

Kumulatív ribavirin dózis szerepe a krónikus hepatitis C-ben szenvedő, peginterferon alfa-2a-ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek tartós virológiai válaszában

RIBADOSE-vizsgálat

Tornai István dr.¹, Gervain Judit dr.², Hunyady Béla dr.³, Lengyel Gabriella dr.⁴, Nemesánszky Elemér dr.⁵, Prinz Gyula dr.⁶, Schneider Ferenc dr.⁷, Szalay Ferenc dr.⁸, Schuller János dr.⁹

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

²Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, I. sz. Belgyógyászat/Hepato-Pancreatológia, Székesfehérvár

³Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár és Pécsi Tudományegyetem, Pécs

⁴Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁵Fővárosi Önkormányzat Szt. János Kórház, Budapest

⁶Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház, IV. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

⁷Vas Megyei Markusovszky Lajos Kórház, Infektológiai Osztály, Szombathely

⁸Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁹Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szt. László Kórház, III. sz. Belgyógyászati Osztály,

jelenleg: Uzsoki Utcai Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Correspondence: itornai@med.unideb.hu

Bevezetés: A krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésére a közelmúltig a pegilált interferon-alfa és ribavirin kettős kombinációját alkalmazták. A ribavirin kezelés paraméterei (kezdő dózis, kumulatív dózis) prediktívek lehetnek a terápia hatásosságára vonatkozóan. A RIBADOSE-vizsgálat célja ezen faktorok vizsgálata volt a rutin hepatológiai ellátásban történő adatgyűjtés keretein belül egy nyílt, obszervációs vizsgálat során.

Módszerek: A tartós virológiai választ és relapszust mutató betegek aránya valamint a ribavirin kezelés jellemzői (kezdő dózis, kumulatív dózis, illetve testtömegre átlagolt dózis) közötti összefüggés vizsgálatára került sor.

Eredmények: A tartós virológiai választ mutató betegek aránya 42,6% (295/693 beteg) volt. Szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt azon betegek körében az SVR-ráta (68,56%), akiknél a kumulatív ribavirin dózis meghaladta a 90%-ot. A ribavirin testtömegre átlagolt napi dózisének növekedésével a tartós virológiai válasz egyértelmű javuló tendenciát mutatott. Szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb relapszus rátát lehetett megfigyelni a 90% feletti kumulatív dózist és magasabb testtömegre normalizált napi ribavirin dózist kapó betegek körében.

Következtetés: A magasabb kumulatív ribavirin dózis szignifikánsan megnöveli a tartós virológiai válasz arányát és szignifikánsan csökkenti a későbbi relapszus esélyét. A peginterferon alfa-2a/ribavirin kettős kombináció bizonyos betegpopuláció esetében még mindig lehet kezelési alternatíva, az interferonmentes kezelés időszakában is.

KULCSSZAVAK: krónikus hepatitis C, ribavirin, peginterferon alfa-2a, tartós virológiai válasz, kumulatív dózis

Influence of cumulative ribavirin dose on the sustained virological response of patients with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2a – ribavirin combination treatment (RIBADOSE study)

Background: The combination of pegylated interferon and ribavirin has been used in the first line treatment of chronic hepatitis C. The dosing of ribavirin could be predictive for the clinical efficacy of the combined treatment. RIBADOSE study aimed to investigate the role of these factors using data collected within the frames of the routine hepatological care, during an observational study.

Patients and methods: The influence of initial, cumulative and body weight-normalised dose of ribavirin has been evaluated on the efficacy of antiviral treatment, i.e. sustained virologic response (SVR) and relapse rates.

Results: The proportion of patients achieving SVR was 42.6% (295/693 patients). Significantly higher SVR rate has been achieved in patients in whom the cumulative dose of ribavirin exceeded 90%. An increased daily body weight-normalized dose of ribavirin tended to be associated with improved SVR rates. Significantly lower relapse rate was apparent amongst patients receiving higher body weight normalized ribavirin doses.

Conclusions: Higher cumulative dose of ribavirin significantly increases the proportion of patients achieving SVR and decreases the relapse rates. Although interferon-free regimens are available, pegylated interferon and ribavirin still could be a therapeutic alternative for certain patient subpopulations.

KEYWORDS: chronic hepatitis C, ribavirin, peginterferon alfa-2a, sustained virological response, cumulative dose

Bevezetés

A hepatitis C-vírus (HCV) a leggyakrabban előforduló hepatitis vírus Magyarországon. A betegség prevalenciája 0,5-1%, amely 50 000-100 000 fertőzött embert jelent (1). A HCV okozta fertőzés természetes lefolyása során a fertőzöttek közel 20%-ánál progresszív fibrózis majd cirrózis, 2,5%-ánál pedig hepatocellularis karcinóma alakul ki (2-4). A fertőzéstől a cirrózis kialakulásáig tartó medián időtartam hozzávetőlegesen 30 év (13-42 év) (5). A kezelés célja a vírus eliminációja, vagyis a tartós virológiai válasz (sustained virologic response – SVR) elérése, ami a HCV ribonukleinsav (RNS) szérumból történő eltűnésével mutatható ki 24 héttel a kezelés befejezése után (6, 7).

A krónikus hepatitis C (CHC) fertőzés standard kezelése egészen a közelmúltig pegilált interferon-alfa (peginterferon-alfa) plusz ribavirin kombinációval történt, amely szignifikánsan magasabb SVR-rátát eredményezett a peginterferon-alfa monoterápiához képest (8-12). Különböző tényezők nagyban befolyásolják a gyógyulási esélyeket, amelyek közül az egyik legfontosabb prediktor a vírus genotípusa (12). Magyarországon a legnehezebben kezelhető, 1b genotípus elterjedtsége közel 95% (13). Ugyancsak nemzetközi adatok szerint a túlsúlyos, továbbá idősebb betegeknek, valamint a férfiaknak rosszabbak az esélyei a gyógyulásra. A gyógyulás esélyeit továbbá rontja a magas kezdeti vírustiter is.

Prospektív vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a magasabb kezdő ribavirin dózist és a ribavirin kezelés hosszabb időtartama jelentősen növeli a beteg esélyét az SVR elérésére és csökkenti a relapszus valószínűségét (14-16). Az ún. kumulatív ribavirin dózis (teljes bevitt adag/tervezett adag) vonatkozásában csak retrospektív adatok áll-

nak rendelkezésre (15). Minden eddig ismert adat szerint a ribavirin dózist a kezelés teljes ideje alatt a lehető legközelebb kell tartani az eredetileg eltervezett dózishoz. A teljes tervezett dózis beadásának akadálya lehet a ribavirin hematológiai mellékhatása, a hemolitikus anémia (16, 17). Számos vizsgálat eredménye igazolta, hogy a kezelés közben (a 4., 12. és 24. héten) észlelt HCV RNS-szint-csökkenés ütemének és mértékének jelentős prediktív hatása van az SVR-re (18-21). További prediktív faktorként azonosították az IL-28B gén single nucleotid polimorfizmusát (CC-allélt hordozó betegek gyógyulási esélye több mint kétszer akkora, mint a TT-allélt hordozóké) (22).

A jelen prospektív tanulmányban a ribavirin kezelés jellemzőinek, elsősorban a kumulatív ribavirin dózishoz és a testtömegre átlagolt napi ribavirin dózishoz, az SVR-re, a kezelés során észlelt virológiai válaszra, illetve a relapszusra kifejtett hatását kívántuk vizsgálni, mivel erről nemzetközi szinten is csak retrospektív adatok álltak rendelkezésre.

Betegek és módszerek

Vizsgálati elrendezés

A RIBADOSE-vizsgálat egy nyílt, nem randomizált, egykarú, multicentrikus, obszervációs vizsgálat volt, amelyben szerológiailag igazoltan hepatitis C-vírussal fertőzött, terápiára naív felnőtt betegek vettek részt, akiknél peginterferon alfa-2a/ribavirin kombinációs kezelést kezdtek el, és kezelésüket a Hepatitisz Terápiás Bizottság előzetesen engedélyezte. A vizsgálatba csak olyan betegek voltak bevonhatók, akik önként aláírták a betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozatot.

Kezelés

A terápiás választól függően a peginterferon alfa-2a/ribavirin kombinációs kezelést az érvényes Alkalmazási Előírásoknak megfelelően a betegek 24, 48, illetve 72 hétig kapták, amelyet egy 24 hetes utánkövetési időszak követett. Nem került sor olyan vizsgálatra, vagy beavatkozásra, amelyet a hepatológiai centrumokban a szakma szabályai és az intézeti protokollok betartása mellett nem végeztek volna el.

A vizsgálat szempontjai

Adatgyűjtés a beválasztási viziten (0. hét), a kezelési időszakban (4. hét, 12. hét, 24. hét, illetve a terápia befejezésekor, vagy az idő előtti befejezés esetén az utolsó terápiás viziten – EOT), valamint az utánkövetési periódus végén (EOT+24 hét) történt. Rögzítésre kerültek a demográfiai paraméterek (életkor, a beteg testsúlya és ennek változása a kezelés időtartama alatt), a CHC-betegség jellemzői (vírustiter, genotípus és altípus, fertőzés módja és időpontja, ALT, AST, illetve GGT-értékek, májfibrozis foka szövettannal vagy tranziens elasztográfiával, opcionálisan az IL-28B polimorfizmus meghatározása), a rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményei (vérkép), valamint a vizsgálat során jelentett nemkívánatos események. A HCV-vírustiter meghatározása COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan® HCV valós idejű kvantitatív polimeráz láncreakció (PCR) módszer segítségével történt. A vizsgálat elsődleges végpontja a tartós virológiai válasz (SVR) és a kumulatív ribavirin dózis összefüggésének vizsgálata volt. A pozitív virológiai válasz (VR) kritériuma a szérum HCV RNS <15 IU/l szint elérése volt. Abban az esetben, ha a VR-t követően a szérum HCV RNS a későbbiekben ismét meghaladta a 15 IU/l küszöbértéket, akkor ezen esemény a kezelési időszak alatt vírusáttörésként, az utánkövetési időszak alatt pedig relapszusként került rögzítésre.

Adatok feldolgozása és statisztikai módszerek

A ribavirin kumulatív dózisa (teljes bevitt ribavirin adag/tervezett ribavirin adag) és a VR, SVR, illetve relapszus

(dichotóm változók) közötti összefüggés vizsgálatához előre meghatározott kategoriális változók (kumulatív dóziscsoportok: <60%, 60–69%, 70–79%, 80–89%, >90%) kerültek definiálásra. A kumulatív dózis meghatározása kizárólag azoknál a betegeknél történt meg, akik a teljes kezelést megkapták. Szintén csak ebben a betegcsoportban került meghatározásra a testtömegre átlagolt napi ribavirin dózis is (<5 mg/kg/nap, 5-10 mg/kg/nap, 10-15 mg/kg/nap, 15-20 mg/kg/nap, illetve >20 mg/kg/nap). A kezdő ribavirin dózis, valamint a ribavirin dóziscsökkenések időpontját is rögzítettük (nincs, 12 héten belül, 12 héten túl).

A terápiás válaszráták (SVR, VR, relapszus) a kategoriális változók szerinti alakulásának statisztikai vizsgálata kiegészítő próbával történt.

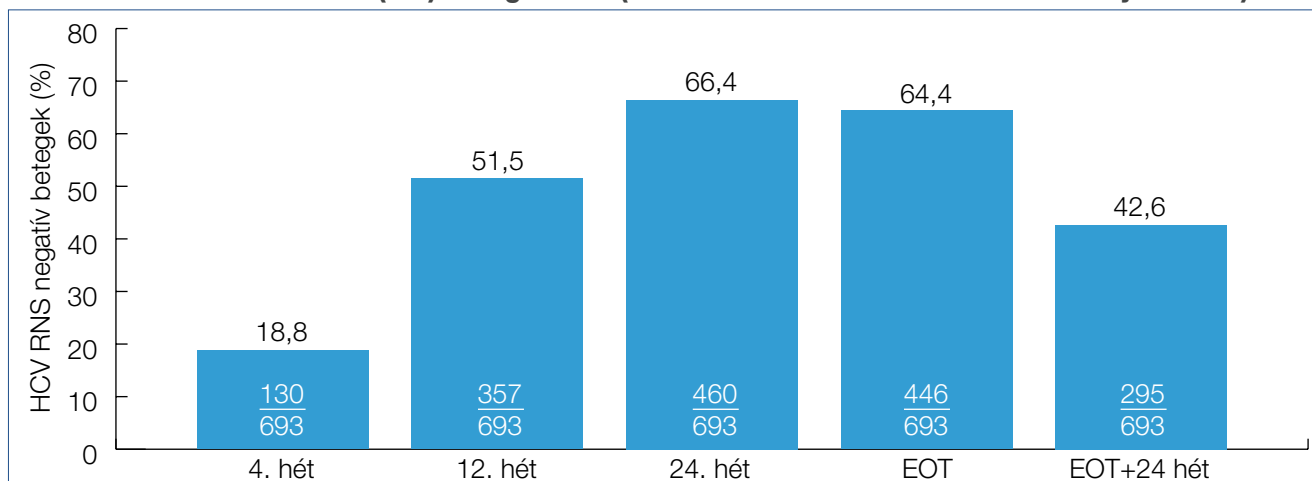
Eredmények

Betegek

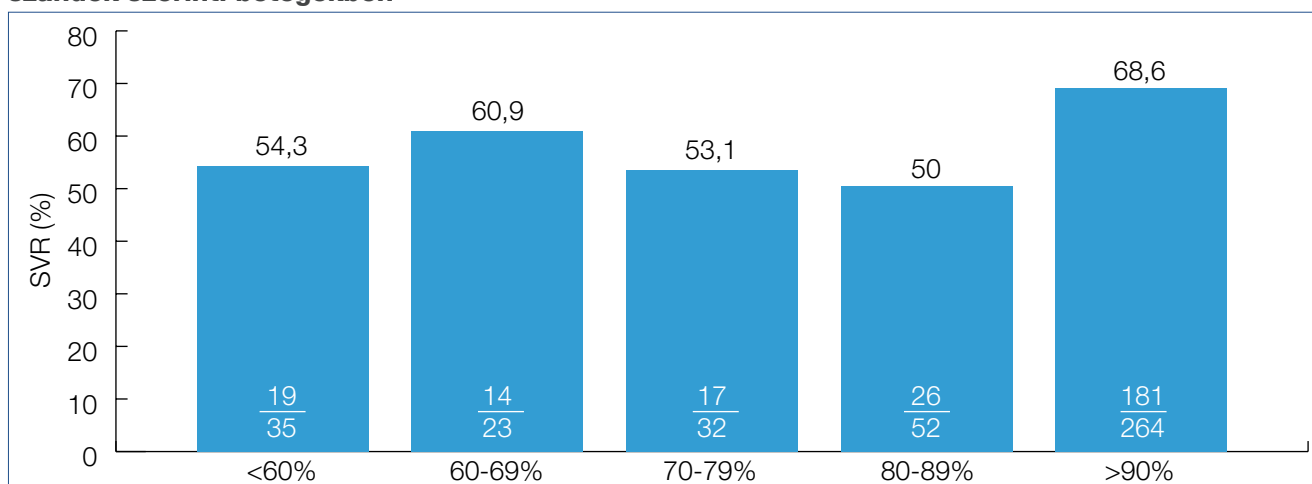
A 2009 és 2012 közötti időszakban a vizsgálati protokollnak megfelelően 31 magyarországi centrumban 697, a diagnózisnak megfelelő beteget azonosítottak, illetve vontak be a vizsgálatba, amelyből 693 beteg (311 férfi, 382 nő, átlagéletkor: 50,35±10,76 év) adatát lehetett értékelni (kezelési szándék szerinti (ITT) populáció). A protokoll szerinti (PP, 655 beteg) populációból 38 beteg protokollsértés miatt kizárára került. A bevont és értékelhető betegek közül 417 (60,17%) beteg fejezte be a teljes időtartamú peginterferon alfa-2a/ribavirin kombinációs kezelést, míg 276 (39,83%) beteg esetében idő előtt került felfüggesztésre a kezelés, az esetek túlnyomó többségében, a 276 beteg közül 186 (67,39%), a nem megfelelő terápiás válasz miatt.

Csak a betegek egy harmadánál történt genotípus meghatározás, a többi beteg esetében a hazai helyzetet tükröző epidemiológiai adatok alapján véleményezték a genotípust a kezelőorvosok. Ennek megfelelően túlnyomó többségben (612 beteg, 89,09%) a HCV 1-es genotípusa fordult elő, közel 10%-ban a kezelőorvosok genotípust nem jelölték meg. A rendelkezésre álló adatok alapján a

1. ábra: A RIBADOSE vizsgálat során észlelt virológiai válaszok és a tartós virológiai válasz (SVR) a kezelési szándék szerinti (ITT) betegekben. (EOT: end of treatment – kezelés befejező vizit)



2. ábra: A ribavirin kumulatív dózisa és a tartós virológiai válasz (SVR) összefüggése a kezelési szándék szerinti betegekben



fertőzés óta eltelt átlagos idő $19,29 \pm 15,8$ év volt. A májfibrozis tekintetében értékelhető adatot szolgáltató 398 beteg közül 96 betegnél (24,2%) állapították meg cirrózist.

Peginterferon alfa-2a/ribavirin kombinációs kezelés hatásossága

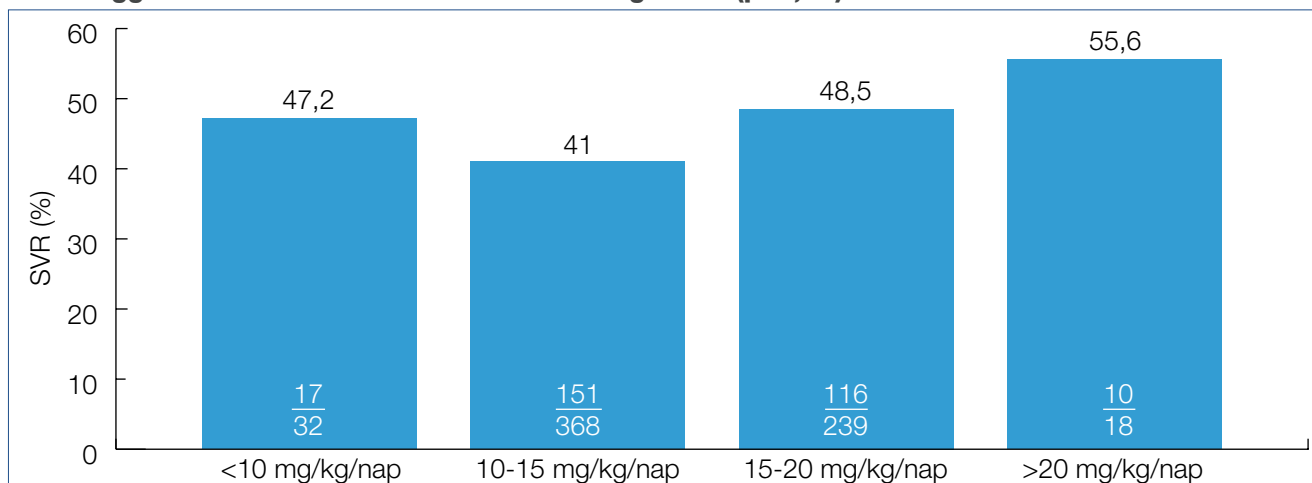
A ribavirin adagolás paramétereinek összefüggése a tartós vírus válasszal

Az SVR-t mutató betegek aránya az ITT-populációban 42,6% (295/693 beteg), a PP-populációban pedig 44,4% (291/655 beteg) volt (1. ábra). Szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt azon betegek körében az SVR-ráta (ITT: 68,6%, PP: 68,7%), akiknél a kumulatív ribavirin dózis az egész kezelés ideje alatt meghaladta a 90%-ot (2. ábra). Az alacsonyabb ribavirin kumulatív dózisok mellett is magasabb volt az SVR, mint a teljes populációban, mivel a kezelést idő előtt befejező betegek ebben a számításban nem szerepeltek. A 3. ábrán a ribavirin testtömegre átlagolt dózisa és az SVR közötti összefüggést ábrázoltuk. Az SVR a 10 mg/kg/nap felett egyértelmű fokozatos növekedést mutatott (41,0–48,5–55,6%). A statisztikai elemzés szerint a különbségek szignifikánsak ($p: 0,04$).

A ribavirin adagolás paramétereinek összefüggése a kezelés alatti virológiai válasszal

Az 1. ábrán az ITT-populációban észlelt virológiai válaszarányok is feltüntetésre kerültek. Rapid virológiai választ (4. hétre nem detektálható HCV RNS) a betegek 18,8%-a, korai vírus választ (12. hétre nem detektálható HCV RNS) összesen 357 beteg (51,5%) ért el. Az utolsó terápiás vizitig összesen 473 beteg mutatott VR-t, de mivel a kezelés alatt 27 betegnél áttörés következett be, a kezelés végén (EOT) 446 beteg (64,4%) volt HCV RNS negatív. A PP-populációban az azonos időpontokban mért VR-ráták közel azonosak voltak (12. hét: 49,7%, utolsó terápiás vizit: 66,7%). A betegek túlnyomó többségénél (>90%) a ribavirin kezdődózáisa 1000 mg és 1400 mg között, míg a testtömegre átlagolt napi dózis 10 és 20 mg/kg között változott. A kezdődózáis egyik vizsgálati populációban sem mutatott összefüggést sem a VR-rel, sem pedig az SVR-rel. A ribavirin testtömegre átlagolt napi dózisének növekedésével az VR, mind az ITT, mind a PP populációban javuló tendenciát mutattak, de a statisztikai elemzés során kimutatott szignifikancia ($p < 0,05$) az egyes dóziscsoportok alacsony betegszáma miatt a dózisösszefüggés szempontjából nem volt értelmezhető.

3. ábra: A testtömegre átlagolt ribavirin dózis (mg/kg/nap) és a tartós virológiai válasz (SVR) összefüggése a kezelési szándék szerinti betegekben ($p < 0,05$)



A betegek közel kétharmada jól tolerálta a ribavirin kezelést, és nem volt szükség dózismódosításra. A kezelést rosszul tolerálók esetében mind a VR, mind pedig az SVR azon betegek körében volt magasabb, akiknél csak a kezelés 12. hetét követően csökkentették a ribavirin napi dózisát. Mindkét vizsgálati populációban közel azonos arányok voltak megfigyelhetőek.

A ribavirin dózis és a relapszus ráta összefüggése

Az ITT-populációban a kezelés végén vírus negatív 446 beteg közül 121 (27,1%) beteg esetében következett be relapszus. A 4. ábrán a ribavirin kumulatív, illetve testtömegre átlagolt napi dózisa került bemutatásra. A kis esetszámok miatt a 90% alatti csoportokat összevontuk (4. A ábra), itt a relapszus aránya 40,6%, míg a 90% feletti kumulatív dózis esetén csak 25,2% volt, a különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$). Szintén szignifikánsan ($p < 0,01$) alacsonyabb volt a relapszus aránya a magasabb testtömegre átlagolt napi dózis esetén is (4. B ábra), a kis esetszám miatt ebben a csoportban is összevonásra került a <5 mg, illetve az 5-10 mg/kg/napi dózist kapó betegek csoportja. A kezelést rosszul toleráló betegek esetében a korai (<12 hét) dóziscsökkentés magasabb relapszus rátát eredményezett.

IL-28B polimorfizmus

Az IL-28B polimorfizmus vizsgálatára összesen 97 beteg esetében került sor. A CC-genotípus 26, a CT-genotípus 52 és a TT-genotípus 19 beteg esetében igazolódott. Az IL-28B gén CC-allélt hordozó betegek körében volt a legmagasabb a VR-aránya (22 beteg, 84,6%), amelyhez képest a CT-allélt (34 beteg, 65,4%), illetve a TT-allélt (14 beteg, 73,7%) hordozó betegek körében mért arányok nem voltak jelentősen alacsonyabbak. Ezzel szemben az SVR-t mutatók aránya a CC-allélt hordozó betegek körében közel kétszer magasabb volt (16 beteg, 64,0%), mint a CT (20 beteg, 39,2%) vagy TT-allélt (6 beteg, 33,3%) hordozók esetében.

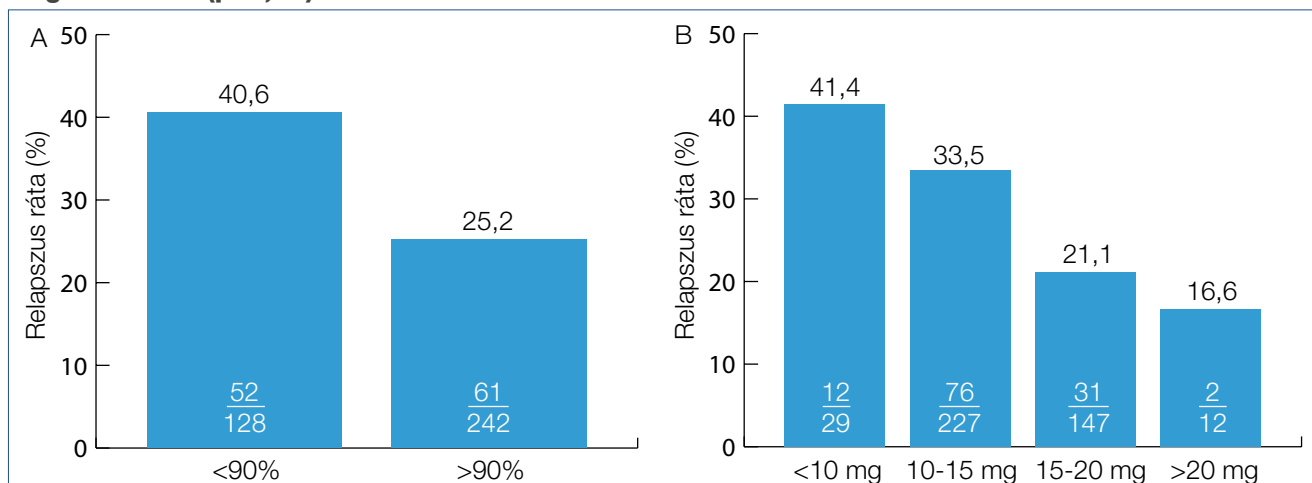
Peginterferon alfa-2a/ribavirin kombinációs kezelés biztonságossága

A vizsgálat során 488 betegnél összesen 1489 nemkívánatos eseményt és egy partner terhességet jelentettek, amelyből a vizsgálok megítélése szerint 63 (4,2%) volt súlyos nemkívánatos esemény. A nemkívánatos események közül 1152 (77,37%) volt összefüggésbe hozható a peginterferon alfa-2a/ribavirin kezeléssel. A nemkívánatos események többsége maradványtünet nélkül gyógyult (664 esemény, 44,59%) vagy a vizsgálat lezárásakor is kezelés alatt állt (490 esemény, 32,91%). Egy, a vizsgálati szerrel összefüggésbe hozható súlyos nemkívánatos eseménynek (trombotikus thrombocytopeniás purpura) volt halálos végkimenetele.

Megbeszélés

A RIBADOSE-vizsgálatban a CHC-ben szenvedő terápia naív betegek körében a peginterferon alfa-2a/ribavirin kettős kombinációs kezeléssel az SVR az ITT-populációban 42,6%, a PP-populációban pedig 44,4% volt, amely összevethető a korábbi pivotális fázis III vizsgálatokban megfigyelt arányokkal (8–12), illetve a közelmúltban lezárt vizsgálatok eredményeivel (23, 24). A további eredmények alapján megerősíthető, hogy az előzetes terápiás tervhez való adherencia, valamint a magas ribavirin kezdő dózis, a virológiai válasz és relapszus ráták tekintetében kedvezőbb terápiás kimenetelt eredményez. A nemzetközileg leginkább elfogadott, testtömegre számított napi ribavirin dózis 13-15 mg között van (14–16). Számos beteg esetében már ezzel a dózissal is mellékhatások alakulnak ki. A saját beteganyagunkban viszont voltak 20 mg/kg/nap feletti ribavirin dózist is toleráló betegek. Ebben a csoportban volt a legmagasabb SVR-ráta, hasonlóan ahhoz a svéd vizsgálatához, ahol az átlagos napi ribavirin dózis 2540 mg volt, amely 30 mg/kg/napi dózist jelentett (17). Ez utóbbi vizsgálatban az SVR 90% volt 1-es genotípusú betegekben. Ezek az adatok is megerősítik, hogy minden beteg esetében a tolerálható legmagasabb

4. ábra: A kumulatív ribavirin dózis (A) és a testtömegre átlagolt ribavirin dózis (B) összefüggése a relapszus rátával a kezelési szándék szerinti betegekben. A különbségek mindkét vonatkozásban szignifikánsak ($p < 0,01$)



ribavirin dózisra kell törekedni, hogy a lehető legjobb gyógyulási esélyt biztosítsuk a beteg számára. Ez alapvetően mindig érvényes, de különösen akkor volt fontos, amikor még más terápiás alternatíva nem állt rendelkezésre.

Bár az IL-28B-gén polimorfizmusa az SVR-rátára nézve prediktívnek tűnt, a génpolimorfizmus nem rutinszerű vizsgálatából adódó alacsony betegszám következtében a korreláció szignifikanciáját nem lehetett értékelni, de az eredmények teljes összhangban vannak a nemzetközi tapasztalatokkal (22).

A közelmúltban ugyanakkor számos direkt ható orális antivirális szer (DAA), mint a telaprevir, boceprevir, simeprevir került forgalomba, melyekkel a peginterferon alfa-2a/ribavirin kettős kombinációs kezelést kiegészítve jelentősen magasabb SVR-ráták voltak elérhetőek. A hármas kombinációs kezelés hatására a terápia naív HCV 1-es genotípussal fertőzött betegeknek az SVR-arány elérte a 68–75%-ot (25–27). A korábban már kezelt, 1-es genotípusú betegeknek végzett fázis III vizsgálatokban hármas kombináció mellett az SVR-aránya kb. 65% volt (28, 29). A terápia további előrelépéseként jelenleg már több DAA kombinációjával úgynevezett interferon-mentes kombinációk állnak rendelkezésre, amelyekkel 95–100%-os gyógyulási arányok érhetőek el (30). Mindezek következtében az interferon alapú terápiák kikerültek a standardkezelések közül. Ennek ellenére a klinikai gyakorlatban a peginterferon alfa-2a/ribavirin kettős kombinációs kezelés alternatíva lehet azon betegek esetében, akiknél a direkt ható antivirális szerek alkalmazása orvosi vagy finansziális szempontból nem megoldható. Jelen vizsgálat eredményei indikatívak a ribavirin kettős kombinációs terápia keretein belül történő klinikai alkalmazására, és a ribavirin dózisát a beteg toleranciáját figyelembe véve egyénileg titrálva a korai vírusiterben további jelentős csökkenés várható (16, 31).

A ribavirin a teljes interferonmentes antivirális kezelések idején sem veszítette még el a jelentőségét. Előrehaladott májbetegség, cirrózis, 1a genotípus, vírusrezisztencia, korábbi sikertelen antivirális kezelés esetén a ribavirin még mindig emelheti az SVR-rátát és a betegek profitálhatnak

a kombináció esetén (32). Ezekben az esetekben is a napi 1000 vagy 1200 mg a leggyakrabban javasolt dózis. A ribavirin vélhetően még néhány évig a terápiás paletta része marad.

Etikai megfontolások: A vizsgálat a Helyes Farmakoepidemiológiai Gyakorlat (Good Pharmacoepidemiology Practices – ISPE/GPP) irányelveivel összhangban és a vonatkozó hatósági előírások figyelembevételével történt. A vizsgálati protokollt valamint az írásos betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot és azok módosításait az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) befogadta illetve jóváhagyta (8-35/2009-1018EKU).

Támogatás: A RIBADOSE vizsgálat a Roche Magyarországi Kft. megbízásából és támogatásával zajlott.

Köszönetnyilvánítás: Köszönet illeti a további résztvevő centrumokat: Állami Egészségügyi Központ: Dr. Tolvaj Gyula, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét: Dr. Hausinger Péter, Baranya Megyei Kórház: Dr. Nemes Zsuzsa, Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc: Dr. Váczi Zsuzsa, Erzsébet Kórház, Sopron: Dr. Patai Árpád, Hetényi Géza Kórház, Infektológia: Dr. Tusnádi Anna, Jósa András kórház, Nyiregyháza, Infektológia: Dr. Lesch Miklós, Belgyógyászat: Dr. Sipos Béla, Kenessey Albert kórház, Balassagyarmat: Dr. Enyedi Judit, Kenézy Gyula Kórház, Debrecen: Dr. Weisz György, Magyar Imre Kórház, Ajka: Dr. Makkai Erzsébet, Markusovszky Lajos Kórház, Szombathely, Gasztroenterológia: Dr. Lakner Lilla, Pándy Kálmán Kórház, Gyula infektológia: Dr. Bányai Tivadar; Petz Aladár Kórház, Belgyógyászat: Dr. Rác István, Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati klinika: Dr. Vincze Áron, Réthy Pál Kórház, Belgyógyászat: Dr. Varga Márta, Szegedi Tudomány Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika: Dr. Nagy István, Szt. Borbála Kórház, Tatabánya: Dr. Szentgyörgyi László, Szt. Ferenc Kórház, Miskolc: Dr. Lombay Béla, Szt. György Kórház, Székesfehérvár, Infektológia: Dr. Ozsvár Zsófia, Zala megyei Kórház, Belgyógyászat: Dr. Gasztonyi Beáta, Infektológia: Dr. Ribiczey Pál. Statisztikai jelentés: AdWare Research Kft, vizsgálati jelentés: AccepTher Kft.

Irodalom

- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148–162.
- WHO Hepatitis C. 2016; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S21–9.
- Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, et al. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296–305.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825–832.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
- Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 821–829.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial tre-

atment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *The Lancet* 2001; 358: 958–65.

- Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is “À la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; 31: 211–8.
- Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43(2): 250–7.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140(5): 346–55.
- 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: 449–450.
- Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, et al. Effect of Ribavirin in Genotype 1 Patients With Hepatitis C Responding to Pegylated Interferon Alfa-2a Plus Ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 131: 1040–1048.
- Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of Ribavirin Dose Reductions in Hepatitis C Virus Genotype 1 Patients Completing Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124–129.

16. Snoeck E, Wade JR, Duff F, et al. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 699–709.
17. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, et al. High-Dose Ribavirin in Combination With Standard Dose Peginterferon for Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275–279.
18. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) in HCV genotype 1 or 4 ‘super-responders.’ *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2): S6 (Abstract 8).
19. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954–960.
20. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, 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: 1086–1097.
21. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. TeraViC-4 Study Group. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131(2): 451–60.
22. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399.
23. Ide K, Kawasaki Y, Akutagawa M et al, Regional Differences in Hepatitis C Treatment with Peginterferon and Ribavirin in Japan in Both Genotype 1 and Genotype 2: A Retrospective Cohort Study. *Biol Pharm Bull* 2016; 39(9): 1538–43.
24. Jung CH, Um SH, Kim TH, et al. Treatment Response and Long-Term Outcome of Peginterferon α and Ribavirin Therapy in Korean Patients with Chronic Hepatitis C. *Gut Liver* 2016; 10(5): 808–17.
25. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.
26. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.
27. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
28. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.
29. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
30. Feld JJ and Foster GR, Second generation direct-acting antivirals – Do we expect major improvements? *J Hepatol* 2016; 65(1 Suppl): S130–42.
31. Loustaud-Ratti V, Maynard M, Thevenon S, et al. Efficiency and Safety of an Early Dose Adjustment of Ribavirin in Patients Infected With Hepatitis C Underexposed to the Drug and Treated With Peginterferon Ribavirin. *Ther Drug Monit* 2016; 38(6): 684–692.
32. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>