

A pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelés hatékonysága krónikus C-vírus-hepatitises betegeken

Az első hazai tapasztalatok egy multicentrikus, nyílt,
prospektív vizsgálat alapján

Tornai István, Dalmi Lajos, Gervain Judit, Horváth Gábor,
Nagy István, Nemesánszky Elemér, Ribiczey Pál, Telegdy László,
Várkonyi Tibor, Werling Klára

BEVEZETÉS – A hepatológia legnagyobb kihívása napjainkban a hepatitis C-vírus-fertőzésben szenvedő betegek kezelése.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – Tíz hazai centrumban, egy III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, nyílt vizsgálat során 2001 és 2004 között 69, krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő beteg kombinált antivirális kezelésére került sor pegilált interferon-alfa-2a-val és ribavirinnel. A beválasztási és kizárási kritériumok a napi gyakorlatnak megfelelőek. Öt beteg 24 hétig, 54 beteg 48 hétig kapott heti 1×180 µg pegilált interferon-alfa-2a-t és napi 800–1200 mg ribavirint. További tíz betegnél a kezelést különböző okok miatt felfüggesztették. A kezelés kimenetelét a befejezéstől számított, 24 hetes követési idő utáni vírusnukleinsav-meghatározás eredménye alapján állapították meg.

EREDMÉNYEK – A betegek átlagéletkora 46 év volt; 35 beteg korábban nem kapott kezelést, 34 beteg pedig korábban már más, eredménytelen kezelésben részesült. Minden betegben 1. genotípusú vírus volt kimutatható. A 24 hetes kezelésben részesülők közül senki nem került tartós virológiai remisszióba. A 48 hetes kezelést kapott 54 beteg 48%-ában alakult ki tartós virológiai remisszió. A kezelés kimenetelét kedvezően befolyásolta, ha a beteg korábban nem részesült kezelésben, ha a teljes előírt gyógyszerdózist megkapta, és ha nem volt szövettanilag kimutatható cirrhosisa. A legjobb eredményt a korábban nem kezelt, 40 év alatti betegcsoportban lehetett elérni. A kezelés előtti vírusszám nem volt hatással a kezelés kimenetelére. Ha a 24. héten nem volt vírusnukleinsav kimutatható a vérben, a tartós remisszió valószínűsége 68% volt. Az ekkor is pozitív víruseredmény esetén 93% volt a tartós remisszió elmaradásának a valószínűsége.

KÖVETKEZTETÉS – A kizárólag 1. genotípusú, nehezebben kezelhető betegeknél nemzetközi mércével is elfogadható eredményeket sikerült elérni a pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezeléssel.

**pegilált interferon-alfa-2a,
ribavirin, krónikus C-vírus-hepatitis,
tartós virológiai remisszió**

**TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC
HEPATITIS C, USING PEGYLATED INTERFERON
ALFA-2A AND RIBAVIRIN – THE FIRST
EXPERIENCES IN HUNGARY BASED UPON
A MULTICENTRIC, OPEN, PROSPECTIVE
STUDY**

INTRODUCTION – The treatment of patients with hepatitis C virus infection is one of the most challenging tasks in hepatology nowadays.

PATIENTS AND METHODS – Between 2001 and 2004, during a phase III, prospective, multicentric, international open trial 69 patients (35 naive and 34 non-responder or relapser) with chronic hepatitis C were treated, using 180 µg pegylated interferon alfa-2a once weekly and 800–1200 mg daily ribavirin. The inclusion and exclusion criteria were the same as in the normal daily practice. Five patients were treated for 24 weeks and 54 were treated for 48 weeks. The treatment was stopped in 10 additional patients. Sustained virological response was the main end-point of the trial, after 24 weeks of follow-up.

RESULTS – The mean age of the patients was 46 years. In all the patients virus genotype 1 could be detected. In none of the patients, treated for 24 weeks, sustained remission could be obtained. In patients, treated for 48 weeks, the overall sustained virological remission was 48%. The outcome of the treatment was better, if the patient was naive to the treatment, could receive the full dosage of drugs and had no liver cirrhosis. The best result could be obtained if the patient was naive to the therapy and younger than age 40. Viral load, however, did not show any effect on viral remission in our patients. At week 24, a negative HCV RNA had a positive predictive value of 68%, while a positive virus test had a negative predictive value of 93%, regarding sustained remission.

CONCLUSION – Considering the high rate of genotype 1, pegylated interferon alfa-2a and ribavirin proved to be a very effective therapy in Hungarian chronic hepatitis C patients.

**pegylated interferon alfa-2a,
ribavirin, chronic hepatitis C,
sustained remission**

dr. Tornai István (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belklinika, Gasztroenterológiai Tanszék/University of Debrecen, Medical and Health Science Centre, 2nd Department of Medicine, Division of Gastroenterology; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: itornai@jaguar.dote.hu
 dr. Dalmi Lajos: Kenézy Gyula Kórház/Kenézy Gyula County Hospital; Debrecen
 dr. Gervain Judit: Szent György Kórház/Szent György County Hospital; Székesfehérvár
 dr. Horváth Gábor: BM Kórház/Hospital of Ministry of Internal Affairs; Budapest
 dr. Nagy István: Szegedi Tudomány Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/University of Szeged, 1st Department of Internal Medicine; Szeged
 dr. Nemesánszky Elemér: Budai Irgalmasrendi Kórház/Polyclinic of the Hospitaller Brothers; Budapest
 dr. Ribiczey Pál: Zala Megyei Kórház/Zala County Hospital; Zalaegerszeg
 dr. Telegdy László: Szent László Kórház/Szent László Hospital; Budapest
 dr. Várkonyi Tibor: Réthy Pál Kórház/Réthy Pál Hospital; Békéscsaba
 dr. Werling Klára: Semmelweis Orvostudományi Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, 2nd Department of Internal Medicine; Budapest

Érkezett: 2005. szeptember 6. Elfogadva: 2005. október 18.

A krónikus C-vírus-hepatitis kezelése a hepatitis C-vírus (HCV) felfedezése óta komoly fejlődésen ment keresztül (1, 2). A kezelés alapja az alfa-interferon, amelyet kezdetben monoterápiában alkalmaztak. Később az alfa-interferont ribavirinnel kombinálták, és ez a kombináció az eredményeket jelentősen javította (3, 4). A standard alfa-interferon farmakokinetikájának kedvező módosulását eredményezte a polietilénlikol-oldallánc kapcsolása az alfa-interferon molekulához. A pegilált alfa-interferon tartósabb és magasabb vérszintet biztosít, ezért az eddigi heti háromszori adagolást a heti egyszeri adás váltotta fel (5–7).

Jelenleg két készítmény használható erre a célra: a 40 kDa molekulatömegű, elágazó pegilált oldalláncot tartalmazó *pegilált interferon-alfa-2a*, illetve a 12 kDa molekulatömegű, egyláncú *pegilált interferon-alfa-2b*. A kezelés akkor tekinthető eredményesnek, ha tartós virológiai remisszió érhető el, azaz a kezelés befejezését követően, hat hónap múlva sem mutatható ki a vírusnukleinsav (HCV-RNS) a vérből.

A nagy nemzetközi tanulmányok eredményei alapján a hepatitis C-vírus genotípusai különböző módon és eredményességgel kezelhetők (8–10). Az 1. genotípus esetén a pegilált alfa-interferon mellé testsúlyra számított ribavirin adása indokolt 48 hétig, ezzel 40–50%-os tartós virológiai remisszió érhető el. A 2. és 3. genotípus esetén – amely Magyarországon egyáltalán nem jellemző – a 80–90%-os tartós vírusmentesség eléréséhez elegendő a 24 hetes kombinált kezelés alacsonyabb fix dózisével ribavirinnel.

Közleményünkben a pegilált interferon-alfa-2a és ribavirin kombinált kezelés eredményességéről számolunk be az első hazai tapasztalatok alapján. A III. fázisú nemzetközi, prospektív, nyílt gyógyszer tanulmány (Expanded Access Program) Magyarországon 2001-ben indult, hét centrum részvételével, amelyhez 2002-ben további három centrum csatlakozott. A nemzetközi tanulmány elsődleges célja a kezelés biztonságosságának és a mellékhatások gyakoriságának a vizsgálata volt. Egyes országokban még mindig tart a betegbevá-

lasztás. Magyarországon a vizsgálat lezárult. Ebben a közleményben a kezelés hatékonyságát mutatjuk be. A biztonságosságról és a legfontosabb mellékhatásokról másik közleményben számolunk be.

Betegek és módszerek

A tanulmányt az országos és a helyi etikai bizottságok egyaránt véleményezték és engedélyezték. A betegek beválasztása a beleegyező nyilatkozat aláírása után vált lehetővé.

Beválasztási kritériumok

A beválasztási és kizárási kritériumok azonosak voltak a napi gyakorlatban használtakkal. A legfontosabb beválasztási szempontok a következők voltak: legalább hat hónapja észlelt, emelkedett transzaminázszintek; pozitív HCV-RNS a szérumban, a májbiopsziában krónikus hepatitis egyértelmű jelei.

A tanulmányba beválaszthatók voltak a kezelést eddig még nem kapott – úgynevezett naiv – betegek, valamint olyanok, akiknél a korábbi kezelés nem eredményezett tartós virológiai remissziót (relapsusba kerülők vagy nonreszponderek) is. Kizárási okként a következők szerepeltek: neutropenia ($<1500/\mu\text{l}$), thrombocytopenia ($<90\,000/\mu\text{l}$), anaemia ($<12\text{ g/l}$), beszűkült vesefunkciók, autoimmun betegségek, súlyos pszichiátriai kórképek, társult hepatitis B- vagy HIV-infekció, dekompenzált májsugor, súlyos keringési és érrendszeri betegségek.

A tanulmány kivitelezése

Mivel nyílt vizsgálatról volt szó, és a legfontosabb cél a biztonságosság vizsgálata volt, így a kezelőorvosok szabadon választhattak a következő három terápiás lehetőség között:

A) Heti $1 \times 180 \mu\text{g}$ pegilált interferon-alfa-2a (Pegasys, Roche) subcutan (sc.) monoterápia 48 hétig.

B) Heti $1 \times 180 \mu\text{g}$ pegilált interferon-alfa-2a sc. és napi 800 mg ribavirin (Copegus, Roche) per os 24 hétig.

C) Heti $1 \times 180 \mu\text{g}$ pegilált interferon-alfa-2a sc. és napi 800 mg ribavirin per os 48 hétig.

A gyógyszeres periódus utáni gyógyszermentes követési időszak egységesen 24 hetet tett ki.

A tanulmány indítása után ismertté vált adatok alapján, 2002-ben protokollmódosítás történt, és ennek eredményeként a genotípus szerinti, individualizált kezelés került előtérbe. Ezeket az adatokat *Hadziyannis* és munkatársai 2004-ben publikálták (9). A módosítás után az 1. genotípusú betegek kezelése csak 48 hétig tarthatott és a ribavirindózist is emelték. Hetvenöt kg testsúlyig napi 1000 mg, 75 kg felett napi 1200 mg lett a ribavirin dózisa. A tanulmány tervezésekor etikailag még ugyan megengedhető volt a pegilált alfa-interferon monoterápia, de a kezelőorvosok választása szerint minden beteg a kombinált kezelési csoportokba (B vagy C) került. A monoterápiát senki sem választotta Magyarországon.

A kezelés során az induláskor (0. nap), majd a 2., 4., 8., 16., 24., 32., 40. és 48. héten, illetve a követési időszak végén, a 72. héten a következő laboratóriumi paraméterek kerültek meghatározásra: alanin-aminotranszferáz (ALT-GPT), aszpartát-aminotranszferáz (AST-GOT), alkalikus foszfatáz, hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejtszám, thrombocytaszám, neutrophilszám, albumin, kreatinin, bilirubin. A TSH-szintet a 8., 24., 32., 48. héten vizsgáltuk.

A kezelés megkezdése előtt a HCV-RNS mennyiségi és genotípus-meghatározására került sor reverz transzkriptáz polimeráz láncreakcióval (Cobas Amplicor HCV Monitor Test, Roche Diagnostics Inc., Basel, Svájc). Szintén mennyiségi vírusvizsgálat történt a kezelés 24. hetében. Minőségi HCV-RNS-meghatározást (Cobas Amplicor HCV Test v. 2.0, Roche) végeztünk a kezelés végén, a 48. héten és a 24 hetes követési idő végén, a 72. héten.

A 24. heti eredményből számítottuk a *korai vírusválaszt* (early virological response, EVR) és a 72. heti eredmény alapján adtuk meg a *tartós vírusválaszt* (sustained virological response, SVR), ami a kezelés kimenetele szempontjából a legfontosabb eredmény.

A májbiopsziákat a centrumokhoz tartozó patológiai intézetekben értékelték. Külön adták meg a gyulladási és fibrotikus aktivitást. A Knodell-, illetve Ishak-pontrendszer szerint történtek a feldolgozások (11, 12). A gyulladási aktivitást kifejező hisztológiai aktivitási index volt az egyik megadható paraméter. A fibrosis szempontjából két csoportra osztottuk a betegeket, akiknél még cirrhosis nem volt, illetve ahol már kimutatható volt cirrhosis (Knodell-pont: 4 vagy Ishak-pont: 5-6).

A feldolgozás szerinti primer végpont a tartós vírusválasz elérése volt. Azt vizsgáltuk, hogy hogyan befolyásolta ezt a beadott gyógyszerek dózisa, a korábban alkalmazott kezelés, a betegek életkora, a vírus meny-

nyisége, a cirrhosis jelenléte. Vizsgáltuk továbbá a korai vírusválasz és a biokémiai remisszió összefüggését a kezelés kimenetelével.

Statisztikai értékelés

A tartós vírusválasz és a különböző egyéb vizsgált paraméterek statisztikai összefüggését a χ^2 -próba, illetve a Fisher-féle egzakt teszt segítségével végeztük el.

Eredmények

A tanulmányba összesen 69 beteg került be. Átlagéletkoruk 46 ± 10 év (21–65 év) volt. A férfiak jelentős többségben voltak, összesen 51 fő (74%), a nők száma 18 volt. A betegek fele, 35 fő volt naív, azaz korábban kezelésben nem részesült, míg 34 beteg korábban már más kezelésben részesült. Az utóbbiak közül 21-nél nem váltott ki választ a korábbi kezelés (nonresponder, nem reagáló), míg 13 betegnél relapsus lépett fel (relapszer, visszaeső). Az adatokat részletezve az 1. táblázatban mutatjuk be.

Mindenképpen kiemelés érdemel, hogy minden betegben 1. genotípusú vírus volt, néhány betegben egyéb genotípus társulása, azaz vegyes fertőzés volt kimutatható.

Összesen 59 beteg kezelése fejeződött be az eredetileg tervezett időpontban, és 10 betegnél (14,5%) kellett a kezelést felfüggeszteni. A rövidebb, megszakított kezelés ellenére ebben a csoportban is megfigyelhető volt három beteg esetében a tartós vírusválasz, de ezeket a végső feldolgozásban nem vettük figyelembe.

Összesen öt beteg került a B karba és kapott 24 hetes kezelést. A $180 \mu\text{g}$ pegilált interferon-alfa-2a mellé 800 mg ribavirint kaptak. Négy beteg korábbi terápiára nem reagált, két betegnek cirrhosisa volt. Ebben a szerény létszámú csoportban egy betegnél sem alakult ki tartós vírusválasz.

1. TÁBLÁZAT

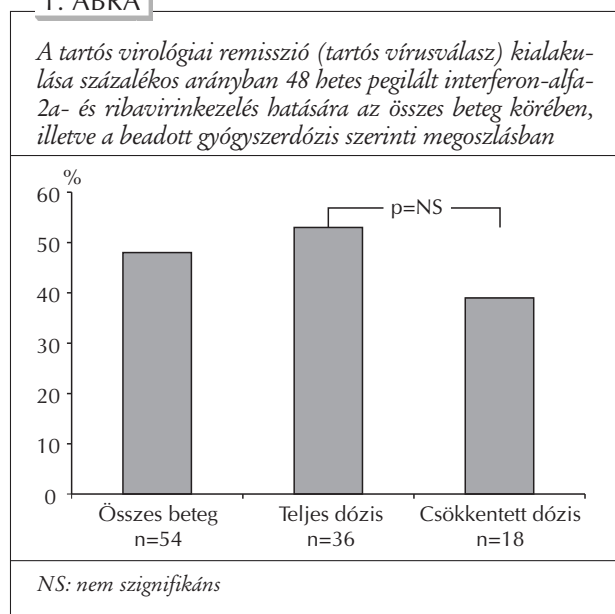
A kombinált antivirális kezelésben részesült betegek adatai

A tanulmányba bevont betegek száma	69
Átlagéletkor (tartomány)	46 (21–65) év
Férfi:nő arány	51:18
Vírus 1b genotípus	100%
Átlagos vírustiter (IU/ml)	$1,18 \times 10^6$
Szöveti aktivitási index	9
Cirrhosis aránya	20%
Naív és korábban kezelt betegek aránya	35/34

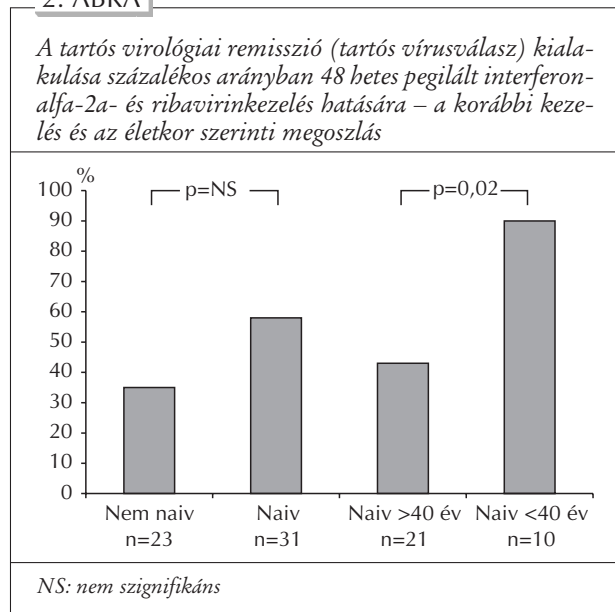
A tartós vírusválasz kapcsolata a gyógyszerdózissal

Negyvennyolc hetes kezelést 54 beteg kapott. Ezek demográfiai adatai érdemben megegyeznek az 1. táblázatban leírt adatokkal. Az 54 beteg közül 26 betegnél (48%) észleltünk tartós virológiai remissziót. A bevásztáskor tervezett, előírt gyógyszeradagot (>80% időtartam, >80% dózis mindkét gyógyszerből) azonban csak 36 betegnek, a csoport kétharmadának lehetett beadni. A teljes dózisban részesülő betegek közül 19 került teljes remisszióba (53%), míg a különböző okok miatt csökkentett dózisban részesülő 18 betegből hét betegnél (39%) lehetett a tartós vírusválaszt elérni; a különbség ugyan jelentősnek látszik, de statisztikailag nem szignifikáns (1. ábra). A protokollmódosítás után az újonnan bevásztott betegek nagyobb ribavirindózisban részesültek, de e szerint vizsgálva nem volt érdemi különbség a tartós remisszióban.

1. ÁBRA



2. ÁBRA



A tartós vírusválasz kapcsolata a korábbi kezeléssel és az életkorról

Az 54 betegből 31 volt naiv és 23 kapott korábban kezelést (12 visszaeső és 11 nem reagáló). A naiv betegek csoportjában 18 betegnél volt tartós vírusválasz (58%), míg az ismételt kezelésben részesülők között nyolc betegnél lehetett tartós vírusválaszt elérni (35%). A különbség szám szerint itt is jelentős, de statisztikailag mégsem szignifikáns. A 31 naiv beteget életkor szerint tovább vizsgálva azonban igen jelentős különbséget lehetett megfigyelni. A 40 év alatti naiv betegek között (n=10) 90%-os tartós vírusválasz volt észlelhető, míg a 40 év feletti csoportban (n=21) ezt csak kilenc betegnél (43%) sikerült elérni. Ez a különbség már a kis betegszám ellenére is statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (2. ábra).

A tartós vírusválasz és a májszövetten kapcsolata

A bevásztás előtt minden betegnél történt szövettani vizsgálat. Az 54 beteg közül 11-nél (20%) volt bizonyítható cirrhosis, míg a kimutatott fibrosis nélküli vagy enyhe fibrosissal járó krónikus hepatitiszes esetek száma 43-at tett ki. Az átlagos vírusszám mindkét csoportban magas volt, és nem különbözött szignifikánsan egymástól: $1,6 \times 10^6$ IU/ml vs. $1,1 \times 10^6$ IU/ml. Mindkét csoportban hasonló volt a naiv, illetve a korábbi terápia után visszaeső és az arra nem reagáló betegek aránya. A cirrhotikus csoportban négy betegnél alakult ki tartós vírusválasz (36%), a nem cirrhoticus csoportban 22 betegnél (51%) volt tartós vírusválasz megfigyelhető. Ez a különbség sem volt statisztikailag szignifikáns (3. ábra). A kezelés után kontroll májbiopszia nem történt.

A tartós vírusválasz és az induló vírusszám kapcsolata

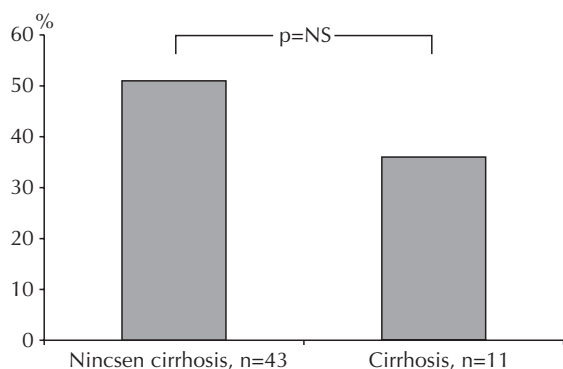
A 48 hétig kezelt betegek között az induló vírusszám 25 esetben volt a nemzetközi kategória szerint magas, azaz $8,0 \times 10^5$ IU/ml felett. Az átlagos vírusszám ebben a csoportban $2,0 \times 10^6$ IU/ml (tartomány: $8,2 \times 10^5$ – $7,7 \times 10^6$). Alacsony vírusmennyiségű 29 beteg esetében észleltünk, átlag: $4,1 \times 10^5$ IU/ml (tartomány: $1,6 \times 10^4$ – $8,0 \times 10^5$). A magas, illetve az alacsony vírusmennyiségű csoportban a tartós vírusválasz egyaránt 48% volt.

A korai vírusválasz és a biokémiai válasz jelentősége

A 24. heti kezelés után csak 51 beteg vírusnukleinsavmeghatározásának eredményei állnak rendelkezésre. A HCV-RNS-vizsgálat 37 esetben volt negatív és 14 esetben volt pozitív. A 37 korai negatív esetből 20 betegnél volt tartós vírusválasz is megfigyelhető. Ezért a 24. he-

3. ÁBRA

A tartós virológiai remisszió (tartós vírusválasz) kialakulása százalékos arányban 48 hetes pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelés hatására – a szövettan szerinti megoszlás



NS: nem szignifikáns

ti negatív eredményű HCV-RNS-meghatározás pozitív prediktív értéke 68%. Ugyanakkor a 14 HCV-RNS-pozitív esetből 13 beteg a kezelés végén és a követés alatt is pozitív maradt. Ezért a 24. heti pozitív eredményű vírusvizsgálat negatív prediktív értéke 93%.

Vizsgáltuk a biokémiai válasz jelentőségét is, illetve összefüggését a virológiai válasszal. A 24. héten az 54 betegből 28 betegnél (52%) alakult ki biokémiai remisszió, azaz vált normálissá a GPT-szint. A biokémiai válasz és a 24. heti vírusválasz összehasonlításakor azt találtuk, hogy a 37 HCV-RNS-negatív esetből csak 20 betegnél volt egy időben normális GPT-szint is észlelhető. A negatív víruseredmény ellenére 17 betegnek a GPT-szintje emelkedett maradt, és ezeknek a betegeknek a felében később tartós vírusválasz is megfigyelhető volt. A biokémiai és a virológiai válasz tehát nem teljesen párhuzamos a pegilált interferon-alfa-2a+ribavirin kezelés során. A magas GPT-szintnek messze nincs olyan negatív prediktív értéke, mint a pozitív víruseredménynek.

Megbeszélés

Ez a tanulmány az első hazai tapasztalatokat foglalja össze, amelyeket egy nemzetközi vizsgálat sorozat részeként, kombinált, pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezeléssel szereztünk krónikus C-vírus-hepatitisben szenvedő betegeken. A hazai betegek jellemzői több szempontból eltérnek a nagy nemzetközi tanulmányokban közöltektől, és ez kezelésüket lényegesen nehezíti. A legfontosabb különbség a HCV-genotípusok arányában van. A legnehezebben kezelhető 1. genotípus aránya az amerikai és európai vizsgálatokban általában 60-70% között volt (3, 4, 8-10), míg a saját betegeink között kizárólag csak ez a genotípus fordult elő. Az, hogy ebbe a tanulmányba csak 1. genotípusú betegek kerültek be, nem meglepetés. *Gervain* és munkatársai munkájából (13) már régóta tudjuk, hogy hazánkban ez a domináló genotípus. További különbség,

hogy a nemzetközi tanulmányokba csak naiv betegeket vontak be, a saját anyagunkban a betegek közel fele korábban már kapott valamilyen kezelést, amelyre vagy nem reagált, vagy utána relapsusba került. Az ilyen betegek kezelése szintén lényegesen kisebb hatékonyságú (14, 15).

Saját vizsgálatunkban a kezelés időtartama és a ribavirin dózisa is változott, mivel az első év után protokollmódosítás történt. Ezeket a nehezítő körülményeket figyelembe véve, a 48 hétig kezelt betegeknél elért 48% átlagos tartós virológiai remisszió nagyon jó eredménynek számít. Hasonló körülmények között pegilált interferon-alfa-2a-val *Fried* és munkatársai 46%, *Hadziyannis* és munkatársai 52%, pegilált interferon-alfa-2b-vel *Manns* és munkatársai 42% tartós vírusválaszt értek el (8-10). A magyar betegek körében elért tartós vírusválasz a nemzetközi globális adatok tükrében mindenképpen nagyon jó eredménynek tartható.

Ismert, hogy a kezelés során számos okból dóziscsökkentésre lehet szükség. Ez a saját vizsgálatunkban is hasonló volt, csak a betegek kétharmadában tudtuk a teljes dózist megadni. *McHutchinson* és munkatársai adatai szerint akkor van a legnagyobb esély a tartós vírusválasz elérésére, ha a tervezett időtartam legalább 80%-áig a tervezett gyógyszerdózisok legalább 80%-át megkapja a beteg (16). Mi is egyértelműen jobb eredményt kaptunk a teljes dózisban részesülő betegcsoportban, mint a csökkentett dózis esetén (53 vs. 39%).

A kezelés eredményét szintén jelentősen befolyásolta, hogy naiv vagy már korábban egyéb kezelést kapott betegekről volt szó. A naiv betegcsoportban feltűnően jó a tartós vírusválasz, de a korábban kezelték sem maradnak el a nemzetközi adatoktól. A különbség szembeötlő a két csoport között, 58, illetve 35%, de a számszerű adatok óvatossággal kezelendők a relatíve kis létszám miatt.

A legjobb eredményt a 40 évnél fiatalabb naiv betegcsoportjában érték el. A kis betegszám miatt messzeemenő következtetést szintén nem szabad a 90%-os tartós vírusválaszból levonni. A tendencia mindenképpen megerősíti azt az ismert tény, hogy fiatalok esetében, a feltehetően rövidebb ideje tartó betegség nagyobb hatékonysággal kezelhető (1, 2, 17, 18).

A saját vizsgálatunkban a cirrhosis aránya 20% volt, ez megfelel a nemzetközi adatoknak. Az előrehaladott állapot hosszabb időtartamú betegséget is jelez, így hasonlóan az életkori megoszlás során kapott különbségekhez, cirrhosis mellett rosszabbak a kezelés esélyei, mint a komolyabb fibrosis nélküli esetekben (19).

A genotípus mellett a másik fontos virológiai tényező a kezelés előtti vírusszám, amely ismert módon befolyásolja a kezelés kimenetelét. Ennek ellenére a saját tanulmányunkban az alacsony és magas vírus-titerű betegcsoportok között különbséget nem észleltünk, egyaránt 48% volt a tartós vírusválasz. Ennek hátterében a már előbb felsorolt okok állhatnak, azaz elsősorban a csoportok demográfiai paramétereivel magyarázhatók.

A szükséges ribavirindózis önmagában is befolyásol-

ja a kezelés kimenetelét. Részben ez következik a már korábban említett *McHutchinson*-tanulmányból (16), de erre a következtetésre lehetett jutni két, pegilált interferon-alfával végzett nagy tanulmányból is. *Manns* és munkatársai azt találták, hogy a 10,6 mg/ttkg ribavirindózis már optimális hatást tud kifejteni (10). Még pontosabb adatokhoz jutottunk a *Hadziyannis* és munkatársai által publikált vizsgálatból, ahol 75 kg alatt 1000 mg, 75 kg felett 1200 mg volt a hatékony ribavirindózis az 1. genotípus esetén (9). Ebből a tanulmányból az is kiderült, hogy a fix dózisu, 800 mg ribavirin csak a Magyarországon alig előforduló 2. és 3. genotípus esetén ajánlható. Szintén ebből a tanulmányból tudjuk, hogy pegilált alfa-interferon+ribavirin kombinációval az 1. genotípusú betegeket csak 48 hétig érdemes kezelni, rövidebb idő alatt nem várható megfelelő tartós vírusválasz. A saját anyagunkban is erre a következtetésre lehetett jutni. Csak kevés beteg került a 24 hetes kezelési csoportba, de ezek közül senki nem ért el tartós virológiai remissziót.

Legkésőbb
a kezelés
24. hetében
eldönthető,
hogy
a folytatástól
várható-e tartós
eredmény
vagy sem.

Mostani eredményeinkből is látszik, hogy a hazai krónikus C-vírus hepatitiszes betegek kezelésében jelentős eredményeket és haladást lehetett elérni. Saját eredményeink folyamatosan javulnak, párhuzamosan a nemzetközi eredményekkel. Korábban már számos hazai publikáció számolt be kisebb-nagyobb betegcsoportok interferon-alfa monoterápiás vagy ribavirinnel kombinált kezeléséről (20–23). Ezek eredményeivel összevetve a mostani vizsgálatot, világos, hogy a pegilált interferon-alfa-2a plusz ribavirin kombinált kezelés lényegesen hatékonyabb, mint a korábbi kezelések. A magyar betegek között azonban ez is csak körülbelül 50% tartós vírusválaszt eredményez. Ez azt is jelzi, hogy a most kezelésre kerülő betegek régen fertőzöttek, tehát a viszonylag fiatalabb betegekben is leg-

alább 15–20 éves folyamattal kell számolni. Fontos szerepe van a domináló 1b genotípusnak is. Ezek mind azt támasztják alá, hogy a hazai betegeket lehetőleg minél korábban és minél aktívabban kell kezelni, hogy minél több beteg esetében lehessen tartós remissziót elérni.

Tekintve, hogy csak a betegek mintegy 50%-ánál várható eredményes kezelés, az alkalmazott gyógyszerek pedig nagyon drágák, a költség-hatékonyság is fontos szempontja a kezelésnek. Több tanulmány adataiból tudjuk, hogy az úgynevezett korai vírusválasz alapján megfelelő előrejelzésre van lehetőség (8, 24). Saját 24. heti víruseredményeink ugyanolyan megbízhatók voltak, mint több tanulmányban a 12. héten kapott korai vírusválasz adatai. A pozitív és negatív prediktív értékek alapján legkésőbb a kezelés 24. hetében eldönthető, hogy a folytatástól várható-e tartós eredmény vagy sem. Hazánkban 2004. január óta mindkét pegilált alfa-interferon szabadon elérhető, és azóta már közel kétezer beteg kezelése kezdődött el a nemzetközi elveknek megfelelően.

A pegilált interferon-alfa-2a plusz ribavirin kezelés a korábban alkalmazott antivirális terápiánál lényegesen hatékonyabb. A demográfiai adatok alapján, a magyar betegpopulációban csak az egyéves időtartamú és megfelelő dózisu kezeléstől remélhetjük a nemzetközileg is elfogadható tartós virológiai remissziós arányt.

Köszönetnyilvánítás

A szerzőkön kívül a betegek kiválasztásában és kezelésében közreműködtek: dr. Csepregi Antal és dr. Kiss Krisztina (Budai Irgalmas Rendi Kórház, Budapest), dr. Dávid Károly^{*} és dr. Tolvaj Gyula (BM Kórház, Budapest), dr. Jancsik Viktor és dr. Weisz György (Kenézy Gyula Kórház, Debrecen), dr. Schuller János (Szent László Kórház, Budapest), dr. Varga Márta (Réthy Pál Kórház, Békéscsaba). Munkájuk nélkül ez a közlemény nem készülhetett volna el.

A vizsgálatokat a Hoffmann-La Roche Ltd. támogatta, amelyért köszönetünket fejezzük ki.

IRODALOM

1. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351:351-5.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
3. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
4. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Eng J Med* 1998;339:1485-92.
5. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa2a in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2000;343:1666-72.
6. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, et al. Peginterferon alfa2a in patient with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Eng J Med* 2000;343:1673-80.
7. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FI, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002;347:975-82.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
10. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
11. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.

12. *Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groot J, Gudat F, et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
13. *Gervain J, Simon G, Simon J and the 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.
14. *Shiffman M, Di-Bisceglie AM, Lindsay K, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
15. *Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Eng J Med* 1998;339:1493-9.
16. *McHutchinson JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trepo C, et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
17. *Poynard T, Bedossa P, Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
18. *Poynard T, McHutchinson J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
19. *Reddy KR, Wright T, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, et al.* Efficacy and safety of pegylated (40-kD) interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
20. *Fehér J, Lengyel G, Dalmi L, Dávid K, Gervain J, Gógl Á, et al.* Recombinant interferon alfa2b treatment for chronic hepatitis C. Multicenter study. *Folia Hepatol* 1996;1:1-5.
21. *Pár A, Telegdy L, Gógl Á, Müller É és a hepatológiai centrumok munkacsoportjai.* Krónikus vírushepatitisek interferonkezelése Magyarországon: öt éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. *Orv Hetil* 1999;1440:1227-33.
22. *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.
23. *Pár A.* Hepatitis C vírus infekció – 12 év után: haladás a krónikus C hepatitis terápiájában. *Orv Hetil* 2002;143:2667-74.
24. *Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J.* Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.