

A humán leukocytainterferon helye a krónikus hepatitis C kezelésében

Telegdy László, Horváth Gábor, Tolvaj Gyula, Makara Mihály, Montskó Valéria, Ozsvár Zsófia, Nemes Zsuzsanna, Péterfy Zoltán, Szentgyörgyi László

BEVEZETÉS – A krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő betegek mintegy 50%-a nem reagál megfelelően a pegilált interferon-alfa plusz ribavirin adására, ezért a protokoll előírásai miatt kezelésüket abba kell hagyni. A szerzők azt vizsgálták, hogy indokolt-e további kezelésük humán leukocytainterferonnal.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – A szerzők 38 olyan, krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő beteget kezeltek humán leukocytainterferonnal, akiknek az állapota pegilált interferon-alfa-ribavirin kezelésre javult ugyan, de a kezelési protokoll előírásai szerint kiestek a kezelésből a 12. vagy a 24. héten.

EREDMÉNYEK – A kezelés csupán három betegnél eredményezett tartós virológiai negativitást, de az átlagos glutamát-piruvát transzferáz (GPT) értékek csökkentek a kezelés alatt és utána is tartósan a kiindulási értékeknél alacsonyabbak maradtak. A HCV-RNS PCR-rel meghatározott mennyisége (hepatitis C-vírus, polimeráz láncreakció) – a három reagáló betegtől eltekintve – nem csökkent, sőt átlagban emelkedett. A betegek a kezelést jól tolerálták, az ismert mellékhatásokat hat esetben észlelték, a kezelést egy esetben kellett megszakítani. Ez arányában jóval kevesebb, mint a peginterferon-ribavirin kezelés során tapasztalt és közölt 20-25%, illetve 5-15%.

KÖVETKEZTETÉS – A gyulladási aktivitás csökkenése, a progresszió várható lassulása, különösen a cryoglobulinaemiás purpura és vasculitis kifejezett javulása válogatott esetekben indokoltá teszi a kezelés folytatását humán leukocytainterferonnal, annak ellenére, hogy a virológiai gyógyulás ritka.

HUMAN LEUKOCYTE INTERFERON IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

INTRODUCTION – Approximately 50% of the patients with chronic hepatitis C do not respond properly to pegylated interferon-alpha+ribavirin treatment and according to the therapeutic guidelines their treatment must be interrupted. The authors examined whether their further medication with human leukocyte interferon is justified.

PATIENTS AND METHODS – Thirty-eight patients with chronic hepatitis C were treated with human leukocyte interferon who had responded to pegylated interferon-alpha-ribavirin treatment, but dropped out of the treatment scheme based on the therapeutic criteria on week 12 or 24.

RESULTS – While only 3 patients responded with persistent virological negativity, mean alanine aminotransferase (ALT) levels decreased during treatment and persistently remained lower than the baseline levels. Except for the three responders, the HCV viral load as determined by polymerase chain reaction did not decrease but even increased on average. Patients tolerated the treatment well. Known side-effects were observed in 6 cases, and treatment had to be interrupted in one case. These are proportionally far less than the respective 20 to 25% and 5 to 15% reported for peginterferon-ribavirin treatment.

CONCLUSION – Even though virological recovery is rare, the reduction in inflammatory activity, the expected slowing of progression, and, in particular, the definite improvement of the cryoglobulinaemic purpura and vasculitis warrant switching to human leukocyte interferon treatment in selected cases.

**krónikus hepatitis C,
humán leukocytainterferon**

**chronic hepatitis C,
human leukocyte interferon**

dr. Telegdy László (levelező szerző/correspondent), dr. Makara Mihály: Szent László Kórház, Hepatológiai Szakrendelés/Outpatient Department of Hepatology, Szent László Hospital, H-1097 Budapest, Gyáli út 5-7. E-mail: telegdy@lamb.hu

dr. Horváth Gábor, dr. Tolvaj Gyula: BM Központi Kórház és Intézményei, Gasztroenterológia/ Department of Gastroenterology, Central Hospital of the Ministry of Interior; Budapest

dr. Montskó Valéria, dr. Ozsvár Zsófia: Szent György Kórház, Infektológia/ Department of Infectology, Szent György Hospital; Székesfehérvár

dr. Nemes Zsuzsanna, dr. Péterfy Zoltán: Baranya Megyei Kórház, Infektológia/ Department of Infectology, Baranya County Hospital; Pécs

dr. Szentgyörgyi László: Szent Borbála Kórház, Infektológia/Department of Infectology, Szent Borbála Hospital; Tatabánya

Érkezett: 2007. szeptember 12. Elfogadva: 2007. október 9.

A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés évekig tünetmentesen zajlik, de évtizedek alatt a lassú progresszió a fertőzöttek akár egyharmadában is májfibrosishoz, cirrrosishoz és mintegy 10-15%-ban májelégtelenséghez és hepatocellularis carcinomához vezet (1, 2). Kezelésében ma világszerte a peginterferon plusz ribavirin kombináció az elfogadott, a kezelés indikációját, tartamát és az alkalmazott dózisokat nemzetközi protokollok írják elő. A hazai ajánlásokat a Magyar Gasztroenterológiai és az Infektológiai Szakmai Kollégiumok állásfoglalásai tartalmazzák (3). E szerint a hazánkban 95%-ban előforduló G1 genotípus esetén a korai vírusválaszt adó (a kezelés 12. hetéig HCV-PCR-vizsgálattal igazoltan vírusmentessé váló, vagy 2 log titercsökkenéssel reagáló) betegek esetében a kezelés tartama 48 hét. Abban az esetben, ha a 24. hétig sem tűnik el a vírus, virológiailag nem reagálónak tekintendő, és a kezelést abba kell hagyni. Ez az úgynevezett „stopszabály” a kezelt betegek mintegy 50%-át érinti, holott a kezelés folytatása a progressziót lassíthatja, a betegek életkilátása, életminősége pedig tovább javulhat (4). Az interferon (IFN) antiinflammatorikus, immunmoduláns és fibrogenesist gátló hatására kialakuló progressziólassulás és az életminőséget rontó szövödmények (cryoglobulinaemiás vasculitis) klinikai remissziója a perzisztáló viraemia ellenére is eredményt jelentenek.

A géntechnológiával előállított rekombináns interferonok kiszorították a gyakorlatból a humán leukocytával termeltetett polyclonalis, természetes interferonokat, pedig monoterápiás alkalmazásban mindkettővel hasonló arányban (13%) értek el tartós remissziót. A természetes interferonok alkalmazásakor kevesebb mellékhatást figyeltek meg. Korábbi, interferont nem kapott betegeken végzett vizsgálatainkban (5, 6) hasonló tapasztalatokat szereztünk, a virológiai nonreszpondereknél is csökkent a szövettani aktivitás.

A protokoll megengedi a stopszabály miatt a kezelésből kieső, de részlegesen reagáló betegeknél a kezelés folytatását humán leukocytainterferonnal, ha a kezelőorvos ezt indokoltan tartja.

Betegek

A peginterferon-ribavirin kezelésből kiesett, részlegesen reagáló betegek kezelését humán leukocytainterferonnal (Egiferon) folytattuk. A kezelés folytatásának

1. TÁBLÁZAT

A vizsgálatban részt vett hepatológiai centrumok és a betegek száma

Kórház	Betegek száma
BM Kórház, Budapest	15
Szent László Kórház, Budapest	9
Szent György Kórház, Székesfehérvár	6
Szent Borbála Kórház, Tatabánya	5
Baranya Megyei Kórház, Pécs	3

indikációja a GPT normalizálódása, amelyet a HCV-RNS-titer 2 log-nál kisebb csökkenése kísért, vagy az extrahepaticus manifesztáció (cryoglobulinaemiás purpura, vasculitis) javulása a virológiai válasz elmaradásának ellenére.

Az adatgyűjtő, beavatkozással nem járó vizsgálatban való részvételtől a betegektől írásos beleegyező nyilatkozatot kértünk, a vizsgálatot az Országos Gyógyszerészeti Intézet engedélyezte.

A betegek száma: 38 (20 férfi, 18 nő), átlagéletkoruk: 49,2 év (30–66 év) volt.

A betegeket az 1. táblázatban felsorolt hepatológiai centrumokban kezelték.

Májbiopszia 26 betegnél történt, a szövettani értékelést az Ishak-féle hisztológiai aktivitási index (HAI) alapján végeztük (7). A pontérték első száma a gyulladási aktivitás mértékét (grading), a második szám a fibrosis mértékét (staging) jelzi (0: nincs fibrosis, 6: cirrhosis). A HAI átlagértékei: grade 6,2 (4–9) pont, stage 3,3 (1–6) pont.

A peginterferon-ribavirin kezelés 12–28 hétig tartott.

A humán leukocytainterferon-kezelés tartama 8–72 hét volt; a gyógyszer dózisa: heti $3 \times 3 \times 10^6$ nemzetközi egység intramuscularisan adva.

Paraméterek a peginterferon-ribavirin kezelés végén, a humán leukocytainterferon-kezelés előtt: A GPT-(glutamát-piruvát-transzferáz) aktivitást a mért U/l és az adott laboratórium referenciatartományára felső határának szorzatában fejeztük ki [ULN (upper level of normal): az aktivitás normális felső határa]. Átlag GPT: 2,84 (1,00–4,4) U/l \times ULN.

A HCV-RNS-titert a Cobas TaqMan HCV-teszttel (Roche) határoztuk meg (8), az átlag-HCV-PCR-érték $4,07 (0,4-15,0) \times 10^6$ IU/ml.

Cryoglobulinaemiás vasculitis négy betegnél lépett fel.

Eredmények

Tartós remissziót (a GPT értéke normalizálódott és a HCV-PCR negatív a kezelés után hat hónappal) három betegnél értünk el (3/38). Nyolc esetben a HCV-PCR pozitív maradt, de a GPT-aktivitás tartósan a normális határokon belüli volt a kezelés után hat hónappal (8/38).

A négy esetben észlelt cryoglobulinaemiás vasculitis kezelés alatti remisszióját három esetben tapasztaltuk (3/4), azonban a kezelés után a vasculitises bőrjelenések mindhárom esetben kiújultak (3/3).

A GPT-értékek a humán leukocytainterferon alkalmazása alatt csökkentek, nemegyszer normalizálódtak, és a betegek egy részénél a kezelés után is alacsonyabb maradt (1. ábra).

Három betegnél a HCV-RNS a kezelés után hat hónappal sem volt kimutatható, de a kezelt csoport vírustiterének átlaga a kezelés alatt nem csökkent, a terápia után hat hónappal végzett kontroll átlageredménye a kiindulási értéket meghaladta (2. ábra).

Mellékhatásokat (leukopenia, thrombopenia, hangulati labilitás, depresszió) hat esetben észleltünk, súlyos mellékhatás miatt (depresszió) csupán egy esetben kellett a kezelést megszakítani.

Megbeszélés

Mind a nemzetközi, mind a hazai tapasztalatok szerint a krónikus hepatitis C kezelésében – megfelelő indikáció esetén – a legjobb eredmények a pegilált interferon és ribavirin kombinációjával érhetők el (9–11). A kezelés elsődleges célja a tartós vírusmentesség elérése, ezzel a progresszió megáll, a HCV okozta cirrhosis és a májrák megelőzhető. Ha a megfelelő dózisban és megfelelő ideig alkalmazott kezelés kivitelezhető, az eredmények jobbak, míg a dózis csökkentése és a kezelés idő előtti megszakítása (a mellékhatások miatt) a gyógyulás esélyeit rontja. A 12., illetve a 24. hétig virológiailag nem reagáló betegeknél a vírusclearance már nem valószínű, ezért a kezelési protokollok a peginterferon-ribavirin kezelés abbahagyását javasolják. A kezelés folytatása humán leukocytainterferonnal bizonyos esetekben előnyös lehet: a progresszió lassulása, az életminőséget rontó tünetek, mint a cryoglobulinaemiás vasculitis vagy a glomerulonephritis klinikai javulása akkor is hasznos a betegeknek, ha a teljes vírusmentesség nem érhető el.

A polyclonalis leukocytainterferonnal tartós vírusmentesség csekély arányban érhető el, de alig marad el a korábban alkalmazott standard interferon-monoterápia hatásosságától (12, 13). Korábbi vizsgálatainkban (5, 6) hat hónapos leukocytainterferon-monoterápiával 13%-ban értünk el tartós virológiai remissziót IFN-naiv betegek körében. A jelen vizsgálatban elért 7,8%-os remissziót már interferonnal előkezelt, nem vagy csak részlegesen reagáló betegeken tapasztaltuk.

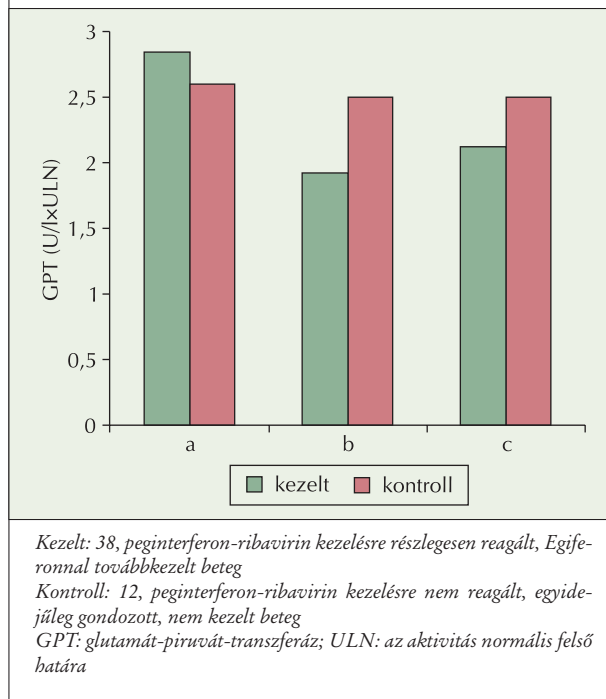
A peginterferon-ribavirin kezelés felfüggesztéséhez vezető mellékhatásokat Hadziyannis 15%-ban (14), Berg 12%-ban talált (4). A hazai tapasztalatok hasonlóak: Pár Alajos (10) 921 beteg kezelése során 95 esetben (10%), Fehér János 100 beteg közül nyolc esetben (12), Werling Klára 60 betege közül három esetben kényszerült a kezelést idő előtt befejezni mellékhatások miatt (11).

A jelen vizsgálatban szereplő, humán leukocytainterferonnal kezelt 38 beteg közül egyetlen esetben, az említett előző monoterápiás vizsgálatokkal (5, 6) egybevéve 90 beteg közül összesen háromnál fordult elő súlyos, a kezelés felfüggesztését indokló mellékhatás (két ízben depressziós epizód, egy betegnél cytopenia és allergiás reakció).

A HCV etiológiai szerepe a 2-es típusú kevert cryoglobulinaemiában és vasculitisben régóta bizonyított (15). Az interferon-alfa hatásosságát szintén számos közleményben igazolták (16). Ibrányi négy vasculitises betegénél a humán leukocytainterferon-kezelés első hónapjában tünetmentesség alakult ki és maradt fenn a kezelés ideje alatt, a vasculitis szövettanilag is javult (17). Noha a krónikus hepatitis C aktivitása

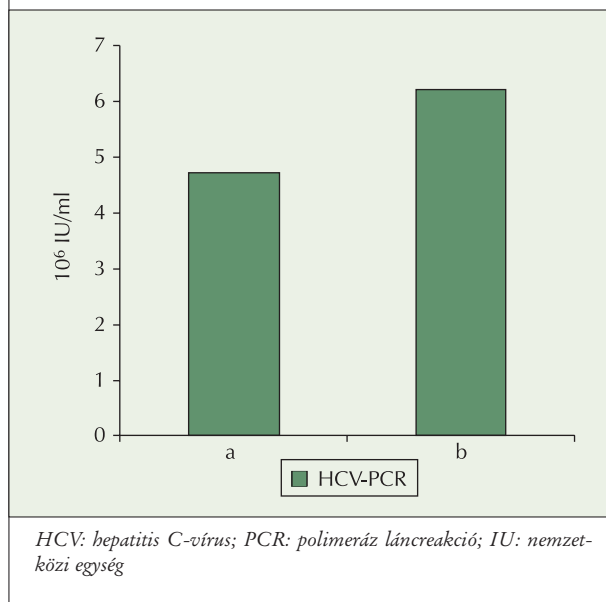
1. ÁBRA

Átlagos GPT-aktivitás a) az Egiferon-kezelés előtt, b) a kezelés végén és c) befejezése után hat hónappal



2. ÁBRA

Átlagos HCV-PCR-értékek a) az Egiferon-kezelés előtt és b) a kezelés befejezése után hat hónappal



(GPT-meghatározás, májbiopszia és a HCV-PCR-positivitás alapján) nem változott, a kezelés után a vasculitis enyhébb formában zajlott. Az általunk kezelt négy beteg közül háromnál következett be klinikai javulás, sőt, tünetmentesség. A kezelés után a vasculitis mindhárom esetben recidivált. A HCV-PCR- és a GPT-érték nem változott. A relapsus a kezelés befejezése után egy-két hónappal jelentkezett, a bőrlaesiók súlyossága nem érte el az interferonkezelés előtti mér-

téket. E betegek mind virológiailag, mind hepatológiailag interferonrezisztensnek, nonreszpondernek tekintendők, az extrahepaticus manifesztáció javulása mégis jelentős életminőség-javulást eredményezett.

Bár a betegek kis száma miatt megfigyeléseinkből

statisztikailag értékelhető következtetések nem vonhatók le, eredményeink azt támasztják alá, hogy a leukocytainterferon alkalmazásának bizonyos esetekben helye lehet a krónikus hepatitis C alternatív kezelésében.

IRODALOM

1. Ferenci P, Ferenci S, Datz C, Rezman I, et al. Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. *Journal of Hepatology* 2007; 47:31-6.
2. Ryder SD (ed.). Outcome of hepatitis C infection: bleak or benign? *J Hepatol* 2007;47:4-6.
3. Dalmi L, Gervain J, Hunyady B, Ibrányi E, Makara M, Pár A, et al. Ajánlások: Protokoll a krónikus vírushepatitiszek antivirális kezelésére. *Orv Hetil* 2006;147:2481-4.
4. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-97.
5. Telegdy L, Dávid K, Falus A, Hajnal A, Horváth G, et al. Humán leukocytainterferon terápia hatásának vizsgálata hepatitis C vírus okozta májbetegségekben. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 1994;1:46-51.
6. Telegdy L. Az Egiferon kezeléssel nyert klinikai tapasztalatok. *Gyógyszereink* 1995;45:260-62.
7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
8. Gervain J (ed.). A krónikus vírushepatitiszek molekuláris diagnosztikájának alapjai. *Budapest: Roche; 2005. p. 17-8.*
9. Hunyady B. A krónikus C-hepatitis kezelése pegilált interferon alfa-2a-val és ribavirinnel a klinikai gyakorlatban. *LAM* 2006; 16:565-6.
10. Pár A, Tornai I, Szalay F, et al. A krónikus B- és C-vírushepatitis antivirális kezelésének hazai tapasztalatai 1998–2004. *Orv Hetil* 2007;148:819-26.
11. Werling K, Dalmi L, Gervain J, Horváth G, Nagy I, Nemesánszky E, et al. Krónikus hepatitis C-vírus fertőzött betegek pegilált interferon-alfa-2a és ribavirin kezelésének biztonságossága a hazai tapasztalatok alapján. *LAM* 2007;17(6-7):421-6.
12. Fehér J, Lengyel G, Bálint T és a Multicentrikus Tanulmány Munkacsoport. Interferon-alfa-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C-hepatitisben. 100 beteg egy évig tartó kezelése során szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil* 1999;140:1235-8.
13. Pár A, Telegdy L, Gógl Á, Müller É, és a Hepatológiai Centrumok Munkacsoportjai: Krónikus vírushepatitiszek interferonkezelése Magyarországon: öt éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. *Orv Hetil* 1999;140:1227-34.
14. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgia TR, Balan V, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
15. Agnello V, Chun RT, Kaplan IM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinaemia. *N Engl J Med* 1992;327:1390-95.
16. Zimmermann R, König V, Bauditz J, et al. Interferon alpha in leukoclastic vasculitis, mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C. *Lancet* 1993;341:561-2.
17. Ibrányi E, Nagy E, Pintér E, Mihály I, Szabó Zs. Humán leukocytainterferon hatása cryoglobulinaemiára chronicus aktív C vírus hepatitisben. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 1994;1:52-5.



A MAGYAR BALNEOLÓGIAI EGYESÜLET 2007. ÉVI NAGYGYŰLÉSE

Időpont: 2007. november 16–18.

Helyszín: Szent Adalbert Konferenciaközpont, 2500 Esztergom, Szent István tér 10.

Gyógyvizekben bővelkedő hazánkban a balneoterápia és az orvosi hidrológia kiemelt helyet foglal el. A kongresszus célja, hogy a balneoterápia is megfeleljen a bizonyítékokon alapuló orvoslás követelményeinek, és az orvosszakmai eredmények segítsék elő a magas színvonalú gyógy-idegenforgalmat, egészségturizmust.

A tudományos program főtémái:

– Bizonyítékokon alapuló balneoterápia és hidroterápia

– Gyógyvíz, gyógy-idegenforgalom

– Balneoterápia alkalmazása a nem mozgásszervi megbetegedésekben

Tudományos információ: prof. dr. Bender Tamás, a Magyar Balneológiai Egyesület elnöke.

E-mail: bender.tamas@irgalmas.hu

További információ: www.motesz.hu