

A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok

Gervain Judit, Nemesánszky Elemér, Csepregi Antal

A krónikus C hepatitis antivirális terápiájának jelenleg is leghatékonyabb gyógyszere az interferon- α , amelyet ribavirinnel kombinálva alkalmaznak világszerte. Ennek az elvnek az alapján hazánkban huszonnégy májcentrumban folyik a betegek kezelése. Nemzetközi multicentrikus felmérések szerint a standard interferon- α 48 héten keresztül történő adásával (antivirális monoterápia) csupán a betegek 12-19%-a válik tartósan vírusmentessé. Az interferon-ribavirin kombinációval jobb eredmények érhetők el. A kezelés 48. hetét követő 6. hónapban a betegek 35-45%-ában a vírus nem mutatható ki. A terápiában érdemi áttörés következett be a 2000-ben, az Egyesült Államokban forgalomba került pegilált interferonoknak köszönhetően. A molekulatömeg és szerkezet megváltozásával az interferonok farmakokinetikai tulajdonságai is előnyösen módosultak. Multicentrikus tanulmányok adatai bizonyítják, hogy a 40 kD molekulatömegű peginterferon- α -2a, valamint a 12 kD molekulatömegű peginterferon- α -2b ribavirinnel kombinált adásával 56%-os, illetve 54%-os tartós virológiai válasz következik be. A kezelés eredményességét az alkalmazott gyógyszerkombináción kívül jelentősen befolyásolja a hepatitis C-vírus (HCV) genotípusa (1 vagy 2, 3), a kezelés előtti vírus-titer és a májfibrosis súlyossága. Víruskinetikai vizsgálatok bizonyították, hogy ha a vírus aktivitása a HCV-nukleinsav-meghatározás pozitívásával (HCV-RNS-PCR) még a terápia 12., illetve 24. hetében is igazolható, akkor a beteg „non-responder”, tehát a kezelésre nem reagál, és antivirális kezelése felfüggeszthető, mert a gyógyszerek további adásától nem várható a vírus eradikációja.

A szerzők jelen összefoglalójukban a pegilált interferonok jellemzőit, a kezeléssel elérhető eredményeket és a nemzetközi konszenzus alapján ajánlott terápiás protokollt ismertetik.

hepatitis C-vírus, pegilált interferon, tartós virológiai válasz, genotípus, víruskinetika

NEW MODALITIES IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C: PEGYLATED INTERFERONS

Interferon- α proved to be the most effective therapy of chronic hepatitis C. Its combination with ribavirin enhances the antiviral activity and this modality has become the therapeutic standard recommended worldwide during the past few years. Metaanalysis of the international studies revealed that only 12-19% of the patients became virus-free following a 48-week long course of α interferon monotherapy. The combination treatment with ribavirin for 48 weeks increased the proportion of sustained responders to 35-45%. The introduction of pegylated interferons resulted in significantly higher response rates. The new therapeutic possibilities are due to the modified pharmacokinetic characteristics of the drug by changing the size and the structure of the molecules. Multicentre studies investigating the clinical effectiveness of the 40 kD sized pegylated interferon α -2a as well as the 12 kD sized pegylated interferon α -2b in combination with ribavirin reported 56% and 54% response rate, respectively. However, there is significant heterogeneity in the results according to the type of drug administered and to the genotype of the hepatitis C virus, as well as in the basal viral level and the stage of hepatic fibrosis, respectively. The message and the conclusion of the viral kinetic studies are worth remembering: if the result of the HCV nucleic acid test is still positive at week 12 or 24, therapy should be ceased due to the patient non-responder status. Since pegylated interferons are also available in Hungary the authors felt useful to give an overview of the current knowledge, summarizing the results of the relevant studies and provide a suggested state-of-the-art therapeutic protocol based on international consensus.

hepatitis C virus, pegylated interferon, sustained virological response, genotype, viral kinetics

dr. Gervain Judit (levelező szerző/correspondent): Fejér Megyei Szent György Kórház, I. Belgyógyászat, Hepato-Pancreatológiai Részleg/Szent György County Hospital, 1st Department of Internal Medicine, Hepato-Pancreatology Unit; H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3. E-mail: jgervain@mail.fmkorhaz.hu

dr. Nemesánszky Elemér, dr. Csepregi Antal: Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály/Polyclinic of the Hospitaler Brothers, Department of Medicine and Gastroenterology, Budapest

Érkezett: 2003. október 6. Elfogadva: 2003. október 15.

A WHO adatai szerint a földön ez ideig mintegy 170 millió ember fertőződött hepatitis C-vírussal (HCV), és ez a szám évente 3-4 millióval gyarapszik. A betegség prevalenciája Magyarországon 1% alatt van. A HCV okozta akut infekció leggyakrabban enyhe lefolyású, szinte tünetmentesen zajlik. A fő problémát az okozza, hogy a betegek 70-80%-ánál krónikus májbetegség alakul ki. Két-három évtized alatt a kórfolyamat a fertőzöttek 20-30%-ánál kompenzált, majd dekompenzált májcirrhosishoz, végül végstádiumú májelégtelenséghez vezet. Víruspozitív egyének májában (a cirrhosis stádiumában) a hepatocellularis carcinoma megjelenésének gyakorisága körülbelül 10%. A HCV-pozitív egyénekben gyakran észlelhetők a megbetegedés extrahepaticus manifesztációi (például vasculitisek, conjunctivitis, kryptoglobulinaemia, glomerulonephritis, különböző reumatológiai szindrómák), amelyeknek hátterében a vírus által indukált autoimmun patomechanizmus áll. A krónikus vírushepatitis kezelésének célja a vírus eliminációja a fertőzött sejtekből, a progrediáló folyamat remisszióba hozása, a fibrosis, illetve a májcirrhosis kialakulásának megakadályozása, valamint a hepatocellularis carcinoma kialakulásának a megelőzése (1-3).

A diagnózis pillérei

A HCV-fertőzés lehetőségére az emelkedett *szérum-alanin-aminotranszferáz- (ALT-) aktivitás* és a vírus ellen képződő antitestek, az *anti-HCV* és *anti-HCV-IgM* jelenléte hívja fel a figyelmet. Az aktív fertőzést a *vírusnukleinsav* molekuláris diagnosztikai módszerrel (reverz-transzkriptáz polimeráz láncreakció; RT-PCR) történő kimutatása igazolja (2-5)

A terápia időtartamát és eredményességét elsősorban az alábbi markerek befolyásolják és utalnak a prognózisra is:

1. *Vírusgenotípus*: A HCV szerkezete nem egységes és nem stabil. Klinikai jelentősége az arab számokkal 1-től 6-ig jelölt típusoknak, ezeken belül az a, b és c betűkkel jelölt szubtypusoknak van. Az általuk okozott kórképek súlyossága és gyógyulási hajlama különböző. Ennek ismeretében az utóbbi években összeállított nemzetközi terápiás protokollokban a kezelés időtartamát és a gyógyszerek dózisát a genotípusok alapján (is) differenciálják.

A magyarországi betegek több mint 90%-a az antivirális kezelésre legkevésbé reagáló, tehát a legellenállóbb HCV-1b genotípussal fertőződött (3, 4).

2. *Bazális vírustiter*: A terápia előtti magas vírusszint (>800 000 IU/ml) negatívan befolyásolja az antivirális kezelést (negatív prediktív faktor).

3. *Májbiopszia*: A kivett májminta patológiai analízise alapján határozható meg a szöveti aktivitási index (HAI). A *fibrosis mértékére utaló „score”* a betegség súlyosságát, a kezelés nehézségét jelzi. A magasabb numerikus érték (például F3-F4) tehát negatív prediktív tényező (1-6).

Az interferonokra jellemző, fontosabb paraméterek

Az interferonok a szervezet komplex, természetes védelmi rendszerének fontos elemei. Először a csontos hialakban jelentek meg, és az élővilág minden, náluk fejlettebb egyedében megtalálhatók. Szerkezet, antigén-tulajdonság és hatásmechanizmus alapján három fő típusuk különíthető el: IFN- α , IFN- β és az IFN- γ . Termelődésüket leggyakrabban a különböző vírusinfekciók indukálják. Részben intracellularisan található, nagyobb részük azonban az extracellularis térbe szekretálódik, és az egész szervezetnek védelmet nyújt az infekció ellen. Hatásukat indirekt módon, a vírus szaporodását gátló fehérjéken keresztül fejtik ki. Jelen ismereteink szerint 24 különböző antivirális fehérje képződését indukálják. A keringésben néhány órától néhány napig mutathatók ki, de az eliminációjuk után antivirális hatásuk még tart.

A 19 000–24 000 dalton (D) molekulatömegű és 165-166 aminosavból álló fehérje az interferon- α , amelyet leukocita-interferonnak is nevezünk. Vírusok, idegen nukleinsavak, bakteriális részecskék hatására a lymphocyták vagy macrophagok termelik. Könnyen diffundál a szövetek között, így azonos hatékonysággal indukál antivirális hatást az egész szervezetben.

Az interferon- β 19 000–24 000 D molekulatömegű, 166 aminosavból áll, a fibroepithelialis sejtek termelik. Vírusinfekciókban elsőként jelenik meg. Rosszul diffundál a környező szövetekbe. A termelés helyén magas koncentrációban található, ezért lokálisan igen hatékony, de szisztémás hatása gyenge.

Az IFN- γ 45 000 D molekulatömegű, különböző antigének által stimulált T-lymphocyták terméke. Tizedannyira hatékony, mint az IFN- α vagy IFN- β . Főleg immunmoduláló és a tumorsejtek burjánzását gátló hatású (7).

A krónikus C hepatitis kezelése standard interferon-ribavirin kombinációval

A krónikus vírushepatitisek leghatékonyabb antivirális gyógyszere az IFN- α .

1997-ben, a krónikus C hepatitis első nemzetközi terápiás konszenzuskonferenciáján arról számoltak be, hogy 48 hétig tartó, heti 3 \times 3 MU dózisú IFN- α monoterápiával a betegek 12-16%-ánál tartós vírusmentesítést sikerült elérni (8). A 90-es évek végétől az interferont egy szintetikus purinnukleozid-analóggal, a ribavirinnel kombinálva alkalmazzák. A ribavirin monoterápiában főleg biokémiai választ indukál (a vírus eliminálására önmagában nem képes), de interferonnal együtt szinergista hatást fejt ki. Nemzetközi felmérések alapján 24, illetve 48 hetes kombinált kezeléssel a gyógyultak aránya 35-45%-ra emelkedett (1, 8, 9).

Hazánkban 1992-ben vált lehetővé a krónikus C-vírus-hepatitises betegek kezelése IFN- α monoterápiával. A gyógyszer kezdetben 6, majd 12 hónapos, heti háromszor 3-6 millió IU adásával betegeink

13–22%-a vált tartósan vírusmentessé. A kilencvenes évek közepétől alkalmazott interferon-ribavirin kombinációs terápiával elért eredményeink 36%-os tartós vírusmentességet igazoltak (3, 10, 11).

A közelmúltban publikált Cochrane-analízis (48 randomizált vizsgálat, 6585 beteg) azt igazolta, hogy a kombinált kezeléssel 37%-os tartós vírusmentesség érhető el (12–14).

Nemzetközileg elfogadott konszenzus alapján (1, 2, 8) az antivirális terápia eredményeinek értékelése során a betegeket az alábbiak szerint csoportosítjuk:

1. *Tartósan „vírusnegatív” beteg* (sustained virological responder; SVR): Ebben az esetben a teljes biokémiai remisszió (normális értékű ALT) és a vírusmentesség az antivirális kezelés befejezése után 24 héttel is igazolható.

2. *Visszaeső beteg* (relapser; R): A terápia végén teljes biokémiai remisszió és negatív víruseredmény áll fenn, de a kezelés befejezését követő hat hónap folyamán újra víruspozitivitás (relapsus) alakul ki.

3. *A kezelésre nem reagáló beteg* (non-responder; NR): A terápia alatt és a befejezésekor mind a biokémiai, mind a virológiai aktivitás detektálható.

Az utóbbi években terápiánk eredményesebbé és költségkímélőbbé vált a kezelés alatt bevezetett alábbi módszerek révén:

- vírusszint-monitorozás (kvantitatív HCV-RNS-PCR);
- a dózis és a kezelési időtartam meghatározása a HCV-szubtípus alapján;
- az interferon farmakokinetikai tulajdonságainak javítása, a pegilált készítmények alkalmazása.

A hepatitis C-vírus kinetikai jellemzői az antivirális kezelés folyamán

Az interferon-terápia eredményét meghatározó virális tényezők egyike a terápia alatti vírusszámcsökkenés gyorsasága. Ez többlépcsős folyamat. Az első, úgynevezett gyors fázisban (24–48 órán belül) a vírustiter meredek esése az interferon dózistól függ és azzal párhuzamot mutat. A második fázis „lejtője” (rapid, slow, flat, non-responder) azonban szoros összefüggést mutat a terápia végső eredményével. Gyors virális reakció esetében (rapid viral response), amikor a vírustiter csökkenése már a kezelés 4. hetében eléri a 99%-ot, majd a 8–12. hét folyamán a HCV-RNS- (tehát a vírusnukleinsav-) szint a kimutathatóság alá esik, a tartós gyógyulás (SUR) csaknem biztos. Nem reagáló beteg esetében a vírus szaporodásának markere mindvégig pozitív marad, és a kezelés folytatása ellenére sincs remény a vírus eliminálására. A fentiek gyakorlati fontosságát jelzi, hogy az új terápiás protokollok az alkalmazott gyógyszer-kombinációt, illetve a vírus genotípusát figyelembe véve (1;4 vagy 2;3) a kezelés 12., illetve 24. hetében mért vírusszintcsökkenés (kvantitatív HCV-RNS-PCR) alapján javasolják a terápia felfüggesztését vagy folytatásának megállítását (2, 15, 16).

Pegilált interferonok: új paradigma a kezelésben

A standard IFN- α monoterápiával, majd ennek ribavirinnel kombinálásával is csupán a betegek egyharmadánál érhető el tartós virológiai válasz. A hagyományos IFN- α hatékonyságát immunogén természete, rövid felezési ideje (emiat a terápiás vérszint jelentős ingadozása) korlátozza. Az interferon felezési ideje 4–16 óra, intramuscularis vagy subcutan alkalmazásakor maximális szérumszintjét 3–8 óra alatt éri el, és a beadás után 24 órával már nem mutatható ki a szérumban. A vérszintcsökkenéssel párhuzamosan a vírus szaporodásának gátlása fokozatosan csökken, illetve szünetel. A hatékony gyógyszer szint eléréséhez és fenntartásához ezért hetente háromszor, de inkább másnaponta (esetleg naponta?) kellene alkalmazni. Ennek a normális életvitelt nehezítő mellékhatások, szövődmények és a készítmények igen költséges volta egyaránt gátat szabnak (13, 14).

A polietilén-glikol (PEG) – mint semleges, nem toxikus, hidrofób polimer – az interferonhoz kapcsolva annak szerkezetét módosítja. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy ezáltal a PEG-hez kovalensen kötődő konjugátumok farmakokinetikai tulajdonságai is jelentősen megváltoznak. Ez elsősorban a renális és celluláris clearance csökkenésével és a molekula proteolízissel szembeni ellenálló képességének növekedésével magyarázható. A pegilált fehérje farmakológiai aktivitását, illetve terápiás hatékonyságát elsősorban a felhasznált PEG polimerlánc felépítése, hossza és molekulatömege határozza meg.

A pegiláció tehát az interferonok farmakokinetikai jellemzőit előnyösen módosítja. A krónikus vírushepatitis terápiájára az elmúlt évben két olyan pegilált interferon került forgalomba, amelyekhez rekombináns interferont kapcsolnak. A Pegasysban (Roche) 40 kD tömegű, elágazó lánccal PEG-polimerhez egy stabil amidkötéssel kapcsolódik az IFN- α -2a. A PegIntron (Schering-Plough) esetében egy 12 kD molekulatömegű, lineáris lánchoz uretánon keresztül kötődik az IFN- α -2b molekula. Az IFN- α -2a, illetve az IFN- α -2b hatékonyságát összehasonlítva, nagyszámú beteg bevonásával végzett klinikai tanulmány még nem került közlésre (2, 7, 8, 17).

A „hagyományos” (standard) interferonokhoz képest mindkét készítménynek elhúzódóbb lett a felszívódása, meghosszabbodott a felezési ideje, és fokozódott az antivirális potenciája. Mellékhatásprofiljukban nem következett be kedvezőtlen változás.

A gyógyszer alkalmazási előiratában leírtaknak megfelelően a 180 μ g dózisban beadott PEG-IFN- α -2a (Roche) csúcskoncentrációját a szérumban (a beadás után) 72–96 órával éri el, és ezáltal a terápiás vérszintet egy héten keresztül biztosítja. Elsősorban a májban metabolizálódik, a képződő metabolitok pedig az epével, kisebb részben a vesén keresztül ürülnek. Beszűkül

A pegiláció az interferonok farmakokinetikai jellemzőit előnyösen módosítja.

vesefunkció esetén dózismódosítás nem szükséges. Kisebbségi eloszlási térfogata miatt (plazma és extracelluláris tér) dózisa a testtömegtől független. Az előretöltött fecskendő segítségével a heti 180 µg mennyiség könnyen beadható subcutan (13, 17–19).

A PEG-IFN mind monoterápiában adva, mind pedig a ribavirinnel kombinálva szignifikánsan hatékonyabb, mint a standard interferon.

A lineális PEG-et hordozó PEG-IFN-α-2b (Schering-Plough) felszívódását követően a vérben lévő proteázok hatására fokozatosan metabolizálódik, és a veséken át eliminálódik. Eloszlási térfogata nagy, az egész szervezetet érinti, emiatt ajánlott a beteg testtömegének figyelembevétele a dózis meghatározásakor. A heti egyszeri adáskor az ötödik nap után a gyógyszer szintje a terápiás érték alá csökkenhet. A porampulla formájában forgalmazott gyógyszerből (a hígítófolyadékkal) individuálisan kell a 0,5–1,5 µg/ttkg/hét dózist elkészíteni

(12, 13, 20, 21).

Nagyszámú betegcsoporton végzett tanulmányok igazolták, hogy a PEG-IFN mind monoterápiában adva, mind pedig a ribavirinnel kombinálva szignifikánsan hatékonyabb, mint a standard interferon (1. táblázat). Ez a magyarázata annak, hogy az újabb nemzetközi konszenzuson alapuló ajánlásokban a pegilált interferonok a krónikus C hepatitisben szenvedő betegek terápiás protokolljában az első választandó szerként szerepelnek.

A PEG-IFN olyan betegeknek is gyógyulási lehetőséget nyújthat, akik a ribavirint kontraindikáció vagy mellékhatás miatt nem kaphatják (17). Zeuzem és munkatársai szerint az IFN-α-2a monoterápiával a nem cirrhoticus betegek 19%-a, PEG-IFN-α-2a kezeléssel viszont 39%-a válik tartósan vírusmentessé (23).

Lindsay és munkatársainak vizsgálatai viszont arra utalnak, hogy az IFN-α-2b adáskor a betegek 12%-ánál, PEG-IFN-α-2b monoterápiával pedig 25%-ánál érhető el tartós virológiai válasz (21).

PEG-IFN-α-2a, illetve a PEG-IFN-α-2b és ribavirin kombinációs kezelésekre a betegek 56%-a, illetve 54%-a gyógyult meg (18, 22). A tartós virológiai válaszokat HCV-genotípus alapján analizálva még differenciáltabb eredmények észlelhetők. Di Bisceglie és Hoofnagle összefoglaló közleményében az szerepel, hogy a kombinációs terápiával a HCV-1 genotípusú betegcsoportban 40-45%-os tartós virológiai válasz, az „egyéb” (főleg 2, 3) genotípusba tartozó betegek esetében viszont közel 80%-os SVR érhető el (13).

Mindkét pegilált interferon alkalmazása során megfigyelhető volt, hogy a kezelésre jól reagáló (responder) betegeknek már a 12–24. hét között negatívvá válik a HCV-RNS-t kimutató PCR-vizsgálat, vagy vírustiterük a kiindulási értékhez képest két nagyságrenddel csökken. Davis és munkatársainak legújabb adatai szerint a kezelésnek ez a periódusa „mérőöldkőnek” tekinthető, mert a tartós vírusválasz (SVR) megítélése szempontjából gyakorlatilag 100%-os prediktív értéket jelent (20). Az irodalmi adatok egyértelműen támogatják azt, hogy a non-respondernek bizonyult betegek kezelését már ebben a periódusban indokolt abbahagyni, és ezáltal jelentős költségmegtakarítás érhető el (17, 20, 22, 24–26).

Több tanulmány összefüggést igazolt a tartós virológiai válasz és a kezelés előtti HCV-RNS titer, a testsúly, az életkor, a májfibrosis és a HCV 2-3 genotípusa között (1, 14, 20). Berg és munkatársai 260 beteg PEG-IFN és ribavirin 48 hetes kezelési adatainak retrospektív analízisével azt találták, hogy a tartós vírusmentesség szempontjából két virológiai faktornak van pozitív prediktív értéke: a HCV 2-3 genotípusnak és az alacsony bazális vírusszámoknak. További korrelációt észlel-

1. TÁBLÁZAT

A pegilált interferonok alkalmazásával kapott eredmények

A tanulmány szerzői	Gyógyszerek és dózisok	Betegszám	Tartósan vírusmentes betegek
Manns és munkatársai, 2001 (22)	IFN-α-2b 3×3 MU/hét + 1000-1200 mg ribavirin/nap 48 hétig	505	47%
	PEG-IFN-α-2b 1,5 µg/ttkg/hét + 800 mg ribavirin 48 hétig	511	54%
Fried és munkatársai, 2002 (18)	IFN-α-2b 3×3 MU/hét + 1000-1200 mg ribavirin/nap 48 hétig	444	44%
	PEG-IFN-α-2a 1×180 µg/ttkg/hét + 1000-1200 mg ribavirin/nap 48 hétig	453	56%
Hadziyannis és munkatársai, 2002 (19)	PEG-INF-α-2a 1×180 µg/hét + 800 mg ribavirin/nap 24 hétig	207	29%
	PEG-IFN-α-2a 1×180 µg/hét + 800 mg ribavirin/nap 48 hétig	361	40%
	PEG-IFN-α-2a 1×180 µg/hét+1000-1200 mg ribavirin/nap 24 hétig	280	41%
	PEG-IFN-α-2a 1×180 µg/hét + 1000-1200 mg ribavirin/nap 48 hétig	436	51%
			Genotípusok
			HCV-1
			HCV 2-3

tek a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és az alanin-amino-transzferáz (ALT) aktivitása, valamint a tartós virológiai válasz között (15). A gyógyszer dózisének emelése nem befolyásolja számottevően a hatékonyságot, de úgy tűnik, hogy reagáló betegek esetén a kezelés időtartamának növelésével a vírusmentesség tartósága fokozható. Erre vonatkozóan a jelenleg még folyamatban lévő HALT-C trial (multicentrikus tanulmány) fog újabb adatokkal szolgálni (22).

Újabb terápiás ajánlás

Magyarországon a vírushepatitis szerológiai diagnosztikáját szűrővizsgálat során vagy betegség gyanúja esetén az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ), valamint a vérellátó állomások laboratóriumaiban végzik. Az anti-HCV-pozitív betegek speciális diagnosztikája és antivirális kezelése a Gasztr enterológiai és az Infektológiai Szakmai Kollégium által erre akkreditált, huszonnégy hepatológiai centrumban történik. Az igen költséges gyógyszereket és a molekuláris diagnosztikai vizsgálatokat egyaránt az Országos Egészségbiztosítási Pénztár finanszírozza. Örvendetes, hogy az erre a célra elkülönített keret fokozatosan bővül, de sajnos, az igényektől messze elmarad, ily módon a kezelésre várók listája egyre hosszabb. A szakmai szempontokat mérlegelő bizottság jóváhagyását követően általában csak 6-8 hónapot meghaladó várakozási periódus után kezdődhet el a kezelés. Törekednünk kell arra, hogy betegeink a továbbiakban is az újabb és hatékonyabb pegilált interferont kaphassák meg. Az igényekhez képest szűk gyógyszerkeret, valamint a terápiára váró betegek egyre növekvő száma miatt a költség-hatékonyság szempontjából is legjobb kezelési protokollt kell alkalmaznunk.

Az EASL (European Association for the Study of the Liver) és a NIH (National Institutes of Health) terápiás ajánlásait az utóbbi évek nemzetközi tanulmányai alapján fogalmazták meg (1. ábra). A hazai gyakorlatban alkalmazott és egy-két évenként megújításra kerülő protokoll is követi az alábbi javaslatokat:

1. Az aktivitási jeleket mutató krónikus hepatitis C-ben az első választandó kezelés a pegilált interferon-ribavirin kombináció.

2. Az optimális terápiához a kezelés előtt meg kell határozni, a bazális vírus-titert (kvantitatív HCV-RNS-PCR), a májbiopszia hisztológiai aktivitási indexét (HAI-index) és a vírus genotípusát.

3. A terápia alatti víruskinetika alapján (rapid, slow, flat) dönteni kell az antivirális kezelés időtartamáról. 98%-os valószínűséggel állítható, hogy azok a betegek, akik a kezelés 12. hetét követően a minőségi, illetve a mennyiségi HCV-RNS-vizsgálattal pozitív eredményt mutatnak, vagy vírus-titerük nem csökkent 99%-kal ($>2\log_{10}$),

nem lesznek tartósan vírusmentesek. Ilyenkor a kezelést – még az 1/b típusba sorolt beteg esetében is – legkésőbb a 24. heti kontroll pozitív eredményeinek ismeretében ajánlott abbahagyni, és a felszabaduló lehetőséget (a gyógyszerek költségeit) a kezelésre reagáló (responder) egyéneknek kell biztosítani.

4. A legújabb szakmai konszenzus értelmében a 24. héten vírusnegatívvá vált HCV-1b-fertőzött betegek kezelése – lehetőleg 1000-1200 mg/nap ribavirinnel történő kiegészítéssel – 48 héten át javasolt.

5. A HCV 2 vagy 3 genotípusával történt fertőzésnél a kombinált kezelés – 800 mg ribavirinnel – 24 hétig ajánlott.

6. A pegilált interferon-ribavirin kombinált kezelésre nem gyógyult, úgynevezett non-responder betegek későbbi újakezelése indokolatlan.

Jelentős progresszió esetén, illetve a cirrhosis előrehaladott stádiumában a májtranszplantáció jelenthet terápiás alternatívát.

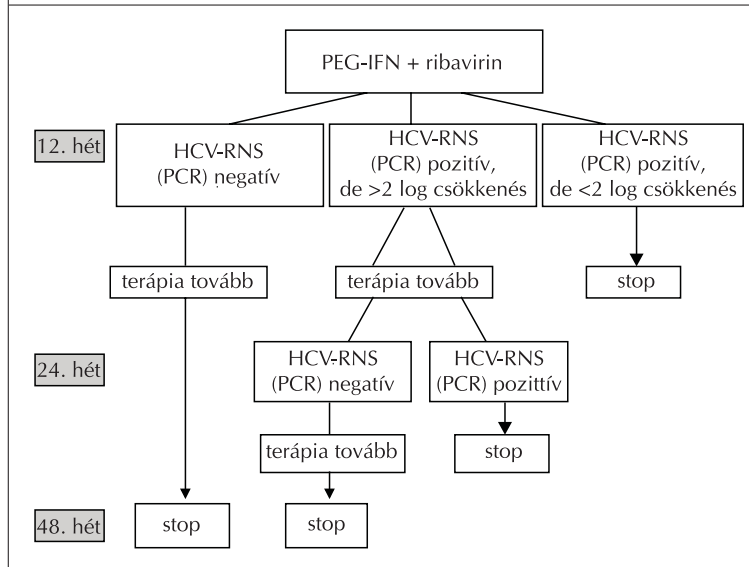
Pegilált interferon alkalmazása egyéb betegcsoportokban

Májcirrhosis

A hagyományos interferonra reagáló betegek aránya nem haladja meg a 10%-ot, a mellékhatások profilja és intenzitása azonban jelentős. A klinikai vizsgálatokba újabban Child-A stádiumban lévő cirrhotikus betegeket is bevonnak. Az eddigi eredmények alapján állítható, hogy a pegilált interferonok által a hatékonyság fokozható, és a betegek közel 30%-ánál lehet tartós vírusmentességet elérni. A ribavirinnel történő kombináció esetén különösen fontos a „szoros kontroll”. A terápia felfüggesztésének leggyakoribb oka a csontvelő működésének szuppressziója (leuko-, thrombocytope-

1. ÁBRA

Terápiás protokoll a European Association for the Study of the Liver és a National Institutes of Health ajánlása alapján



nia, anaemia). Egyelőre nem tekinthető bizonyítottnak, de számos adat támogatja azt, hogy a májcirrhosis talaján kifejlődő primer hepatocellularis carcinomák incidenciája a kezelt betegek körében csökken (22, 23).

Veseelégtelenség

Jelentősen beszűkült vesefunkció esetén a ribavirin ellenjavallt, ezért az interferon csak monoterápia formájában alkalmazható. A pegilált gyógyszerek előnye a dializálásra szoruló betegeknél is bizonyítást nyertek. A nagyrészt májon keresztül történő elimináció miatt elsősorban a PEG-IFN- α -2a adása ajánlott (2, 13, 14).

HCV- és HIV-fertőzés kombinációja

A társinfekció hatására fokozódik a májcirrhosis kockázata és a kialakult májcirrhosis dekompenzációjának a veszélye, ezért a klinikai kép korai fázisában lenne fontos a kezelést elkezdeni. A jelenleg még nem befejezett, több, III. fázisú vizsgálat adatai (interim report) arra utalnak, hogy a pegilált készítmények ilyen indikációban is ígéretesek. Ajánlott kezelési protokoll, szakmai konszenzus egyelőre nincs, az indikációt tehát csak individuális módon lehet megítélni (2).

Májtranszplantáción átesett betegek

A pegilált interferonok hatékonyságáról még nincs értékelhető számú adat, az első publikációk megjelenése a közeljövőben várható. A hagyományos, standard interferonok azonban nélkülözhetetlenek bizonyultak, mert alkalmazásuk nélkül a recidíva gyakorlatilag 100%-ban bekövetkezik (2). Magyarországon a rendelkezésre álló terápiás keretből a májtranszplantáción átesett betegek is részesülnek interferon-kezelésben.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

Az interferon-ribavirin kombináció gyermekek számára is biztonságos és jól tolerálható. A kezeléssel kapcsolatos mellékhatások a felnőttekben észleltekkal azonosak.

Krónikus B hepatitis

Az interferon monoterápiával elérhető eredmények szerények, a tartós vírusmentesség elérésének valószínűsége 20% körüli. A pegilált formákkal kapcsolatosan még nincs egyértelmű szakmai állásfoglalás, konszenzus. A III. fázisú multicentrikus vizsgálatok adatai jobb eredményekre utalnak, publikálásuk folyamatban van.

IRODALOM

1. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:S104-S118.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002;123:2082-99.
3. Pár A, Nemesánszky E. A krónikus vírushepatitisek kezelésének indikációi és a terápia lehetőségei. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2001;12:85-90.
4. Gervain J. A krónikus C vírushepatitis diagnosztikája. *Magyar Belorvosi Archívum* 2001;54:154-62.
5. Gervain J, Simon G, Simon J, and Hungarian Viral Hepatitis Group. Genotype distribution of hepatitis C virus in the Hungarian population with chronic viral hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:449-50.
6. Zeuzem S, Lee Jung-Hun, Franke A, Rüster B, Prümmer O, Hermann G, et al. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-56.
7. Dianzani F, Ferdinando D. The interferon system: definition and types. *The Interferon System*. London: Health Sciences Press; 1994; p. 7-45.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2S-10S.
9. McHutchinson JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19:57-65.
10. Fehér J, Lengyel G, Bálint T. Interferon-alpha-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C hepatitisben. *Orv Hetil* 1999;140:1235-8.
11. Pár A, Telegdy L, Dalmi L, et al. Therapy for chronic hepatitis C. *J Physiology-Paris* 2001;95:399-405.
12. McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-45.
13. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S121-S127.
14. Flamm SL. Clinical aspects of chronic hepatitis C. *JAMA* 2003;290:1453-4.
15. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-9.
16. Neumann AU, Zeuzem S, Brunda MJ, Hoffman JH. Rapid viral response to treatment with pegylated (40 kD) interferon α -2a (Pegasis) is strongly predictive of a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2000;32:318A.
17. Foster GR. Pegylated interferon with ribavirin therapy for chronic infection with the hepatitis C virus. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:685-91.
18. Fried MV, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonzales Jr FL, et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
19. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) for chronic hepatitis C. *Expert Opin Phamather* 2003;4:541-51.
20. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
21. Lindsay KL, Trepco C, Heintges T, Shiffman M, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon α -2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:375-401.
22. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
23. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
24. Lee SL, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alpha-2a (40 kD). *J Hepatology* 2002;37:500-506.
25. Ferenci P, Gschwanter M, Lafert H, Brunner H, et al. Prospective evaluation of the 24 hours interferon-induced decline in hepatitis C virus genotype-1 load to predict response to Peginterferon-alpha2a/ribavirin combination therapy. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl.1):A767.
26. Shiffman M. Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: results from the lead-in phases of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT Hepatology 2002;36:295A-C) trial.