizsgálatban 1050 beteget választottak be véletlenszerűen a kezelt vagy a placebokarba. A követési idő alatt összesen háromszor végeztek májbiopsziát mindkét csoportban. Bár a kezelt csoportban a májenzimek és a szövettani gyulladásos paraméterek is egyértelműen csökkentek, ennek elenére a kemény végpontokkal kapcsolatban – halálozás, májelégtelenség, hepatocellularis carcinoma – a két csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség. Az EPIC3 és a COPILOT fenntartó kezelést vizsgáló tanulmányok eredményei még nem ismertek, így a fenntartó kezelés értékéről végleges állásfoglalás majd csak ezek ismeretében adható.

A közeljövőben várható újabb kezelési lehetőségek

Számos új gyógyszer kipróbálása zajlik jelenleg, a legfontosabbak a vírus működéséhez szükséges enzimek inhibitorai (34). Ezek a proteáz-, illetve polimeráz-inhibitorok a HCV szaporodását tudják gátolni, azaz más mechanizmuson alapul a hatásuk, mint az eddigi szereké. Ugyanakkor az összes ilyen készítmény kizárólag peginterferonnal és ribavirinnel együtt hatásos. Sajnos fokozzák a vírus mutációs rátáját, azaz rezisztens törzsek kialakulására kell számítani. A telaprevir vagy a boceprevir mindenképpen az eddigi legígéretesebb szerek.

Egyéb új készítményekkel is próbálkoznak, ilyenek a konszenzusinterferon (a különböző interferonkészítmények aminosav-összetételének átlagát összesítve előállított készítmény), az albuminhoz kötött interferon, illetve a ribavirin analógja, a virmidin. Eddig egyikük sem hozott lényeges áttörést a kezelésben. Az említett gyógyszerek legtöbbje még csak kísérleti fázisban van, tehát több év múlva válik bármelyikük valóban hozzáférhetővé.

A mai hazai ajánlás

A hazai szakmai protokoll szerint a korábban interferon-monoterápiában vagy interferon-ribavirin kombinált kezelésben részesülők esetén pegilált interferon-ribavirin kombinációs kezelést indokolt 12 hónapig (15). Amennyiben viszont a beteg korábban már pegilált interferon-ribavirin terápiát kapott, a kezelés csak akkor ismételhető, ha arra virológiailag reagált, és ezt követően áttörés vagy relapsus következett be. Egyelőre a hazai protokoll nem teszi lehetővé a non-reszponderek újra kezelését. A víruskinetikától függően a kezelés hosszabbítására (maximum 72 hétig) is van lehetőség, hasonlóan, mint a naiv betegek esetében.

A vírushepatitises betegek kezelése a hepatológiai centrumokhoz kötött (16). A háziorvosok szerepe viszont a betegség felismerésében fontos: ismeretlen etiológiájú kóros májfunkciók esetén mielőbb küldjék a centrumokba kivizsgálásra a beteget. Ismerniük kell a kezeléssel összefüggő eseményeket – mellékhatások, azok kezelése, a terápia kimenetele, az ismételt kezelés esélyei –, és sokat segíthetnek a beteg motivációjának növelésében, még akkor is, ha nem ők irányítják a kezelést.

IRODALOM

- Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000;31:1014-8.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Eng J Med* 1998;339:1485-92.
- 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-alfa-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.
- Ferenci P, Fried MW, Schiffman ML, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-33.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Eng J Med* 2007;357:124-34.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
- 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.
- Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell J, Day C, Nguyen S, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical settings. *J Viral Hepat* 2006;13:311-5.
- 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-hepatitises 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.

15. Dalmi L, Gervain J, Hunyadi B, Ibrányi E, Makara M, Pár A, et al. Protokoll a krónikus vírushepatitisok antivirális kezelésére. *Orv Hetil* 2008;149:129-35.
16. Nemesánszky E. A vírushepatitis betegek kezelésének szempontjai a legújabb protokoll alapján. *LAM* 2008;18:223-8.
17. 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.
18. Lin W, Choe WH, Hiasa Y, Kamegaya Y, Blackard JT, Schmidt EV, et al. Hepatitis C virus expression suppresses interferon signaling by degrading STAT1. *Gastroenterology* 2005;128:1034-41.
19. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Aldhal NH, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80-87.
20. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004;140:370-81.
21. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
22. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
23. Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Mancas A, et al. A randomized trial of pegylated-interferon-alfa-2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. *Alim Pharmacol Ther* 2006;24:1079-86.
24. Herrine SK, Brown RS, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alfa-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alfa-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005;50:719-26.
25. Poynard T, Schiff E, Terg R, Otero RM, Flamm S, Schmidt W, et al. HCV RNA negativity after 12 weeks of therapy is the best predictor of sustained viral response (SVR) in the retreatment of previous interferon-alfa/ribavirin nonresponders (NR): Results from the EPIC3 program. *Hepatology* 2006;44(Suppl):606A.
26. Gross JB, Therneau TM, Johnson SM. The RENEW trial: a national multicenter study of high dose peginterferon alfa-2b+ribavirin for non-responders with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(Suppl):312A.
27. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Streling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-9.
28. Jensen DM, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandao-Mello CE, Reddy KR, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) plus ribavirin (Rbv) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12 kD)/Rbv: Final efficacy and safety outcomes of the REPEAT Study. *Hepatology* 2007;46(Suppl):291A.
29. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:275-9.
30. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:103-12.
31. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-72.
32. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-14.
33. DiBisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: Results of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2007;46(Suppl):290A.
34. Yuan HJ, Lee WM. Nonresponse to treatment for hepatitis C. Current management strategies. *Drug* 2008;68:27-42.



A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ENDOSZKÓPOS SEKCIÓJÁNAK VÁNDORGYÚLÉSE

Időpont: 2008. szeptember 26–27.

Helyszín: Hotel Juventus, 2481 Velence, Kis köz 6.

Fő témák:

Az endoszkópia szerepe az akut és a krónikus pancreatitis, illetve szövődményeinek ellátásában
Endoszkópos asszisztensek fóruma

Fontos határidők:

- 2008. augusztus 25.: kedvezményes jelentkezési határidő, absztrakt beküldési határideje, szállásfoglalási és befizetési határidő;
- 2008. szeptember 22.: jelentkezési határidő.

Tudományos információ: dr. Madácsy László, Fejér Megyei Szt. György Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, e-mail: lmadacsy@mail.fmkorhaz.hu

További információ: www.asszisztencia.hu