

A hepatitis C-vírus-bázispolimorfizmus jelentősége a kezelésben

Tornai István dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

A krónikus C-vírus hepatitis kezelése az elmúlt huszonöt évben igen jelentős fejlődésen ment keresztül. Az 1-es genotípusú betegek gyógyulási aránya a pegilált interferon és ribavirin kettős kombinációval elérhető 40–50%-ról a direkt ható antivirális szerek bevezetésével szignifikánsan növekedett. A direkt ható antivirális szerek három nagy csoportja ismert, amelyek a vírus szaporodásának különböző fázisában fejtik ki hatásukat, a vírus nem strukturális fehérjéinek működését gátolják (NS3/4A proteáz, NS5A protein és NS5B polimeráz). A hepatitis C-vírus rendkívül gyorsan szaporodik és ennek kapcsán folyamatosan képződnek mutánsok, amelyek rezisztensek lehetnek a direkt ható antivirális terápiára. Mivel a kezelés előtt ezek már jelen lehetnek, és a direkt ható antivirális kezelés alatt csak ezek képesek szaporodni, a szelektációs nyomás hatására a rezisztens vírus váltja fel a vad típust. Ez különösen megfigyelhető volt monoterápia esetén, emiatt a direkt ható antivirális szereket kezdetben pegilált interferonnal kombinálták, majd mostanában teljesen interferonmentes kezeléseket fejlesztettek ki, amelyek két vagy három direkt ható antivirális szer kombinációjából állnak. Az első generációs proteázgátló telaprevir és boceprevir mellett megfigyelhető volt, hogy az 1a genotípusú betegek kedvezőtlenebbül reagálnak, magasabb a rezisztenciaarány, mint az 1b-betegekben. Hasonló jelenség megfigyelhető a korszerűbb proteázgátlókkal is, de az NS5A- és NS5B-gátlók esetén is. Ennek hátterében az alacsonyabb genetikai korlát áll, azaz kevesebb mutáció is elegendő a rezisztencia kialakulásához az 1a genotípusban. A szelektálódó rezisztens mutánsok jelentik az egyik legfontosabb kihívást az interferonmentes kezelése során. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(21), 849–854.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, direkt ható antivirális szerek, rezisztencia, genotípus 1a és 1b

Significance of hepatitis C virus baseline polymorphism during the antiviral therapy

The treatment of chronic hepatitis C has developed significantly during the last 25 years. In patients with genotype 1 infection 40–50% sustained virologic response could be achieved using pegylated interferon and ribavirin dual combination, which could be increased significantly with the introduction of direct acting antivirals. Three major groups of direct acting antivirals are known, which directly inhibit different phases of viral life cycle, by inhibiting the function of several non-structural proteins (NS3/4A protease, NS5A protein and NS5B polymerase). Due to the rapid replication rate of hepatitis C virus and the error-prone NS5B polymerase activity, mutant virions are generated, which might have reduced susceptibility to direct acting antiviral therapy. Since these resistance associated variants might exist before the antiviral therapy, they are still able to replicate during the direct acting antiviral treatment. Due to this selection pressure, the resistant virus will replace the wild type. This was especially detected during monotherapy, therefore, the first generation of direct acting antivirals have been combined with pegylated interferon and ribavirin, while recently interferon-free combinations are being developed including 2 or 3 direct acting antivirals. Using the first generation protease inhibitors boceprevir and telaprevir, it could have been seen, that the rate of resistance associated variants is higher and the therapeutic outcome is worse in patients with hepatitis C virus genotype 1a, than in 1b. Similar phenomenon was seen with the second generation of NS3/4A protease inhibitors as well as with NS5A or NS5B polymerase. This is due to the lower genetic barrier to resistance, i.e. usually fewer mutations are enough for the emergence of resistance in genotype 1a. The selection of resistance associated variants is one of the most important challenges during the interferon-free therapy.

Keywords: hepatitis C virus, direct acting antiviral agents, resistance, genotype 1a and 1b

Tornai, I. [Significance of hepatitis C virus baseline polymorphism during the antiviral therapy]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(21), 849–854.

(Beérkezett: 2015. március 27.; elfogadva: 2015. április 14.)

Rövidítések

DDA = (direct antiviral agent) közvetlenül ható antivirális szer; GT1 = 1-es genotípus; HCV = hepatitis C-vírus; NS = nem strukturális; PCR = polimeráz láncreakció; peg-IFN = pegilált interferon; RAV = rezisztenciaasszociált variáns; RBV = ribavirin; RNS = ribonukleinsav

A krónikus C-vírus hepatitis kezelése az elmúlt több mint tíz évben a pegilált interferon (peg-IFN) és a ribavirin (RBV) kombinációja volt. Ez a hepatitis C-vírus (HCV) 1-es genotípusával (GT1) fertőzött betegek 40–50%-ában eredményezett úgynevezett tartós virológiai remissziót (sustained virologic response – SVR). A GT1 a legelterjedtebb genotípus a világon, ezen belül fontos elkülöníteni az 1a és az 1b változatot. A GT2 és a GT3 kezelése a peg-IFN/RBV kombinációval eredményesebbnek tűnt, 70–80% SVR is elérhető volt [1, 2].

A vírus szaporodási ciklusának az alapos megismerése tette lehetővé az úgynevezett direkt antivirális hatású szerek (direct antiviral agent – DAA) kifejlesztését [3]. Ezek közvetlenül egyes vírusfehérjék működését gátolják. Három nagy csoportja van ezeknek a szereknek, nevezetesen a nem strukturális (NS) 3/4A fehérje, a HCV-RNS dependens polimeráz (NS5B), illetve az NS5A-komplex működését gátló DAA-k [4]. Jelenleg már mind a három csoportból vannak törzskönyvezett készítmények, és még továbbiak bevezetése is várható (*I. táblázat*). A legelső fejlesztésű készítményeket még a peg-IFN/RBV kettős kezeléshez hármass kombinációban hozták forgalomba, de az újabb készítményekkel már az IFN-mentes kezelések kerültek előtérbe [5, 6, 7]. Mivel világszerte a GT1 a legelterjedtebb, elsősorban erre a genotípusra ható szerek voltak az elsők (telaprevir, boceprevir), de számos készítmény már több, akár mind-egyik genotípusra is hatékony.

A rendkívül gyors vírusreplikáció során az NS5B polimeráz enzim nagy hibaráttával működik, ezért állandóan képződnek mutáns vírusok. Az eredeti vad típus és a mutánsok együttese az úgynevezett kvázispecies, amely az antivirális kezelés kezdete előtt már jelen van. Amennyiben egy adott antivirális szer nem hatékony a mutánsra, akkor a mutáns vírus szelektálódik és a kezelés alatt dominánssá válik. Ezt nevezik rezisztenciaasszociált variánsnak (RAV). Ennek következtében lehetett észlelni, hogy boceprevir- vagy telaprevir-monoterápia során nagyon gyorsan szelektálódtak ilyen mutánsok [8].

A direkt ható antivirális készítmények és a rezisztencia*A virális tényezők*

A HCV-fertőzés során a replikáció rendkívül gyors, naponta 10^{10} – 10^{12} új vírus képződik, a virion fél életideje 2–3 óra. Az RNS-dependens polimeráz, az NS5B nem

I. táblázat | A krónikus C-vírus hepatitis kezelésére törzskönyvezett és fejlesztés alatt álló direkt ható antivirális szerek csoportjai

NS3/4A proteázgátlók	Telaprevir
	Boceprevir
	Simeprevir
	Paritaprevir
	Asunaprevir
	Grazoprevir
NS5A-gátlók	Danoprevir
	Daclatasvir
	Ledipasvir
	Ombitasvir
Nukleozid NS5B-gátlók	Elbasvir
	GS-5816
	Sofosbuvir
Nem nukleozid NS5B-gátlók	Mericitabin
	IDX-20963
	Dasabuvir
	Beclabuvir

képes korigálni a mutánsok képződését, így nagy az aktuálisan jelen levő vírus genetikai variabilitása, ez a kvázispecies. A képződött mutánsok replikációs képessége nagyon változatos, egyesek azonnal elpusztulnak, mások lassabban, mint a vad vírus, de képesek szaporodni. Ha az adott gyógyszeres kezelés során a vad típusú vírus szaporodása teljesen gátolt, és a RAV lassabban ugyan, de képes szaporodni, akkor a szelekciós nyomás következtében a RAV válik dominánssá [9]. Továbbá, ebben a fázisban újabb mutációk is társulhatnak, amelyek a szaporodási képességet (fitness) fokozhatják, tovább csökkentve az adott gyógyszer hatékonyságát.

A farmakológiai tényezők

A vírus és a gyógyszeres kezelés kölcsönhatását alapvetően két tényező határozza meg: az úgynevezett genetikai korlát (barrier) és a gyógyszer hatékonysága. A genetikai korlát azt jelenti, hogy hány nukleotid mutációja és ennek következtében hány aminosav cseréje szükséges ahhoz, hogy az adott gyógyszerre rezisztencia alakuljon ki. Alacsony genetikai korlát esetén 1–2 mutáció, illetve 1–2 aminosav cseréje elegendő, míg a magas genetikai korlát esetén legalább 3–4 nukleotid együttes mutációja szükséges a rezisztencia kialakulásához [10].

A gyógyszer hatékonyságát az a koncentráció jellemzi, ami a vírus szaporodásának gátlásához szükséges. Nagyon kifejezett hatékonyság esetén a mutáns vírusok szaporodását is képes lehet egy szer gátolni.

A beteg viselkedése, a betegség tényezői

A rezisztencia kialakulását nagyban befolyásolja a beteg gyógyszereszedési hajlandósága. Ez különösen fontos volt a naponta 2–3-szor adagolt boceprevir és telaprevir esetén. A kedvezőbb farmakokinetikájú készítmények esetén ennek a jelentősége csökken, mert a napi egyszeri adagolás esetén az adherencia feltehetően jobban biztosítható. További fontos tényező még mindig a fibrosis stádiuma, azaz, ahogyan a célszervhez, a májsejtekhez eljut a gyógyszer. A cirrhoticus betegek kezelése még mindig a legnehezebb, a legjobb gyógyszerekkel is. További esetleges tényező az IL28B genotípus, amelynek a jelentősége viszont várhatóan teljesen meg fog szűnni.

A HCV-genotípus és -szubtípus

A proteázgátlók (NS3/4A) első generációja a GT1 ellen lett kifejlesztve, de a második hullám/második generáció már más genotípusokra is hatékony. Az NS5B-gátlóknak két fő csoportja ismert, a nukleozid típusú, az eddig egyetlen törzskönyvezett sofosbuvir egy olyan szakaszhoz kötődik, ami minden genotípusra hatékonyra teszi. A nonnukleozid-analógok esetében a hatékonyság viszont genotípusfüggő. Ugyanez a helyzet az NS5A-gátlók esetében is, azaz különböző hatékonysággal ugyan, de több genotípus szaporodását is képesek gátolni [11]. A GT1-en belül ismert az 1a és az 1b szubtípus. Ismertté vált, hogy NS3/4A proteázgátló kezelés során lényegesen magasabb a rezisztencia kialakulása GT1a-ban, mint az 1b esetén. Ennek hátterében kiderült, hogy a GT1a-ban a genetikai korlát alacsonyabb, ugyanis egyetlen mutáció is elegendő a rezisztencia kialakulásához, míg az 1b esetén két mutációra van szükség.

A rezisztencia vizsgálatának lehetőségei

A RAV kimutatására több *in vitro* és *in vivo* módszer alkalmazható. A bevezetésre váró gyógyszereket tesztelték sejtkultúrákban (replicon sejtvonalakon), hogy azokat a mutációkat azonosítani lehessen, amelyek a gyógyszer hatékonyságát csökkentik. Az *in vitro* modellben azonban olyan mutációk is detektálhatók és vizsgálhatók, amelyek egyébként *in vivo* nem fognak megjelenni. Emiatt igazán komoly klinikai jelentősége az *in vivo* vizsgálatoknak van. A szekvenanciaanalízist különböző érzékenységgű módszerekkel lehet elvégezni. A közvetlen polimeráz láncreakció (PCR) analízise során (úgynevezett populáció based sequencing) elsősorban a domináns típus, azaz a vad típusú vírus azonosítható. Ez a legkevésbé érzékeny módszer, ezzel csak akkor lehet RAV-ot kimutatni, ha a teljes víruspopulációban az aránya legalább 20–25%. Ez egy adott kezelés előtt rendkívül ritkán szokott előfordulni, mégis a klinikai vizsgálatok előtt ez az elterjedt módszer [12]. Az úgynevezett klonális szekvenálással lehet ritka mutációkat kimutatni. Ahhoz, hogy egy, a teljes víruspopulációban belül 4%-os arányban előforduló mu-

tánst ki lehessen mutatni, 80 különböző klónt kell megvizsgálni a teljes vírusszekvencián belül. Ez rendkívül időigényes és ma is elsősorban kutatási célokra használatos. A RAV további vizsgálata során az is kimutatható, hogy izolálva, *in vitro* körülmények között milyen gyógyszer-koncentráció szükséges (IC₅₀) a HCV-RNS mennyiségének 50%-os csökkentésére.

A kezelés alatt azonosítható rezisztens variánsok

NS3/4A proteázgátlók

Az NS3/4A egy szerinproteáz és egy kofaktor komplexe. Az NS3 a katalitikus alegység, míg az NS4A egy aktivációs alegység. Alapvetően szükséges a vírus szaporodásához, az NS fehérjékből álló poliprotein feldarabolása a fő feladata, ennek kapcsán válik önállóvá az NS5A és NS5B is [3]. Ezen enzimkomplex gátlására fejlesztették az első DAA-kat. Az ebbe a csoportba tartozó készítmények mindegyike alacsony vagy közepes genetikai korláttal rendelkezik. Az általuk indukált RAV-ok rezisztencia-profilja pedig jelentős átfedést mutat [13]. A mostani közleményben elsősorban a European Medicine Agency (EMA) által törzskönyvezett és itthon elérhető készítmények adatait foglaljuk össze.

Első generációs készítmények: boceprevir és telaprevir

A boceprevir és a telaprevir voltak az első generációs proteázgátlók, amelyeket GT1-betegek kezelésére törzskönyveztek. Kizárólag peg-IFN/RBV-vel hármas kombinációban adhatók. A telaprevirt itthon már kivonták a forgalomból. Mindkét gyógyszer az NS3 enzim katalitikus helyéhez kovalensen, de reverzibilisen kötődik. Számos mutáció ismert, amely a proteázgátló gyógyszerek hatékonyságát csökkenti. Rezisztencia kialakulását figyelték meg, ha a 36, 54, 55, 155, 156, illetve 170-es pozícióban levő aminosav cseréje volt észlelhető [14, 15]. A mutációs profilt a szubtípus komolyan befolyásolta. A GT1a-ban jellemzően a 36 és 155 aminosavak kódolásáért felelős pozíciókban (kodon) alakult ki mutáció, míg 1b genotípus esetén az 54, 55, 156 és 170 aminosavak kodonjaiban volt észlelhető mutáció. A GT1a-ra nagyon jellemző az R155K variáns, míg 1b-ben ez sokkal ritkábban fordul elő, mivel GT1a esetén egy mutáció elegendő (R155K: AGG helyett AAG), míg 1b GT esetén (R155K: CGG helyett AAG) kettő kell. A GT1a-ban szelektálódó R155K RAV szaporodási képessége (fitness) pedig nagyobb, mint a GT1b-ben észlelhető A156-é. Ezek magyarázzák, hogy az 1b genotípus esetén a genetikai korlát magasabb. Ennek eredményeként a GT1b-betegek a boceprevir/telaprevir alapú peg-IFN/RBV kezelésre jobban reagáltak, magasabb SVR (sustained virologic response – SVR) volt észlelhető. További

különbség az 1a és 1b között, hogy a RAV-ok GT1b-ben 1–2 hónap alatt eltűnnek, míg a GT1a esetén 8–11 hónapig kimutathatók a gyógyszeres kezelés felfüggesztését követően [16].

Az első generációs NS3/4A proteázgátlók esetén a hármas kombináció sikerének és a rezisztencia kialakulásának az egyik kulcstényezője a peg-IFN-re adott válasz. Amennyiben a beteg a kettős kombinációra gyengébben reagált, korábbi nullreszponder vagy aktuálisan a negyedik heti vírusválasz $<1 \log_{10}$, a rezisztencia kialakulásának a valószínűsége jelentősen magasabb, mint a jól reagálóknál [17].

Második hullámú vagy második generációs proteázgátlók: simeprevir, paritaprevir

A simeprevirt az első generációs proteázgátlók második hullámának tekintik, amely átvezet a második generációs kategóriába [18]. Ezek a gyógyszerek több szempontból is jelentősen különböznek a boceprevirtól és a telaprevirtől. Az adagolásuk egyszerűbb, naponta egy alkalommal kell szedni és a mellékhatásprofiljuk is kedvezőbb. További lényeges különbség, hogy nemcsak a GT1 ellen hatékonyak, és a rezisztenciaprofiljukban is vannak különbségek az első generációsokhoz viszonyítva. A simeprevir alkalmazható peg-IFN/RBV-vel hármas kombinációban, de teljesen IFN-mentes kombinációban is [19]. A simeprevir vonatkozásában igen jelentős felismerés volt, hogy egy bizonyos genetikai polimorfizmus komolyan csökkenti a gyógyszer hatékonyságát. A már korábban tárgyalt NS3 polimorfizmusok (36, 155, 156 vagy 168 aminosav-pozícióban) a korábban még nem kezelt naív betegekben általában $<1\%$ -os arányban fordulnak elő a kezelés előtt. Ugyanakkor a Q80K-polimorfizmus 19–48%-ban fordul elő a GT1a-betegekben. Amennyiben ez a polimorfizmus észlelhető, a simeprevir hatékonysága lényegesen csökken. A QUEST-1 és QUEST-2 vizsgálatokban, amennyiben a Q80K-polimorfizmus a terápia kezdete előtt kimutatható volt, az SVR csak 58% volt GT1a-betegekben, míg a nélkül 84% [18, 20]. A Q80K-polimorfizmus viszont az eddigi adatok szerint IFN-mentes kombinációban sofosbuvirral a GT1a-betegekben sem okoz hasonló rezisztenciát. A COSMOS tanulmányban a GT1a-betegek 54%-ában (58/130) volt kimutatható a Q80K-polimorfizmus a kezelés előtt. A teljes vizsgált beteganyagban ($n = 167$) ugyanakkor csak 6 betegben észleltek relapsust, ebből 5 esetben lehetett rezisztens mutációt kimutatni, és ezekből 4 betegben volt induláskor Q80K-mutáció [19].

A paritaprevir szintén második generációs proteázgátló, amelyet két másik DAA-val együtt (dasabuvir és ombitasvir) alkalmaznak [21]. Nagy beteganyagban a kezelés alatti vírusátörés, illetve a kezelés utáni relapsus ezzel a hármas kombinációval rendkívül alacsony rátával fordult elő. GT1a esetén 1–2%-ban, míg 1b genotípus esetén szórványosan 1-1 esetben volt észlelhető rezisztens mutáns. Az NS3-régióban GT1a esetén a D168V RAV

szelektálódott, míg a paritaprevirrel az R155K-mutáns nem volt kimutatható. A GT1a esetén a korábbi kettős kombinációra nullreszponder cirrhotikus betegek esetén ribavirin nélkül volt a legmagasabb rezisztensráta megfigyelhető, de a kezelés időtartamának hosszabbítása 12-ről 24 hétre a terápia hatékonyságát jelentősen növelte [22]. Ez azt jelenti, hogy szelektálódó RAV-okra is hatékony a kombináció, csak lassabb ütemben.

NS5A-gátlók

Az NS5A HCV proteinfunkciója nincsen teljes mértékben feltárva. A jelenlegi adatok szerint fontos szerepe van a vírusreplikációban és a virion összeszerelésében egyaránt, ugyanakkor enzimatis aktivitása nincsen [23]. Ennek a csoportnak jelenleg három fontos tagja van törzskönyveze, a daclatasvir, a ledipasvir és az ombitasvir, mindegyik első generációs DAA-nak tekinthető. Monoterápiában adva ezek az NS5A-gátlók is gyorsan szelektálnak mutánsokat, azaz alacsony a genetikai korlátjuk. A még fejlesztés alatt állók esetén ez a genetikai barrier már magasabb, de a hatékonyságuk hasonló. A GT1a esetében ismét több kodonban és könnyebben szelektálódó mutációkat észleltek, mint a GT1b esetén. A legjelentősebb rezisztenciával a Q30E-, L31V- és Y93H-mutánsok rendelkeznek. GT1a-ban mindhárom, GT1b-ben elsősorban az L31 és Y93 a jellemző. Ha ezek a mutánsok egymagukban fordulnak elő, akkor 24–28-szoros a hatékonyságcsökkenés, míg ha az L31- és Y93-mutáns egyszerre fordul elő, akkor 15 000-szeresére nő a rezisztencia [24]. Az NS5A-gátlók is kizárólag kombinációban adhatók, akár proteázgátlóval, akár polimerázgátlóval kombinálva a kialakuló mutációk aránya lényegesen kevesebb. Ezzel együtt, daclatasvir és proteázgátló kombinációja esetén mindenképpen indokolt a leggyakoribb mutánsok szűrővizsgálata, mert jelenlétükben az SVR csak 40%, míg ha ilyen bázispolimorfizmus nem észlelhető, az SVR 80% feletti [25]. A daclatasvir-sofosbuvir kombináció esetén a bázispolimorfizmus jelentősége viszont teljesen elhanyagolható és előszűrése nem ajánlott [26].

A ledipasvir is hasonló aktivitással rendelkezik. Sofosbuvirral kombinálva naív és újramezelt betegek esetén 93–100% közötti SVR volt elérhető [7, 27]. A GT1a cirrhotikus betegekben volt enyhén csökkent hatékonyságú a kombináció és relatíve itt lehetett magasabb rezisztenciaarányt megfigyelni, amely a kezelés időtartamának növelésével szintén csökkenthető volt. A daclatasvir és ledipasvir között keresztrezisztencia van.

Az ombitasvir hármas kombinációban adható, amely mellett 2300 betegben, hat klinikai tanulmányban elenyésző számban lehetett NS5A-rezisztenciát észlelni, azt is elsősorban a GT1a esetén [21].

Az NS5A-gátlóknál kialakult rezisztens mutánsok szaporodási képessége elfogadhatónak tartható, emiatt amennyiben megjelennek, tartósan, akár két évig is kimutathatók.

NS5B-gátlók

A nukleozid típusú NS5B-gátlók beépülnek a HCV-RNS láncba az aktív katalitikus helyen és láncterminációt okoznak. Az ebbe a csoportba tartozó DAA-k (sofosbuvir, mericitabin) esetében a rezisztencia kialakulása rendkívül ritka a magas genetikai korlát miatt. *In vitro* az S282T-mutáció kialakulását figyelték meg sofosbuvirral, de *in vivo* rezisztens mutáns kialakulását összesen 2–3 esetben detektálták. A sofosbuvir az összes genotípusra hatékony [28].

A nem nukleozid típusú NS5B-gátlók a katalitikus helytől távolabb kötődnek és bizonyos konformációs módosulásokat okoznak. A három DAA-csoport közül ebben a csoportban a legalacsonyabb a genetikai korlát, így elvben és monoterápia esetén vagy *in vitro* körülmények között számos mutáns szelektálódása lehetséges [8, 29]. Jelenleg egyetlen készítmény áll rendelkezésre, a dasabuvir, amely a paritaprevir-ombitasvir kombinációval hármasban adható, és ez a kombináció kitűnő hatékonysággal rendelkezik.

HCV-bázispolimorfizmus és gyógyszer-rezisztencia a klinikai gyakorlatban

A DAA-k monoterápiában, változó gyakorisággal okoznak RAV-szelekciót. Az egyre hatékonyabb kombinációkkal az egyes DAA-k esetén jelentkező mutánsokat a kombináció más tagjai még hatékonyan tudják gátolni. A jelenlegi leghatékonyabb kombinációkkal (sofosbuvir/ledipasvir és paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir) a betegek 1–5%-ában várható csak GT1a esetén sikertelen kimenetelű kezelés és egyben RAV megjelenése, GT1b esetén ez az arány még ennél is kedvezőbb. Ugyanakkor egyelőre arra még semmilyen adat nem áll rendelkezésre, hogy amennyiben ezek a készítmények sikertelenek, akkor milyen egyéb lehetőségünk van a beteg kezelésére.

Az aktuális problémát egyelőre azok a betegek képezik, akik az elmúlt 1–2 évben sikertelenül voltak kezelve boceprevir- vagy telapreviralapú hármas kombinációval. A rezisztens mutánsok elvben kimutathatatlaná válhatnak, mégis elsősorban olyan kombináció preferálandó, amelyben nincsen NS3/4A proteázgátló, a lehetséges keresztrezisztencia miatt. A sofosbuvir-daclatasvir, illetve a sofosbuvir-ledipasvir kombináció viszont egyaránt kifejezetten hatékony volt ebben a betegcsoportban [26, 27]. A paritaprevir-dasabuvir-ombitasvir kombinációval egyelőre ebben a betegcsoportban még nem állnak rendelkezésre adatok.

Következtetés

A már most rendelkezésre álló IFN-mentes kombinációkkal is rendkívüli hatékonysággal lesz lehetőségünk az eddig nem gyógyítható krónikus C-vírus hepatitiszes beteg végleges gyógyítására. A kezelés során azonban a leg-

nehezebb problémát az időnként gyorsan szelektálódó rezisztens mutánsok képezik, ami virológiai áttöréshez vagy relapsushoz és így sikertelen kezeléshez vezethet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerző az AbbVie Kft., Bristol-Myers Squibb Kft., a Janssen-Cilag Kft. és a Roche Magyarországi Kft. Tanácsadó Testületének a tagja.

Irodalom

- [1] Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., 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(9286), 958–965.
- [2] Hadziyannis, S. J., Sette, H. Jr., Morgan, T. R., et al.: Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140(5), 346–355.
- [3] Bartenschlager, R., Cosset, F. L., Lohmann, V.: Hepatitis C virus replication cycle. *J. Hepatol.*, 2010, 53(3), 583–585.
- [4] Vermehren, J., Sarrazin, C.: New HCV therapies on the horizon. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011, 17(2), 122–134.
- [5] Poordad, F., McCone, J. Jr., Bacon, B. R., et al.: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(13), 1195–1206.
- [6] Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., et al.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(25), 2405–2416.
- [7] Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(20), 1889–1898.
- [8] Poveda, E., Wyles, D. L., Mena, A., et al.: Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. *Antivir. Res.*, 2014, 108, 181–191.
- [9] Sarrazin, C., Zeuzem, S.: Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2010, 138(2), 447–462.
- [10] Powdrill, M. H., Tchesnokov, E. P., Kozak, R. A., et al.: Contribution of a mutational bias in hepatitis C virus replication to the genetic barrier in the development of drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2011, 108(51), 20509–20513.
- [11] Paolucci, S., Fiorina, L., Mariani, B., et al.: Naturally occurring resistance mutations to inhibitors of HCV NS5A region and NS5B polymerase in DAA treatment-naïve patients. *Virology*, 2013, 10, 355.
- [12] Chevaliez, S., Rodriguez, C., Pawlotsky, J. M.: New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology*, 2012, 142(6), 1303–1313.e1.
- [13] Wyles, D. L., Gutierrez, J. A.: Importance of HCV genotype 1 subtypes for drug resistance and response to therapy. *J. Viral Hepat.*, 2014, 21(4), 229–240.
- [14] Kieffer, T. L., De Meyer, S., Bartels, D. J., et al.: Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. *PLoS ONE*, 2012, 7(4), e34372.
- [15] Poordad, F., Bronowicki, J. P., Gordon, S. C., et al.: Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*, 2012, 143(3), 608–618.e1–e5.

- [16] *Sullivan, J. C., De Meyer, S., Bartels, D. J., et al.*: Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, 57(2), 221–229.
- [17] *Barnard, R. J., Howe, J. A., Ogert, R. A., et al.*: Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. *Virology*, 2013, 444(1–2), 329–336.
- [18] *Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F., et al.*: Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2014, 384(9941), 414–426.
- [19] *Lawitz, E., Sulkowski, M. S., Ghalib, R., et al.*: Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, 2014, 384(9956), 1756–1765.
- [20] *Jacobson, I. M., Dore, G. J., Foster, G. R., et al.*: Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9941), 403–413.
- [21] *Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., et al.*: ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(21), 1983–1992.
- [22] *Poordad, F., Hezode, C., Trinh, R., et al.*: ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(21), 1973–1982.
- [23] *Nakamoto, S., Kanda, T., Wu, S., et al.*: Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(11), 2902–2912.
- [24] *Kobler, J. J., Nettles, J. H., Amblard, F., et al.*: Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect. Drug Resist.*, 2014, 7, 41–56.
- [25] *Manns, M., Pol, S., Jacobson, I. M., et al.*: All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014, 384(9954), 1597–1605.
- [26] *Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., et al.*: Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(3), 211–221.
- [27] *Afdhal, N., Reddy, K. R., Nelson, D. R., et al.*: Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(16), 1483–1493.
- [28] *Bourlière, M., Oules, V., Ansaloni, C., et al.*: Sofosbuvir as backbone of interferon free treatments. *Dig. Liver Dis.*, 2014, 46(Suppl. 5), S212–S220.
- [29] *Kati, W., Koen, G., Irvin, M., et al.*: In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, 59(3), 1505–1511.

(Tornai István dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: itornai@med.unideb.hu)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
 Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.