

A krónikus C-hepatitis kezelése pegilált interferon alfa-2a-val és ribavirinnel a klinikai gyakorlatban

Hunyady Béla

A krónikus C-hepatitis pegilált interferon alfa-2a- (Pegasys, PEG-INF) és ribavirinkezeléséről közlik tapasztalataikat a szerzők a kanadai Pegasys Study Group nevében. A törzskönyvezés alapjául szolgáló multicentrikus vizsgálatok és az azokból végzett speciális adatelemzések (metaanalízis) óta ez az egyik legnagyobb esetszámot értékelő közlemény, amely a kezelést végző kanadai centrumok mindennapi klinikai tapasztalatait foglalja össze.

Tizennyolc vizsgálóhelyen összesen 508, interferonkezelésben korábban nem részesült, a szerzők szerint a valós viszonyokat, a mindennapok gyakorlatát reprezentáló beteg adatait elemzik a hatékonyság és a biztonságosság szempontjából. Adataikat a genotípus (G1 versus G2/3) és a fibrosis súlyossága szerint („cirrhosis nélkül”: F0/1/2 versus „cirrhosis”: F3/4) csoportosítva mutatják be.

Valamennyi bevonható beteg a kezelőorvos döntése szerint részesülhetett:

a) hetente egyszer subcutan adott 180 µg PEG-INF-monoterápiában,

b) hetente egyszer 180 µg subcutan adott PEG-INF-és napi 2×400 mg ribavirin (Copegus) per os kombinációs kezelésben 24 hétig, vagy

c) kombinációs kezelésben 48 hétig.

A ma általánosan elfogadott kezelési időtartam (G1 genotípus: 48 hét, G2/3 genotípus: 24 hét), a testsúlyalapú ribavirindozírozás (testtömeg <85 kg: 1000 mg, testtömeg >85 kg: 1200 mg) és a stop szabály a kanadai vizsgálat tervezésekor még nem szerepelt az ajánlások között.

Interferon-monoterápiában egyetlen beteg részesült, ezt nem értékelték. G1 esetén csak 48 hetes kombinált kezelést végeztek. A fent jelzett kombinált (interferon+ribavirin) kezeléssel G1 esetén cirrhosis nélkül 41%-os (n=196), cirrhosis esetén 34%-os (n=115) tartós vírusválaszt (SVR) értek el. G2/3 esetén cirrhosis nélkül 24 hetes kezeléssel 79% (n=91), 48 hetes kezeléssel 72% (n=36) volt a tartós vírusválasz, cirrhosis

esetén ugyanez 66% (n=35), illetve 44% (n=18) volt. Így az összes betegre vonatkozóan a tartós vírusválaszt 55%-nak találták. A kezeléseket során a mellékhatások miatt szükségessé vált korai befejezés a II-III. fázisú klinikai vizsgálatokhoz hasonló gyakorisággal fordult elő (8%).

A közleményből az alábbiak emelendők ki:

1. A vizsgálatban alkalmazott, egységesen napi 800 mg ribavirindózishoz képest a vizsgálat tervezése óta igazolást nyert, hogy a testtömegalapú dozírozás hatékonyabb.

2. A kombinált kezelés hatékonyabb volta többszörösen igazolást nyert a kanadai vizsgálat tervezése óta.

3. G1 betegeknél a kezelést – ha lehetséges volt – minden esetben 48 hétig folytatták. Ebben a genotípusban a 48 hetes kezelés egyértelműen hatékonyabb, mint a 24 hétig tartó terápia; a ma érvényes ajánlás is 48 hetes kezelést javasol.

4. Eredményeik szerint G2/3 esetén a 48 hetes kezelés nem jelentett előnyt – cirrhosisos betegeknél sem – a 24 hetes kezeléshez képest. Azóta a 24 hetes kezelés G2/3 esetén bekerült az ajánlásokba.

5. A kezelés hatékonysága a „mindennapok gyakorlatában” is megközelítette a II-III. fázisú klinikai vizsgálatokban elért eredményeket. Figyelembe véve, hogy kis dózisu (napi 800 mg) ribavirinnel végezték a kezelést, valamint azt, hogy a liberálisabb bevonási kritériumok miatt esetleg kevésbé motivált, kevésbé együttműködő vagy más betegségekben is szenvedő betegeket is bevonhattak, mindenképpen ez a közlemény legfontosabb üzenete.

6. A genotípust, a viraemia mértékét és a fibrosis súlyosságát szignifikáns prediktív tényezőnek találták a tartós vírusválasz elérése szempontjából. A vírustiter és a genotípus vonatkozásában szignifikáns interakciót is kimutattak.

a) A G1 genotípus esetén lényegesen alacsonyabb tartós vírusválaszt találtak, mint G2/3 esetén, a cirrhosisos és cirrhosis nélküli betegcsoportban egyaránt.

A teljes közlemény: Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in clinical practice. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajden M, Yoshida EM, Deschenes M, Heathcote J, Bailey RJ, Simonyi S, Sherman M; Canadian Pegasys Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:397-408.

Levelezési cím: Dr. Hunyady Béla, Pécsi Tudományegyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,

I. Sz. Belgyógyászati Klinika; 7643 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: bhunyady@yahoo.com

b) A vírustiter prediktív értékét nem küszöbszint szerint (alacsony titer versus magas titer), hanem folytonos skálán értékelték, logisztikus regressziós analízissel. Azt állapították meg, hogy 500 000 IU/ml és 1 000 000 IU/ml vírustiter között határolható be a kedvezőbb tartós vírusválasszal járó „alacsony” titer és a kedvezőtlenebb SVR-rel járó „magas” titer, és nem feltétlenül pontosan a 850 000 IU/ml érték képviseli a legerősebb prediktív értékű vírustitert. (Kvantitatív RNS-vizsgálatra Cobas Amplicor Monitor esszét használtak, ahol a 850 000 IU/ml körülbelül 2 millió kópia/ml-nek felel meg.)

c) A kezelési eredmények előrehaladott fibrosis esetén („cirrhosis”: F3/F4) mind G1, mind G2/3 genotípusban kedvezőtlenebbek voltak, mint „cirrhosis” nélkül (F0/F1/F2). „Folytonos” skálát alkalmazva a fibrosis szerepének megítélésére (0-1-2-3-4 kategóriák, nem pedig enyhe versus előrehaladott fibrosis), logisztikus regressziós analízissel elsőként mutattak ki egyértelmű lineáris korrelációt a fibrosis súlyossága és a kezelés csökkenő hatékonysága között ($p < 0,002$).

d) A cirrhotikus betegekkel kapcsolatban bátorító, hogy – bár a kezelési eredmények általában szerényebbek – a mellékhatások miatti korai kezelésmegszakítás a 48 hetes kezelés során nem volt gyakoribb a cirrhotikus betegcsoportban (8,9%), mint cirrhosis nélkül (9,8%). Gyakrabban észleltek ugyan neutropeniát és thrombocytopeniát, de összességében javasolják a kompenzált cirrhotikus betegek kezelésbe vonását.

e) Folytonos skálát alkalmazva nem találták a tartós vírusválasz szignifikáns prediktorának a kiinduló test-

tömeget (68 kg és 91 kg közötti folyamatos skálán) és a testtömegindexet (BMI-t) (24–30 ttkg/m² közötti folyamatos skálán).

7. Elemezték a korai vírusválasz (EVR: a 12. héten RNS nem detektálható vagy 2 log csökkenés) prediktív értékét. A korai vírusválasz hiányát G1 genotípusban 94-95%-os negatív prediktív értékűnek találták, ez alapján a stop szabály alkalmazása mellett foglaltak állást (a harmadik hónap után a nem reagáló betegeket nem indokolt tovább kezelni). Ugyanakkor a mindennapok gyakorlatában a stop szabály alkalmazásával 100 beteg közül öt-hat főt fosztottak volna meg a sikeres kezelés lehetőségétől, ha a harmadik hónap után alkalmazták volna a stop szabályt. Ez az 5-6%-os indokolatlan korai megszakítás érthetővé teszi, hogy a hazai protokoll korai vírusválasz hiányában is lehetővé teszi a kezelés folytatását további három hónapig, amennyiben az SGPT-aktivitás normalizálódik.

8. A mellékhatásokkal kapcsolatban figyelemre méltó megállapítás, hogy a kezelési idő lerövidítése (például a stop szabály betartása kapcsán) jelentősen csökkentette a mellékhatások gyakoriságát a II-III. fázisú vizsgálatokban tapasztalható képest. (Kisebb mértékben a mellékhatással kapcsolatos korai befejezést is mérsékelte.) Finanszírozási okokból nem használtak kolóniastimuláló faktort, és csak a betegek kis százaléka részesült erythropoetinkezelésben.

Összességében a közölt adatok megerősítik a pegilált interferon alfa-2a és ribavirin kombinációs terápia hatékonyságát és biztonságosságát a krónikus C-hepatitis mindennapi kezelése során.