

A kezelés meghosszabbítása 1-es genotípusú C-vírus-hepatitisben

A 48, illetve 72 hetes peginterferon-alfa-2a- plusz ribavirinkezelés összehasonlítása

A tapasztalatok szerint nem kielégítő annak a protokollnak az eredményessége, amelyet jelenleg alkalmaznak a hepatitis C-vírus 1-es típusával fertőzött egyének kezelésére, ezért az újabb terápiás stratégiák egy része a kezelés időtartamának meghosszabbítását javasolja. A szerzők a 48 hétig tartó antivirális kezelés paramétereit a 72 hetes terápiában részesülők adataival hasonlították össze.

Módszerek

A tanulmányba Németország 18 májközpontjából összesen 455, olyan, krónikus C-vírus-hepatitiszes beteget vontak be, akik korábban még nem részesültek antivirális kezelésben („naiv betegek”). A C-vírus szerológiai aktivitását érzékeny (50 IU/ml) kvantitatív reverz polimeráz-lánreakción alapuló molekuláris módszerrel (HCV-RNS-PCR) határozták meg (Amplicor Monitor HCV). A kezelés eredményességének primer végpontját annak a vírusszerológiai vizsgálatnak az eredménye jelentette, amelyet a kombinált antivirális terápia befejezését követő 24. héten végeztek. Sikeres eradikáció, vagyis tartós vírusválasz esetén a vírusnukleinsav ekkor már nem detektálható (sustained virological response: SVR), tehát a HCV-RNS-t kimutató PCR-vizsgálat negatív.

A betegek randomizálva kerültek az A csoportba (230 egyén, 48 hétig tartó kezelés), illetve a B csoportba (225 egyén, 72 hétig tartó kezelés). Mindkét csoport betegei egységesen a következő terápiában részesültek: peginterferon-alfa-2a (PEG-INF- α -2a, Pegasys) heti 180 μ g subcutan plusz ribavirin (Copegus) tablettá naponta 800 mg per os.

A betegek mindegyike az 1-es genotípusba (a vagy b altípus) tartozott (Inno Lipa HCV, Innogenetics). A májbiopsziás mintákat a helyi májcentrum patológusai értékelték egységes szempontok szerint.

A kezelés befejezését követően mindkét csoport betegei még 24 héten át megfigyelés alatt maradtak az SVR meghatározása céljából.

A tanulmányba vont egyéneket havonként ambulánsan ellenőrizték a kezelés biztonságosságát, tolerálását, illetve eredményességét jelző paraméterek vizsgálatával. A primer végponton kívül (SVR) az alábbi szekunder végpontok meghatározására törekedtek:

- a májfunkciókról informáló biokémiai értékek, főként a szérum glutámát-oxalacetát transzferáz- (GPT), illetve γ -glutamil-transzamináz- (GGT) aktivitásának változása;

- a vírusszerológiai válasz (HCV-RNS-PCR) monitorozása a kezelés 4., 12., 24. hetében, illetve a kezelés végén;

- egyéb paraméterek: hisztológiai aktivitási index, a beteg neme, életkora, testsúlya, testtömegindexe, a havonta kontrollált rutin laboratóriumi vizsgálatok, a paraméterek változásának detektálása.

A demografiai, biokémiai, illetve vírusszerológiai jellemzők mindkét csoportban hasonlóak voltak.

Eredmények

A primer végpont, azaz a kezelés befejezését követő 24. héten mért HCV-RNS-PCR-negativitás (SVR) az A csoportba tartozó betegek esetén 53% volt (95% CI: 46,2–59,1), a B csoportban pedig 54% (P=0,8). A két csoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség a 4., a 12., a 24. heti, illetve a kezelés végén észlelt virológiai és biokémiai paraméterek tekintetében sem.

A gyakorlat számára viszont igen fontos megfigyelésnek bizonyult a „korai vírusválasz” (early virological response: EVR), illetve a lassú (slow-responder) vagy gyors (rapid-responder) válaszadás ténye. Azok esetében, akik a kezelés 4., illetve 12. hetére HCV-RNS-PCR-pozitívak maradtak, illetve akiknél a vírus aktivitása kevesebb mint 2-log csökkenést mutatott – azaz a vírusreplikáció ebben az időpontban még igazolható volt –, a 72 hétig tartó kezeléssel (B csoport) 29%-ban

Azokat, akik a kezelés 12. hetének végén HCV-RNS-PCR-pozitívak, 72 hétig indokolt kezelésben részesíteni.

Kivonatos ismertetés. Az eredeti tanulmány megjelent: Berg Th, Wagner M, Nasser S, Sarrazin Ch, Heitges T, Gerlach T, et al. Extended treatment for hepatitis C type-1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006;130:1086-97.

érték el tartós vírusválaszt (SVR), míg a 48 hétig tartó kezeléssel (A csoport) csak 17%-ban.

A fentieknél gyorsabban reagálók (rapid responders), akik a 4., illetve 12. heti kontroll időpontjában már HCV-RNS-PCR-negatívnak bizonyultak, a 48 hetes kezelést követő 24. héten 76%-ban voltak vírusmentesek (SVR), ugyanez a 72 hétig kezelték esetében 84%-ban volt igazolható.

Tehát a gyors virológiai válasz (EVR) döntő a kezelés eredményességére nézve, pozitív prediktív értéke nagy. Ezeket a betegeket elegendő 48 hétig kezelni. Ezt követően a tartós vírusválasznak nagy a valószínűsége, relapsus ritkán alakul ki.

Azokat a lassabban reagálókat, akiknek HCV-RNS-PCR-értéke a 12. héten is pozitív, de a 24. hétre már negatívvá válik, indokolt 72 hétig tartó, kombinált antivirális terápiában részesíteni. A 48 hétig kezelt betegekkal (A csoport) összehasonlítva a 72 hétig kezelték (B csoport) SVR-értéke szignifikánsan jobb volt.

Nehézséget jelent azoknak a betegeknek a kezelése, akiknek a virológiai aktivitása – azaz a HCV-RNS-PCR numerikus értéke – a kezelés 12. hetére csak kevesebb mint 2 logaritmussal

csökken, illetve még a terápia 24. hetének végén is pozitív értéket mutat.

Az eredmények analízise azt igazolja, hogy ha a kezelés 12. hetének végén 6000 IU/ml-nél kisebb – tehát alacsony – a vírusszám, 48 hétig tartó antivirális kezelés esetén (A csoport) a relapsus 57%-os valószínűséggel bekövetkezik, de ha a terápia 72 hétig tart, akkor csak a betegek 32%-ában igazolható relapsus (B csoport).

A relapsus valószínűségét még az alábbi paraméterek is befolyásolják: a viraemia mértéke, az életkor, a testtömegindex, a koleszterinszint, továbbá a GOT és a GGT aktivitása.

A mellékhatások analízise nem mutatott különbséget a két vizsgálati csoport között. A tervezett dózisok (PEG-INF vagy ribavirin, illetve mindkettő) csökkentésére az A csoport betegeinek 16, 3, illetve 11%-ánál, a B csoport betegeinek 12, 10, illetve 15%-ánál volt szükség. Ezek a különbségek nem szignifikánsak.

Megbeszélés

A nemzetközi konszenzus alapján elfogadott, jelenleg alkalmazható antivirális kezelés az 1-es genotípusú C-vírus-hepatitiszes betegek esetén a 48 héten át adott

PEG-INF plusz ribavirin. A prognosztizálható eredményesség 50-60%, azaz ilyen mértékben valószínű, hogy egy kezelt beteg tartós vírusválasza bekövetkezik.

Jelen szerzők multicentrikus, ambulanter végzett vizsgálatukkal elsősorban arra kerestek választ, hogy a kezelés időtartamának meghosszabbítása (48 hét helyett 72 hét) hogyan befolyásolja a vírusválaszt, a relapsusok számarányát és a mellékhatásprofil. A gyűjtött adatok analízise az alábbi két, fontos gyakorlati konklúziót eredményezte:

– A virológiai aktivitást mutató, 1-es genotípusú C-vírussal fertőzött betegek jelenlegi protokoll szerinti, 48 hétig tartó PEG-INF plusz ribavirin terápiáját nem indokolt minden esetben 72 hétre kiterjeszteni.

– A kezelés 4., illetve 12. hetében történő HCV-RNS-PCR-vizsgálattal identifikálhatók a gyors, illetve lassú vírusválaszt adó egyének. Azoknak a betegeknek a körében, akik már a kezelés 4., illetve 12. hetében HCV-RNS-PCR-negatívvá válnak (EVR), az SVR-arány 76, illetve 84% lesz, függetlenül attól, hogy 48 vagy 72 hétig tart a kombinált antivirális terápia. Ezzel szemben azokat, akik a kezelés 12. hetének végén HCV-RNS-PCR-pozitívak, tehát a vírusreplikáció még igazolható, 72 hétig indokolt kezelésben részesíteni. Ilyen módon 27%-os SVR érhető el, míg a 48 hetes terápia esetén csak 17%-os.

A kezelés időtartamának meghosszabbítása a lassabban reagálók esetén (slow-responders) kedvezően befolyásolja a relapsusrátát is.

Igen fontos a kezelés időtartamának meghatározása szempontjából a 12. hét végén mért vírusszeroológiai aktivitás. A jelen tanulmány adatai azt igazolják, hogy az ebben az időpontban mért alacsony vírusszám (kisebb, mint 6000 IU/ml) egyértelműen indokolja a kombinált antivirális kezelés folytatását 72 hétig. A szerzők elvetik a jelenlegi protokollban szereplő „stop-szabályt” (ha a vírusszám csökkenése a 12. hétre nem éri el a 2-log értéket), mivel adataik azt támogatják, hogy ilyen esetekben hosszabb kezeléssel az eredményesség valószínűsége fokozható.

Irodalmi adatokra hivatkozva utalnak arra is, hogy az eredményesség szempontjából igen fontos a gyógyszer dózisa, amit viszont sok esetben a mellékhatások miatt redukálni kell. A szerzők önkritikusan megjegyzik, hogy a tanulmányukban alkalmazott napi 800 mg ribavirin dózisának emelése indokolt, ezáltal az SVR további javulása érhető el. Hangsúlyozzák, hogy a kombinált antivirális kezelést egyénre szabottan kell tervezni, és a szükséges módosításokat a betegek szoros követése során nyert adatokra kell építeni.

dr. Nemesánszky Elemér
Szent János Kórház, I. Belosztály