

Krónikus C-vírushepatitis antivirális kezelése során szerzett tapasztalataink

Martyin Tibor, Lakatos Piroska, Bányai Tivadar

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

Experiențe obținute în cursul terapiei antivirale în cazul bolnavilor de hepatită cronică C

Terapia antivirală a hepatitei cronice C este tot mai eficientă în ultimii ani. Scopul autorilor a fost să studieze eficacitatea terapiei antivirale a hepatitei cronice C precum și efectele secundare apărute în cursul terapiei. S-a realizat o analiză retrospectivă folosind fișele medicale ale bolnavilor tratați în Centrul Hepatologic din Gyula. Între anii 1996 și 2007 au fost tratați 217 de bolnavi în 272 ocazii. Proporția răspunsului virologic permanent în cursul monoterapiei cu interferon standard de la 15% s-a crescut în cursul terapiei combinate cu interferon și ribavirină la 30%, și în cursul terapiei combinate cu peginterferon și ribavirină la 31%. La majoritatea bolnavilor s-au observat efecte secundare apărute în cursul terapiei, care au fost, în cele mai multe cazuri, moderate și tratabile. În terapia hepatitei cronice C în viitor sunt necesare strategii terapeutice mai eficiente, inclusiv terapia individuală și aplicarea medicamentelor antivirale noi.

Cuvinte cheie: hepatita cronică C, terapia antivirală, interferon, ribavirina

Our experiences with antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C

In the last years antiviral therapy for chronic hepatitis C has become more effective. The aim of the authors was to study the effectiveness and the adverse reactions during the treatment of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. A retrospective analysis has been made for patients treated in the Center of Hepatology in Gyula. Between the years 1996 and 2007 217 patients were treated 272 times. A continuous improvement was noted in sustained virological response, from 15% by interferon monotherapy, to 30% by interferon plus ribavirin combination and to 31% by pegylated interferon plus ribavirin combination. Adverse reactions caused by the treatment were observed in several cases, most of them were however moderate and treatable. There is a need for more effective treatment modalities, including optimized, individualized dosing and new antivirals for the therapy of patients with chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral treatment, interferon, ribavirin

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (2): 95-98

www.orvudert.ro

Az idült C-vírushepatitis globális egészségügyi probléma. A Földön mintegy 200 millióra teszik a hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzöttek számát és ez a szám évente 3-4 millióval gyarapszik [3, 6]. A betegség prevalenciája Magyarországon 0,7%-ra tehető [3, 6, 9]. A HCV okozta akut infekció legtöbbször enyhe lefolyású, szinte tünetmentesen zajlik. A gondot 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% [3-6, 9].

A krónikus C-vírushepatitis kezelése a HCV felfedezése óta jelentős fejlődésen ment keresztül. A kezelés alapja az alfa-interferon (IFN), 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

[2-5, 8-10]. További fejlődést jelentett a pegilált alfa-interferon bevezetése. 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 adaptált ribavirinnel 40-50%-os tartós virológiai remisszió érhető el [2-4, 6-10]. Ha a vírus aktivitása a HCV-nukleinsav-meghatározás pozitívitásával még a terápia 12., illetve 24. hetében is igazolható, akkor a beteg non-responder, tehát a kezelésre nem reagál és antivirális kezelése felfüggeszthető [1, 3-6, 8, 9].

Az idült C-vírushepatitis antivirális kezelésének fejlődését Magyarországon az 1. táblázat szemlélteti [1, 4-6].

A mellékhatásspektrum 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,

1. táblázat. Krónikus C-vírushepatitis antivirális kezelésmódjának fejlődése Magyarországon

1. periódus (1993-1994)	hetente 3×3 millió E standard IFN 6 hónapon keresztül.
2. periódus (1995-1996)	hetente $3 \times 3-5$ millió E (3 millió E/m ²) standard IFN 12 hónapon keresztül. Amennyiben 3 hónap után érdemben nem változott a beteg GPT és HCV-RNS szintje, hatástalanság miatt a kezelés folytatása nem volt indokolt. Ha a terápia hatására teljes remisszió következett be, 6 hónap után a heti dózis 3×3 millió E ($3 \times 1,8$ millió E/m ²) IFN-ra volt csökkenthető.
3. periódus (1997-1999)	az előző időszakban alkalmazott kezelési módhoz képest annyiban történt változás, hogy a 3. hónap után remisszióba nem került betegeknél a 4. hónaptól az IFN-t ribavirinnel való kombinációban lehetett folytatni. Ugyanez vonatkozott a később relapsusba jutott betegekre is. Ezekben az esetekben az IFN dózisa a továbbiakban heti 3×3 millió E, a ribavirin adagja testsúlytól függően (< 70 kg $>$) 1000-1200 mg/nap volt.
4. periódus (2000-2002)	hetente 3×3 millió E standard IFN + testsúlytól függően 800-1200 mg/nap ribavirin 12 hónapig.
5. periódus (2003-tól)	PEG-IFN-alfa + ribavirin: hetente $1 \times 1,5$ µg/tskg peginterferon-alfa-2b vagy hetente 1×180 µg peginterferon-alfa-2a + napi 800-1200 mg (10,6 mg/tskg) ribavirin 12 hónapig.



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 [2-10].

Bár az utóbbi években számos multicentrikus, randomizált klinikai tanulmány bizonyította az előrehaladást a krónikus vírushepatitisek kezelésében, ugyanakkor csak korlátozott számú és ellentmondásos adatot közöltek az antivirális terápia reális értékéről a mindennapos rutin klinikai gyakorlatban [2-10].

Betegek és módszer

Vizsgálatunk célja az volt, hogy kórházunkban felmérjük az idült C-hepatitises betegek kezelése során alkalmazott standard interferon monoterápia, a standard interferon + ribavirin kombinált kezelés és a pegilált interferon + ribavirin kombinált terápia hatékonyságát, valamint a kezelés kapcsán fellépő mellékhatásokat. Az idült C-hepatitises betegek antivirális kezelése a Magyar Gasztroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégiumok által összeállított, mindenkor érvényben lévő kezelési protokoll alapján folyt (1. táblázat). A kezelés indikációja, kontraindikációja és a kezelési mód tekintetében szintén a mindenkor hatályos kezelési protokollt vettük alapul [1, 4-6]. Az 1996. január 1. és 2007. december 31. közötti 12 éves időszakot tanulmányoztuk át retrospektív módon a betegek dokumentációjának elemzésével.

Eredmények

A vizsgált időszakban idült C-hepatitis miatt 217 fő 272 alkalommal részesült antivirális kezelésben. A 100 férfi és 117 nő átlagos életkora 47 (20-70) év volt. Egy betegre átlagosan 1,25 (1-5) kezelés jutott. A felmérés elkészítésekor 25 beteg kezelése még folyamatban volt, így az ő adataik a továbbiakban nem kerülnek kiértékelésre (2. táblázat).

Külön értékeltük a standard interferon monoterápiában

2. táblázat. A betegek általános adatai

betegek száma	217 fő
antivirális kezelések száma	272
átlagéletkor	47 (20-70) év
nemek megoszlása	100 férfi és 117 nő
egy betegre jutó antivirális kezelés számát átlagosan	1,25 (1-5)
kiértékelt kezelések száma	247
folyamatban lévő kezelések száma	25

részesülő 40 beteg, a standard interferon + ribavirin kombinált kezelésben részesülő 61 beteg és a pegilált interferon + ribavirin kombinált terápiaiban részesülő 146 beteg eredményét. Részleteztük az összes kezelésbe vont betegre (ITTA = intent to treat analízis: az összes elkezdett kezelésre) és a befejezett kezelésekre (PPA = per protokoll analízis: a befejezett kezelésekre) vonatkozó tartós virológiai válasz (SVR = sustained virological response: tartós virológiai válasz) arányát. Adatainkat összehasonlítottuk az országos felmérés adataival [5, 6]. A különböző terápiás formák esetén az SVR alakulását a 3., 4. és az 5. táblázat foglalja össze.

A betegek jelentős részénél észleltünk valamilyen mellékhatást, mely az antivirális kezelés alkalmazására vezethető vissza. Ezek többsége enyhe és jól kezelhető volt (6. táblázat). Természetesen voltak betegek, akiknél a fenti tünetek közül egyszerre több is előfordult. Az összes kezeltre vonatkozóan 27 betegnél (11%) kellett a terápiát felfüggeszteni, 8 esetben a beteg kérésére, 19 esetben súlyos komplikáció miatt, döntően romló májfunkciós értékek és vérképzőszervi eltérések miatt (7. táblázat).

Megbeszélés

A krónikus C-hepatitis kezelésében jelentős fejlődés észlelhető az utóbbi években. Ma ennek legelfogadottabb módja világszerte a pegilált interferon és ribavirin kombinált terápia, mely akkor a legsikeresebb, ha az alkalmazott szerek

3. táblázat. A standard interferon monoterápia eredményei (1996-2000)

	Kezelésbe vont betegek száma	Befejezett kezelések száma	SVR	ITTA	PPA	SVR (ITTA) országos adat [5]
Naiv betegek	39	24	6	15%	25%	13%
Újra-kezeltek	1	1	0	0%	0%	-
Összes	40	25	6	15%	24%	13%

4. táblázat. A standard interferon + ribavirin kombinált terápia eredményei (2000-2003)

	Kezelésbe vont betegek száma	Befejezett kezelések száma	SVR	ITTA	PPA	SVR (ITTA) országos adat [5]
Naiv betegek	41	37	13	32%	35%	23%
Újra-kezeltek	20	18	5	25%	28%	-
Összes	61	55	18	30%	33%	23%

5. táblázat. A pegilált interferon + ribavirin kombinált terápia eredményei (2003-2007)

	Kezelésbe vont betegek száma	Befejezett kezelések száma	SVR	ITTA	PPA	SVR (ITTA) országos adat [6]	SVR (PPA) országos adat [6]
Naiv betegek	94	50	35	37%	70%	31%	44%
Újra-kezeltek	52	27	10	19%	37%	26%	31%
Összes	146	77	45	31%	58%	30%	40%

dózisát mellékhatás miatt nem kell redukálni. Ugyanakkor a kezelés hatékonysága sok tekintetben elmarad a kezdeti várakozásoktól. A korai prospektív, multicentrikus, randomizált, szigorú kritériumok alapján válogatott, döntően naiv betegeken végzett megfigyelések kedvező eredményei után az utóbbi időben egyre-másra jelennek meg közlemények a problémás, nehezen kezelhető, a kezdeti antivirális kezelésre nem reagáló, előrehaladottabb májbetegségben szenvedő, esetleg kevésbé együttműködő betegcsoportokról, ahol a kezelési eredmények csalódást keltők lehetnek [4-8, 10]. Tanulmányunkban képet kívántunk

6. táblázat. Az antivirális kezelés alatt fellépett gyakoribb mellékhatások

Mellékhatás	Esetszám
általános zavarok (fáradékonyság, aluszékonyság, hőemelkedés, láz, szédülés, gyengeség, fejfájás, influenza-szerű tünetek, szájszárazság, orrvérzés)	184 (74%)
bőrtünetek (alopecia, bőrszárazság, bőrviszketés, bőrpír az injekció beadási helyén, psoriasis fellángolása)	106 (43%)
cytopenia (anaemia, leukopenia, thrombocytopenia)	78 (32%)
emésztőrendszeri zavarok (hasmenés, hányinger, hányás, emésztési zavar, ízérzés zavara, obstipatio)	74 (30%)
fogyás	35 (14%)
neuropsychiatriai zavarok (depresszió, hangulatváltozások)	31 (13%)
köhögés	21 (9%)
endokrin zavar (hypo- vagy hyperthyreosis)	11 (4%)

7. táblázat. Az antivirális kezelés felfüggesztésének okai

Felfüggesztés oka	Esetszám
beteg kérése	8
romló májfunkciós értékek	5
thrombocytopenia	4
haemolyticus anaemia	3
tartós láz	1
tüdőtumor	1
paranoid zavar	1
aorta abdominalis occlusio	1
sepsis	1
idült bronchitis akut exacerbatiója, fulladás	1
psoriasis progressziója	1
összesen	27 (11%)

adni a mindennapi klinikai gyakorlatban szerzett tapasztalatainkról. Bár a retrospektív analízis – természetéből kifolyólag – általában korlátozott értékű, a betegeken nyert megfigyeléseink mégis tükrözhetik a tendenciákat.

A tartós virológiai válasz (SVR) aránya az összes bevont betegre vonatkozóan (ITTA) a standard interferon monoterápiában részesülő betegeknél 15%-ról, a standard interferon + ribavirin kombinált kezelésben részesülő betegeknél 30%-ra, a pegilált interferon + ribavirin kombinált terápiaiban részesülő betegeknél 31%-ra növekedett. Az eredmények megfelelnek a Pár és mtsai által közölt országos adatoknak, többségében ezeknél valamivel kedvezőbbek [5, 6]. Magától értetődően a naiv betegek kezelésében mindegyik csoportban jobb eredményeket értünk el, mint az újra-kezelteknél. A pegilált interferon + ribavirin kombinált kezelésben részesülők csoportjában jelentős különbség mutatkozik a saját és az országos adatok között a befejezett kezelésekre vonatkozó (PPA) tartós vírusválasz (SVR) tekintetében. Az összes betegre vonatkoztatva 18%-al, ezen belül a naiv betegnél 26%-al, az újra-kezelteknél 6%-al jobb PPA-SVR arányt értünk el az országos átlagnál [6].

Az antivirális kezelés kapcsán fellépő különböző mellékhatások gyakoriak, az esetek jelentős részében komoly szubjektív panaszokat okozhatnak. Ezek többsége azonban jól kezelhető vagy külön terápiát nem igényelnek, zömében reverzibilisek, az antivirális kezelés befejezése után elmúlnak. A terápia alkalmazhatóságát leginkább a hematológiai mellékhatások határozzák meg [1-7, 9].

Következtetések

Összhangban a nemzetközi adatokkal, az idült C-hepatitis kezelésében hazánkban komoly fejlődés állapítható meg, bár a mindennapok gyakorlatában – tekintve az országos és saját beteganyagban észlelt 30-31%-os SVR arányt – terápiank eredményessége korlátozott volt [6]. Tapasztalataink alapján hangsúlyozzuk, hogy a HCV-infekció kezelését illetően nagy az igény az előrehaladásra, a terápia költség-hatékonyságának növelésére. E cél eléréséhez egyrészt az eddig alkalmazott ágensekkel folytatott individualizált eljárások segíthetnek, így a genotípustól, vírusszámtól, a válasz sebességétől függő kezelés, másrészt új antivirális szerek lehetnek ígéretesek a jövőben [2, 4, 6-8, 10]. Az antivirális terápia során jelentkező mellékhatások nyomom követése, a betegekké folytatott gyakori konzultációk és a kölcsönös jó együttműködésre való törekvés elengedhetetlenek a végső siker érdekében.

Irodalom

1. Dalmi L., Gervain J., Horváth G. et al. – *Protokoll a krónikus vírushepatitisek antivirális kezelésére*, Orv. Hetil., 2008, 149:129-135.
2. 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.
3. Martyin T., Lakatos P., Bányai T. – *Bőrgyógyászati mellékhatások előfordulása idült C-hepatitises betegek pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelése során*, EME Orv. Értesítő, 2007, 80:12-14.
4. Pár A. – *Hepatitis C vírus fertőzés – 12 év után. Haladás a krónikus C hepatitis terápiajában*, Orv. Hetil., 2002, 143:2667-2674.
5. Pár A., Telegdy L., Gógl Á. et al. – *Krónikus vírushepatitisek interferon kezelése Magyarországon: 5 éves tapasztalatok*. Multicentrikus tanulmány, Orv. Hetil., 1999, 140:1227-1233.
6. Pár A., Tornai I., Szalay F. et al. – *A krónikus B- és C-vírushepatitis antivirális kezelésének hazai tapasztalatai (1998-2004)*, Orv. Hetil., 2007, 148:819-826.
7. Shiffman M. L., Di Bisceglie A. M., Lindsay K. L. et al. – *Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment*, Gastroenterology, 2004, 126:1015-1023.
8. Tornai I., Dalmi L., Gervain J. et al. – *A pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelés hatékonysága krónikus C-vírushepatitises betegeken – Az első hazai tapasztalatok egy multicentrikus, nyílt, prospektív vizsgálat alapján*, LAM, 2005, 15:807-813.
9. Werling K., Dalmi L., Gervain J. et al. – *Krónikus hepatitis C-vírus-fertőzött betegek pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelésének biztonságossága a hazai tapasztalatok alapján*, LAM, 2007, 17:421-426.
10. Zeuzem S. – *Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well?*, Ann Intern Med, 2004, 140:370-381.