

Előrehaladott májbetegséggel járó krónikus C-vírus-hepatitises betegek kezelésével nyert tapasztalataink a telaprevir Korai Hozzáférési Program keretében: interim analízis



TORNAI István, BÁNYAI Tivadar, GERVAIN Judit, HORVÁTH Gábor, MAKARA Mihály, MARTYIN Tibor, NEMES Zsuzsanna, PÁR Alajos, PÁR Gabriella, PÉTERFI Zoltán, SZALAY Ferenc, SZINKU Zsolt, TÓTH Tamás, VINCZE Áron, Isabelle LONJON-DOMANEC, Ralph DEMASI, HUNYADY Béla

TREATMENT OF HUNGARIAN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 ASSOCIATED WITH SEVERE HEPATIC DISEASE IN THE INTERNATIONAL TELAPREVIR EARLY ACCESS PROGRAM: INTERIM ANALYSIS

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelésében mérföldkövet jelent a direkt ható antivirális ágensek első képviselőinek, a telaprevirnek és a boceprevirnek a törzskönyvezése. Mindkét proteázgátló az eddigi peginterferon plusz ribavirin kettős kombináció mellé adandó. A hármas kombinációval mind a naív, korábban kezelést még nem kapott, mind pedig a korábban már sikertelenül kezelt betegek esetén jelentősen javult a gyógyulási arány. A telaprevir törzskönyvezését követően 16 országban indult el a telaprevir „Korai Hozzáférési Program”, melynek keretében 132 beteg került bevonásra hazánkban. Az első interim analízis során 92 beteg első 16 hetes kezelésének adatait elemezzük. A betegek 70%-ának volt biopsziával vagy tranziens elasztográfiával bizonyított cirrhosisa (F4), 30%-ban előrehaladott súlyos fibrosis (F3) volt igazolható. A korábbi antivirális kezelésre a betegek 64%-a parciális vagy nullreszponder, 26%-a relapszer választ adott és 10% naív beteg került a programba. A hármas kombináció virológiai hatékonysága kifejezetten jónak mondható, mivel a 12. hétre a betegek 82%-ánál a HCV-RNS nem volt detektálható. Mind a 4., mind pedig a 12. héten negatív volt a vírusvizs-

The approval of the first two direct acting antiviral agents, boceprevir and telaprevir, has been a major step forward in the treatment of chronic hepatitis C. Both protease inhibitors must be added to the dual peginterferon and ribavirin combination therapy. The triple combination therapy resulted in significantly higher rates of recovery both in naive patients and in those previously unresponsive to therapy. Following the approval of telaprevir, an Early Access Program has been initiated in 16 countries. In Hungary 132 patients were enrolled into this program. In the first interim analysis, data from the first 16 weeks of treatment of 92 patients are included. Liver cirrhosis (F4) was detected in 70% of the patients and severe fibrosis (F3) was found in the other 30%, on the basis of either liver biopsy or transient elastography. During their previous antiviral treatment, 64% of the patients were non-responders (partial and nullresponders), 26% were relapsers, and only 10% were treatment naives. The efficacy of the triple combination was excellent, as 82% of the patients had undetectable HCV RNA at week 12. Furthermore, 48% had negative HCV RNA at week 4 as well as at week 12. Cessation of

dr. TORNAI István (levelező szerző/correspondent): 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, Nagyerdei krt. 98. Telefon/fax: (06-52) 255-172. E-mail: itornai@med.unideb.hu

dr. BÁNYAI Tivadar, dr. MARTYIN Tibor: Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Infektológiai (Hepatológia és Immunológia) Osztály; Gyula

dr. GERVAIN Judit: Szent-György Egyetemi Oktató Kórház, I. Sz. Belgyógyászat, Hepato-Pancreatológia és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium; Székesfehérvár

dr. HORVÁTH Gábor: Budai Hepatológiai Centrum; Budapest

dr. MAKARA Mihály: Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Központi Rendelőintézet; Budapest

dr. NEMES Zsuzsanna, dr. PÁR Alajos, dr. PÁR Gabriella, dr. PÉTERFI Zoltán, dr. VINCZE Áron: Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika; Pécs

dr. SZALAY Ferenc, dr. TÓTH Tamás: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika; Budapest

Isabelle LONJON-DOMANEC MD: Janssen Pharmaceuticals; Párizs, Franciaország

Ralph DEMASI: Tibotec Inc.; Egyesült Államok, NJ, Titusville

dr. HUNYADY Béla, dr. SZINKU Zsolt: Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház; Kaposvár

Érkezett: 2014. február 4.

Elfogadva: 2014. február 11.

gálat eredménye a betegek 48%-ában. Virologiai elégtelenség miatt a kezelést a betegek 5,4%-ában kellett leállítani. A mellékhatások közül az anaemia volt a leggyakoribb, a betegek 40%-ánál 100 g/l alatti hemoglobinszint alakult ki. A vérszegénység kezelésére a betegek többségénél elegendő volt a ribavirindózis csökkentése, a betegek 16%-ánál alkalmaztak transfúziót is. A súlyos bőrkiütések aránya 6% volt. A hatékonysági mutatók és a biztonságossági szempontok érdemben megegyeznek számos más nemzetközi vizsgálat publikált eredményeivel. Adataink szerint a telaprevir, peginterferon, ribavirin hármas kezeléssel várhatóan kifejezetten hatékony kezelést tudunk a betegek számára biztosítani ebben a kifejezetten súlyos beteganyagban is. Ezzel megállítható lehet a cirrhosis progressziója és a hepatocellularis carcinoma gyakorisága is csökkenhet.

krónikus hepatitis C, telaprevir, peginterferon, ribavirin, interim analízis

i.e. negative HCV RNA at week 4 through week 12. Only 5.4% of the patients had virologic failure and needed to stop therapy prematurely. The most frequent adverse event was anemia, hemoglobin level decreased below 100 g/l in 40% of the patients. In the majority of these patients ribavirin dose reduction was sufficient to treat anemia, only 16% needed blood transfusion. The rate of severe rash was 6%. Although this group of patients represents a difficult-to-treat population, both efficacy and safety data are similar to published data in international clinical trials. A very effective, triple combination therapy with telaprevir, peginterferon and ribavirin can be provided for patients with advanced liver disease, to reduce the risk of liver failure and hepatocellular carcinoma.

chronic hepatitis, telaprevir, peginterferon, ribavirin, interim analysis

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelésének eredményessége folyamatosan javul az elmúlt húsz esztendőben. A pegilált interferon (pegIFN) és ribavirin (RBV) kettős kombinációval (P/R) a HCV 1-es genotípusú (G1) betegek csak 40–50%-a volt meggyógyítható, ezért különösen ebben a betegcsoportban nagy jelentőségű a direkt ható antivirális ágensek (DAA) bevezetése (1). A DAA-k csoportjába a vírus nem strukturális fehérjéi, az NS3/4A, az NS5A és NS5B ellen ható szerek tartoznak, és mindegyik a hepatitis C-vírus (HCV) szaporodását gátolja. Ezen fehérjék szerepe különböző mértékben tisztázott. Az NS3/4A ellen ható csoport a proteázinhibitorok, az NS5B-gátlók az RNS-dependens RNS-polimeráz gátlói, az NS5A fehérje pontos funkciója még tisztázásra vár (2). A proteáztgátlók első generációját 2011-ben törzskönyvezték először az Amerikai Egyesült Államokban, majd ezt követően az Európai Unióban is. A boceprevir (BOC) és a telaprevir (TVR) tartoznak ebbe a csoportba, melyeket kizárólag a HCV G1 betegek kezelésére használják (3, 4). Mindkét direkt ható antivirális szer a P/R kettős kombináció mellett harmadik szerként, hármas kombináció formájában adandó. Sem a BOC, sem a TVR nem adható önmagában, mert egyedül alkalmazva nagyon gyorsan rezisztens mutánsok szelektálódhatnak ki és a szer elveszítheti a hatékonyságát (5). A

pegIFN és az RBV viszont hatékony a mutánsokra is. A kezelés eredményességéhez tehát alapvetően fontos mindhárom szer. A P/R-rel kombinált kezelés biztosítja, hogy a proteáztgátlók a kezelés teljes időtartama alatt megfelelően hatékonyak maradjanak. Amennyiben az adott beteg HCV-vel fertőzött májsejtjeinek pegIFN-érzékenysége kisebb, a hármas kombináció hatékonysága is érzékelhetően kisebb. Ez magyarázza, hogy a korábbi sikertelen kettős kezelés során kapott virológiai válasz alapján prognosztizálható a hármas kezelés kimenetele. A hármas kombinációval a legeredményesebben azok a betegek gyógyíthatók meg, akik az előző P/R kezelés alatt vírusnegatívvá váltak, majd ezt követően relapszus következett be, ők a legérzékenyebbek a pegIFN-re. A parciális reszponderek, illetve a nullreszponderek esetén a hármas kezeléssel elérhető gyógyulás esélyei is csökkennek (6, 7). Akik korábban interferonalapú kezelést nem kaptak, a naív betegek, az interferonszenzitivitás szempontjából kevert csoportot képeznek, gyógyulási esélyük 70-75% körül van.

A törzskönyvezést követően a DAA-kat különböző időpontokban fogadták be a biztosítók a támogatott gyógyszerek körébe az egyes országokban. A szabad felhasználást viszont óriási várakozás előzte meg. Emiatt volt kiemelkedő jelentőségű, hogy a telaprevir a Korai Hozzáférési Program (Early Access Program-

EAP) keretében, a világ 16 országában elérhetővé vált a legelőrehaladottabb májbetegségben szenvedő, HCV-fertőzött betegek számára (8, 9). A telaprevirt a Janssen Pharmaceutical gyógyszergyár biztosította a betegek számára IV. fázisú vizsgálat keretében, melyhez a szükséges hatósági engedélyek is rendelkezésre állnak. Ebben a közleményben a TVR-EAP hazai kezdeti eredményeiről számolunk be. A vizsgálat fő célja a készítmény hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata volt „real-life” körülmények között.

Betegek és módszerek

Beválasztási kritériumok

Krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő, 18–70 éves férfi és nőbetegek kerülhettek a programba, akik a betegtájékoztatót és a beleegyező nyilatkozatot aláírták. A legfontosabb feltételek voltak a G1 HCV-fertőzés és az előrehaladott stádiumú májbetegség, azaz a bridging fibrosis vagy cirrhosis, amit májbiopsziával vagy tranziens elasztográfiával kellett igazolni. A szövettani értékelés során a Knodell- vagy METAVIR-skálán F3, az Ishak-skálán az F4 felelt meg a bridging fibrosisnak vagy súlyos fibrosisnak, míg a Knodell és METAVIR szerinti F4, illetve az Ishak szerinti F5–F6 jelentett kialakult cirrhosist. A továbbiakban az egységesítés szempontjából az F3-at a bridging fibrosis és az F4-et a cirrhosis megjelölésére használjuk. A tranziens elasztográfia értékelésénél is az F0–F4 skála volt használatos. Korábban igazolt májcirrhosis esetében a vizsgálatot – annak végzési idejétől függetlenül – nem kellett megismételni, F3 esetén azonban a beválasztás időpontjához viszonyítva a vizsgálat nem lehetett 18 hónapnál régebbi.

További fontos feltétel volt a kompenzált májbetegség (Child-Pugh A stádium). A normális bilirubin-, albumin- és protrombinértékek mellett az anamnézisben sem szerepelhetett ascites vagy encephalopathia. Az alap hematológiai paraméterekben a 90 G/l feletti thrombocytá-, az 1500 sejt/mm³ alatti abszolút neutrophilszám (absolute neutrophil count, ANC) mint kizárási kritérium és a nőknél 120 g/l, férfiaknál 130 g/l feletti hemoglobin voltak a kívánt értékek.

Betegek

Nyolc hazai centrumban 2012 februárjától összesen 132 beteg beválasztása történt meg. A közleményben 92 beteg adatainak elemzésére

került sor, akik 2013 májusáig elérték a 16. kezelési hetet. Beválaszthatók voltak kezelésben még nem részesült betegek (naiv beteg) és korábban már sikertelenül kezelték egyaránt. A korábbi kezelésre nem gyógyultakat a virológiai reakció szerint kategorizálni kellett. Nullreszponder esetén a P/R kettős kezelés során a 12. héten a kiindulási HCV-RNS nem csökkent két nagyságrendet. A parciális reszponderekben a 12. hétre két nagyságrendet csökkent ugyan a HCV-RNS, de a 24. hétre is pozitív maradt. A relapszerekben legkésőbb a 24. hétre a HCV-RNS negatívvá vált, de a kezelés befejezése utáni követési időszakban újra pozitív lett.

Kezelési protokoll

A TVR Korai Hozzáférési Program multicentrikus, nemzetközi, prospektív, nyílt, beavatkozással nem járó, nem összehasonlító, IV. fázisú vizsgálat, melyben az alkalmazási előíratnak megfelelően a kezelés első 12 hetében kaptak a betegek hármas kombinációt. Mindkét pegIFN (α -2a és -2b) alkalmazható volt, annak ellenére, hogy a pegIFN- α -2b telaprevirrel történő kombinációjára korlátozott számú adat állt rendelkezésre, de a protokoll a pegIFN- α -2a használatát javasolta. Amennyiben a virológiai válasz eRVR volt, azaz a HCV-RNS negatív a 4. és a 12. héten is, a naiv és relapszer súlyos fibrosisú (F3) betegek kezelési időtartama rövidíthető volt 24 hétre. A parciális reszponder és nullreszponder, illetve az összes cirrhotikus beteg esetében 48 hetes kezelésre van szükség. A kezelés befejezése után, 24 hetes követési periódussal zárul majd a betegek megfigyelése, illetve kezelése.

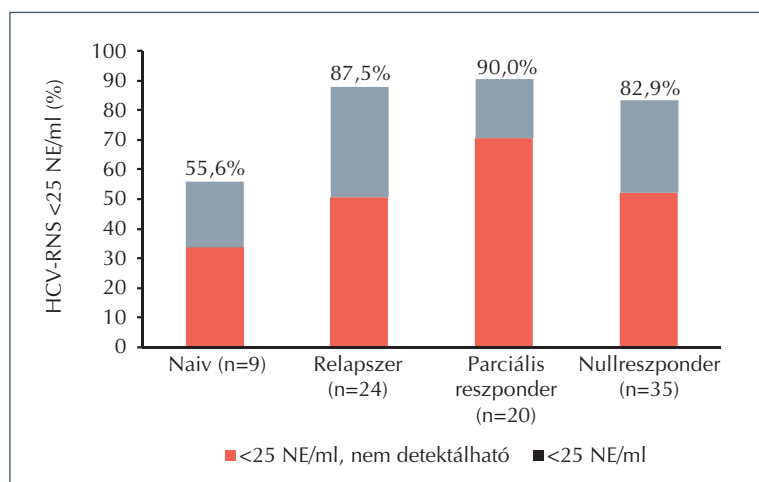
Virológiai vizsgálatok

HCV-RNS-meghatározás történt a kezelés megkezdésekor, a 4., 12., 24. és 48. héten, illetve a 24 hetes követési periódus végén. Virológiai válasznak tekintettük, ha a vizsgált időpontban a HCV-RNS szintje <25 NE/ml volt vagy nem detektálhatóvá vált. Rapid virológiai válasz (RVR) esetén a 4. héten a HCV-RNS nem detektálható, kiterjesztett RVR-nek tekintettük, ha a HCV-RNS a 4. és a 12. héten sem volt detektálható (eRVR). Amennyiben a 4. vagy 12. héten a HCV-RNS 1000 NE/ml feletti volt, a teljes kezelést le kellett állítani. Ugyanez volt az előírás, ha a 24. héten a HCV-RNS detektálható volt. A HCV-RNS-meghatározás (Ampliprep/TaqMan, Roche, Basel) valós idejű polimeráz láncreakcióval (rt-PCR) történt a székesfehérvári Szent

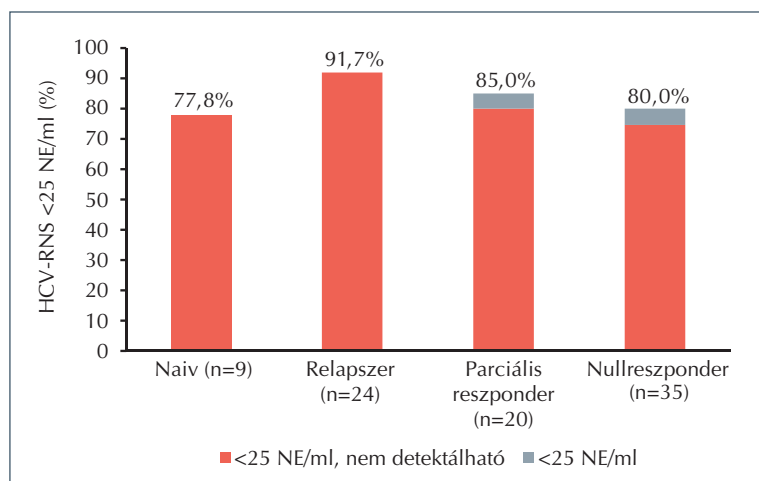
1. táblázat. A betegek demográfiai adatai

Életkor: évek (tartomány)	54 (24–72)	
Nem (nő/férfi)	47/45	
Testsúly: kg (tartomány)	81 (47–120)	
Stádium n (%)	bridging fibrosis (F3)	28 (30,4%)
	cirrhosis (F4)	64 (69,6%)
HCV-RNS (NE/ml)	<800 000	26 (28,3%)
	>800 000	66 (71,1%)
HCV genotípus	1A	4 (4,3%)
	1B	88 (95,7%)

György Kórház Molekuláris Biológiai Laboratóriumában. Az egyéb vizsgálatok a helyi laboratóriumokban történtek.



1. ábra. A virológiai válaszok összesítése betegcsoportonként a 4. héten (HCV-RNS <25 NE/ml vagy nem detektálható)



2. ábra. A virológiai válaszok összesítése betegcsoportonként a 12. héten (HCV-RNS <25 NE/ml vagy nem detektálható)

Klinikai adatok gyűjtése

A protokollban előre meghatározták a különös figyelmet érdemlő mellékhatásokat és ennek megfelelően, elsősorban a valószínűsíthetően telaprevirrel összefüggő mellékhatásokat kellett rögzíteni. A súlyos mellékhatások minden esetben jelentendők voltak. A biztonságossági adatok a szponzoráló cég adatbázisában kerülnek összesítésre és feldolgozásra.

Eredmények

Demográfiai adatok

A beválasztásra került első 92 beteg legfontosabb alapadatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Kiemelendő, hogy a betegek közel 70%-ának volt magas (>800 000 NE/ml) a HCV-RNS-szintje, szintén 70%-ban volt cirrhosis (F4) és a hazánkra jellemző igen magas (95%) G1b-arány most is megerősítésre került. Kilenc beteg (10%) korábban kezelésben nem részesült, 24 beteg (26%) volt relapszer. A betegek többsége a korábbi kezelésre rosszul reagált: 20 beteg (22%) volt parciális reszponder és 35 beteg (38%) nullreszponder. Két beteg esetén virológiai áttörés szerepelt a kórelőzményben, és szintén két esetben nem lehetett pontosan megállapítani a válasz pontos formáját. A hármas kezelést is leginkább nehezítő két tényező együttesen (cirrhosis és nullreszponder) 27 betegben (30%) fordult elő.

Virológiai válasz

A HCV-RNS 47 betegben (53%) vált negatívvá a kezelés 4. hetében. További 26 betegben (30%) a HCV-RNS <25 NE/ml lett, így a 4. héten összesen a betegek 83%-ánál észleltünk kedvező virológiai választ (1. ábra).

A 12. heti virológiai eredményekben a legjelentősebb változás az volt, hogy a legtöbb <25 NE/ml HCV-RNS nem detektálhatóvá vált. Ezt mutatja a 2. ábra a négy fő kezelési csoportban. A teljes betegcsoportban, beleértve tehát a nem specifikált nonreszponder és virológiai áttörést mutató 2-2 beteget is, 75 betegnél volt a HCV-RNS nem detektálható (82%) a 12. héten. Az eRVR összesen 44 betegnél (48%) volt elérhető, azaz három naiv, 11 relapszer, 13 parciális reszponder és 15 korábban nullreszponder betegnél és két beteg a nem specifikált nonreszponder/áttörés csoportból.

A 4. héten egyetlen beteg sem esett virológiai stop szabály alá, azaz minden betegnek 1000

NE/ml alatt volt a HCV-RNS-szintje. A 12. héten két naív és három nullreszponder beteg esetén (5/92, 5,4%) kellett a teljes kezelést stop szabály miatt leállítani.

Mellékhatások

A leggyakoribb mellékhatás az anaemia volt. Összesen 37 betegnél (40%) alakult ki a telaprevir adagolásához köthető 100 g/l alatti hemoglobin, közülük 25 esetben (27,2%) volt 90 g/l alatti érték. A vérszegénység kezelésére a legtöbb esetben a ribavirin dóziscsökkentése történt, melyet összesen 51 betegnél alkalmaztak. Ezenkívül két betegnél a telaprevirt is elhagyták, 15 beteg (16%) kapott transzfúziót, és egy beteg esetén eritropoetint is alkalmaztak.

A másik fontos mellékhatás, a bőrkiütés, a betegek 34%-ánál volt megfigyelhető. Ez 25 betegnél csak enyhe, azaz I. és II. stádiumú formában fordult elő, mely lokális kezelésre rendeződött. Hat esetben volt III., illetve IV. stádiumú bőrtünet észlelhető, közülük öt betegnél a telaprevirkezelést azonnal felfüggesztették.

Súlyos mellékhatás 18 betegnél fordult elő, kórházi kezelésre döntő többségben a transzfúziók miatt került sor, két beteget a bőrkiütés miatt kellett felvenni kórházba, de a májzsugor dekompenzációja és hepaticus encephalopathia is előfordult.

Megbeszélés

A telaprevir korai hozzáférési program keretében a világ számos országában eddig 1782 krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő beteget kezeltek. Kizárólag előrehaladott májbetegségben szenvedők, azaz F3–F4 stádiumban levő betegek kerülhettek be. A beválasztási időszak országonként különböző volt és maximum addig tarthatott, amíg a telaprevirt az adott ország egészségügyi biztosító rendszere befogadta. Hazánkban a telaprevir korai hozzáférési program keretében 132 beteg kezelése kezdődött el, közülük az interim analízis időpontjáig 92 beteg érte el a kezelés 16. hetét.

A demográfiai adatok alapján a betegek 70%-ának volt cirrhosisa (F4) és 30%-ának F3 stádiumú súlyos fibrosisa. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban ez az arány lényegesen alacsonyabb. A naív betegeket bemutató ADVANCE és a SPRINT-2 tanulmányban az összes beteghez viszonyítva az F3/F4 betegek együttes aránya 21, illetve 11% volt (3, 4). Az újramegzeltéről beszámoló REALIZE, illetve RESPOND-2 vizsgálata-

tokban 48, illetve 19% volt az F3/F4 arány (6, 7). Emiatt a törzskönyvező tanulmányokban észlelt virológiai hatékonyság, illetve a mellékhatásprofil csak részben lehet érvényes egy jóval nehezebb beteganyagra. Ez adja a real-life vizsgálatok jelentőségét, mert ezek az adatok sokkal közelebb állnak a valósághoz. A CUPIC vizsgálat is ezt bizonyítja, ahol kizárólag nagyon súlyos cirrhoticus betegeket kezeltek telaprevirt vagy boceprevirt tartalmazó hármas kombinációval (10, 11). Ebben olyan mellékhatások is jelentkeztek, amit a korábbi vizsgálatokban nem tapasztaltak, úgymint a halálozás, hepaticus dekompenzáció és súlyos fertőzések. A tanulmány arra világított rá, hogy a proteázinhibitorok alkalmazási előiratában rögzített feltételeket mindenképpen érdemes betartani, súlyosabb betegek esetén a mellékhatások kockázata ugyanis lényegesen megemelkedik. A CUPIC tanulmány biztonságossági szempontból eddigi legfontosabb következtetése az, hogy amennyiben a kezelés előtt a thrombocytaszám 100 G/l alatti és az albuminszint 35 g/l alatti, a szövődmények valószínűsége exponenciálisan megnő. A CUPIC tanulmány végső eredményei még a későbbiekben lesznek ismertek, de már látszik, hogy számos, túlságosan súlyos beteg is beválasztásra került, amit feltehetően jobb lett volna elkerülni.

A TVR-EAP beválasztási kritériumai viszont mindenben megfeleltek az alkalmazási előiratban foglaltaknak. A TVR-EAP programban tehát ilyen előrehaladott stádiumú betegek nem vehettek részt. Mindezeket figyelembe véve a kezelés hatékonysága és a biztonságossági szempontok egyaránt rendkívül jelentősek. A betegség előrehaladott stádiuma mellett a betegek többsége (90%) már korábban sikertelen kezelésben részesült, és összesen 64% tartozott a nullreszponderek és a parciális reszponderek közé. Ennek ellenére a globális virológiai eredmények nagyon hasonlóak, mint a többi klinikai vizsgálatban, a betegek 82%-ánál a 12. hétre a HCV-RNS eltűnt a betegek véréből. A nehezen kezelhető beteganyag miatt kitűnő eredménynek tekinthető a 48%-os eRVR is. Természetesen az előrehaladott májbetegség miatt az eRVR-t elérő betegek többségében nem lehet a terápia idejét lerövidíteni, ez csak a relapszer vagy naív F3 stádiumú betegeknek lesz lehetséges.

A hármas kezelés csak nagyon kisszámú beteg esetén bizonyult virológiai szempontból elégtelennek a kezelés 16. hetéig. A 4. héten egyetlen beteg sem esett a stop szabály alá. A 12. héten két naív és három nullreszponder betegnek volt 1000 NE/ml feletti HCV-RNS-értéke, náluk a teljes kezelést leállítottuk.

MIT TUDTUNK EDDIG?

- A pegilált interferon és ribavirin kettős kombinációval a HCV 1-es genotípusú betegek csak 40–50%-a volt meggyógyítható, ezért különösen ebben a betegcsoportban nagy jelentőségű a direkt ható antivirális ágensek bevezetése.
- Sem a boceprevir, sem a telaprevir nem adható önmagában, mert egyedül alkalmazva nagyon gyorsan rezisztens mutánsok szelektálódhatnak ki és a szer elveszítheti a hatékonyságát.

MI ÚJAT HOZOTT A VIZSGÁLAT?

- A telaprevirrel kombinált peginterferon plusz ribavirin kezelés korai virológiai hatékonysága az előrehaladott májbetegségben szenvedő beteganyagban kitűnőnek mondható.
- A hármas kombináció számos betegünk számára jelenthet végleges gyógyulást, annak ellenére, hogy a P/R kettős kezelés már akár többször is sikertelen volt esetükben.

A mellékhatások gyakorisága is érdemben megegyezett a korábbi, elsősorban III. fázisú törzskönyvező klinikai tanulmányokban észleltekkel. Ez különösen igaz a kiütések gyakoriságára. A III. és IV. fokozatú, a telaprevir vagy akár a teljes hármas kombináció leállítását igénylő bőrkiütések a betegek 6%-ánál fordultak elő, ami lényegében megegyezik a törzskönyvező tanulmányokban észlelt 5%-os aránnyal (4, 7). Ez egyben azt is jelentheti, hogy a bőrkiütések gyakorisága nem a májbetegség súlyosságával függhet össze. Az anaemia gyakorisága elérte az 50%-ot, és ilyen arányban történt ribavirin-dózis-csökkentés is. Az esetek többségében ez elegendő is volt a vérszegénység kezelésére, és 16%-ban szorultak a betegek transfúzióra is. Eritropoetin elvben megengedett volt, de csak egy beteg kapott, mivel ez hazánkban csak off-label indikációval adható és külön engedélyhez kötött. A kezelőorvosok az anaemiás esetek 40%-át hozták összefüggésbe a telaprevirrel, ebben a vonatkozásban természetesen a ribavirin szerepe is lényeges. A korábbi kettős kombinációs kezelések során a ribavirin dóziscsökkentése a gyógyulási esély csökkenését is jelentette, ezért lehetőség szerint igyekeztünk azt kerülni. Az irodalmi

adatok szerint a hármas kombináció során a ribavirin dózisának csökkentése a virológiai hatékonyság vesztese nélkül kivitelezhető (12), így mi is sokkal gyakrabban éltünk ezzel a lehetőséggel.

Mellékhatások miatt kilenc betegnél kellett leállítani a teljes kezelést (9,8%), ami kedvező aránynak tartható a kezelés első 16 hetében. A REALIZE tanulmányban mellékhatás miatt a betegek 16%-ánál hagyták abba a kezelést a 48 hét alatt (7). A TVR-EAP szinte teljes nemzetközi beteganyagában ez az arány, szintén az első 16 hétben, 8% volt (13). Ugyanezen beteganyagból már végeredményeket is bemutattak a 64. AASLD Konferencián 2013-ban, ahol az F3 betegekben 64% és az F4 betegekben 49% SVR-t értek el, naiv betegeknel 68%, a relapszereknél 72%, a parciális reszpondereknél 55% és a nullreszpondereknél 34% volt az SVR (9). A szakma hazai képviselői már régóta készülnek arra, hogy minél több beteget tudjanak az elérhető hármas kombinációkkal kezelni (14).

Összefoglalás

A TVR-EAP eddigi magyar eredményei szerint a telaprevirrel kombinált peginterferon plusz ribavirin kezelés korai virológiai hatékonysága az előrehaladott májbetegségben szenvedő beteganyagban kitűnőnek mondható. Virológiai elégtelenség csak kisszámú betegnél fordult elő a kezelés első 16 hetében. A mellékhatások gyakorisága pedig érdemben azonos a nagy nemzetközi tanulmányokban találtakhoz. A vérszegénység alapvetően jól kezelhető, a bőrkiütések döntő többsége szintén enyhe és a kezelésre megfelelően reagált. Ez a hármas kombináció számos betegünk számára jelenthet végleges gyógyulást, annak ellenére, hogy a P/R kettős kezelés már akár többször is sikertelen volt esetükben. A cirrhoticus betegek végleges meggyógyítása sürgető, mert ezzel megelőzhető a májelégtelenség kialakulása és a hepatocellularis carcinoma kockázata is csökken.

Irodalom

1. 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.
2. 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.
3. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011;364:1195-206.
4. 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.
5. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-62.
6. 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.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Eng J Med* 2011;364:2417-28.
8. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: the international Telaprevir Early Access Program. *Hepatology* 2012;56(Suppl 1):LB-15.
9. Ferreira PA, Colombo M, Urbanek SI, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: efficacy results to week 16 on 1587 patients from the international Telaprevir Early Access Program. *Hepatology* 2013;58:1108A.
10. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)- NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434-41.
11. Fontaine H, Hezode C, Dorival C, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 221 cirrhotic nonresponders treated in the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatol* 2013;58(Suppl 1):S27.
12. Jacobson IM, Kowdley KV, Kwo PY. Anemia management in the era of triple combination therapy for the chronic HCV. *Gastroenterol Hepatol* 2012;9(Suppl 9):1-16.
13. Gaeta GB, Colombo M, Ferreira PA, et al. Predictive factors of premature discontinuation of triple therapy in the international telaprevir early access program. *Hepatology* 2013;58:1110A.
14. Hunyady B, Gervain J, Horváth G, et al. C-virus-hepatitis diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Szakmai konszenzusajánlás. *Magyar Belorv Arch* 2012;65:214-34.



MEGHÍVÓ

VII. MAGYAR „NOTES” KONFERENCIA

Implantátumok alkalmazása a gasztroenterológiában és a sebészetben

Szervnövesztés: napjaink májsebészetétől a biotechnológiáig

A laparoscopic technika oktatása és értékelése

Transanal endoscopic beavatkozás közvetítése a műtőből

Laparoscopic – endoscopic rendezvény technikák

2014. március 1.

Helyszín: Semmelweis Egyetem, I. sz. Sebészeti Klinika, Tanterem 1082. Budapest, Üllői út 78.

Információ: dr. Lukovich Péter Tel: 06208258900 Tari Krisztina Tel: 06208258978

E-mail: hungaronotes.hu@gmail.com **Bővebb információ:** www.hungaronotes.hu

A konferencia akkreditációja folyamatban: szakdolgozók és orvosok részére pontszerző.