

A krónikus B-vírus-hepatitis kezelési lehetőségei Magyarországon

Tornai István, Nemesánszky Elemér

Napjainkban kevesebb a kezelést igénylő, aktív krónikus B-vírus-hepatitises beteg, mint ahány krónikus C-vírus-hepatitises beteget ismerünk. A B-vírus-hepatitis kórlefolyása és következményei azonban általában súlyosabbak, ezért a betegség nem veszített jelentőségéből. A fő veszély a májcirrhosis és a hepatocellularis carcinoma kialakulása.

A betegség számos formában jelenhet meg. A tünetmentes hordozók csak ellenőrzést, illetve hepatológiai gondozást igényelnek. A kóros májfunkciókkal és emelkedett vírusnukleinsav-(HBV-DNS-PCR) szinttel jellemzett aktív hepatitiszes időszakokban (HBeAg-negatív vagy -pozitív) azonban mindenképpen antivirális kezelésre van szükség. A kezelésnek ma két fő formája létezik. Az egyik a meghatározott ideig tartó, interferonalapú kezelés, amely direkt antivirális és immunmoduláns hatásokkal rendelkezik és számos mellékhatást is okozhat. A másik lehetőség a tartós nukleozidanalóg-kezelés. Ezek a készítmények orálisan adhatók, kevés mellékhatással járnak, de hosszabb-rövidebb idő után rezisztens mutánsok megjelenése várható. A hagyományos interferont felváltotta a peginterferon-alfa-2a, amelynek farmakokinetikája sokkal hatékonyabb. A nukleozidanalógok közül a lamivudint használjuk a legrégebben; hatékonysága jó, de három-négy év kezelés után közel 70%-os rezisztencia kialakulása várható. Az újabb szerek közül az adefovir-dipivoxil hazánkban most került forgalomba, és alkalmazása elsősorban a lamivudinrezisztens mutánsok észlelése esetén ajánlott. Ígéretesek a klinikai kipróbálás stádiumában lévő újabb gyógyszerek, amelyek közül az entecavir az Egyesült Államokban már törzskönyvezésre került.

krónikus B hepatitis, peginterferon-alfa-2a, lamivudin, adefovir

TREATMENT APPROACHES OF CHRONIC HEPATITIS B IN HUNGARY

Today, there are less patients with active chronic hepatitis B requiring treatment than patients with chronic hepatitis C. However, the course and outcome of chronic hepatitis B is usually more severe, therefore, the disease has not lost importance. The most dangerous risks are the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The disease may present in various forms. Symptom-free carriers only need follow-up and hepatologic care. In the active stages with elevated liver enzymes and high level of viral nucleic acid (either HBeAg negative or positive), however, antiviral treatment is strongly indicated. There are two main forms of treatment. Alfa-interferon-based therapy, which is applied for a defined period of time, has a direct antiviral and immunomodulatory effect, but has several adverse effects. Long-term nucleoside analogue treatment represent the other treatment modality. These drugs are administered orally, have minimal side effects, but after some time resistant mutants may develop. Traditional interferon has recently been replaced by pegylated interferon alfa-2a with much better pharmacokinetic properties. Lamivudine has been in use for the longest time of the nucleoside analogues. Its efficacy is high, but after 3 to 4 years of treatment, resistant mutants appear in about 70% of cases. Of the most recent compounds, adefovir dipivoxil has recently become available in Hungary; it is primarily recommended in cases with lamivudine resistant mutants. There are promising new drugs in the stages of clinical trial; of these, entecavir has already been approved in the United States.

chronic hepatitis B, peginterferon alfa-2a, lamivudine, adefovir

dr. Tornai István (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belklinika, Gasztroenterológiai Tanszék/
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, 2nd Department of Medicine,
Division of Gastroenterology;
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt 98. E-mail: itornai@jaguar.dote.hu
dr. Nemesánszky Elemér: Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály/Szent János Hospital,
1st Department of Medicine, Budapest

Érkezett: 2006. július 10. Elfogadva: 2006. október 3.

Világszerte 300-400 millióra becsülik a hepatitis B-vírus- (HBV-) fertőzésben szenvedők számát, többségük a Távol-Keleten és Afrikában található. Amerikában és Európa legtöbb országában 0,5–2% közötti a betegség gyakorisága. A mediterrán régióban, Romániában és Törökországban ennél lényegesen magasabb, az 5–8%-ot is eléri. Ugyanitt jellemző a hepatitis-D-vírus-fertőzés társulása is, amely kizárólag HBV-fertőzött betegeken okozhat igen súlyos akut vagy krónikus hepatitist. A fejlett országokban leggyakrabban szexuális úton, a Távol-Keleten főképp anyáról újszülöttre terjed a betegség. A védőoltásoknak és a vérkészítmények szűrésének köszönhetően a HBV-fertőzés az elmúlt évtizedekben lényegesen ritkábbá vált sok országban, hazánkban is. A krónikus B-vírus-hepatitis jóval gyorsabban és nagyobb arányban vezet májsugorodáshoz, mint a krónikus C-vírus-hepatitis.

A krónikus B-vírus-hepatitis kezelésére két, egymástól lényegesen különböző gyógyszercsoport használható (1. táblázat). Az egyik az interferon (IFN), amelynek immunmoduláns és direkt antivirális hatása egyaránt van, a másik a nukleozid-, illetve nukleotidanalógok csoportja, amelyek csak antivirális hatással rendelkeznek (1–3). A nukleozid-, illetve a foszfátcsoportot is tartalmazó nukleotidanalógok a reverz transzkriptázba épülnek be és a HBV-DNS-polimerázát gátolják. Ezeknek a gyógyszereknek a többségét eredetileg a humán immunodeficiencia-vírus (HIV) ellen fejlesztették ki, de kiderült, hogy legalább olyan jól vagy jobban hatnak a HBV-fertőzésben is.

Dolgozatunkban összefoglaljuk a betegség lefolyását, kezelési indikációit, ismertetjük a régebbi és újabb gyógyszerekkel elérhető kezelési eredményeket.

Kórlefolys

A HBV nem okoz közvetlenül májsejtpusztulást, a fertőzés lefolyását az immunrendszer aktivitása befolyásolja. Az 1. ábrán a fertőzés lehetséges természetes lefolyását mutatjuk be. Az akut B-vírus-hepatitis felnőttkorban 90-95%-ban meggyógyul, míg újszülöttekben hasonló arányban megy át krónikus hepatitisbe. Innen több további lehetőség van, a betegség megnyu-

godhat, vagy cirrhosisba megy át, és következményes májelégtelenség vagy hepatocellularis carcinoma alakul ki. Az akut és krónikus B-vírus-hepatitis több fázisra osztható (1–4), a jellemző eltéréseket a 2. ábrán foglaltuk össze. A fertőzés után első az úgynevezett immun-tolerancia fázisa, amelyet gyors vírusreplikáció jellemez, emiatt a HBV-DNS szintje magas és a hepatitis B korai (early) antigén (HBeAg) is pozitív. Az aminoszferáz-szintek alig vagy egyáltalán nem emelkedtek. Szövettanilag csak enyhe gyulladás és fibrosis jellemzi. Ez a fázis jól megfigyelhető az újszülöttkorban vagy a kisgyermekkorban bekövetkező fertőzések-nél. Felnőttkorban ez a fázis lényegesen rövidebb. A második fázis az immunreakció fázisa. Ekkor indul meg a vírus eliminációja. Ha az immunválasz részleges, mint az újszülöttkori esetek többségében és a felnőttek 5-10%-ában is, a folyamat krónikusá válik. A HBeAg még pozitív, a vírusreplikáció már mérséklődik, a HBV-DNS-szint általában csökken. Az aminoszferáz-aktivitások most emelkednek meg, mivel a májban a gyulladáshoz és fibroticus aktivitás is jelentősen fokozódik. Ez a HBeAg-pozitív krónikus B hepatitis stádiuma. A fázis hossza az immunválasz erősségétől függ. Néha gyorsan és spontán lezajlik, máskor akár évekig tart. A fázis végén bekövetkezik a HBeAg-szerokonverzió, azaz a HBeAg eltűnik és megjelenik az anti-HBe ellenanyag. A betegség harmadik fázisa az inaktív hordozó stádium, ahol a HBeAg már negatív, kialakult az anti-HBe ellenanyag, a HBV-DNS szintje alacsony vagy nem mutatható ki, és az aminoszferázok aktivitásai a normális értéktartományban helyezkednek el. A májban szövettanilag nincs progresszió. Ritkán, évi 1-2%-os valószínűséggel, spontán előfordulhat a hepatitis B felszíni (surface) antigénjének (HBsAg) szerokonverziója is, azaz a HBsAg eltűnik és megjelenik az anti-HBs ellenanyag. Ebben a nyugalmi hordozó fázisban található ma Magyarországon a legtöbb beteg. Többségük élete végéig ebben a fázisban marad. Az esetek 20-30%-ában azonban a betegség reaktiválódhat. Újra magassá válik a HBV-DNS-szint, a betegek már nem képesek HBeAg-t szekretálni, mivel a DNS-ben mutáció (precore vagy core promoter régióban) következik be. Az aminoszferázok aktivitása újra magas, a betegség progrediál, és nem hajlamos spontán remisszióra. Ez a periódus a reaktiváció vagy az úgynevezett HBeAg-negatív krónikus B-vírus-hepatitis fázisa, előfordulásának gyakorisága az utóbbi időben egyre nő (5).

A kezelés célja

A kezelés elsődleges célja a vírusreplikáció megállítása vagy jelentős csökkentése, mivel ez vezet a gyulladáshoz és aktivitás csökkenéséhez. Ez után várható a betegség progressziójának lassulása. A végső cél, hogy megelőzzük a cirrhosist és az annak következményeként kifejlődő hepatocellularis carcinomát, és ezzel javítsuk a túlélést. A kezelés során követendő három fontos paraméter: a HBV-DNS-szint és az aminoszferázok ak-

1. TÁBLÁZAT

A krónikus B-vírus-hepatitis kezelésére használható gyógyszerek

Interferonok:

Rekombináns humán interferon-alfa-2a (Roferon-A).

Rekombináns humán interferon-alfa-2b (Intron-A).

Peginterferon-alfa-2a (Pegasys).

Nukleozid- és nukleotidanalógok:

Lamivudin (Zeffix).

Adefovir-dipivoxil (Hepsera).

Entecavir (Baraclude).

tívitásának csökkenése, illetve a HBeAg-szerokonverzió.

Klinikailag szignifikáns a kezelésre adott válasz, ha a DNS-szint 10^5 kópia/ml alá csökken, és ezt a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT-) aktivitás normalizálódása kíséri. Ekkor a HBeAg-pozitív kórképekben a HBeAg-szerokonverzió is bekövetkezhet. Ha ez a válasz fenntartható, akkor a gyulladásos aktivitás is megáll a májban. A HBeAg-negatív kórképekben csak a HBV-DNS és az aminotranszferázok aktivitásainak változása követhető.

Kezelési lehetőségek

Interferon-alfa

Az interferont (IFN) az 1980-as évek óta használjuk a krónikus B-vírus-hepatitis kezelésére. Az IFN-nek két fő hatása van (6). Az első a közvetlen antivirális hatás: gátolja a vírus-DNS szintézisét és aktiválja az antivirális enzimeket. A másik az immunmoduláns hatás, azaz az IFN stimulálja a celluláris immunválaszt, fokozza a helper T-lymphocyták és a természetes ölősejtek aktivitását. Ezek alapján az IFN direkt hatására csökken a HBV-DNS-szintje, majd a kezelés megkezdése után körülbelül két hónappal az immunaktivitás is beindul, és megkezdődik a májsejtek immuneliminációja. Igen sok vizsgálat zajlott IFN-nel, Wong és munkatársai egy metaanalízisben 15 tanulmány eredményeit foglalták össze (7). Átlagosan a betegek 37%-ában csökkent szignifikánsan a HBV-DNS, 33%-ában tűnt el a HBeAg és 8%-ában történt HBsAg-szerokonverzió. Ezekben a tanulmányokban általában négy-hat hónapig hetente háromszor 5–10 MU dózisban adtak hagyományos IFN-t.

Az alacsony szérumszintű HBV-DNS és a magas GPT-aktivitás a kedvező válasz előrejelzői. A fiatal életkorban szerzett infekció és a hosszú ideje fennálló fertőzés kedvezőtlen kimenetelre utal (8).

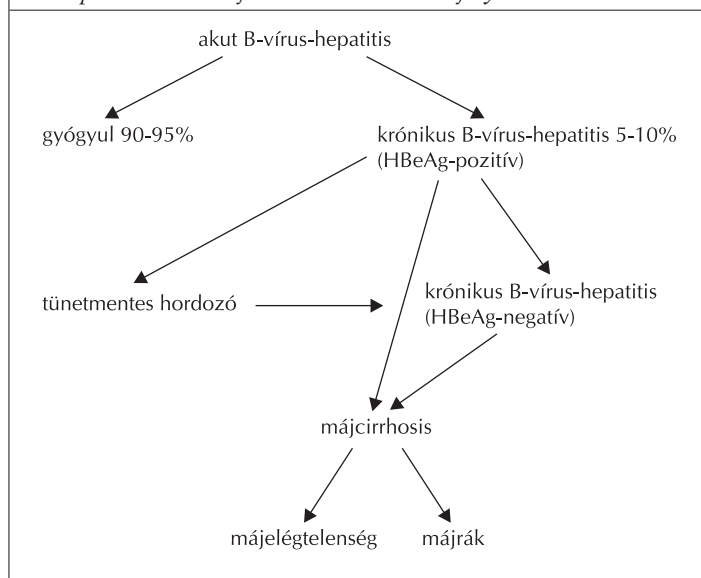
Peginterferon

A hagyományos IFN farmakokinetikai tulajdonságait jelentősen megváltoztatta a polietilén-glikol (peg) oldallánc kapcsolása a molekulához (9). A peginterferon (pegIFN) plazmakoncentrációja stabilabb, féléletideje hosszabb, a vesén keresztül történő kiválasztása kisebb. A betegek számára kedvező tulajdonság, hogy heti egyszeri adagolás elegendő. A krónikus B hepatitis kezelésére egyelőre csak a pegIFN-alfa-2a-t törzskönyvezték mindenütt a világon, mivel ezzel jelentek meg a bizonyítékokon alapuló legnagyobb tanulmányok.

A pegIFN-alfa-2a hatékonyságát a hagyományos IFN-alfa-2a-val, HBeAg-pozitív krónikus B hepatitisben egyetlen tanulmányban hasonlították össze (10). A betegek 90-180-270 $\mu\text{g}/\text{hét}$ pegIFN-alfa-2a-t vagy $3 \times 4,5$ MU/hét IFN-t kaptak 24 hétig. A követés végén

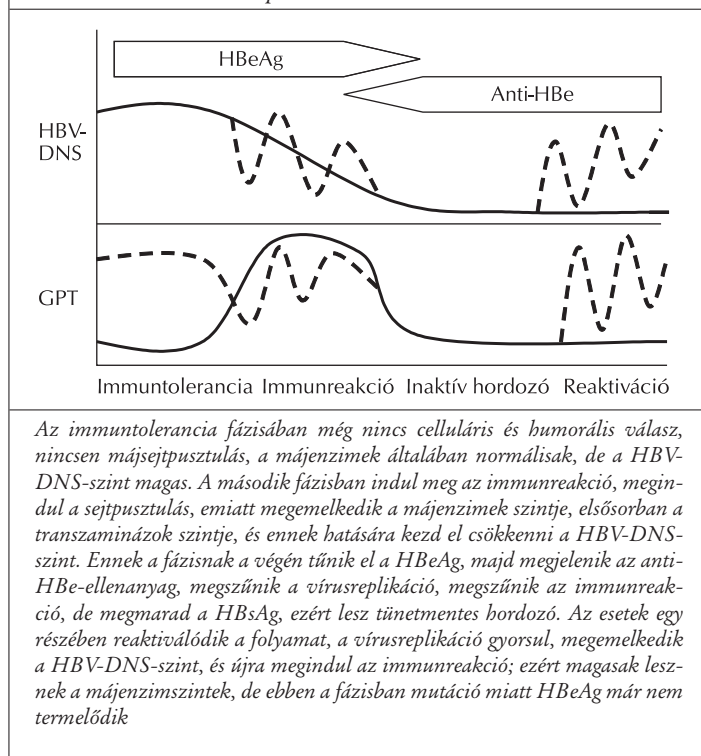
1. ÁBRA

A hepatitis B-vírus-fertőzés természetes lefolyása



2. ÁBRA

A krónikus B-vírus-hepatitis stádiumai



a HBeAg eltűnését, a HBV-DNS szintjének csökkenését és a GPT-szint normalizálódását együtt értékelték. A standard IFN-csoportban a hatékonyság 12%, míg a pegIFN-alfa-2a-csoportban 24% volt. A különbség statisztikailag is szignifikáns ($p=0,036$).

Azóta két nagy, randomizált, kontrollált tanulmány jelent meg, amely tovább bizonyította a pegIFN-alfa-2a hatékonyságát HBsAg-pozitív, illetve -negatív krónikus B hepatitisben (11, 12). Ezekben a tanulmányokban a pegIFN-alfa-2a-kezelést lamivudin-monoterá-

piával és pegIFN-alfa-2a lamivudin kombinációval hasonlították össze. A HBeAg-pozitív tanulmányban 814 beteg, a HBeAg-negatív tanulmányban 552 beteg került beválasztásra. A kezelés 48 hétig tartott, majd 24 hetes követési időszak után állapították meg a tartós válaszok arányát. A kezelés eredményességét jel-

A krónikus B-vírus-hepatitis jóval gyorsabban és nagyobb arányban vezet májzsugorodáshoz, mint a krónikus C-vírus-hepatitis.

ző HBeAg-szerokonverzió a pegIFN-alfa-2a-karban 32%, a kombinált karban 27%, a lamivudin-monoterápiára 19% volt. A virológiai válasz (HBV-DNS $<10^5$ kópia/ml) mindkét tanulmányban hasonló tendenciát mutatott. A pegIFN-alfa-2a és a kombinált csoportban hasonló eredményt lehetett elérni, a betegek közel 40%-ában csökkent szignifikánsan a HBV-DNS-szint. Ez a lamivudin-monoterápiával csak körülbelül 20% volt. Nagyon fontos megfigyelés mindkét közleményben, hogy a kombinált csoportban lényegesen alacsonyabb arányban alakult ki a lamivudinrezisztens mutáns (1-4%), mint a lamivudin-monoterápia során.

Ez lehet a nagyon hatékony víruszsuppresszió direkt következménye vagy a pegIFN immunmoduláns hatásának az eredménye.

A pegIFN-alfa-2b-vel is megjelent két kisebb tanulmány (307, illetve 100 beteg) HBeAg-pozitív betegek bevonásával (13, 14). Mindkettőben szerepelt pegIFN-alfa-2b és lamivudin kombináció, amelyet az egyikben pegIFN-alfa-2b-hez, a másikban lamivudinhoz hasonlítottak. Ebben a két tanulmányban is az igazolódott, hogy a pegIFN-alfa-2b-kezelés eredményein a hozzáadott lamivudin nem javított, a pegIFN-nel pedig egyértelműen jobb az eredmény, mint a lamivudin-monoterápiával.

A pegIFN-készítmények esetében kitűnő biztonsági profilt állapítottak meg. Ritkán volt szükség a kezelés megszakítására (6-8%). A mellékhatások általában azonosak voltak a krónikus C-vírus-hepatitis kezelése során észleltekkkel. A depresszió érdekes módon alacsonyabb arányban fordult elő (11).

A pegIFN-ek használatával azonban még számos kérdés vár megválaszolásra. Ellentétben a krónikus C-vírus-hepatitis kezelésében nyert tapasztalatokkal, nem tekinthető bizonyítottnak, hogy lényegesen hatékonyabbak, mint a hagyományos IFN. Egy 1993-ban végzett metaanalízis során 33%-os virológiai választ lehetett igazolni hagyományos IFN-nel (7), ennél a legújabb tanulmányok sem közölnek lényegesen jobb eredményeket.

Nukleozid- és nukleotidanalógok

Lamivudin

A lamivudin nukleozidanalóg (2', 3', dideoxi-thiacytidin), amely direkt gátolja a HBV-DNS-polimeráz enzimét. Randomizált, kontrollált tanulmányok bizonyít-

tották hatékonyságát a HBeAg-pozitív és a HBeAg-negatív, krónikus B-vírus-hepatitisben (15-19). Egy évig tartó kezelés hatására közel az összes (98%) betegnél kimutatható volt a HBV-DNS-szint csökkenése. A betegek közel 50%-ában a HBV-DNS eltűnt a szérumból a kezelés alatt, és hasonló arányban normalizálódott a GPT is. Egyéves kezelés hatására a HBeAg-szerokonverzió 17-21%-ban következett be a HBeAg-pozitív hepatitisekben. Az egyik tanulmányban a kezelés végén kontroll-májbiopsziát is végeztek. A szöveti aktivitást, illetve a fibroticus átépülés mértékét jelző Knodell-index legalább kétpontos csökkenése a kezelt betegek 52%-ában következett be (15).

A lamivudin biztonságos és nagyon jól tolerálható, alig fordul elő mellékhatás. Többéves kezelést is jól viselnek a betegek (20). A kezelés felfüggesztését követően azonban a betegség gyakran reaktiválódik. Esetenként jelentős fellángolás is előfordul, amely máj-elégtelenséghez vezethet (21).

A lamivudinkezelés legfontosabb hosszú távú következménye a rezisztens mutánsok megjelenése. A kezelés meghosszabbításával növelhető a HBeAg-szerokonverzió aránya, de ezzel együtt az úgynevezett YMDD-mutáns gyakorisága is növekszik. A rezisztencia egyéves kezelés után 15-20%, két év után körülbelül 38%, hároméves kezelésnél a betegek 50%-ában várható, míg négy év után már 67% a rezisztens esetek aránya (20-24). A legfontosabb mutáció a HBV-DNS-polimeráz YMDD szekvenciájában a metionin cserélődése valinra vagy izoleucinra (rtM204V/I). A lamivudinrezisztens mutáns megjelenésekor a betegség újra aktiválódik, megemelkedik a hepatitis B-vírus virulenciáját jelző HBV-DNS-szint és a GPT-aktivitás is. A mutáns lassabban szaporodik, mint a vad típus és ezért a betegség progressziója is lassúbb. Emiatt, amíg más alternatíva nem volt, a betegek további lamivudinkezelését lehetett ajánlani (4). Ma már a kezelés módosítása javasolható, mivel az adefovir-dipivoxil, egy új nukleotidanalóg, hazánkban is elérhető (1-3). A reaktiválódás a lamivudinrezisztens mutánsok esetén nagyon jelentős is lehet, emiatt korai felismerésére kell törekedni. A kezelés során észlelt HBV-DNS-szint egy nagyságrendnyi emelkedése már a mutáns megjelenését vetíti előre (22).

Amennyiben a HBeAg-szerokonverzió bekövetkezett a lamivudinkezelés alatt, úgy még legalább három-hat hónapos további kezelés ajánlható az állapot stabilizálása és a relapsus megelőzése céljából. Ha szerokonverzió nem jött létre, úgy folyamatos kezelés javasolt, mivel megszakítása esetén biztos, hogy a vírus reaktivációja következik be. Szerokonverzió nélkül addig kell folytatni a kezelést, amíg a vírusreplikáció szupprimált és a GPT-aktivitás normális, tehát YMDD-mutánsra utaló jel nincsen (1-3). A HBeAg-negatív esetekben is folyamatos és hosszan tartó kezelés indokolt.

Dekompenzált májzsugorodás esetén az IFN egyértelműen ellenjavallt, mivel a betegség további romlását okozhatja. A lamivudin alkalmazása azonban ebben a stádiumban is megengedett. A legtöbb esetben a keze-

lés jelentős javulást eredményez. Különösen a máj-transzplantáció előtti periódusban fontos a lamivudin alkalmazása, ha a beteg HBV-DNS-pozitivitása virulenciát igazol. A kezeléssel a transzplantáció utáni reaktivációt is csökkenteni lehet (20, 25). Az antivirális terápiát a transzplantáció után is folytatni kell, de ekkor már HBV-immunglobulinnal (HBIG) kell kombinálni.

Adefovir-dipivoxil

Az adefovir-dipivoxil az adenozin-monofoszfát nukleotidanalógja, kompetitív módon gátolja a HBV-DNS-polimeráz enzimet és ezen keresztül a vírusreplikációt. Az elmúlt években HBeAg-pozitív és -negatív krónikus hepatitisben egyaránt jelentek meg nagy randomizált tanulmányok, amelyek bizonyították, hogy az adefovir mindkét csoportban hatékony.

A HBeAg-pozitív tanulmányba 515 beteget vontak be (26). Napi 10 vagy 30 mg adefovir-dipivoxilt, illetve placebót kaptak a betegek 48 hétig. A kezelés végén az átlagos HBV-DNS-csökkenés $3,5 \log_{10}$ kópia/ml volt az adefovircsoportban. A napi 10, illetve 30 mg adefovirt szedő betegek csoportjában 21, illetve 39%-ban a HBV-DNS eltűnt a sérumból, míg a placebo-csoportban ez egyetlen beteg esetében sem volt elérhető. Az egyéves kezelés végén az adefovircsoportokban szövettani vizsgálattal 53 és 59%-ban volt megfigyelhető javulás. A HBeAg-szerokonverzió viszont alacsony volt, csak 12, 14, illetve 6% volt a három csoportban. Adefovirrezisztencia az egyéves kezelés során nem alakult ki.

A tolerabilitás és a biztonságosság a 10 mg adefovir-dipivoxil esetén hasonló volt a placebohoz, míg a 30 mg mellett néhány esetben reverzibilis vesefunkció-romlást figyeltek meg. Ezek alapján a napi 10 mg dózis bizonyult megfelelőnek a tartós kezelésre.

A HBeAg-negatív betegek esetében már a négy-öt évig tartó kezelés eredményei is ismertek (27–29).

A hároméves eredmények között kiemelték, hogy szinte azonnal relapsus következett be a betegek 92%-ában, ha a kezelést abbahagyták (28). A HBV-DNS-szint átlagos, körülbelül $4 \log_{10}$ csökkenése hároméves folyamatos kezelés során fenntartható, de a betegek 5,9%-ában jelent meg adefovirrezisztens mutáns (rtN236T és rtA181V).

A négy-, illetve öt éves kezelés után a HBV-DNS 65, illetve 67%-ban nem mutatható ki, a GPT-szint 70, illetve 69%-ban normális (29). Kontroll-májbiopszia a fibrosis szignifikáns csökkenését igazolta a betegek körülbelül kétharmadában. Azonban négy év után 18%, öt év után 28% volt a rezisztens mutánsok aránya.

Számos vizsgálat bizonyította, hogy az adefovir-dipivoxil egyértelműen alkalmas a lamivudinrezisztens mutánsok kezelésére is (30, 31). Egy olasz vizsgálatban a lamivudinrezisztens mutánsok megjelenését követően az adefovirt is elkezdték, majd két évig adták folyamatosan együtt a két szert (32). Azoknak a betegeknek az esetében, akiknél az adefovirkezelést a mutánsok megjelenését követően rövidesen el tudták kezdeni,

már három hónapos kezelés után eltűnt a HBV-DNS-e. Ez végig fenntartható volt a teljes kezelési idő alatt és adefovirrezisztencia sem jelent meg, tehát ezek a betegek vírusmentessé váltak.

Entecavir

Az entecavir szintén nukleozidanalóg (cyclopentyl guanozin), nagyon hatékonyan gátolja a HBV-DNS-polimeráz enzimet. A közelmúltban jelent meg két III. fázisú vizsgálat, amelyet HBeAg-pozitív, illetve -negatív krónikus B hepatitises betegekben végeztek (33, 34). Mindkét esetben kettős vak, randomizált módon lamivudinnal hasonlították össze az entecavirt. A HBeAg-pozitív tanulmányban 715 beteg szerepelt, a HBeAg-negatívban 648 beteget kezeltek. Egyelőre az egyéves adatokat publikálták. A HBeAg-pozitív betegek csoportjában 67%-ban, a HBeAg-negatív betegek csoportjában 90%-ban a HBV-DNS nem volt kimutatható. Az eredmények mindkét tanulmányban szignifikánsan jobbak voltak a lamivudincsoport eredményeinél. A vizsgált időszakban az entecavirkezelés ideje alatt rezisztencia nem alakult ki. Az entecavirt Magyarországon még nem regisztrálták.

Egyéb készítmények

Sok egyéb nukleozid-, illetve nukleotidanalóggal folynak ígéretes vizsgálatok, ezek általában II-III. fázisú klinikai kipróbálás fázisában vannak. Közülük kiemelhető a tenofovir, telbivudin, clevudin és az emtricitabin.

A hazai helyzet

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelési lehetőségeit tekintve nem vagyunk lemaradva a nemzetközi színvonalról. Sajnos ugyanez nem mondható el a krónikus B-vírus-hepatitis esetében. Bár a hagyományos IFN mellett a pegIFN szinte azonnal elérhető volt, a nukleozid-, illetve nukleotidanalóg vonatkozásában azonban egyértelmű lemaradás figyelhető meg. A lamivudin hazánkban késséssel jelent meg 2000-ben. Az adefovir-dipivoxil vonatkozásában is többéves lemaradásunk van, hiszen a kijelölt hepatológiai centrumokban betegeink kezelése csak 2006-tól vált lehetővé, de egyelőre csak egyedi méltányosság alapján kaphatják a betegek.

Hazánkban a krónikus vírushepatitises betegek IFN-kezelésére egy szakmai bizottság adja meg az engedélyt. A jelenleg érvényes protokoll szerint a

Az akut
B-vírus-hepatitis
felnőttkorban
90-95%-ban
meggyógyul,
míg újszülöt-
tekben hasonló
arányban megy
át krónikus
hepatitisbe.

A lamivudin-
kezelés
legfontosabb
hosszú távú
következménye
a rezisztens
mutánsok
megjelenése.

HBeAg-pozitív betegeket hat hónapig, a HBeAg-negatív betegeket 12 hónapig lehet kezelni hagyományos vagy pegIFN-nel. A két pegIFN közül csak az alfa-2a törzskönyvezett a B hepatitis kezelésére. Évente átlagosan száz beteg kezelésére kérnek engedélyt. A HBeAg-negatív betegek aránya – mint más országokban – nálunk is növekszik. A lamivudin már nem tartozik az engedélyköteles gyógyszerek csoportjába, de ennek a rendelése is a kijelölt hepatológiai centrumok orvosainak hatáskörébe tartozik. Pontosán nem tudjuk, hogy jelenleg hány beteg részesül lamivudinkezelésben. Számuk nyilvánvalóan jelentősen növekedett az elmúlt években, hiszen az összes olyan beteg, aki az IFN-kezelésre (hagyományos vagy pegilált) nem került remisszióba, indokolt, hogy kapja. Ezenkívül, számos beteget kezelnek a hepatológiai centrumokban, akiknél az IFN kontraindikált (dekompensált májszűrgő, májtranszplantációra várók, már szervtranszplantáción átesett betegek), de betegségük aktív.

A hazai irodalomban *Ibrányi* és munkatársai, illetve *Pár* és munkatársai számoltak be krónikus B hepatitis IFN-kezeléséről (35, 36). A betegek 40, illetve 33%-a került tartós virológiai remisszióba, amely eredmény

azonos a nemzetközi megfigyelésekkel. A HBV-DNS kimutatása egyre korszerűbb módszerekkel történik. A székesfehérvári Szent György Kórház vírusserológiai laboratóriumában több éve a lamivudinrezisztens mutáns vizsgálata is lehetséges (37). Az adefovir-dipivoxil elérhetőségével az ilyen betegek kezelése is lehetővé vált a kijelölt hepatológiai centrumokban.

Összegzés

A biokémiai és virológiai aktivitást mutató krónikus B-vírus-hepatitis betegek kezelésére az első választandó szer az IFN, amely ma elsősorban a pegIFN-alfa-2a. Főképp az IFN immunmoduláns hatásától várható, hogy 6–12 hónapos kezelés után a betegek körülbelül egyharmadában tartós remisszió alakul ki. Azoknak a betegeknek, akiknél az IFN nem bizonyult hatékonynak vagy kontraindikált, lamivudin adása szükséges. A kezelés a legtöbb esetben folyamatos. A HBeAg-pozitív esetekben, ha a HBeAg-szerokonverzió bekövetkezik, további, legalább hat hónapos kezelés szükséges, majd a kezelés elhagyható, ez általában az esetek 20%-ában várható. Ha a HBeAg-szerokonverzió nem következik be, vagy a beteg HBeAg-negatív hepatitisben szenved, a lamivudint folyamatosan kell adni a rezisztens mutáns megjelenéséig. Amennyiben a mutáns megjelenik, a kezelést ki kell egészíteni adefovir-dipivoxillal.

Számos vizsgálat bizonyította, hogy az adefovir-dipivoxil egyértelműen alkalmas a lamivudinrezisztens mutánsok kezelésére is.

IRODALOM

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003;39:S3-S25.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005;12:333-45.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Eng J Med* 1997;337:1733-45.
- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-24.
- Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003;39:S93-S98.
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
- Thomas HC, Karayiannis P, Brook G. Treatment of hepatitis B virus infection with interferon. Factors predicting response to interferon. *J Hepatol* 1991;13:S4-S7.
- Gervain J, Nemesánszky E, Csepregi A. A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok. *LAM* 2003;13:521-6.
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S, Mahachai V, Chao Y, Tanwandee T, et al. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New Eng J Med* 2005;352:2682-95.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New Eng J Med* 2004;351:1206-17.
- Janssen HLA, Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
- Chan HL, Leung NW, Hui AZ, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-50.
- Lai CL, Chien RW, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1998;339:61-8.
- Dienstag JL, Schiff E, Wright T, Perillo RP, Hann HWL, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Eng J Med* 1999;341:1256-63.
- Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000;46:562-8.
- Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perillo RP, Husa P, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;38:818-26.
- Tassopoulos N, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis Be antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-96.
- Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Eng J Med* 2004;351:1521-31.
- Honkoop P, de Man RA, Niesters HGM, Zondervan PE, Schalm SW. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-9.
- Keefe EB, Dieterich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic B virus

- infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:87-106.
23. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219-26.
 24. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828-34.
 25. Perrillo R, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-32.
 26. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman M, et al. for the Adefovir dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2003;348:808-16.
 27. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2003;348:800-7.
 28. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New Eng J Med* 2005;352:2673-81.
 29. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy. *Hepatology* 2005;42:754A (Abstract LB14).
 30. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote J, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
 31. Perillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.
 32. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42:1414-9.
 33. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New Eng J Med* 2006;354:1001-10.
 34. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New Eng J Med* 2006;354:1011-20.
 35. Ibrányi E, Nagy E, Szalay F, Horváth G, Dávid K. Krónikus aktív hepatitisz interferon (Egiferon) kezelése. *Orv Hetil* 1993;134:2645-7.
 36. Pár A, Telegdy L, Gógl Á, Müller É és a hepatológiai centrumok munkacsoportjai. Krónikus vírus hepatitisz interferon kezelése Magyarországon: 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. *Orv Hetil* 1999;140:1227-33.
 37. Gervain J, Papp I, Csöndes M, Nemesánszky E, Rácz I, Ribiczey P, et al. A hepatitis B-vírus lamivudinrezisztens mutánsainak meghatározása. *Orv Hetil* 2003;144:1251-6.



HÍR

VIII. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM Prevenció és terápia a diabetológiai gyakorlatban

Időpont: 2007. február 10.

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Nagyvárad téri Elméleti Tömb, díszterem, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Szervezők: dr. Halmos Tamás, dr. Jermendy György

Program:

9.00–9.30: Érkezés, helyszíni regisztráció

Üléselnök: dr. Jermendy György

9.30–9.55: dr. Halmos Tamás – A 2-es típusú diabetes megelőzési lehetőségének újabb bizonyítékai

9.55–10.20: dr. Winkler Gábor – Megóvható-e a béta-sejt-funkció tiazolidindionok alkalmazásával 2-es típusú diabetesben?

10.20–10.45: dr. Wittmann István – Primer, szekunder és terciér prevenciók lehetőségei a cukorbetegség nefrológiai gondozása során

10.45–11.15: Szünet

Üléselnök: dr. Halmos Tamás

11.15–11.40: dr. Jermendy György – Metabolikus szindróma – kardiometabolikus kockázat – cardiovascularis prevenció

11.40–12.05: dr. Paragh György – Az antilipaemiás kezelés új evidenciái diabetes mellitusban.

12.05–12.30: dr. Gerő László – Újabb megfigyelések inzulinanalógokkal.

12.30–12.55: dr. Kempler Péter – A neuropathia diabetica újabb terápiás lehetőségei

Zárszó

Tesztírás

13.30: Állófogadás

A részvétel az orvostovábbképzés keretén belül 10 kreditpont értékű.

A részvétel a Magyar Diabetes Társaság diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.