

Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegek pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelésének biztonságossága a hazai tapasztalatok alapján

Werling Klára, Dalmi Lajos, Gervain Judit, Horváth Gábor, Nagy István, Nemesánszky Elemér, Ribiczey Pál, Telegdy László, Varga Márta, Tornai István, Tulassay Zsolt

THE SAFETY OF TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON-ALPHA-2A AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION, BASED ON HUNGARIAN EXPERIENCE

BEVEZETÉS – A krónikus C-vírus hepatitis kezelése során fellépő mellékhatások fontos problémát jelentenek a betegek és az orvosok számára egyaránt. A gyógyszerek dózisének csökkentése, a terápia felfüggesztése rontja a gyógyulás esélyét.

BETEGEK, MÓDSZEREK – 2001 és 2004 között 66 krónikus C-vírus hepatitises beteg részesült heti 180 µg pegilált interferon-alfa-2a- és napi 800-1200 mg ribavirinkezelésben (hat beteg 24 hétig, 60 beteg 48 hétig). A terápia alatt a betegek rendszeresen jártak kontrollvizsgálatokra, a mellékhatások időben történő felismerése céljából.

EREDMÉNYEK – A 48 hétig kezelték 48,3%-ánál fejlődött ki mellékhatás, 41,7%-ban vérképtelenségek; az anaemia, thrombocytopenia, neutropenia aránya hasonló volt. A további mellékhatások cardialis szövödmények, bőrtünetek, tartósan magas láz, autoimmun thyreoiditis, illetve májelégtelenség volt, összesen kilenc esetben. A pegilált interferon-alfa-2a dózisének csökkentésére, illetve kihagyására 21 esetben (31,7%), teljes leállítására hét esetben került sor, leggyakrabban vérképtelenség miatt. A napi 1000-1200 mg ribavirin mellett a betegek 30,8%-ánál kellett a gyógyszer dózisének csökkenteni, leállítására három esetben került sor.

A 48 hetes kezelést kapott betegek 48%-ában tartós virológiai remisszió alakult ki, míg a 24 hetes kezelés senkinél sem hozott ilyen eredményt.

KÖVETKEZTETÉS – A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegek 48 hetes antivirális kezelése során a betegek közel felében különböző súlyosságú mellékhatások léptek fel, de a terápia leállítására csak kevés betegnél került sor. A mellékhatások időben való kezelésével a terápia leállítása megelőzhető, hatékonysága javítható.

INTRODUCTION – Adverse effects of treatment for chronic C virus hepatitis present an important problem both for the patient and the clinician. The reduction of drug doses or the suspension of therapy lessen the likelihood of recovery.

PATIENTS, METHODS – Between 2001 and 2004, 66 patients with chronic hepatitis C received 180 µg pegylated interferon-alpha-2a per week and 800-1200 mg ribavirin per day, 6 of whom for 24 weeks and 60 patients for 48 weeks. During treatment, patients were closely followed in order to recognize any adverse effects early.

RESULTS – Of the patients treated for 48 weeks, 48.3% developed adverse effects, with changes in the differential in 41.7%, and anaemia, low platelet count, neutropenia in similar rates. Further side effects included cardiac complications, skin symptoms, persisting high fever, autoimmune thyroiditis and liver failure, altogether in 9 cases. Dose reduction or temporary suspension of pegylated interferon-alpha-2a was necessary in 21 cases (31.7%), while complete cessation of this treatment was decided in 7 cases, most of them because of blood count changes. The 1000 to 1200 mg per day ribavirin had to be reduced in 30.8% of patients, while treatment was stopped in 3 cases.

Long-term virological remission occurred in 48% of patients who received treatment for 48 weeks, whereas no such result was observed among any of those treated for 24 weeks.

CONCLUSION – Adverse effects of variable severity developed in nearly half of the patients with chronic hepatitis C infection who received antiviral treatment for 48 weeks, but treatment had to be stopped in only a small proportion of this group. Early treatment of adverse effects can prevent the need to cease therapy and may improve its efficiency.

**krónikus C-vírus hepatitis,
pegilált interferon-alfa-2a,
ribavirin, mellékhatások**

**chronic hepatitis C infection,
pegylated interferon-alpha-2a,
ribavirin, adverse effects**

dr. Werling Klára (levelező szerző/correspondent), dr. Tulassay Zsolt: Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest/ Semmelweis University, 2nd Department of Internal Medicine; H-1088 Szentkirályi u. 46. E-mail: werling@freemail.hu

dr. Dalmi Lajos: Kenézy Gyula Kórház, Debrecen/Kenézy Gyula Hospital, Debrecen

dr. Gervain Judit: Szent György Kórház, Székesfehérvár/Szent György Hospital, Székesfehérvár

dr. Horváth Gábor: BM Kórház, Budapest/ Hospital of Ministry of Internal Affairs, Budapest

dr. Nagy István: Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged/ University of Szeged, 1st Department of Internal Medicine, Szeged

dr. Nemesánszky Elemér: Szent János Kórház, I. Sz. Belgyógyászat, Budapest/ Szent János Hospital 1st Department of Internal Medicine, Budapest

dr. Ribiczey Pál: Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg/Zala County Hospital, Zalaegerszeg

dr. Telegdy László: Szent László Kórház, Budapest/ Szent László Hospital, Budapest

dr. Varga Márta: Réthy Pál Kórház, Békéscsaba/Réthy Pál Hospital, Békéscsaba

dr. Tornai István: Debreceni Tudományegyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen/ University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, 2nd Department of Internal Medicine, Debrecen

Érkezett: 2007. március 20. Elfogadva: 2007. május 21.

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzöttek száma Magyarországon körülbelül 70 000, a világon 170 millióra tehető (1). A fertőzöttek magas aránya miatt a HCV komoly népegészségügyi problémát jelent világszerte. A betegek 50–80%-ánál alakul ki idült májgyulladás, amelynek talaján 20–30 év múlva májsugor és májrák fejlődhet ki. A vírus szaporodásának gátlása, a vírusmentesség elérése a betegség progresszióját gátolhatja. A tumor kialakulásának rizikója enyhe fokú kötőszövet-átépülésnél 0,5%, míg májcirrhosis fennállása esetén 8% (2).

A krónikus C-vírus hepatitis kezelésében nagy előrelépést jelentett a pegilált interferonok kifejlesztése. A polietilén-glikol-oldallánc interferonmolekulához való kapcsolásával egy nagyobb molekula jött létre, amelynek eltérő a farmakokinetikája, lassabban ürül a szervezetből, hosszabb a féléletideje, tartósan magas a vérszintje. 2001-ben jelentek meg az első cikkek, amelyek a peginterferonok és ribavirin hatásáról számoltak be krónikus C-vírus hepatitises betegeknél (3–5). Míg a hagyományos interferonkezelés a betegek 15–20%-ánál eredményezett vírusmentességet, addig a peginterferon és ribavirin kombinált terápia ezt az arányt 45–50%-ra emelte. Hazánkban 2001-ben vált elérhetővé ez az új kezelési lehetőség. Az interferon-alfa és ribavirin kombinált kezelés mellékhatásait a nemzetközi irodalmi beszámolókból (6–8) és a hazai tapasztalatokból jól ismertük (9–12). Mind a betegek, mind az orvosok számára fontos kérdés volt, hogy a hatékonyabb kezelés mellett milyen gyakoriak és súlyosak a mellékhatások. Az eredményes kezelés feltétele a mellékhatások időben történő felismerése és kezelése, amellyel lehetőség van a terápia módosításának elkerülésére. Magyarországon az antivirális kezelések kizárólag akkreditált hepatológiai centrumokban történnek egységes, időszakosan frissített szakmai protokoll szerint.

A mellékhatások időben való kezelésével a terápia leállítása megelőzhető, hatékonysága javítható.

A pegilált interferon-alfa-2a és a ribavirin kombinált kezelés eredményességének első hazai tapasztalatairól *Tornai* és munkatársai számoltak be egy korábbi cikkükben (13). Ez egy III. fázisú nemzetközi, prospektív, nyílt gyógyszer-tanulmány hazai része (Expanded Access Program) volt. Jelen közleményünkben a fenti kezelés biztonságosságát, a terápia módosítását igénylő mellékhatásokat foglaljuk össze.

Betegek és módszerek

A 2001–2004 között tíz hazai hepatológiai centrumban folyó vizsgálatok megkezdéséhez az etikai bizottságok hozzájárultak és engedélyezték. A betegek előzetes felvilágosítás után írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

Tornai és munkatársai korábbi cikkükben részletesen leírták a tanulmány kivitelezését, a beválasztási kritériumokat (13). A vizsgálatban összesen 66 beteg vett részt. A 24 hetes kezelésben hat beteg, öt férfi, egy nő, a 48 hetes terápiában 42 férfi és 18 nő részesült. Az átlagéletkor a 24 héten át kezelt betegeknél 39 ± 9 év, a 48 hétig kezeltéknél 46 ± 10 év.

A tanulmányban részt vevő betegek mindegyikénél 1. genotípusú HCV-fertőzés igazolódott. A 2002-ben bekövetkezett protokollmódosítás után a korábbi 24 hetes kezelési időt az 1. genotípusú betegeknél 48 hétre hosszabbították meg. Így hat beteg 24, hatvan beteg 48 hétig részesült kombinált kezelésben. A terápia befejezése után a betegek követése 24 hétig tartott.

A ribavirin dózisát a tanulmány kezdetekor 800 mg-ban határozták meg. A 2002-ben bekövetkezett protokollmódosítás után az 1. genotípusú betegeknél a dózis 75 kg testsúlyig 1000 mg, 75 kg felett 1200 mg volt. A pegilált interferon-alfa-2a (Pegasys, Roche) injekciót a betegek hetente egyszer 180 µg dózisban subcutan kapták. A peginterferon dózisének 90–135 µg-ra történő csökkentésére került sor, ha az abszolút neutrofilejtszám 750 G/l alá csökkent, vagy ha a trombocytaszám 50 000 G/l-nél alacsonyabb volt. A ribavirin adagját

akkor mérsékeltek 600 mg-ra, ha a hemoglobinszint 10 g/dl és 8,5 g/dl közé esett, illetve ha több mint 2 g/dl mértékben csökkent, cardiovascularis betegségek egyidejű fennállása mellett. A peginterferon-injekció kihagyására az abszolút neutrofilejt-szám 500 G/l, illetve a thrombocytaszám 25 000 G/l alá csökkenése esetén került sor. A ribavirinterápia kihagyására a hemoglobinszint 8,5 g/dl alá csökkenésénél vagy egyidejű cardiovascularis betegség fennállása esetén a négyhetes dózis-csökkentés után is megmaradó 12 g/dl alatti hemoglobinszintnél került sor.

A hepatitis C-vírus aktivitásának meghatározására a vizsgálat megkezdése előtt HCV-RNS mennyiségi és genotípus-meghatározás történt. Az egyéb májbetegségek kizárására a következő vizsgálatokat végeztük el: cöriuloplazmin, alfa-1-antitripszin, hepatitis A-vírus elleni IgM-antitest (anti-HAV IgM), hepatitis B-vírus core antigén elleni IgM-antitest (anti-HBc IgM), HBsAg, antimikroszomális antitest (AMA), antinukleáris antitest (ANA), simaizom-ellenes antitest (SMA), HIV-vírus-ellenes antitest.

A kezelés indulásakor, majd a második, negyedik, nyolcadik, 16., 24., 32., 40., 48. és a terápia befejezése után a nyolcadik és 24. héten a következő laborparaméterek meghatározása történt: aszpartát-aminotranszferáz (AST), alanin-aminotranszferáz (ALT), alkalikus foszfatáz, bilirubin, összfehérje, albumin, karbaminnitrogén, kreatinin, húgysav, kalcium, foszfor, koleszterin, triglicerid, vércukor, nátrium, kálium, protrombin, hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejtszám, thrombocytaszám, neutrofilejt-szám. A vírusvizsgálatok és a TSH-meghatározások a korábbiakban leírtak szerint történtek (13). A kezelés megkezdése előtt a fogamzókorú nőknél terhességi tesztet végeztünk. A vizsgálatban csak negatív eredménnyel lehetett részt venni. A betegek kontrollvizsgálatának minden alkalommal része volt a fizikális vizsgálat, a vérnyomásmérés és a pulzusszám-meghatározás. A betegeket részletesen kikérdeztük a mellékhatásokról, amelytől függően EKG-vagy mellkas-röntgenvizsgálat is készült.

Statisztikai szignifikanciát a 24 hétig kezelt betegcsoport kis esetszáma miatt a két kezelési csoport között nem számoltunk.

Eredmények

A mellékhatások közül azokat dolgoztuk fel, amelyek a gyógyszerek dózisának módosítását, átmeneti kihagyását vagy a kezelés végleges leállítását tették szükségessé.

Legalább egy mellékhatás a 24 hétig kezelt hat beteg közül kettő esetében, míg a 48 hétig kezelt 60 beteg közül 29-nél (48,3%) jelentkezett. A mellékhatások leggyakrabban vérképzőteréseket jelentettek. A 24 hétig kezelt közül egy esetben a terápia módosítását igénylő thrombocytopenia alakult ki, míg a 48 hétig kezelt közül 25 betegben (41,7%) alakult ki a terápia során gyógyszermodosítást igénylő vérképzőterés. Ez 18,3%-nál anaemia, 16,7%-nál thrombocytopenia és

16,7%-nál a neutrofilejtszám-csökkenés volt. Egy betegnél autoimmun thrombocytopenia fejlődött ki.

A terápia módosítását igénylő vérképzőterések

Terápiamódosítást igénylő neutropenia csak a 48 hétig kezelt között jelentkezett. Súlyos fokú sejtszám-csökkenés hat betegnél alakult ki, akiknél az abszolút neutrofilejt-szám (ANC) 500–750 G/l közé csökkent. Enyhébb fokú ANC-csökkenést négy betegnél találtunk. Egy esetben az ANC 750–1000 G/l szint közé, két betegnél 1000–1500 G/l értékre csökkent, további egy esetben a csökkenés mértéke nem érte el a 1500 G/l értéket.

Súlyos fokú thrombocytopenia a 24 hétig kezelt közül egy, a 48 hétig kezelt közül hat betegnél jelentkezett. Ez a fokozat a thrombocytaszám 20–50 G/l szintre történő esését jelenti. A 48 hétig kezelt betegeknek ezenfelül négy esetben enyhébb fokú thrombocytaszám-csökkenést észleltünk. Ez két betegnél 50–75 G/l, másik két esetben 75–100 G/l közötti szintre csökkenő thrombocytaszámot jelent.

A kezelés alatt az anaemia súlyossága enyhébb fokú volt, s csak a hosszabb ideig kezelt betegcsoportban jelentkezett. Egy betegnél a hemoglobin 7–8 g/dl-re, öt esetben 8–9,5 g/dl-re csökkent, míg további öt esetben a csökkenés nem érte el a 9,5 g/dl értéket.

A terápia módosítását igénylő egyéb mellékhatások

A 24 hétig kezelt betegek közül egynél fejlődött ki hyperthyreosis. A 48 hétig kezelt esetében három betegnél cardialis tünetek (5%), egy betegnél autoimmun thyreoiditis (1,7%), két betegnél bőrkiütések jelentkeztek. Két esetben tartósan magas láz miatt történt a kezelés átmeneti felfüggesztése. Egy betegnél magas májenzimértékeket észleltünk, majd májelégtelenség fejlődött ki, ezért a kezelést leállították.

A pegilált interferon-alfa-2a-terápia módosításának okai

A peginterferon-alfa-2a (PEG-INF) dózismódosításának legalább egy oka a 24 hétig kezelt között két betegnél, a 48 hétig kezelt csoportban 19 esetben (31,7%) volt. A 24 hétig kezelt közül a dózismódosítás, illetve az átmeneti leállítás oka egy betegnél thrombocytopenia, egy esetben hyperthyreosis volt. A terápia leállítását igénylő súlyos mellékhatást ebben a csoportban nem észleltünk. A 48 hétig kezelt csoportban a PEG-INF-dózis módosításának, átmeneti kihagyásának oka 23,3%-ban vérképzőterés volt. Hét betegnél (11,7%) thrombocytopenia, másik hét esetben (11,7%) neutro-

A mellékhatások fokozott ellenőrzése a kezelőorvos fontos feladata.

1. TÁBLÁZAT

A pegilált interferon-alfa-2a dóziscsökkentésének, átmeneti kihagyásának okai

	24 hét	48 hét
Legalább egy ok	2 (33,3%)	19 (31,7%)
Vérképzettség	1 (16,7%)	14 (23,3%)
Thrombocytopenia	1 (16,7%)	7 (11,7%)
Neutropenia		7 (11,7%)
Anaemia		1 (1,7%)
Cardialis tünet		2 (3,3%)
Bőrtünet		2 (3,3%)
Hyperthyreosis	1 (16,7%)	
ALT-emelkedés		1 (1,7%)

2. TÁBLÁZAT

A ribavirin dóziscsökkentésének, átmeneti kihagyásának okai

	800 mg (n=40)	1000-1200 mg (n=26)
Legalább egy ok	4 (10%)	8 (30,8%)
Anaemia	2 (5%)	5 (19,2%)
Cardialis		2 (7,7%)
Hyperthyreosis	1 (2,5%)	

penia és egy betegnél (1,7%) anaemia fejlődött ki. A kezelés módosításának egyéb okai a következők voltak: két betegnél cardialis panaszok (3,3%), két betegnél bőrkiütés (3,3%) jelentkezett. Egy betegnél a tartósan magas májenzimek miatt a kezelés felfüggesztésére, majd a terápia leállítására került sor (1. táblázat).

A PEG-INF kezelés végleges leállítása a kombinált kezelés befejezését jelentette. Összesen hét betegnél került erre sor (11,7%), amelyből öt esetben (8,3%) vérképzettség állt a háttérben. Két betegnél az abszolút neutrofilejtszám csökkenése, egy betegnél a thrombocytopenia, egy-egy esetben autoimmun thrombocytopenia és súlyos anaemia volt a terápia leállításának az oka. A PEG-INF kezelés befejezésének egyéb okai a következők: két betegnél a tartósan magas láz (3,3%), egy

esetben a májelégtelenség (1,7%), egy betegnél az autoimmun thyreoiditis (1,6%). Az előfordult hét mellékhatásból öt (8,3%) súlyos volt, vagyis hospitalizációval vagy annak meghosszabbodásával végződött.

A ribavirinterápia módosításának okai

A ribavirindózis módosításának és átmeneti kihagyásának okait a gyógyszer különböző dózisa szerint vizsgáltuk. Negyven beteg részesült napi 800 mg ribavirin-, míg 26 beteg testsúly szerint napi 1000-1200 mg

ribavirindózisban. Legalább egy oka a ribavirindózis módosításának a 800 mg-os csoportban négy betegnél (10%), a nagyobb dózis esetében nyolc betegnél (30,8%) volt. Anaemia miatti terápiamódosításra a kisebb ribavirindózisnál 5%-ban, a nagyobb dózisnál 19,2%-ban került sor. A 800 mg dózisnál egy esetben hyperthyreosis, az 1000-1200 mg dózis esetén két betegnél cardialis okok álltak a háttérben (2. táblázat). A ribavirinkezelés leállítására anaemia miatt a kisebb dózisnál egy (2,5%), a nagyobb dózisnál két beteg esetében (7,7%) került sor. A ribavirinterápia végleges leállítása után a PEG-INF terápia tovább folytatódott.

A mellékhatások előfordulása a nemek és az életkor összefüggésében

A vizsgálatban 47 férfi és 19 nő vett részt. Legalább egy mellékhatás a férfiak 40,4%-ánál, a nők 63,2%-ánál jelentkezett. A vérképzetési zavarok a nőknél gyakoribbak voltak (57,9%), mint a férfiaknál (31,9%). A terápia módosítását igénylő kardiológia eltérést két férfinál (4,3%) és egy nőnél (5,3%) tapasztaltunk.

A 45 év felettieknek gyakoribbak voltak a mellékhatások, mint a fiatalabbaknak. A fiatalabb betegek 35,3%-ánál jelentkezett legalább egy mellékhatás, míg az idősebb betegek 59,4%-ánál. A 45 év alattiak 26,5%-ánál vérképzetési zavarok alakultak ki. A 45 év felettiek 53,1%-ánál vérkép-, 9,4%-ánál kardiológiai, 6,3%-ánál endokrinológiai eltérések jelentkeztek.

Megbeszélés

Jelen közleményünkben a krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegek pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelésének biztonságosságáról, a terápia módosítását igénylő mellékhatásokról szerzett első hazai tapasztalatainkról számolunk be. Irodalmi összefoglalókból tudjuk (14), hogy a PEG-INF és ribavirinkezelés során a betegek 75%-ánál jelentkeznek különböző súlyosságú mellékhatások. A pegilált interferonok hosszú felezési ideje miatt a mellékhatások tartósabbak, a gyógyszerhatás felfüggesztése sem egyszerű probléma. A mellékhatások fokozott ellenőrzése a kezelőorvos fontos feladata. A tünetek elsősorban a kezelés elején lépnek fel, a terápia végére enyhülnek vagy megszűnnek. Ilyen mellékhatásokat mi is észleltünk, amelyek enyhék voltak, nem igényelték a gyógyszerek dózisának csökkentését. Ezek közül a leggyakoribbak az injekció beadása után hat-hét órával fellépő influenzaszerű tünetek: gyengeség, ízületi és izomfájdalmak, rossz közérzet, hányinger, hányás, hasmenés, fogyás, a hajhullás, a hangulati labilitás voltak. A betegeinknél észlelt kardiológiai panaszok az anaemiával és a hypoxiával összefüggő melléki panaszok voltak.

HCV-fertőzés esetén gyakran találkozunk autoantitestek megjelenésével, a betegek 70-80%-ában legalább egy autoantitest kimutatható, antinukleáris antitest 4-41%-ban, simaizom-ellenes antitest 9-22%-ban.

A gyógyszerek dózisának csökkentése, a terápia felfüggesztése közel harmadával rontotta a terápia eredményességét.

Krónikus C-vírus hepatitisben pajzsmirigyellenes antitest 8–13%-ban igazolható, ez magyarázza egy betegünkénél az igazolt autoimmun thyreoiditist. Az interferonkezelés alatt kialakuló májelégtelenség ritka szövdmény, az irodalomban néhány eset olvasható csak (15). A kiindulási májenzimértékek több mint kétszeresét meghaladó, tartósan magas májenzimszintek esetén a gyógyszerek dózisának csökkentése, illetve a terápia leállítása szükséges.

Fried és munkatársai 2002-ben foglalták össze a peginterferon-alfa-2a- és ribavirinkezelés első nemzetközi eredményeit (4). A vizsgálat során összehasonlították a PEG-INF és ribavirinkezelés, valamint az interferon-alfa-2b- és ribavirinkezelések hatásait, illetve mellékhatásait. A PEG-INF és ribavirinkezelés a betegek 56%-ánál, a hagyományos INF- és ribavirinkezelés a betegek 44%-ánál eredményezett vírusmentességet a terápia leállítása után fél évvel. Ezt nevezzük tartós terápiás válasznak. A 48 hetes PEG-INF és ribavirinkezelés során a betegek 22%-ánál kellett a terápiát átmenetileg leállítani, 10%-uknál ennek oka valamilyen mellékhatás volt. Az INF- és ribavirinkezelést a betegek 32%-ánál állították le, 10,6%-uknál ennek hátterében mellékhatások álltak. Az adatok egyértelműen mutatják, hogy a mellékhatások nem gyakoribbak a hatékonyabb PEG-INF és ribavirinkezelés alkalmazásakor. Hadziyannis és munkatársai 2004-ben megjelent cikke szerint (16) a heti egyszer adott peginterferon-alfa-2a-injekcióval és napi 1000-1200 mg ribavirinnel 48 héten át kezelt betegek 15%-ánál hagyták abba idő előtt a kezelést a mellékhatások miatt. A PEG-INF dózist a betegek 36%-ánál, a ribavirin dózist 38%-uknál csökkentették a kezelés alatt.

Vizsgálati eredményeink megegyeznek a nemzetközi tapasztalatokkal (3. táblázat). A PEG-INF és ribavirin kombinált kezelést csak hét betegnél (11,7%) állítottuk le mellékhatások miatt. A kezelés során a betegek 48,3%-ánál jelentkezett legalább egy mellékhatás. A PEG-INF dózisának módosítására hasonló arányban került sor a nemzetközi (36%) és hazai vizsgálatban (31,7%), a vérképtelenség miatt 25%-ban a nemzetközi, 23,3%-ban a hazai vizsgálatban. A ribavirindózis módosítására ritkábban került sor (30,8%), mint a nemzetközi vizsgálatban (45%-38%). A ribavirindózis csökkenését mindkét vizsgálatban leggyakrabban a vérképtelenségek tették szükségessé (24% vs. 19,2%).

A kezelés alatt észlelt vérképtelenségek elsősorban a pegiláltinterferon-terápia következményei. Az INF a csontvelőben gátolja mindhárom sejtvonal progenitor sejtjeit. A hemopoeticus növekedési faktorok képződése sem megfelelő a kezelés alatt. A terápia során kialakuló anaemia például fokozza az erythropoetintermelést, de ez nem képes kompenzálni a vérszegénységet, a hemoglobinszint nem emelkedik a normális tartományba. Az INF hatására fokozódik a sejtek apoptosisa (17). A ribavirin haemolyticus anaemiát okoz, amelyre szintén oda kell figyelni a kezelés során (18).

A nemzetközi vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az antivirális kezelés akkor eredményesebb, ha a terápia során a gyógyszerek dózist nem csökkentik

3. TÁBLÁZAT

Eredményeink összehasonlítása a nemzetközi tanulmánnyal (4)

	Pegasys International Study Group (n=453)	Saját (n=60)
<i>Terápia leállítása</i>		
(48 hetes kezelés)	100 (22%)	14 (23%)
Mellékhatások miatt	44 (10%)	7 (11,7%)
<i>A Pegasys dózisának módosítása</i>		
(48 hetes kezelés)		
Legalább egy ok	159 (36%)	19 (31,7%)
Vérképtelenségek	111 (25%)	14 (23,3%)
<i>A ribavirin dózisának módosítása</i>		
(48 hetes kezelés, 1000-1200 mg)		
Legalább egy ok	203 (45%)	8 (30,8%)
Anaemia miatt	99 (22%)	5 (19,2%)

jelentősen. McHutchinson és munkatársai (19) munkájából ismerjük a „80:80:80” szabályt, a tartós terápiás válasz azoknál a betegeknél a legjobb, akik a PEG és a ribavirin tervezett dózisainak 80%-át megkapják, és a tervezett kezelési idő sem csökken 80% alá. Az a cél tehát, hogy se a gyógyszerek dózisa, se a kezelési idő ne legyen kevesebb. Tornai és munkatársainak (13) eredményei is a fenti megállapítást erősítik. A gyógyszerek dózisának 80%-át megkapott betegek 53%-ánál, míg a csökkentett dózis esetén csak 39%-ánál észleltek vírusmentességet a terápia befejezése után fél évvel. A gyógyszerek dózisának csökkentése, a terápia felfüggesztése közel harmadával rontotta a terápia eredményességét.

A 24 hétig kezelt csoportjában tartós terápiás válasz egyik betegnél sem alakult ki. Ez elsősorban azzal magyarázható, hogy a betegek valamennyien a nehezen kezelhető HCV 1. genotípussal fertőződtek, amely a nemzetközi vizsgálatok eredményei szerint 48 hetes kezelést igényel (4, 16).

A gyógyszerek dózisának csökkentését megelőzendő, az elmúlt években vizsgálatok folytak a haemopoeticus növekedési faktorok alkalmazásával a krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegeknél. Egy nyolchetes vizsgálatban a 12 g/dl érték alá csökkenő hemoglobinszintnél erythropoetint alkalmaztak a krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegek antivirális kezelése során (20). Az erythropoetin megakadályozta a hemoglobinszint-csökkenést, s ezzel elhárította a ribavirindózis-módosítás szükségességét, és javult a betegek életminősége. A granulocita-monocita stimuláló faktor használata is kedvezően befolyásolhatja a terápiás eredményeket krónikus C-vírus hepatitises betegeknél. A növekedési faktorok alkalmazása a vérképtelenségek kezelésére csak indokolt esetben jön szóba. Hazánkban jelenleg az

Rendszeres ellenőrzés mellett a kombinált kezelés alkalmazása biztonságos.

említett gyógyszerek finanszírozása ebben a betegcsoportban nem megoldott.

Eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy a betegek közel felében alakult ki legalább egy reverzibilis mellékhatás a 48 hetes PEG-INF és ribavirin-kezelés alatt, de csak hét betegnél kellett a kezelést leállítani. Rendszeres ellenőrzés mellett a kombinált kezelés alkalmazása biztonságos. Nőknél, illetve 45 éves kor felett gyakoribbak voltak a mellékhatások. A gyógyszerek dózisának csökkentése, a terápia felfüggesztése közel harmadával csökkentette a tartós terápias választ.

Tanulmányunk eredményei egyértelműen kiemelik annak jelentőségét, hogy a gyógyszerek dózisának csökkentése, illetve a terápia leállítása kedvezőtlenül befolyásolja a kezelés kimenetelét. A terápia alatti

kontrollvizsgálatok során figyelniük kell a mellékhatásokra, amelyek felismerésével, kezelésével a terápia módosítása, felfüggesztése elkerülhető, és hatékonysága javítható.

Köszönetnyilvánítás

A szerzőkön kívül a betegek kiválasztásában és kezelésében közreműködtek: dr. Csepregi Antal és dr. Kiss Krisztina (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest), dr. Dávid Károly és dr. Tolvaj Gyula (BM Kórház, Budapest), dr. Jancsik Viktor és dr. Weisz György (Kenézy Gyula Kórház, Debrecen), dr. Schuller János (Szent László Kórház, Budapest), dr. Várkonyi Tibor (Réthy Pál Kórház, Békéscsaba). Munkájuk nélkül ez a közlemény nem készülhetett volna el. A vizsgálatokat a Hoffmann-La Roche Ltd. támogatja, amelyért köszönetünket fejezzük ki.

IRODALOM

1. Anonymus Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47.
2. Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present and future. *J Gastroenterol* 2006;41:17-27.
3. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002;347:975-82.
5. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa2a in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2000;343:1666-72.
6. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
7. Poynard T, Marcellini P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
8. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
9. Pár A, Telegdy L, Gögl A, Müller É, és a hepatológiai centrumok munkacsoportjai. Krónikus vírushepatitisz interferonkezelése Magyarországon: öt éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. *Orv Hetil* 1999;140:1227-33.
10. Fehér J, Lengyel G, Bálint T és a Multicentrikus Tanulmány Munkacsoport. Interferon-alfa-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C hepatitiszben. 100 beteg egy évig tartó kezelése során szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil* 1999;140:1235-8.
11. Pár A. Hepatitis C vírus infekció – 12 év után: haladás a krónikus C hepatitisz terápiajában. *Orv Hetil* 2002;143:2667-74.
12. Gervain J, Nemesánszky E, Csepregi A. A krónikus C hepatitisz kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok. *LAM* 2003;13:521-6.
13. Tornai I, Dalmi L, Gervain J, Horváth G, Nagy I, et al. A pegilált interferon-alfa-2a és ribavirinkezelés hatékonysága krónikus C vírus hepatitisz betegekben. *LAM* 2005;15:807-13.
14. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
15. Lock G, Reng M, Graeb C, Anthuber M, Wiedmann KH. Interferon-induced hepatic failure in a patient with hepatitis C. *Am J Gastroent* 1999;94:2570-71.
16. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgia TR, Balan V, Diago M, Marcellini P, et al. Peginterferon-α2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
17. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-α. *Gastroenterology* 2002;123:141-51.
18. Ide T, Okamura T, Kumashiro E, et al. A pilot study of eicosapentaenoic acid therapy for ribavirin-related anemia in patients with chronic hepatitis C. *Internat J Mol Med* 2003;11:729-32.
19. McHutchinson JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
20. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Etoposide alpha maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.