

# Hepatitis C-vírussal fertőzött cirrhotikus betegek kezelésével nyert hazai real-life tapasztalatok a két pegilált interferonnal



VARGA Márta, CSEFKÓ Klára, BÁNYAI Tivadar, MARTYIN Tibor, LAKATOS Piroska, NAGY István, PÁLVÖLGYI Attila, TUSNÁDI Anna, SZABÓ Anna, LESCH Miklós, SIPOS Béla, BUDAI Annamária, ENYEDI Judit, LOMBAY Béla, KARÁDI László, VÁCZI Zsuzsanna, JANCSIK Viktor, WEISZ György, PALATKA Károly, TORNAI István

## TREATMENT OF HEPATITS C VIRUS INFECTED PATIENTS WITH CIRRHOSIS IN REAL-LIFE CONDITIONS IN HUNGARY WITH THE TWO PEGYLATED INTERFERONS

**CÉLKITŰZÉS** – A kelet-magyarországi hepatológiai centrumokban 2004 és 2010 között kezelt naiv és újrakezelt krónikus C-vírus-hepatitises betegek adatait gyűjtöttük össze.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK** – Ebben a tanulmányban kizárólag a cirrhotikus betegek adatait elemeztük, mert a hármas kombinációk idején elsősorban az előrehaladott betegségben szenvedőket kezeljük. Összesen 272 beteget találtunk, akik túlnyomó többségénél a cirrhosis szövettani diagnózis alapján alapult. Közülük 172 beteg első alkalommal kapott kettős kezelést pegilált interferon (pegIFN) és ribavirin kombinációval, 100 beteg esetében már ismételt kezelés történt. A retrospektív adatgyűjtés során elemeztük a kezelés előtti kiindulási paramétereket, az életkort, a nemek arányát, az induló transzaminázszinteket, a testsúlyt, a genotípust, a kezdeti vírustírt, a társbetegségeket, és a terápiánaivak és újrakezelték arányát. Vizsgáltuk az induló paraméterek és az alkalmazott pegIFN

**AIMS** – In this trial we have analyzed the data of cirrhotic naiv as well as treatment experienced patients with chronic hepatitis C, treated in the East-Hungarian hepatology centers, between 2004 and 2010, because in the era of triple combinations, we mostly treat cirrhotic patients.

**PATIENTS AND METHODS** – We have found 272 patients and in most of them the cirrhosis was proven by biopsy. These patients were treated with pegylated interferon (pegIFN) alpha plus ribavirin in combination, 172 were naiv and 100 patients were treatment experienced. Data were collected retrospectively and the pretreatment parameters like age, sex, body weight, transaminase level, genotype, initial viral load, comorbidities, and proportion of first and repeated treatments have been analyzed. We have investigated the influence of the initial parameters as well as the type of pegIFN on the complete early virologic response (cEVR) and on the sustained virological response (SVR).

- dr. VARGA Márta, dr. CSEFKÓ Klára: Réthy Pál Kórház, Gasztroenterológiai Osztály/Réthy Pál Hospital, Department of Gastroenterology; Békéscsaba
- dr. BÁNYAI Tivadar, dr. MARTYIN Tibor, dr. LAKATOS Piroska: Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Infektológiai (Hepatológiai és Immunológiai) Osztály/Pándy Kálmán Hospital of Békés County, Department of Infectology (Hepatology and Immunology); Gyula
- dr. NAGY István, dr. PÁLVÖLGYI Attila: Szegedi Tudomány Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/University of Szeged, Clinic of Internal Medicine No. 1; Szeged
- dr. TUSNÁDI Anna, dr. SZABÓ Anna: Hetényi Géza Kórház, Infektológiai Osztály/Hetényi Géza Hospital, Department of Infectology; Szolnok
- dr. LESCH Miklós, dr. SIPOS Béla: Jósa András Kórház, Infektológiai és I. Sz. Belgyógyászati Osztály/Jósa András Hospital, Department of Infectology and Internal Medicine; Nyíregyháza
- dr. BUDAI Annamária: Bács-Kiskun megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály/Hospital of Bács-Kiskun County, Department of Internal Medicine; Kecskemét
- dr. ENYEDI Judit: Markhot Ferenc Kórház, Infektológiai Osztály/Markhot Ferenc Hospital, Department of Infectology; Eger
- dr. LOMBAY Béla: Semmelweis Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Szent Ferenc Kórházrész, Gasztroenterológiai Osztály/Semmelweis Hospital and University Teaching Hospital, Szent Ferenc Hospital, Department of Gastroenterology; Miskolc
- dr. KARÁDI László, dr. VÁCZI Zsuzsanna: Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Kórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály/Hospital of Borsod-Abaúj-Zemplén County, Department of Internal Medicine, No. 2.; Miskolc
- dr. JANCSIK Viktor, dr. WEISZ György: Kenézy Gyula Kórház, Infektológiai Osztály/Kenézy Gyula Hospital, Department of Infectology; Debrecen
- dr. PALATKA Károly, dr. TORNAI István: (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék/ University of Debrecen, Department of Medicine, Division of Gastroenterology; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: itornai@med.unideb.hu

Érkezett: 2014. október 24.

Elfogadva: 2014. december 8.

típusának a hatását a kezelés során a komplett korai vírusválaszra (cEVR) és a tartós virológiai válaszra (SVR).

**EREDMÉNYEK** – A teljes betegcsoportban a cEVR 27% (74/272), az SVR 21% (58/272) volt. PegIFN- $\alpha$ -2a-val a cEVR 32% (45/141) és az SVR 28% (39/141), míg pegIFN- $\alpha$ -2b-vel a cEVR 22% (29/131) és az SVR 15% (19/131) volt. Az összes beteg közül a legnagyobb csoportot a terápiánív, magas induló vírusszámú (HVL) betegek képezték. Ebben a csoportban az SVR 21% (28/132), pegIFN- $\alpha$ -2a-val 29% (21/73), míg pegIFN- $\alpha$ -2b-vel 12% (7/59). A két pegIFN közötti különbség statisztikailag minden felsorolt adat esetén szignifikáns volt. A többváltozós logisztikai regressziós analízis során, a kezelés alatti és a kezelés befejezése utáni virológiai válaszok vonatkozásában a kimenetelt kedvező módon befolyásoló független tényezőnek bizonyult a 40 évesnél fiatalabb életkor, az alacsony kiindulási vírustiter (LVL) és a pegIFN- $\alpha$ -2a-kezelés választása.

**KÖVETKEZTETÉS** – A pegIFN- $\alpha$ -2a bázisterápia választása az IFN-alapú hármas kombinációs kezelés során is előnyt jelenthet a cirrhotikus krónikus C-vírus-hepatitis betegek számára.

**hepatitis C, pegilált interferon, kimenetel**

**RESULTS** – The cEVR was 27% (74/272) and the SVR was 21% (58/272) in the whole patient population. With pegIFN  $\alpha$ -2a, 32% (45/141) cEVR and 28% (39/141) SVR, whereas with pegIFN  $\alpha$ -2b 22% (29/131) cEVR and 15% (19/131) SVR were achieved. Among this patient population the largest subgroup was the naïv patients with high viral load (HVL). In this subgroup the SVR was 21% (28/132). However, with pegIFN  $\alpha$ -2a SVR was 29% (21/73), whereas with pegIFN  $\alpha$ -2b SVR was only 12% (7/59). The above differences found between the two pegIFNs proved to be statistically significant. Age <40 years, low viral load (LVL) and treatment with pegIFN  $\alpha$ -2a proved to be independent positive factors influencing cEVR as well as SVR, by multiple logistic regression analysis.

**CONCLUSION** – According to these results, cirrhotic patients with hepatitis C may benefit if pegIFN  $\alpha$ -2a is used as backbone therapy in triple combinations.

**hepatitis C, pegylated interferon, outcome**

**A** krónikus C-vírus-hepatitis kezelése látványos fejlődésen ment keresztül. A 90-es évektől a hagyományos interferonmonoterápiával kezdődött a kezelés, 2002-től a pegilált interferon (pegIFN) plusz ribavirin (RBV) kombináció lett az általánosan elfogadott (1). A terápiás fegyvertár rendkívül gyors bővülése figyelhető meg az elmúlt években. A direkt antivirális ágensek (DAA) is megjelentek, melyek a hepatitis C-vírus (HCV) különböző, nem strukturális (NS) proteinjei ellen hatnak (2). Az első két proteázgátlót, a boceprevirt (BOC) és a telaprevirt (TVR) az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) már 2011-ben jóváhagyta (3, 4), de további készítményeket, mint a simeprevirt, a sofosbuvirt és a daclatasvirt is törzskönyvezték, mások pedig rövid időn belül sorra kerülnek (5–7). Egyelőre még az eddigi pegIFN-RBV bázisterápia mellé használjuk a DAA-kat, de az IFN-mentes kombinációkkal is egyre több adat áll már rendelkezésre (8, 9). A BOC és TVR hazai bevezetésére csak két év késéssel került sor 2013. májusban, így a még korszerűbb és hatékonyabb készítmények esetében is várható az EMA törzskönyvezéshez képest időbeli eltolódás.

A pegIFN-RBV kettős kombinációval az 1-es genotípusú HCV-fertőzött betegek közül csak 40-50% gyógyítható meg az első kezelés során (10), azaz ér el tartós virológiai választ (SVR). A gyógyultak megfelelő érzékenységet mutatnak az IFN-kezelésre. A nem gyógyulók ettől kevésbé érzékenyek, de közöttük is három különböző kategória állapítható meg. Az interferonra legérzékenyebbek a relabálók, utánuk következnek a parciális reszponderek és a legkevésbé érzékenyek a nullreszponderek (NR). A proteázgátlókat is tartalmazó hármas kombinációk hatékonysága még jelentősen függ az interferonszenzitivitástól. A relabálók jól, azaz 80% körül, a parciális reszponderek közepesen, azaz 50-60%-ban, a NR-ek pedig a legkisebb hatékonysággal, 30-40%-ban gyógyíthatók meg (11, 12). Ma Magyarországon elsősorban a legelőrehaladottabb betegségben szenvedők hármas kombinációs kezelése kivitelezhető a Prioritási index és a szakmai ajánlás alapján (13). A cirrhotikus betegek kezelése a legnehezebb feladatok közé tartozik. A hármas kombinációs kezelése sikere szempontjából a két legmeghatározóbb tényező az előző kezelésre adott válasz és a májbetegség súlyossága.

Hazánkban 2004 óta áll rendelkezésre a pegIFN-RBV kettős kombinációs kezelés. A kelet-magyarországi hepatológiai centrumokból 2004–2010 közötti időszakból összegyűjtöttük közel 1700 beteg kezelésének adatait. Ezekből kiválasztottuk a cirrhosisban szenvedőket. Ebben a közleményben a pegIFN-RBV kettős kezelésben részesült cirrhoticus betegek adatait mutatjuk be, mivel az adatok jó tájékoztató pontot jelenthetnek az IFN-alapú hármas kombinációs kezelések várható kimenetelét illetően is.

## Betegek és módszerek

Kelet-Magyarországon kilenc városban 12 hepatológiai centrum működik. Az összes centrum bevonásával retrospektív adatgyűjtést kezdeményeztünk a krónikus C-vírus-hepatitiszes betegek kezeléséről. A kombinált pegIFN-RBV kezelés 2004-től vált érdemi korlátozás nélkül elérhetővé, így a 2004 és 2010 között kezelt betegek kerültek az adatbázisba. Az összegyűjtésre és elemzésre kerülő adatokról előzetesen megállapodtunk a részt vevő centrumokkal. A kezelés szempontjából fontos adatok közül a nem, az életkor, a testsúly, a májbetegség stádiuma, a vírus genotípusa, a kezelés előtti vírusszám (alacsonynak tekintettük, ha a HCV-RNS <400 000 NE/ml volt), az induló GPT-szint, a társbetegségek, a korábbi kezelések (naiv vagy újrakezelt) és a használt gyógyszerek (pegIFN- $\alpha$ -2a vagy - $\alpha$ -2b) kerültek rögzítésre. Vizsgáltuk a vírustiter változását a kezelés 12. és 24. hetében. Ezek alapján komplett korai vírusválasznak (cEVR) értékeltük, ha a HCV-RNS <15 NE/ml vagy nem detektálható volt a 12. héten. Nullreszpondernek (NR) tekintettük, ha a 12. héten a vírustiter nem csökkent legalább 2 nagyságrendet (<2log<sub>10</sub>). Parciális válasznak (PR) tekintettük, ha a 12. héten elérhető volt a HCV-RNS 2log<sub>10</sub> csökkenése, de a 24. héten még mindig volt kimutatható vírus a beteg vérében. Tekintve, hogy hazánkban a korábbi gyakorlatnak megfelelően a kezelés végén nem minden betegnél történt vírusszám meghatározás, így a kezelésvégi vírusválasz (EOT) csak közelítéssel volt megadható. EOT-negatívnak tekintettük azokat, akik a kezelés 12. vagy 24. hetében HCV-RNS-negatívvá váltak. Ebből az adatból számoltuk a relapszusarányt. Természetesen ezzel a módszerrel nem lehet azonosítani a kezelés alatti áttörést mutató betegeket, de ez az akkori magyar kezelési helyzet sajátossága volt. A vizsgált legfontosabb adat természetesen a tartós virológiai válasz (SVR) volt. Ezenfelül gyűjtöttünk adatokat a kezelés meg-

szakításának okairól, a gyógyszerek dózismódosításairól és a mellékhatásokról is.

A statisztikai elemzésre a Fisher-féle egzakt tesztet és a többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztuk.

## Eredmények

A 12 centrumból 1643 beteg adatait gyűjtöttük össze, köztük 1158, korábban kezelésben nem részesült, naiv beteg volt és 485 beteg esetében már ismételt kezelésre került sor. Az ismételten kezelt csoportban a korábbi sikertelen kezelés standard interferonnal vagy valamelyik pegIFN-nel történt. Ebben a feldolgozásban ezeket közösen értékeltük. Az összes beteg közül kiválasztottuk a cirrhoticus betegeket, és ebben a tanulmányban kizárólag az ő adataikat elemeztük. Összesen 172 naiv és 100 újrakezelt betegnél lehetett cirrhosist megállapítani. A 272 betegből 250 esetben (92%) májbiopszia igazolta a májzsugort. A fennmaradó esetekben fibroszan vagy a klinikai adatok alapján lehetett a cirrhosist megállapítani. A legfontosabb alap adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. A két különböző pegIFN/RBV kombinációval kezelt betegcsoport között nem találtunk érdemi szignifikáns eltérést a vizsgált paraméterek vonatkozásában. Az akkori ajánlások szerint genotípus-meghatározás nem volt kötelező, ezért csak a betegek egy részében történt ilyen. A hazai viszonyokra jellemző domináns 1b genotípus volt észlelhető. Szintén a jellemző magas vírustitert (212/60) észleltük a betegek 79%-ában. Az érvényes ajánlásoknak megfelelően kizárólag kompenzált Child A stádiumú betegeket kezeltünk. A betegek thrombocytaszáma nem lehetett 90 G/l alatti. Az albuminszintről nem történt retrospektív adatgyűjtés. A gyógyszerek adagolása az alkalmazási előiratoknak megfelelően történt.

## Virológiai válaszok naiv cirrhotikus betegek esetében

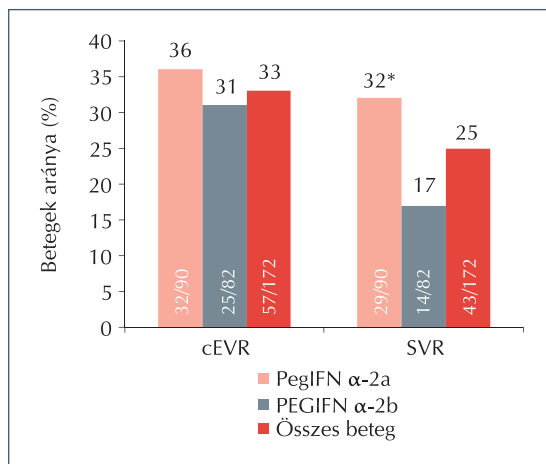
A 172 naiv cirrhotikus beteg közül 57 esetben (33%) értünk el cEVR-t, és 43 esetben (25%) észleltünk SVR-t, míg az NR-arány 31% (53/172) volt (1. ábra). Külön is elemeztük a két pegIFN-nel elért eredményeket. PegIFN- $\alpha$ -2a-val 32/90 beteg (36%) és pegIFN- $\alpha$ -2b-vel 25/82 beteg (31%) ért el cEVR-t. SVR-t 29/90 beteg (32%) ért el pegIFN- $\alpha$ -2a-val, míg csak 14/82 beteg ért el (17%) pegIFN- $\alpha$ -2b-vel. A különbség statisztikailag is szignifikáns ( $p=0,02$ ). Amennyiben a cirrhotikus csoporton belül elkü-

## 1. táblázat. A kettős kombinációs kezelésben részesült cirrhoticus betegek demográfiai adatai

	Peginterferon- $\alpha$ -2a	Peginterferon- $\alpha$ -2b	p*
Betegek száma	141	131	NS
Férfi/nő arány	75/66	68/63	NS
Életkor (mean $\pm$ SD)	49 $\pm$ 7	50 $\pm$ 8	NS
Genotípus** 1b	65	71	NS
1a	2	1	
Magas vírustiter (>400 000 NE/ml)	114	98	NS
Alacsony vírustiter (<400 000 NE/ml)	27	33	NS
Testsúly (kg; mean $\pm$ SD)	76 $\pm$ 14	78 $\pm$ 14	NS
Induló GPT (E/l; mean $\pm$ SD)	112 $\pm$ 74	115 $\pm$ 81	NS
Cryoglobulinaemia	4	3	NS
Diabetes mellitus	18	25	NS
Alkoholfogyasztás	18	16	NS
Vesebetegség	6	3	NS
Első kezelés (naiv)	90	82	NS
Újrakezelés	51	41	NS

\* Fisher-féle egzakt teszt

\*\* Genotípus-meghatározás csak korlátozott számban állt rendelkezésre



1. ábra. Komplet korai vírus válasz (cEVR-) és tartós virológiai válasz (SVR-) arányok a naiv cirrhoticus betegek összesített csoportjában és a pegilált interferon- $\alpha$ -2a-val és - $\alpha$ -2b-vel elért eredmények

\* $p=0,02$ , a két pegIFN-csoport vonatkozásában

lönítettük a HVL-es betegeket, a cEVR-, illetve NR-arány és az SVR vonatkozásában egyaránt szignifikáns különbség ( $p=0,02$ ) igazolódott a pegIFN- $\alpha$ -2a-kezelés javára. A 132 HVL-es betegből 73-an pegIFN- $\alpha$ -2a-t és 59-en pegIFN- $\alpha$ -2b-t kaptak. A két kezelt csoportban 22/73

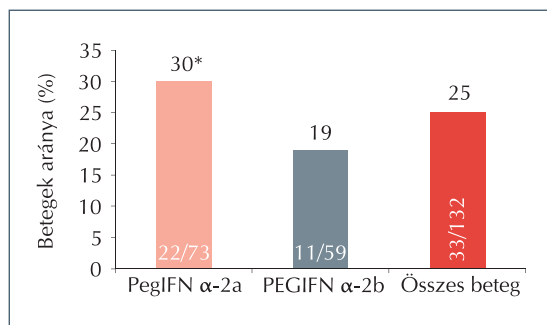
(30%), illetve 11/59 (19%) volt a cEVR aránya. Az SVR több mint kétszer nagyobb volt a pegIFN- $\alpha$ -2a-csoportban: 21/73 (29%) vs. 7/59 (12%). Az NR-ek aránya 23/73 (32%) vs. 27/59 (46%) volt (2. és 3. ábra).

Az LVL-csoportban a két pegIFN-nel elért eredmények nem különböztek lényegesen. Összesen 24/40 beteg (60%) ért el cEVR-t és 15/40 (38%) pedig SVR-t.

A teljes naiv cirrhoticus betegcsoportban 45% volt a relapszusaráta (35/78 beteg), amennyiben ezeket is elemeztük külön a két pegIFN-re, akkor 36% (16/45 beteg) volt az - $\alpha$ -2a-val és 58% (19/33 beteg) volt az - $\alpha$ -2b-vel.

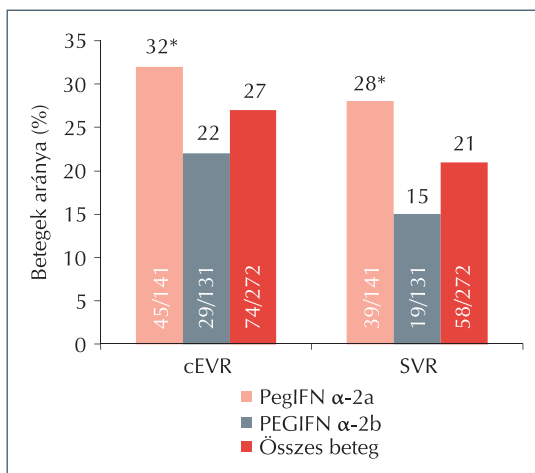
## Újrakezelt betegek virológiai eredményei

A 100 újrakezelt cirrhoticus betegből 17 ért el cEVR-t és 15/100 (15%) SVR-t. Ötvenegy beteg kapott pegIFN- $\alpha$ -2a-t és 49 beteget kezeltünk pegIFN- $\alpha$ -2b-vel. PegIFN- $\alpha$ -2a-val 13/51 (25%), míg - $\alpha$ -2b-vel 4/49 (8%) volt a cEVR, illetve 10/51 (19%) vs. 5/49 (10%) volt az SVR arány. Az NR-arány a pegIFN- $\alpha$ -2b-vel volt magasabb (49 vs. 37%). A különbségek markánsak, de az alacsony esetszám miatt nem érték el a statisztikai szignifikanciát.



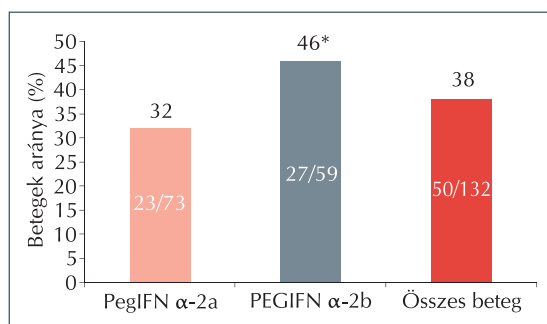
2. ábra. Kompletts korai vírusválaszok aránya a naív cirrhoticus és magas induló vírusszámú betegek összesített csoportjában és a pegilált interferon- $\alpha$ -2a-val és - $\alpha$ -2b-vel elért eredmények

\*  $p=0,02$  a két pegIFN-csoport vonatkozásában



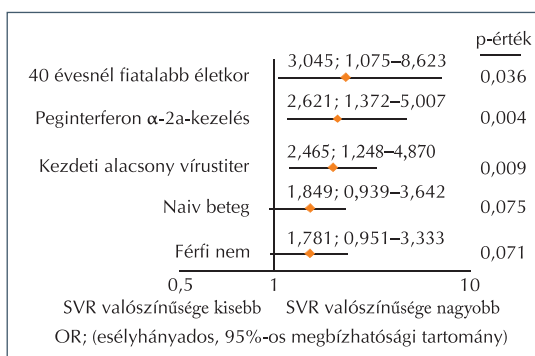
4. ábra. Kompletts korai vírus válasz (cEVR-) és tartós virológiai válasz (SVR-) arányok a naív és újrakezelt teljes cirrhoticus betegcsoportban és a pegilált interferon- $\alpha$ -2a-val és - $\alpha$ -2b-vel elért eredmények

\*  $p=0,01$ , a két pegIFN-csoport vonatkozásában



3. ábra. Nullresponderarányok a naív cirrhoticus és magas induló vírusszámú betegek összesített csoportjában és a pegilált interferon- $\alpha$ -2a-val és - $\alpha$ -2b-vel elért eredmények

\*  $p=0,02$  a két pegIFN-csoport vonatkozásában



5. ábra. Többváltozós logisztikus regressziós elemzés a tartós virológiai választ (SVR) kedvezően befolyásoló független tényezők vizsgálatára

## Összesített virológiai eredmények

A naív és az újrakezelt betegek összevont csoportjában (4. ábra) a kompletts korai vírusválasz (cEVR) 27% (74/272) az SVR 21% (58/272) volt. PegIFN- $\alpha$ -2a-val a cEVR 32% (45/141) és az SVR 28% (39/141), míg pegIFN- $\alpha$ -2b-vel a cEVR 22% (22/131) és az SVR 15% (19/131) volt. A két pegIFN-nel elért eredmények szignifikánsan különböznek ( $p=0,01$ ).

## Mellékhatások, megszakítási indikációk és dóziscsökkentések

A mellékhatások közül dominált az anaemia, összesen 56 esetben lehetett 100 g/l alatti értéket észlelni, ebből 22 beteg kapott pegIFN- $\alpha$ -2a-t és 35 pegIFN- $\alpha$ -2b-t. Thrombocytopenia (<75 G/l) 22 esetben, neutropenia (<0,75 G/l) pedig 29 esetben volt észlelhető. Ez a két eltérés

érdemben azonos arányban volt a két csoportban. Érdekes módon depressziót csak a pegIFN- $\alpha$ -2b-vel jeleztek a kezelőorvosok, összesen 10 alkalommal. A 272 beteg közül 128 esetben a kezelést le kellett állítani, többségükben az elégtelen virológiai válasz miatt. Mellékhatás miatt összesen 16 esetben állították le a kezelést, kilenc esetben a pegIFN- $\alpha$ -2a és hétben a pegIFN- $\alpha$ -2b csoportban. Nem volt megfelelő a compliance további 14 esetben (három  $\alpha$ -2a és 11  $\alpha$ -2b). A kezelést összesen 144 beteg kapta végig, de közülük 29 beteget annak ellenére tovább kezelték, hogy a virológiai stop szabály miatt korábban le kellett volna állítani, de abban az időszakban a virológiai eredmények jelentős késéssel érkeztek. Emiatt lelet hiányában a kezelés egy évig tartott.

A teljes időtartamú kezelést kapott betegek a

szükséges pegIFN-dózis legalább 80%-át azonos arányban kapták meg a két pegIFN-ből (88 vs. 87%). Az RBV esetén a pegIFN- $\alpha$ -2a mellett a betegek 87%-a (73/84) kapta meg a várható mennyiség legalább 80%-át, míg a pegIFN- $\alpha$ -2b esetén feltehetően a gyakoribb anaemia miatt csak 70% (42/60), ez a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p=0,02$ ).

### A kezelés eredményét befolyásoló független tényezők

A többváltozós logisztikai regresszióval azokat a tényezőket kerestük, amelyek önállóan befolyásolták a kezelés során észlelt virológiai választ. Külön vizsgáltuk a 12. heti cEVR-t és az SVR-t (4. ábra) befolyásoló tényezőket. Az elemzésben a nem, az életkor, a kezdeti vírustiter, az első és az ismételt kezelés és a pegIFN formája szerepelt. A női vagy férfi nem önmagában nem befolyásolta a kezelés kimenetelét. A cEVR vonatkozásában pozitív tényezőnek bizonyult a 40 évesnél fiatalabb életkor, az LVL, az első kezelés és a pegIFN- $\alpha$ -2a-kezelés választása. Az SVR-t szignifikáns módon a 40 évesnél fiatalabb életkor, az LVL és a pegIFN- $\alpha$ -2a-kezelés választása befolyásolta pozitív módon. Mivel a két különböző pegIFN-nel kezelt betegcsoportot megelőzően részletesen összehasonlítottuk és minden vonatkozásban homogénnek bizonyult, ezért a retrospektív adatgyűjtés ellenére az elemzés megfelelő statisztikai erővel rendelkezik.

#### MIT TUDTUNK EDDIG?

- A pegIFN-RBV kettős kombinációval az 1-es genotípusú HCV-ferőzött betegek közül csak 40-50% gyógyítható meg az első kezelés során, azaz ér el tartós virológiai választ.
- Az interferonra legérzékenyebbek a relabálók, utánuk következnek a parciális reszponderek és a legkevésbé érzékenyek a nullreszponderek.
- A cirrhotikus betegek kezelése a legnehezebb feladatok közé tartozik. A hármas kombinációs kezelések sikere szempontjából a két legmeghatározóbb tényező az előző kezelésre adott válasz és a májbetegség súlyossága.

#### MI ÚJAT HOZOTT A VIZSGÁLAT?

- A cirrhotikus betegek kisebb hatékonysággal gyógyíthatók a pegIFN-RBV kettős kombinációval.
- A magasabb cEVR- és alacsonyabb NR-arány miatt, a HVL-es cirrhotikus betegek a pegIFN- $\alpha$ -2a bázisrápíával kaphatnak nagyobb esélyt a gyógyulásra a hármas kombinációk időszakában is.

## Megbeszélés

A kelet-magyarországi centrumok bevonásával végeztük az eddigi legnagyobb hazai retrospektív adatgyűjtést a krónikus C-vírus-hepatitiszes betegek pegIFN-RBV kettős kombinációs kezeléséről. A jelenlegi feldolgozásban a legnehezebben kezelhető, cirrhotikus betegek adatait elemeztük. Ez mindenképpen újdonság a hazai adatok ismertetésének sorában, ugyanis legutóbb B- és C-hepatitiszes betegek együttes retrospektív feldolgozásáról jelent meg nagyobb anyagot feldolgozó közlemény, akkor viszont a cirrhotikus betegek elkülönített adatait nem vizsgáltuk (14). Egy másik kisebb prospektív, csak HCV-betegek pegIFN- $\alpha$ -2a – RBV kettős kombinációval végzett feldolgozásában ugyan voltak adatok cirrhotikus betegekről, de a betegszám a mostanihoz képest, elenyészően kicsi volt (15).

A jelenlegi feldolgozásban a naiv és újrakezelt csoportot összesítve az SVR-t elért betegek aránya 21%, ebből a naiv betegeké 25% és az ismételten kezeltéké 15% volt. Ezek az adatok is egyértelműen mutatják, hogy a cirrhotikus betegek kisebb hatékonysággal gyógyíthatók a pegIFN-RBV kettős kombinációval. A pegIFN- $\alpha$ -2a-val szignifikánsan nagyobb volt a gyógyulási arány, naivaknál 30% és az újrakezeltéknél 19%, összesítve 28%. Az  $\alpha$ -2b-vel 17%, illetve 10% SVR volt elérhető a naiv, illetve újrakezelt betegcsoportokban, a két csoport összevonása után 15% volt az SVR. A két különböző pegIFN-nel elért gyógyulási arány a naiv betegcsoportban és a naiv/újrakezelt betegcsoportok összevonását követően is szignifikánsan különbözött.

A kezelés végső kimenetele mellett szintén fontos elemzési szempont volt a kezelés közben észlelt virológiai válasz, a kedvező cEVR- és a nem kedvező NR-arány. Mindkettő vonatkozásában a pegIFN- $\alpha$ -2a-kezelés mellett voltak jobb eredmények, elsősorban a HVL-es betegek körében, akik a kezelt betegek közel 80%-át adták. Az LVL-es betegek esetében nem volt érdemi különbség a két készítménnyel elért eredmények között.

A többparaméteres logisztikai regressziós vizsgálattal a kezelés alatti kedvező virológiai válasz (cEVR) és a gyógyulási arány (SVR) vonatkozásában egyaránt a pegIFN- $\alpha$ -2a választása bizonyult előnyösnek a betegek számára. Az eredmények alapján körülbelül kétszer nagyobb esélye volt a cEVR és az SVR elérésére a cirrhotikus betegeknek a mi beteganyagunkban, amennyiben pegIFN- $\alpha$ -2a-val történt a kezelésük. Szintén pozitív prediktornak bizonyult a 40 évesnél fiatalabb életkor és az alacsony vírusszám is. Kétségtelen, hogy a retrospektív adatgyűjtés

hordoz magában számos bizonytalansági tényezőt, de a két pegIFN-nel kezelt betegcsoport az összes rendelkezésre álló kiindulási adat szempontjából hasonlóan bizonyult. Fokozhatta volna ennek megalapozottságát, ha a szérumalbumin és az IL28B polimorfizmus (16) eredményei is rendelkezésre állnak. A kezelőorvosoktól származó információ alapján biztosan kijelenthető továbbá, hogy csak korai fázisban levő cirrhotikus betegeket kezeltünk 2004-től a pegIFN-ek kezdeti időszakában, így vélhetően a két csoport a cirrhosis súlyosságát illetően szintén hasonló volt.

A mellékhatások és a megszakítási arányok hasonló arányban történtek a két gyógyszerkombinációval. A pegIFN dózist is érdemben azonos arányban kellett csökkenteni. Az RBV csökkentésére a gyakoribb anaemia miatt több esetben került sor a pegIFN- $\alpha$ -2b-csoportban, melynek szintén lehetett szerepe a rosszabb hatékonyságban.

Mindezeknek több szempontból kifejezett jelentősége van a jelenlegi hazai gyakorlat szempontjából. Első helyen kell említeni, hogy egyelőre minden terápiánív betegeket még mindig kettős kombinációval kezdünk kezelni. Közöttük a cirrhosis aránya eléri az 50%-ot, és számukra az első kezelés hatékonysága, a cEVR-, illetve az NR-arány, döntő jelentőségű. A kezelés alatti virológiai válasz függvényében szükség esetén át lehet térni hármas kombinációra. A már korábban sikertelenül kezelteteket pedig eleve hármas kombinációval kezdjük kezelni. Ebben a betegcsoportban jelenleg elsősorban a cirrhoticus betegeket kezeljük, akiknek döntő többségében HVL is észlelhető. A limitált költségkeret miatt a legrászorultabbak számára igyekszik a szakma biztosítani a proteázgátlók elérhetőségét, emiatt vezették be a Prioritási index számítását (17). Sajnos a cirrhosis stádiumában ezekkel a gyógyszerekkel is a legnehezebben, illetve legkisebb eséllyel gyógyítható meg a betegség (11, 12). Ezért különösen fontos, hogy a jelenleg használt proteázgátlókat (boceprevir, telaprevir, és a bevezetésre váró simeprevir), a lehető leghatékonyabban tudjuk felhasználni. A terápiás siker egyik alapvetően fontos pillére a bázisterápia választása, mert az interferonérzékenységet reprezentáló előző virológiai válaszok (relapszus, részleges és nullreszponder) előrevetítik a proteázgátlókkal elérhető SVR valószínűségét is.

Abban az esetben, amennyiben a beteg az alkalmazott pegIFN-re nem reagál kellő érzékenységgel, a proteázgátló sem tud megfelelően hatékony lenni, mert funkcionális proteázgátló monoterápiában részese a beteg. Ebben az esetben fokozott esély van arra, hogy a hármas kezelés során rezisztens mutánsok szaporodjanak el (18). Ez a hármas kezelés sikertelenségéhez vezet, és ilyenkor a stop szabály miatt a kezelést fel kell függeszteni.

A mostani hazai tapasztalataink egyértelműen egybeesnek a nemzetközi irodalomban is leírtakkal. Számos metaanalízis során azt találták, hogy az SVR vonatkozásában a pegIFN- $\alpha$ -2a alapú kettős kombináció szignifikánsan eredményesebb, mint az  $\alpha$ -2b (19, 20). Ezekbe a metaanalízisekbe természetesen bevonták az IDEAL vizsgálatot is, melyben nem volt szignifikáns különbség a két kombináció között (21). A világon végzett legnagyobb real-life vizsgálatban, a PROPHESES-ben is szignifikánsan magasabb SVR volt elérhető az  $\alpha$ -2a-val, mint az  $\alpha$ -2b-vel (22), és a pegIFN- $\alpha$ -2a-kezelés választása a kezelés kimenetelét kedvezően befolyásoló független tényezőnek is bizonyult. A PROPHESES vizsgálatban pegIFN- $\alpha$ -2a-val a cirrhoticus csoportban 32,4% volt az SVR, mely érdemben azonosnak tekinthető a saját naív beteganyagunkban is elért 30%-kal. Szintén csak cirrhotikus betegek körében egy olasz munkacsoport a pegIFN- $\alpha$ -2a jobb hatékonyságát bizonyította, szignifikánsan több beteg ért el SVR-t (23).

A kettős kezelés közben adott virológiai válaszok vonatkozásában is hasonlóan hatékonyabb volt minden vizsgálatban a pegIFN- $\alpha$ -2a. Az eddigi legnagyobb összefoglaló metaanalízist idézzük, melyben mind a 4. heti rapid virológiai válasz, mind a 12. heti cEVR vonatkozásában szignifikánsan jobbak voltak az eredmények a pegIFN- $\alpha$ -2a-val (24).

A magasabb cEVR- és alacsonyabb NR-arány miatt a HVL-es cirrhoticus betegek a pegIFN- $\alpha$ -2a bázisterápiával kaphatnak nagyobb esélyt a gyógyulásra a hármas kombinációk időszakában is, hiszen a hazai real-life eredmények szerint is hatékonyabban tudtuk ezzel kezelni a betegeinket. Természetesen az IFN-mentes kezelésekkel lehet az IFN-alapú kettős és hármas kombinációs kezelésekkal nem gyógyítható betegek számára még nagyobb esélyt biztosítani, és ez az időszak már nincsen nagyon távol.

## Irodalom

1. Feld JJ. Treatment indication and response to standard of care with peginterferon and ribavirin in acute and chronic HCV infection. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2012;26:429-44.
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. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79.
6. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomized, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-7.
7. Manns M, Pol S, Jacobson I, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597-605.
8. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT 450/r – Ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Eng J Med* 2014;370:1983-1992.
9. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2014;370:1889-98.
10. Foster G, Mathurin P. Hepatitis C virus therapy to date. *Antiviral Ther* 2008;13(Suppl 1):3-8.
11. 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.
12. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Eng J Med* 2011;364:2417-28.
13. Hunyady B, Gervain J, Horváth G, et al. C-vírus-hepatitis diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Szakmai konszenzusajánlás. *Magyar Belorv Arch* 2012;65:214-34.
14. 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. Tornai I, Dalmi L, Gervain J, et al. A pegilált interferon- $\alpha$ -2a – ribavirin kezelés hatékonysága krónikus C-vírus-hepatitises betegekben. *LAM* 2005;15:807-13.
16. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
17. Makara M, Horváth G, Szalay F, et al. A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index. *Orv Hetil* 2013;154:1151-5.
18. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-62.
19. Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010;51:1176-84.
20. Singal AK, Jampana SC, Anand BS. Peginterferon  $\alpha$ -2a is superior to peginterferon  $\alpha$ -2b in the treatment of naïve patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011;56:2221-6.
21. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2b or  $\alpha$ -2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2009;361:580-93.
22. Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* 2012;56:2039-50.
23. Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, et al. Hyporesponsiveness to PegIFN $\alpha$ 2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J Hepatol* 2012;56:341-7.
24. Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, et al. Meta-analysis: pegylated interferon  $\alpha$ -2a achieves higher early virological responses than  $\alpha$ -2b in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1065-73.