

Dr. Nemesánszky Elemér
Szent János Kórház, I. sz. Belgyógyászat
Budapest

A vírushepatítisek (HBV, HCV) kezelésének gyakorlati vonatkozásai

Az elmúlt évek irodalmi adatai szerint az aktivitási jeleket mutató krónikus vírushepatítisek kb. 80-90%-át az egész világon az alábbi gyógyszerkombinációkkal kezelik:

- pegilált interferon alfa 2a (Pegasys) + ribavirin = Copegus
- pegilált interferon alfa 2b (Pegintron) + ribavirin = Rebetol

Megjegyzendő, hogy krónikus B hepatitisz interferonnal történő kezelése esetén pegilált interferon alfa 2a monoterápia adható, a pegilált interferon alfa 2b alkalmazási előiratában ez az indikáció nem szerepel. A hepatitis B kezelésére még az alábbi gyógyszereket használjuk: lamivudin (Zeffix), adefovir dipivoxil (Hepsera), entecavir (Baraclude)

A Gastro-Update 2005, 2006 és 2007-es kiadványaiban megjelent összefoglalók alapján jól követhető a témakörrel kapcsolatos (az elmúlt években bekövetkezett) evolúció.

A fejlődés, az újabb gyógyszerek, a változó szemlélet miatt a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium által validált, az Országos Egészségpénztár (OEP) által befogadott terápiás protokoll időnként megújításra kerül. Legutóbb 2007 novemberében történt "protokoll-update", melyet mind a Gasztroenterológiai mind az Infektológiai illetve a Laboratóriumi Szakmai Kollégium is elfogadott (1).

Ennek áttekintése az alábbiak miatt indokolt:

- a hazai protokoll maximálisan figyelembe veszi a nemzetközi ajánlásokat, tehát az amerikai (FDA) illetve az európai (EMA) gyógyszerhatóságok által már jóváhagyott irányvonalat.
- a napi gyakorlat ("real life") számára készült protokoll jól tükrözi a szakmai fejlődést, a kezelés eredményességének ill. a mellékhatás profiljának kedvező változásait
- Magyarországon a krónikus vírushepatitises betegek kezelése és gondozása szigorú kautélák mellett, az aktuális szakmai protokollnak megfelelően 35 akkreditált hepatológiai szakambulancián történik, előírásainak betartását az OEP-en kívül az ún. "interferon-bizottság" is felügyeli.

A krónikus vírushepatitises betegek kezelése évente 4-5 milliárd forint OEP-támogatással valósul meg. 2007-ben összesen 100 hepatitis B-s és közel 1500 hepatitis C-s beteg részesült kezelésben. Az antivirális gyógyszerekért a betegeknek csupán "dobozdíjat" kell fizetni. A szakambulanciák keretében jelenleg kb. 20.000 gondozott beteg van.

A fentiek magyarázzák azt, a tényt, hogy a hazai tapasztalatok illetve kezelési eredmények lényegében megegyeznek a téma irodalmának adataival.

A hepatitis B illetve a hepatitis C antitest prevalenciája Magyarországon 0.5-0.7% körül van. Ebből adódóan kb. 50-70.000 egyén "vírusmarker pozitív". Felderítésükre szolgáló szűrővizsgálat nincs, többnyire véletlen leletként derül fény a kóros májfunkciók hátterében álló kórokra, a szerológiai aktivitás (HBV-DNA-PCR illetve HCV-RNA-PCR) igazolására. Gondot okozhat, hogy ezen "pool-hoz" tartozó betegek egy részében a vírus úgy replikálódik (vírusszerológiai pozitivitás), hogy a májfunkciókra utaló paraméterek nem tekinthetők kórosnak.

Hunyady B. (2) kiváló összefoglalójából megtudhatjuk, hogy a normál aminoszferáz (AST=GOT, ALT=GPT) aktivitásokat mutató, de vírusszerológiai pozitív egyénekből kiket indokolt antivirális kezelésben részesíteni. Az elmúlt év során igen sok cikk foglalkozott ezzel a témakörrel. A normális felső határérték körülbelül másfélszeresét (55-60 IU/l) meg nem haladó ALT-emelkedéssel kiszűrt túlsúlyos, esetleg rendszeresen alkoholt fogyasztó, illetve potenciálisan májkárosító gyógyszert szedő személyek esetében költséges és alacsony hatásfokú, ezért nem javasolható a vírusszerológián

túlmenő hepatológiai kivizsgálás (például ultrahang, CT, immunológia, májbiopszia stb.). Májbetegség szempontjából **rizikócsoportha nem tartozó**, obes egyéneknél, enyhe ALT-emelkedés esetén, a cardiovascularis rizikófaktorok (lipidek, vércukor, vérnyomás) vizsgálata és rendezése, életmód-változtatás (étrend, alkoholtilalom, testmozgás) és a potenciálisan májkárosító gyógyszerek elhagyása indokolt. Részletes hepatológiai kivizsgálásra általában akkor van szükség, ha a szérum-ALT-szint a normális felső határérték kétszerese fölé emelkedik, illetve ha a BMI csökkenése és a metabolikus paraméterek (vércukor-, lipid-, húgysavszint) javulása, az alkoholabsztinencia betartása és az esetleges májkárosító gyógyszerek elhagyása ellenére sem csökken.

Szakmai konszenzuson alapuló javaslat: el kell végezni a vírus-antitestek tesztelését (HBsAg, illetve HCV-antitest) a hepatitiszek szempontjából **rizikócsoportha tartozó** egyéneknél, valamint ha **nem deríthető ki az ALT-emelkedést magyarázó egyéb ok** (túlsúly, metabolikus zavar, alkohol, gyógyszer). A rizikócsoportha tartoznak azok, akik 1992 előtt vérátömlesztésben részesültek vagy vérkészítményt kaptak (különös tekintettel a koncentrátumokra), akik bármikor intravénás vagy felszippantható kábítószer használtak, valamint a hemodializáltak; veszélyeztetettek továbbá azok az egyének is, akik egészségügyi tevékenység során, születéskor, szexuális úton, esetleg tetoválás vagy testékszer révén fertőződhetnek.

A normális ALT-szint tehát nem zárja ki a májbetegséget, különösképpen nem a krónikus vírushepatitist. Az enyhén emelkedett ALT-érték viszont nem jelent feltétlenül májbetegséget. A vírus-antitest pozitív egyéneket hepatológiai szakambulanciára kell irányítani, ahol szükség esetén a kezelés és a gondozásba vétel biztosított. Itt történik a vírus esetleges aktivitásának meghatározása a HBV-DNA-PCR illetve a HCV-RNA-PCR vírusszerológiai teszt elvégzése. Hazánkban a véradók, a szervdonorok és a recipiensek szűrése is ezzel a módszerrel történik.

Frazer A. és mtsai (3) meglepő adatokat publikáltak a Gastroenterology hasábjain. Egészségesnek gondolt egyének randomizáltan kerültek vizsgálatra. Kiderült, hogy a **férfiak 12%-nak**, a **nők 4%-nak** GOT (AST) illetve GPT (ALT) aktivitása meghaladja a normál érték felső szintjét. Leggyakoribb okok: obesitas, hyperlipidaemia, diabetes, alkohol és/vagy drug-fogyasztás, különböző co-morbid tényezők. Fontos gyakorlati kérdés tehát, hogy valójában mit tekinthetünk kórosnak illetve az aktuális vizsgálati paraméter numerikus értéke milyen tényezők eredőjeként nyilvánul meg?

A hepatitis B antivirális kezelésének lehetőségei

A nemzetközi ajánlásnak megfelelő (FDA, EMEA) legújabb hazai protokoll fontosabb jellemzői: A krónikus B-hepatitis kezelésében az alfa-interferonoké a vezető szerep: immunmoduláns és direkt antivirális hatása révén heti háromszor adott 6-10 ME 6 hónapon át a betegek mintegy felénél szerokonverzióhoz (HBeAg - anti-HBe), majd a HBV DNS és később (esetleg évek múlva) a betegek nagy részénél a HBsAg eltűnéséhez és szöveti restaurációhoz vezet. Kevésbé eredményes a kezelés az igen magas vírustiter, valamint a HBeAg negatív mutáns (e-mínusz variáns) esetében. Az antivirális terápia indokolt, ha a vírus-replikáció kimutatható (HBsAg és anti-HBc IgM pozitív, HBeAg pozitív és/vagy HBV DNS pozitív), a májfunkciók ingadozó jelleggel kórosak, a májbiopszia lelete krónikus gyulladást mutat, de a májbetegség még nincs előrehaladott stádiumban.

A) Peginterferon (Pegasys): heti 1 x 180 ug peginterferon alfa2a, egy évig vagy a B), vagy a C) variáció is választható.

A teljes interferon dózissal történő kezdés feltételei: 1,5 G/l abszolút neutrophil granulocytaszám és 75 G/l feletti thrombocytaszám.

Az interferon kezelés leggyakoribb kontraindikációi:

- Dekompenzált cirrhosis (Child B és C).
- Autoimmun betegség (1:300 feletti ANA, anti-DNA, SMA, AMA pozitivitás)
- Cytopenia: 0,5 G/l alatti abszolút neutrophyl granulocytaszám, 25 G/l alatti thrombocytaszám a kezelés során.
- Kezeletlen hyperthyreosis

- Labilis, nehezen kontrollálható diabetes mellitus
- Cardiorespiratoricus elégtelenség
- Pszichiátriai betegség: kezeletlen major depresszió, súlyos szorongásos zavarok, pszichotikus állapot
- Addiktológiai betegség: manifeszt fennálló drog- vagy alkohol dependencia
- Terhesség, lactatio.

A kontrollvizsgálatok havonta történnek a beteg kezelését végző hepatológiai szakambulancián. A 6-12 hónapig tartó kezelés végén történő labor-kontroll paraméterei: HBV-DNS (mennyiségi PCR), HBeAg, anti-HBe illetve HBV DNS, májenzimek

B.) Lamivudin (Zeffix): választása ajánlott:

- 12 hónapos interferon kezelésre nem reagáló,
- interferon kezelésre reagáló, de relapsust mutató krónikus B-hepatitis,
- HBeAg negatív, de HBV DNS pozitív, anti-HBcIgM negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns),
- Szervtranszplantált beteg krónikus B-hepatitis
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában részesülő HBV DNS pozitív beteg
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma

Kezelési mód: Krónikus B-hepatitis: naponta 1x100 mg lamivudin folyamatosan, az anti-HBe szerokonverzió után legalább 6 hónapig. Egyéb indikáció esetén (HBV-cirrhosis, májtranszplantáció előtt és után, immun-kompromittált beteg krónikus B-hepatitis, illetve HBV aktív replikáció esetén) a kezelés a beteg élete végéig indokolt lehet.

A kezelés végén, majd fél év múlva: HBeAg, aHBe, HBV-DNS (mennyiségi PCR) ajánlott. Az utóbbi 2 log mértékű emelkedése rezisztenciára utal. Lamivudin-rezisztencia igazolását követően adefovir dipivoxil vagy entecavir adása javasolható.

C.) Adefovir dipivoxil (Hepsera)

A jelen kezelési protokoll szerint lamivudin rezisztencia esetén monoterápia formájában vagy a lamivudin kezelés kiegészítéseként alkalmazható a Hepsera.

Kezelési mód: naponta 10 mg adefovir dipivoxil, egyébként ugyanúgy mint b) esetén.

Manolakopoulos S. és mtsai (4) 59 lamivudin rezisztens mutációval rendelkező beteget két csoportra osztottak. Az egyik tartósan adefovir monoterápiát kapott, a másik csoport betegei pedig adefovirt + lamivudint. A 31 hónapos átlagidejű (20-40 hónap) terápia végén a monoterápiában részesült betegek 82%--a vált HBV-DNA-PCR negatívvá, míg a kombinált kezelésben részesülők 89%-nak szűnt meg a vírusszorozási aktivitása. A káros májfunkciók a monoterápiát kapottak 53%-ban normalizálódtak vs. a kombinált kezelésben részesülők 79%-val. A HBe-Ag negatív lamivudin-rezisztens betegek antivirális kezelése tehát adefovirral vagy kombinált (adefovir + lamivudin) terápiával jó eredménnyel történhet. Mindkét variáció esetén fontos, hogy a kezelés hosszú ideig tartson.

E.) Entecavir (Baraclude)

Az entecavir hazánkban 2007-ben került forgalomba hazai tapasztalatokkal még nem rendelkezünk. Keefe EB. és mtsai (5) közölték, hogy az entecavir 12 hónapig alkalmazva a betegek 48%-át, 24 hónap alatt 85%-át, 36 hónap alatt pedig 90%-t teszi vírusmentessé. Az anti-HBe negatív betegek esetén azonban jelentős százalékban recidíva alakul ki.

Mind a Zeffix, mind a Hepsera illetve Baraclude esetén a tartósan alkalmazott kezelés (akár több éven át) növeli a terápiás sikert és csökkenti a recidíva kialakulásának esélyét.

A kezelésre szoruló betegek száma a jövőben növekedni fog. 2008-ban összesen 70 beteg Hepsera + Baraclude kezelésére van OEP-keret

A 2008 évre vonatkozó kezelési protokoll szerint krónikus B hepatitis esetén az antivirális kezelés elsőként választandó gyógyszere a pegilált interferon alfa 2a (Pegasys). Ennek eredménytelenségét követően adható lamivudin. A várható terápiás siker (SVR) mindkét esetben 40-50%. Sajnos

kezelés révén jelentős százalékban alakul ki a "lamivudin-rezisztencia". Ilyenkor az adefovir dipivoxil (Hepsera) vagy entecavír (Baraclude) adása jöhet szóba.

Az intenzív és tartós kezelést fontosságára utalnak Buster E.H.J.C. és mtsainak (5) közelmúltban publikált adatai. Céljuk, 18 HBV-DNA-PCR magas titerben pozitív egészségügyi dolgozó "vírusmentesítése" illetve annak igazolása volt, hogy nem indokolt ezen egészségügyi dolgozókat (a fertőzés átvitelének veszélye miatt) a munkából kizárni. Adekvát kezelés alternatívájaként interferont, lamivudint, adefovirt illetve entecavirt adtak legalább 52 héten át. Amennyiben a HBV-DNA titer nagyobb volt mint 10.000 kópia/ml, akkor a kezelést folytatták (egy betegük pl. már 9. éve folyamatosan kapja). Eredményeik támogatják azt, hogy a jelentős viraemia is megszüntethető illetve csökkenthető, az átvitel szempontjából már veszélyt nem jelentő 10.000 kópia/ml titerre. Tehát "egyévre adaptált módon" a krónikus B hepatitis kezelhető ezáltal az egészségügyi dolgozók "leszázalékolását" vagy más munkakörbe helyezését el lehet kerülni. Irodalmi adatok azt igazolják, hogy infektológiai szempontból a <100.000 virológiai aktivitás jelenti a biztonságos zóna felső határát. A fertőzés bekövetkezte az inoculum nagyságától és vírustiterétől függ: 106 /ml-nél több virion esetén már 0,001 ml vér is fertőző lehet, kb. ennyi megátűszúrásos sérülés esetén.

A krónikus B hepatitisről részletes összefoglalót a közelmúltban Tornai I. és Nemesánszky E. (6) az alábbi címmel publikáltak a LAM-ban: "A krónikus B-vírus-hepatitis kezelési lehetőségei Magyarországon".

Milyen eredménnyel kezeltük Magyarországon a krónikus hepatitis B-s betegeinket?

A 1998-2004 évekre vonatkozó adatokat Pár és mtsainak (9) közleménye foglalja össze, az ezt követő időszakról beszámoló eredeti közlemény nem jelent meg. A hazai tapasztalatok illetve kezelési eredmények harmonizálnak a téma irodalmának adataival. A Magyarországon alkalmazott kezelési protokoll lényegében megegyezik az USA-ban érvényes kezelési algoritmussal (7). A siker lehetőségei illetve a buktatók valamint a jövő reményei Leemans WF. és mtsainak (8) közleményében tanulmányozhatók.

A HEPATITIS C KEZELÉSÉNEK ÚJABB SZEMPONTJAI

A vírusválasz típusai:

- rapid = virológiai válasz már az antivirális kezelés 4. hetében (**RVR**)
- korai = virológiai válasz a kezelés 12. hetében (**EVR**)
- lassú vírusválasz = az antivirális kezelés 24. hetében válik negatívvá a HCV-RNS-PCR (**SR**)
- nem reagáló = nem alakul ki virológiai válasz a kezelés 24. hetére sem (**NR**)
- tartós vírusválasz = a kezelés befejezését követő 6. hónapban is a HCV-RNS-PCR negatív (**SVR**)

Az antivirális kezelés hazai eredményei és tapasztalatai

A krónikus hepatitis C legújabb protokollja alapján történő kezelésének algoritmusa az **1. ábra** alapján tanulmányozható.

Hunyadi B. (2) felhívja a figyelmet arra, hogy a HCV-antitest-pozitív egyéneknél nALT mellett 60-70%-ban detektálható a vírus-RNS, amely igazolja a C vírus replikációját. HCV-RNS-pozitivitás esetén nALT mellett indokolt elvégezni a májbiopsziát a potenciálisan kezelésbe vonható egyéneknél. A nem kezelt "tünetmentes HCV-hordozóknál" évenként kell ellenőrizni az aminoszferáz-értékeket.

Horváth G. és mtsai. (9) eredeti közlemény formájában normális ALT-vel rendelkező krónikus C-hepatitiszes betegek antivirális kezelésével kapcsolatos saját adatokat elsőként publikáltak Magyarországon. A hisztológiailag is igazolt krónikus C hepatitisben szenvedő betegek pegilált interferont (alfa-2a heti 1x180 µg; illetve alfa-2b heti 1x1,5 µg/ttkg) és ribavirint (napi 800-1200 mg) kaptak 48 héten keresztül. Huszonegy beteg ALT aktivitása nem haladta meg a normális érték felső határát (40 U/l). Hepatitis aktivitási indexük: 3,7±1,75, a fibrosis-score:0,9±0,64, kezelés előtti vírustiterük 1,18±1,12x10⁶ IU/ml, ALT-értékük: 33,51±7,2 U/l volt. A kezelés végén mindegyik beteg hepatitis C-vírus-RNS-negatívvá vált, és egy beteg kivételével a hat hónapos után követési idő végén is azok maradtak (SVR: 20/21). Ez a figyelemre méltóan jó eredmény valószínűleg annak köszönhető, hogy az adekvát kezelés a krónikus C hepatitis korai stádiumában történt.

Pár A. és a Vírushepatitis-centrumok munkacsoportja (10) az 1998-2004 periódusban nyert hazai adatokat gyűjtötte össze. Céljuk, 2442 krónikus vírushepatitises beteg (21 centrumból származó) ún. “real life” adatainak retrospektív módon történő gyűjtése, azok elemzése illetve a kezelés hatékonyságának felmérése volt. A legtöbb beteget magában foglaló csoport (987 beteg) pegilált interferont + ribavirint kapott 48-52 héten át.

Eredmények:

I. Az országos felmérés adatai (“Real life”)

	Betegszám	Eredményes kezelés (SVR)
Naiv beteg:	770	31%
Újra-kezelt:	217	26%
Összesen:	987	30%

II. Kontrollált, prospektív tanulmány (“study-protokoll” alapján kezeltek) adatai:

E csoportba tartozó 69 HCV beteg kezelése peginterferon-alfa2a-val (Pegasys)+ ribavirinnel (Copegus) történt 48 keresztül.

	Betegszám	Eredményes kezelés (per-protocol-SVR)
Naiv beteg:	35	58%
Újra kezelt:	34	35%
Összesen:	69	48%

Megjegyzendő, hogy Magyarországon a “C-vírus-pozitív” betegek több mint 90%-a a kezelésre legrosszabbul reagáló 1-genotípusba tartozik! Megállapítható, hogy a tanulmány protokollja alapján történt kezelés illetve a prospektív módon gyűjtött adatok kedvezőbbek, mint a hepatológiai szakambulanciáktól származó retrospektív módon nyert (“real-life”) eredmények.

A betegek 9%-ban alakult ki mellékhatás (leggyakrabban cytopenia, haemolysis illetve depresszió). A kedvező prognózis prediktora a 4. illetve a 12. héten észlehető virológiai válasz, a női nem, a fiatal életkor, a nem kóros BMI és a betegek kooperációja (adherenciája).

Az irodalmi adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy compensalt (ChildA) stádiumú cirrhosis nem jelent kontraindikációt a kezelés szempontjából, de előrehaladottabb stádium esetén az eredmények szerényebbek (11, 12).

Melyik beteget? mivel? mikor? mennyi ideig kezeljük

A gyógyszerválasztás kérdése: Pegasys vagy Peginteron?

Az elmúlt évek során közölt jelentős számú irodalmi adat alapján sem lehetett egyértelműen megválaszolni azt a kérdést, hogy melyik a jobb (hatékonyság?, kevesebb mellékhatás?) gyógyszer. Miért?

- a közölt adatok heterogén populációból eredtek
- az interferonnal azonos időben adott ribavirin dózisának megítélése különböző volt (a Peginteron nagyobb tanulmányokban általában 800 mg ribavirint alkalmaztak, a Pegasys kezelés viszont többnyire 1000-1200 mg /die dózissal történtek).
- Mind az elért eredmények (hatásosság) mind a mellékhatások profilja illetve a recidíva mértéke (hatékonyság) hasonlóan bizonyult, legfeljebb egy-egy paraméterben lehetett szignifikáns eltérést kimutatni (13, 14)
- A két gyógyszer kombinációját “face-to-face” vizsgált kisebb betegszámot analizáló tanulmányok eddig nem szolgáltatottak bizonyító értékű információkat. Ilyen igénnyel egyetlen tanulmány indult 3 évvel ezelőtt, nevezetesen az IDEAL-study.

Az **IDEAL-study** (15) 2007 végén záródott, az eredmények végleges analízise ugyan még nem történt meg, de a Schering-Plough cég 2008 január 14.-én sajtókonferencián majd honlapján is megjelentette az alábbiakat:

Bejeződött a Pegintron illetve Pegasys hatékonyságát illetve mellékhatás-profilját összehasonlító IIIb-fázisú randomizált, prospektív “face-to-face” tanulmány, melybe 118 centrumból összesen 3,070 korábban nem kezelt (tehát “naív”), a legnehezebben gyógyítható genotípus-1-el rendelkező C-vírusos beteget vontak be.

A kezelés szempontjából az alábbi 3 csoportot alakították ki:

1. Pegintron 1.5 mcg/kg/week and Rebetol 800-1,400 mg/day;
2. Pegintron 1.0 mcg/kg/week and Rebetol 800-1,400 (mg/day)
3. Pegasys 180 mcg/week and Copegus 1,000-1,200 mg/day

A betegek antivirális kezelése 48 hétig tartott, majd ezt követte a 24 hetes követés a tartós vírusválasz (SVR) megítélése céljából.

1. A vizsgálat elsődleges végpontjának tekintett SVR értékekben a csoportok között nem volt különbség (40 vs. 38 vs. 41%).
2. A Pegintron kapott betegek recidíva-rátája kedvezőbb (24 vs. 20 vs. 32%)
3. A két gyógyszer a mellékhatás-profil tekintetében nem különbözött (13 vs. 10 vs. 13%)

Az IDEAL-study eredményeinek publikálását igen nagy várakozás előzte meg. Fontos üzenet, hogy a **Pegintron és a Pegasys hatékonysága ill. mellékhatásai között nincs különbség**. A további analízistől illetve az újabb irodalmi adatoktól legfeljebb olyan információk várhatók amelyek betegeink egyénre-szabott (individualizált) kezeléséhez adhatnak segítséget. Nem indokolt, hogy a hazánkban is alkalmazott, nemzetközi konszenzuson alapuló, kezelési protokollban emiatt változtatás történjen. A “való élettel” megegyező körülmények mellett, igen nagyszámú beteg bevonásával zajlott tanulmány adatai azt támasztják alá, hogy pegilált interferon + ribavirin kombináció 48 hetes alkalmazásától csak a betegek kb. 40%-ban érhető el tartós vírusválaszt (SVR). Az antivirális terápia másodlagos célját, a progresszió mérséklését, a hepatocellularis carcinoma kialakulásának meggátolását, az életminőség javulását számos tanulmány kedvezően véleményezi, de metaanalízis még nem történt, az objektív megítéléshez további adatokra van szükség.

Rustgi V.K. és mtsai (16) tanulmányukba olyan betegeket vontak be, akik kezelése peginterferon-alfa2b +ribavirinnel kezdődött, de a kezelés 12. hetére nem következett be vírusválasz, azaz a HCV-RNS-PCR nem vált negatívvá (non-EVR) illetve olyanokat, akik a mellékhatások miatt váltak problémás beteggé (NT). Az interferont peginterferon-alfa2a-ra váltva a fenti két betegcsoportot 36 illetve 60 hétig kezelték. A 32 non-EVR-t mutató betegből 4 (azaz 13%) vált vírusmentessé, a 25 NT-s betegből viszont 23, azaz 92% (!).

A szerzők hangsúlyozzák, hogy a **standard-protokoll alapján történt kezelésre nem reagáló (NR) betegek jelen terápiás lehetőségei korlátozottak**. Eredményeik (elsősorban a kedvezőbbnek észlelt mellékhatások miatt) a peginterferon-alfa2a adásának preferenciájára utalnak.

A kezelés idejének meghosszabítása javítja az eredményeket.

Sanchez-Tapias és mtsai (17) egy multicentrikus vizsgálat során 511 egyes genotípussal fertőzött CHC-s beteget kezelt pegilált interferon alfa2-a + ribavirin kombinációval. A terápia 4. hete végén a virológiailag még nem reagáló, azaz nehezen kezelhető betegek randomizáltan részesültek 48, illetve 72 hetes kúrában. A 48 hetes kezelés után a tartós virológiai választ 32%-ban, míg 72 hetes kezelés után 45%-ban sikerült elérni. Tovább analizálva a betegek adatait kiderült, hogy a 800 000 IU/ml-nél nagyobb, azaz magas vírusszámmal rendelkező betegek esetében a standard 48 hetes terápia 30%-os komplett responder arányával szemben a 72 hetes kezelés 37%-ot, míg a 800 000 IU/ml-nél kisebb vírus load-dal bíró betegek esetében 34%-kal szemben 52%-ot eredményezett. A 4 hetes vírus választ nem mutató /úgynevezett non-rapid virológiai responder/, alacsony vírusszámmal (virulenciával) fertőzöttek esetében a 72 hetes kezelést ajánlják.

Berg és mtsai (18) tanulmányukban 18 májközpontból összesen 455 olyan krónikus C-vírushepatitiszes beteget vontak be, akik korábban még nem részesültek kezelésben (“naív” betegek). A kezelés eredményességének primer végpontját annak a vírusszerológiai vizsgálatnak az eredménye jelentette, amelyet a kombinált antivirális terápia befejezését követő 24. héten végeztek (SVR). Az 48 hetes (A)

csoportba 230 egyén, a 72 hetesbe (B) 225 beteg kapott PEG-int alfa-2a-t (Pegasys) 180ug/hét + napi 800 mg ribavirint (Copegus).

Az SVR az A-csoportban 53% (CI:46,2-59,1), a B-csoportban pedig 54% volt. A korai vírusválasz (EVR) prediktív értékét hangsúlyozzák. Akik a kezelés 4. illetve 12. hetére HCV-RNS-PCR pozitívak maradtak, tehát a vírusreplikáció még igazolható volt, a 48 hétig tartó kezelést követően az SVR csak 17%-nak bizonyult, a 72 hetes terápiát követően (B csoport) az SVR pedig 29%. A fenti-eknél gyorsabban reagálók, az ún. rapid-responderek (RR), akik a 4. héten már vírusmentesnek voltak (HCV-RNS-PCR negatívak), a 48 hetes kezelést követően 76%-ban, a 72 hetes kezelésben részesülők 84%-ában volt SVR igazolható.

Elsősorban azokat az 1-genotípusba tartozó betegeket érdemes hosszabb ideig antivirális kezelésben részesíteni, akiknek HCV-RNS-PCR értéke a 12. héten még kismértékben pozitív (alacsony vírustiter), de a 24. hétre már negatívvá válnak. Ezeket a betegeket nevezik “lassú vírusválaszt” (SR) adóknak.

Természetes interferon adásának javallatai

Az antivirális kezelés 24. hetében még vírusszeroológiai aktivitást mutató (HCV-RNS-PCR pozitív) betegek, a non-responderek (NR) a “stop-szabály” értelmében “kiesnek” a standard terápia lehetőségéből. Számukra a természetes interferon (Egiferon) adása kísérlelhető meg, sajnos nem sok reménnyel. Az Egiferonnal szerzett hazai tapasztalatokat 2007-ben Telegdy és mtsai (19) foglalták össze. Multicentrikus, retrospektív tanulmányuk adatai arra utalnak, hogy tartós vírusválasz ritkán érhető el, inkább az **extrahepaticus tünetek (pl. vasculitis) befolyásolhatók kedvezőbb eredménnyel természetes interferonnal.**

Az antivirális kezelés kudarca, az újramezelés lehetőségei

Az eredménytelen kezelés leggyakoribb okai:

- az alkalmazott kezelésre a vírus rezisztensnek bizonyul
- a tervezett dózis csökkentésének kényszere a mellékhatások (elsősorban a “vérkép” romlása!) miatt és/vagy tévesztés a medikációban
- a betegek együttműködésének (compliance, adherencia) hiánya

A ribavirin dózisának emelése javítja az eredményeket (20, 21, 22).

Említést érdemel Poynard Th. és mtsai (23) által végzett ún. EPIC-3study, melynek részeredményei nemzetközi kongresszuson már elhangzottak, de a gyakorlat szempontjából fontos következtetések 2007 év végén váltak ismertté, a teljes anyag publikálása a közeljövőben várható (24).

Az antivirális kezelés 12 hetében a betegek 37%-a vált vírusmentessé, a SVR 23% volt. A 3. hónapban mért szerológiai aktivitás (HCV-RNS-PCR mennyiségi vizsgálat) jelenti a kezelés eredményességét jelző legfontosabb prediktív paramétert. Az ismételt kezelésre szorulóknak a Pegintron + Rebetol gyógyszerkombináció alkalmazását ajánlják. Ez a javaslat 2007 év végén az Európai Gyógyszerügyi Hatóság orvosi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottságának (CHMP) kedvező véleményét követően az alkalmazási előiratban is feltüntetésre került. Megjegyzendő, hogy a jelenleg érvényben lévő kezelési protokollunkban nem teszünk különbséget a két pegilált interferon-készítmény (Pegasys ill. Pegintron) választhatósága tekintetében.

Az antivirális gyógyszerek rendelkezésére

Az OEP honlapján (www.oep.hu) a 100%-os támogatásban részesülő gyógyszerek 23a+b pontjában tanulmányozható a hatályos eü.-pont szövege valamint az alkalmazható gyógyszerek.

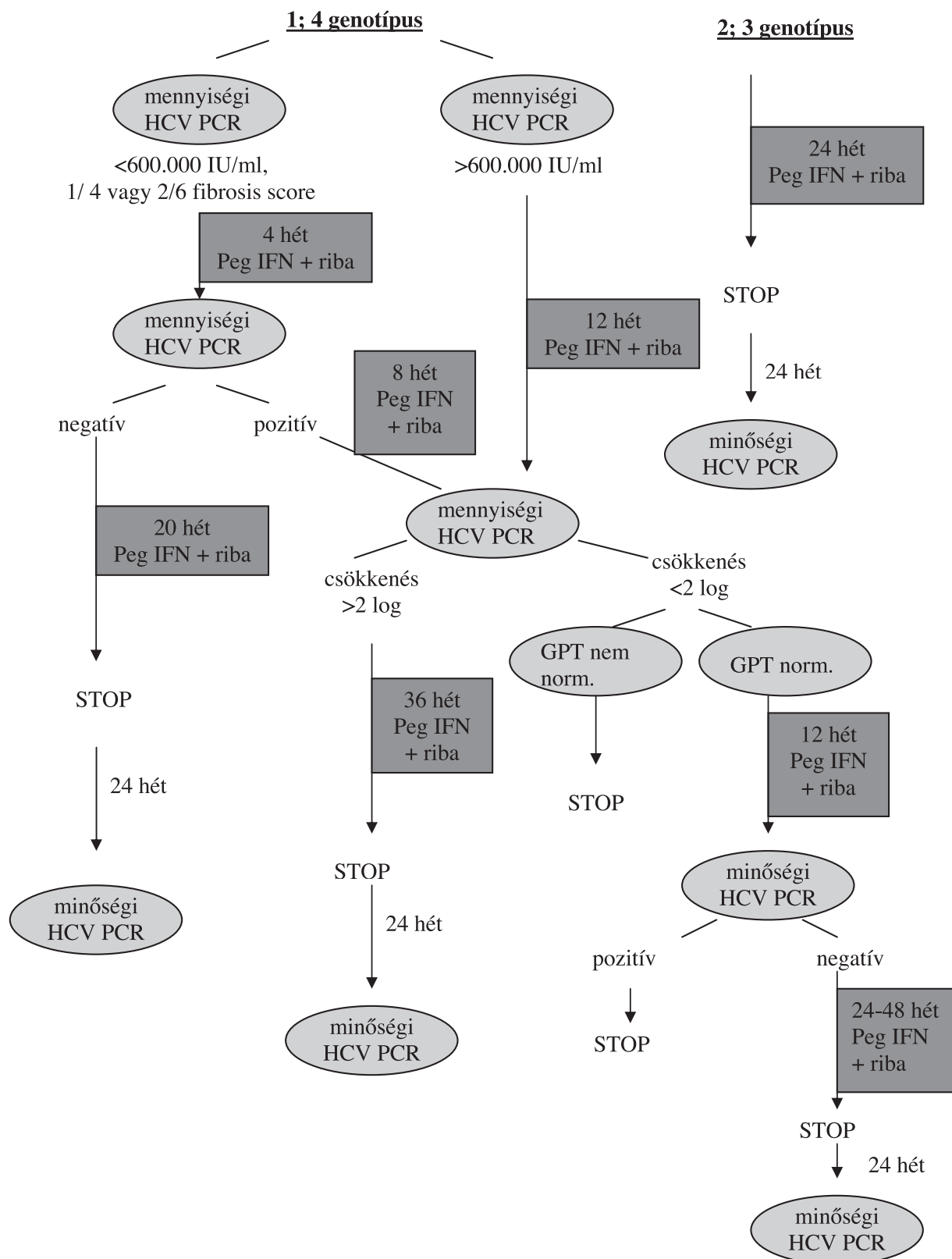
Hatékonyabb terápiás lehetőségek, a jövő reményei

Az ígéretes, újabb gyógyszerek a HCV replikációja szempontjából esszenciális folyamat különböző stációit blokkolják és így eredményezik a vírus eliminációját.

A HCV proteázok, helicázok közül a legígéretesebbek az alábbiak: valopicitabine, telaprevir, R1626, HCV-796, and SCH 503034. Az interferon új formátumai (pl. albumin-interferon, omega-

interferon) illetve a “prodrug-ribavirin” (taribavirin) állnak a legközelebb ahhoz, hogy forgalomba kerüljenek. Egyes publikált tanulmányok 90% feletti SVR eredményről számolnak be. Nem tűnik utópiának tehát, hogy képesek leszünk a hepatitis B illetve C vírust a szervezetből véglegesen eradikálni (25).

HCV-Hepatitis chronica



1. ábra. A krónikus C hepatitis kezelésének folyamatábrája (a 2007 évi protokoll szerint).

Irodalom:

1. *Dalmi L. és mtsai:* Protokoll a krónikus vírushepatitisek antivirális kezelésére. Orvosi Hetil. 2008, 149, 129-135
2. *Hunyady B.:* A szérum alanin-aminotranszferáz-értéke krónikus C-vírus hepatitisben. Mennyi a "normális", és kit kezeljük? LAM 2007;17(4-5):283-7.
3. *Fraser A. et al:* Prevalence of elevated aminotransferase among US adolescents. Gastroenterology 2007 133, 1814-1820.
4. *Manolakopoulos S. és mtsai:* Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis Be-antigén-negatív patients developing resistance to lamivudine. Aliment. Pharmacol. Therap. 2007, 27, 266-273.
5. *Buster E.H.C.J. és mtsai.:* Prolonged antiviral therapy for hepatitis B vírus-infected health care workers: a feasible option to prevent work restriction without jeopardizing patient safety. J Viral Hepat. 2007, 14, 350-354.
6. *Tornai I., Nemesánszky E.:* A krónikus B-vírus-hepatitis kezelési lehetőségei Magyarországon LAM 2006;16(11):927-33.
7. *Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB.:* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;4:936-962.
8. *Leemans WF, Ter Borg MJ, De Man RA.:* Review article: success and failure of nucleosid analogues in chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2007, 26 (Suppl), 171-182.
9. *Pár A. és mtsai.:* A krónikus B- és C-vírushepatitis antivirális kezelésének hazai tapasztalatai (1998-2004) Orv. Hetil. 2007, 148, 819-826.
10. *Horváth G. és mtsai:* Normális ALT-szintű, krónikus C hepatitisben szenvedő betegek kezelése. LAM 2007, 17, 777-781.
11. *DiMarco V. és mtsai:* (11) Peg-interferon alone or in combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomised controlled trial. J Hepatol. 2007, 47, 484-491.
12. *Jensen G.S., Trotter J.F.:* Treatment of chronic HCV in advanced liver disease: unmet challenges, reason for optimism (Editorial) . J Hepatol. 2007, 47, 441-443.
13. *DiBisceglie A. M. és mtsai:* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon alfa 2a or alfa-2b with ribavirin in treatment naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology 2004, 40, (Suppl-1.) 734.
14. *Silva M. és mtsai:* A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a patients with chronic hepatitis C (COMPARE) J Hepatol. 2006, 45, 204-213.
15. *McHutchison J., Sulkowski M.:* PR-Newswire-FirstCall-Schering-Plough Corporation: www.idealstudy.com (Jan.14)
16. *Rustgi V.K. és mtsai:* (16)(Peginterferon alfa-2a/ribavirin in hepatitis C virus patients nontolerant or nonresponsive to peginterferon alfa-2b/ribavirin. Aliment. Pharmacol. Therap. 2007, 27, 443-440.
17. *Sachse-Tapas JM. és mtsai:* Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNS at 4 week of treatment. Gastroenterology 2006, 131, 451-460
18. *Berg Th. és mtsai:* Extended treatment for hepatitis C type-1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006, 130, 1086-1097
19. *Telegdy L. és mtsai:* A humán leukocytainterferon helye a krónikus hepatitis C kezelésében LAM 2007;17(11):783-786.
20. *Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al:* Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus

genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:124-129.

21. *Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al:* Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2007;132:103-112.
22. *Cheruvattath R, Rosati MJ, Gautam M, Vargas HE, Rakela J, Balan V:* Pegylatedinterferon and ribavirin failures: is retreatment an option? Dig Dis Sci. 2007;52:732-736.
23. *Poynard T, Schiff E, Terg R, et al:* Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving Peg-Intron/Rebetol (PR) weight based dosing (WBD). Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 13-17, 2005; Paris, France. Abstract 96.
24. *Colsalvo R:* Therapy for retreating hepatitis C patients who failed previous therapy (EPIC-3). Newswire, 2007 september 24.
25. *Afdahl N, O'Brien C, Godofsky E, et al:* Valopicitabine (NM283), alone or with peginterferon, compared to peginterferon/ribavirin retreatment in patients with HCV-1 infection and prior non-response to pegIFN/RBV: one year results. Program and abstracts of the 2007 Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 11-15, 2007; Barcelona, Spain. Abstract.

A KRÓNIKUS VÍRUSHEPATITISZEK HATÉKONY TERÁPIÁJA

HCV fertőzött betegek több, mint fele meggyógyítható

Ribavirin kombinációban tartós válasz:
genotípus 1-ben 52%¹

Hatékonyság krónikus HBV fertőzésben is

HBV DNS válasz HBeAg pozitív esetben 32%¹
HBV DNS válasz HBeAg negatív esetben 43%¹

Egyszerű alkalmazhatóság

Előretöltött fecskendő¹

Testsúlytól független, egységes adagolás¹



Roche (Magyarország) Kft
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: +36-23-446-800
Fax: +36-23-446-860
www.roche.hu



PEGASYS[®]
peginterferon alfa-2a (40KD)

PEGASYS 135 ill. 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben. Egy előretöltött fecskendő 135, ill. 180 mikrogramm alfa-2a-peginterferon hatóanyagot tartalmaz 0,5 ml oldatban. ATC: L03A B11 **Terápiás javallatok:** Krónikus hepatitis B: olyan HBeAg-pozitív vagy HBeAg-negatív krónikus hepatitis B-ben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknek kompenzált májbetegségük és bizonyított vírus replikációjuk, emelkedett ALT szintjük és hisztopatológiailag igazolt májgyulladásuk és/vagy fibrózisuk van. Krónikus hepatitis C: olyan krónikus C típusú hepatitisben szenvedő felnőttek kezelésére, akik szérum HCV-RNS pozitívak, beleértve azon betegeket is, akiknek kompenzált májcirrózисuk és/vagy klinikailag stabil HIV-fertőzésük is van. **Adagolás és beadás módja:** A kezelést csak hepatitis B és C kezelésében jártas orvos végezheti. Ha a Pegasys-t ribavirinnel kombinálva adják, figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírását is. Szokásos dózisa 180 mikrogramm hetente egyszer a has, vagy a comb bőrére alá adva, önmagában, vagy orális ribavirin készítménnyel kombinálva. Kezelés hossza: 48 hét HBV-vel és 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegek, ill. 24 hét 2/3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetén, vírusterheléstől függetlenül. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Autoimmun hepatitis. Súlyos májműködési zavar, vagy dekompenzált májcirrózis. Újszülöttek és három éves kor alatti gyermekek. Súlyos szívbetegség az anamnézisben, beleértve az instabil vagy kezelt szívbetegséget az elmúlt hat hónapban. Terhesség és szoptatás. Cirrótikus és >6 Child-Pugh pontszámú HIV-HCV fertőzött betegek. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon gyakori nemkívánatos hatások: fejfájás, gyengeség, fáradtság, láz, izom- és ízületi fájdalom, anorexia, depresszió, szorongás, álmatlanság, szédülés, koncentrációzavar, dyspnoe, köhögés, hasmenés, émelygés, hasi fájdalom, alopecia, dermatitis, pruritus, bőrszárazság, reakció az injekció beadásának helyén, súlycsökkenés. Nem gyakori nemkívánatos hatások: pneumonia, bőrfertőzés, öngyilkossági gondolatok, májdaganat, gastrointestinalis vérzés, májelégtelenség. Kiadhatóság: Vényre „SZ” jelzéssel kiadható gyógyszer (II/3b csoport) Forgalombahozatali engedély EMEA-eng.szám: EU/1/02/221/005, EU/1/02/221/007 Ára: 51.332 Ft (135 µg) ill. 59.325 Ft (180µg)/TB Támogatás: 51.332 Ft (135 µg) ill. 59.325 Ft (180 µg) (100 % EU 23/a1 és 23/b1 pontok alapján, forrás: www.oep.hu 2007.10.02.) Térítési díj: 0 Ft. **Felírás előtt kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást!**
További információ: Roche (Magyarország) Kft.
Irodalom: 1. Pegasys alkalmazási előírás (2007.11.19.)

A GYÓGYÍTÁS SIKERE



Petrányi

már **3 út**
van Ön előtt!



1195 Bp. Üllői út 309. Tel.: 281-8000

1106 Bp. Kerepesi út 105. Tel.: 260-5050

hamarosan: 1112 Bp. Budaörsi út 179.

www.fordpetranyi.hu