

Bőrgyógyászati mellékhatások előfordulása idült C-hepatitises betegek pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelése során

Martyin Tibor, Lakatos Piroska, Bányai Tivadar

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Infektológiai (Hepatológia és Immunológia) Osztály, Gyula, Magyarország

Incidența efectelor secundare dermatologice în cursul terapiei combinate cu peginterferon și ribavirină a bolnavilor de hepatită cronică C

Combinăția de peginterferon și ribavirină folosită în tratamentul bolnavilor de hepatită cronică C se asociază cu numeroase efecte secundare dermatologice. Autorii au realizat un studiu retrospectiv în scopul estimării acestora. Între anii 2003 și 2006, au fost tratați 138 de bolnavi în cele 154 de ședințe. Vârsta medie a pacienților a fost de 48 de ani. În total, în 81 de cazuri (53%), s-au observat efecte secundare dermatologice care pot fi imputate terapiei. Cel mai frecvent s-a semnalat: alopecie, dermatită, furnicături ale pielii, uscăciunea pielii, reacție locală la administrarea injecției, eczemă și reacutizări ale psoriazisului. Efectele secundare dermatologice apărute în cursul terapiei sunt frecvente, în marea lor majoritate tratabile, reversibile, iar după caz însă pot fi luate în considerare modificarea dozei sau suprimarea terapiei.

Occurrence of dermatological adverse reactions during the combined therapy of pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C

The combined treatment of pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C has a lot of adverse reactions. The authors made retrospective studies concerning these estimated adverse reactions. Between the years of 2003 and 2006 138 patients were treated 154 times. The average age of patients was 48 years. Dermatological adverse reactions caused by the treatment were observed in altogether 81 cases (53%). The most common adverse events were alopecia, dermatitis, pruritus, dry skin, injection-site reaction, eczema and reactivation of psoriasis. Dermatological adverse reactions during the treatment are frequent, most of them are treatable, reversible. Occasionally dose modification or the discontinuation of the therapy can also be considered.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (1): 12-14

www.emeogysz.ro

A krónikus C-vírushepatitis globális egészségügyi probléma. 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 0,7%-ra tehető [2, 4]. 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% [2, 4, 5]. A HCV-pozitív egyénekben gyakran észlelhetők a megbetegedés extrahepaticus manifesztációi (például vasculitisek, conjunctivitis, kryoglobulinaemia, glomerulonephritis, különböző reumatológiai szindrómák, pruritus, vitiligo, alopecia), amelyek hátterében a vírus által indukált autoimmun patomechanizmus áll [2, 5].

A HCV elleni vakcináció a mai napig nem megoldott, ezért a megfelelő antivirális terápia kulcsfontosságú. A krónikus C-vírushepatitis kezelése a HCV felfedezése óta komoly fejlődésen ment keresztül. A kezelés alapja az alfa-interferon, melyet kezdetben monoterápiában alkalmaztak. Nemzetközi felmérések szerint ez a kezelés csupán a betegek 12-19%-ában hozott tartós vírusmentességet. Később az alfa-interferont ribavirinnel kombinálták és ez a kombináció 35-45%-ban érte el ugyanezt az eredményt [4, 8]. 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 a korábbi heti háromszori adagolást a heti egyszeri adás váltotta fel. Jelenleg két készítmény használható erre a célra: a 40 kD molekulatömegű, elágazó pegilált oldalláncot tar-

talmazó pegilált interferon-alfa-2a, illetve a 12 kD molekulatömegű, egyláncú pegilált interferon-alfa-2b. A nagy nemzetközi tanulmányok eredményei alapján a hepatitis C-vírus genotípusai különböző módon és eredményességgel kezelhetők. Az 1. genotípus esetén – mely Magyarországon 90%-nál nagyobb arányban fordul elő – a pegilált alfa-interferon mellé 48 hétig adott, testsúlyra számított ribavirinnel 40-50%-os tartós virológiai remisszió érhető el [1-5, 7-9]. Víruskinetikai vizsgálatok bizonyították, hogy ha a vírus aktivitása a HCV-nukleinsav-meghatározás pozitívásával még a terápia 12., illetve 24. hetében is igazolható, akkor a beteg non-responder, tehát a kezelésre nem reagál és antivirális kezelése felfüggeszthető [2, 6, 8].

A mellékhatássppektrum tekintetében számottevő eltérést nem írtak le a standard és a pegilált interferon formák között. A pegilált interferon ribavirinnel történő kombinált alkalmazása során számos, az összes szervrendszert érintő mellékhatás jelentkezhet. Ezek között legjelentősebbek a vérképzőszervi mellékhatások (anaemia, neutropenia, thrombocytopenia) és a depresszió, melyek dózismódosítást vagy a terápia felfüggesztését tehetik szükségessé. Gyakori, kellemetlen mellékhatások az influenza-szerű tünetek és a különböző bőrgyógyászati panaszok, melyek önmagukban ritkán igényelnek dózismódosítást. Az irodalmi adatok szerint 10%-nál magasabb arányban fordul elő alopecia, pruritus, dermatitis, bőrszárazság és reakció az injekció beadási helyén. Ritkábban jelentkezik bőrfertőzés, kiütés, fokozott verejtékezés, ekzema, fényérzékenység, urticaria, psoriasis fellángolása és angio-oedema [1, 3, 4, 7, 9].

Anyag és módszer

Vizsgálatunk célja az volt, hogy kórházunkban felmérjük az idült C-hepatitises betegek kezelése során alkalmazott



pegilált interferon és ribavirin kombinált terápia kapcsán fellépő bőrgyógyászati mellékhatásokat, illetve az ezen mellékhatások miatt bevezetett kezelés módját és hatékonyságát. Az idült C-hepatitises betegek antivirális kezelése a Magyar Gastroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégiumok által összeállított, mindenkor érvényben lévő kezelési protokoll alapján folyt. Eszerint a betegek hetente $1 \times 180 \mu\text{g}$ peginterferon-alfa-2a vagy hetente $1 \times 1,5 \mu\text{g/tskg}$ peginterferon-alfa-2b subcutan injekció és napi 800-1200 mg (10,6 mg/tskg) ribavirin per os kombinált kezelésben részesültek 52 hétig. A kezelés indikációja, kontraindikációja és a kezelési mód tekintetében szintén a mindenkor hatályos kezelési protokollt vettük alapul [6]. A 2003. január 1. és 2006. december 31. közötti 4 éves időszakot tanulmányoztuk át retrospektív módon a betegek dokumentációjának elemzésével.

Eredmények

A vizsgált időszakban idült C-hepatitis miatt pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelésben 138 fő részesült 154 alkalommal. A 68 férfi és 70 nő átlagos életkora 48 (21-71) év volt. A kezelést 64 esetben lehetett végig vinni, azaz 52 hétig; 58 esetben meg kellett szakítani, mert a beteg non-responder volt vagy súlyos mellékhatás lépett fel. A felmérés elkészítésekor 32 beteg kezelése még folyamatban volt (1. táblázat).

1. táblázat. A betegek általános adatai

betegek száma	138 fő
kezelések száma	154
átlagéletkor	48 (21-71) év
nemek megoszlása	68 férfi és 70 nő
a kezelés kimenetele	
- befejezett (52 hét)	64 eset
- megszakított (non-responder, súlyos mellékhatás)	58 eset
- folyamatban	32 eset

A bőrgyógyászati mellékhatások közül leggyakrabban alopecia (1. ábra), dermatitis, bőrviszketés és bőrszáraz-



1. ábra. Alopecia

ság jelentkezett. Ritkábban fordult elő az injekció beadási helyén jelentkező reakció, ekzema, psoriasis fellángolása, livedo reticularis (2. ábra), fokozott szőrnövekedés és bőrfertőzés az injekció beadási helyén (3. ábra). Összesen 81 betegnél (53%) észleltünk valamilyen bőrgyógyászati mellékhatást, mely a pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelés alkalmazására vezethető vissza. Természetesen voltak betegek akiknél a fenti tünetek közül egyszerre több is előfordult (2. táblázat).

Bőrgyógyászati mellékhatás miatt az esetek jelentős részében nem kellett külön kezelést alkalmazni. Ezek elsősor-

2. táblázat. Bőrgyógyászati mellékhatások

Mellékhatás	Esetszám
alopecia	34 (22%)
dermatitis	27 (18%)
bőrviszketés	25 (16%)
bőrszárazság	17 (11%)
reakció az injekció beadási helyén	11 (7%)
ekzema	5 (3%)
psoriasis fellángolása	3 (2%)
livedo reticularis	1 (1%)
fokozott szőrnövekedés	1 (1%)
bőrfertőzés az injekció beadási helyén	1 (1%)
Összesen:	81 (53%)



2. ábra. A pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelés 20. hetében jelentkező livedo reticularis, melynek háttérében más kiváltó okot nem sikerült azonosítani



3. ábra. Az injekció beadási helyén kialakult bőrfertőzés

ban az enyhébb tünetek voltak, mint például enyhe diffúz hajhullás vagy bőrreakció az injekció beadási helyén. Az esetek kisebb részében bőrgyógyászati kezelést kellett alkalmazni. Bőrgyógyászati externákat, antihisztamint, szteroidot, kalcium készítményt, antibiotikumot, psoriasis elleni szert vagy parókat kellett adni. Egy beteg súlyos psoriasis miatt bőrgyógyászati osztályos felvételt igényelt, valamint az antivirális kezelést is fel kellett függeszteni. Egy betegnél súlyos dermatitis miatt a pegilált inerferon dózísát csökkenteni kellett (3. táblázat).

3. táblázat. Bőrgyógyászati mellékhatás miatt bevezetett kezelések

Kezelés formája	Esetszám
Külön kezelésben nem részesült	57 (70%)
Bőrgyógyászati kezelésben részesült	24 (30%)
- bőrgyógyászati externa	17 (21%)
- szisztémás antihisztamin	14 (17%)
- szisztémás szteroid	3 (4%)
- kalcium-készítmény	1 (1%)
- antibiotikum	1 (1%)
- acitretin	1 (1%)
- paróka	1 (1%)
Bőrgyógyászati osztályos felvétel	1 (1%)
Pegilált interferon dózísának csökkentése	1 (1%)
Kezelés leállítása	1 (1%)

Megbeszélés

A krónikus C-hepatitis kezelésének legelfogadottabb módja világszerte a pegilált interferon és ribavirin kombinált terápia, mely akkor a legsikeresebb, ha az alkalmazott szerek dózísát mellékhatás miatt nem kell redukálni. A gyógyszerkombináció alkalmazhatóságát leginkább a hematológiai mellékhatások határozzák meg [1, 3, 4, 7-9].

A pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelés kapcsán fellépő bőrgyógyászati mellékhatások gyakoriak, az esetek jelentős részében komoly szubjektív panaszokat okoz-

nak. Ezek többsége jól kezelhető vagy külön terápiát nem igényelnek. Jól példázza ezt saját beteganyagunk is, hiszen csak az esetek 30%-ában kellett bőrgyógyászati kezelésben részesíteni azokat a betegeket, akiknél a gyógyszer-kombináció során dermatológiai mellékhatás lépett fel. A mellékhatások döntő többsége reverzibilis, a pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelés befejezése után elmúlnak, egyes mellékhatások azonban ezt követően jelentkezhetnek vagy súlyosbodhatnak. Betegeink egyikénél a kombinált kezelés végén jelentkezett psoriasis vulgaris, mely később súlyosbított. Súlyos bőrgyógyászati mellékhatás miatt esetenként az antivirális kezelés adagjának módosítására, ritkán a kezelés felfüggesztésére is sor kerülhet. Dózismódosításra súlyos dermatitis miatt egy esetben, a kezelés leállítására fellángoló psoriasis vulgaris miatt szintén egy esetben kényszerültünk.

Következtetések

Az idült C-hepatitis kezelésében alkalmazott pegilált interferon és ribavirin kombinált terápia során jelentkező mellékhatások – köztük a bőrgyógyászati mellékhatások – nyomon követése és a betegekkel folytatott gyakori konzultációk elengedhetetlenek a végső siker érdekében.

Irodalom

1. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R. et al. - Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med*, 2002, 347:975-982.
2. Gervain J., Nemesánszky E., Csepregi A. - A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok, *LAM*, 2003, 13:521-526.
3. Hadziyannis S. J., Sette H., Morgan T. R. et al. - Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C, *Ann Intern Med*, 2004, 140:346-357.
4. Halász T., Farkas A., Tolvaj Gy. et al. - Pegilált interferonkezelés mellékhatása krónikus C-hepatitisben: agranulocytosis, *Orv. Hetil.*, 2006, 147:321-324.
5. Lombay B. - Hepatitis C – Tények és dilemmák, *LAM*, 2006, 16:957-961.
6. Magyar Gastroenterológiai Szakmai Kollégium és Magyar Infektológiai Szakmai Kollégium - Protokoll a krónikus vírushepatitisek antivirális kezelésére, *Orv. Hetil.*, 2006, 147:2481-2484.
7. 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 randomised trial, *Lancet*, 2001, 358:958-965.
8. Tornai I., Dalmi L., Gervain J. et al. - A pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelés hatékonysága krónikus C-vírus-hepatitises betegeken – Az első hazai tapasztalatok egy multicentrikus, nyílt, prospektív vizsgálat alapján, *LAM*, 2005, 15:807-813.
9. Zeuzem S., Diago M., Gane E. et al. - Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels, *Gastroenterology*, 2004, 127:1724-1732.