

Krónikus B-vírushepatitis antivirális kezelése során szerzett tapasztalataink

Pocsay Réka, Lakatos Pirooska, Martyin Tibor, Bányai Tivadar

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

Experiențe cu tratament antiviral al hepatitei cronice B

Conform experienței internaționale, și în Ungaria s-a lărgit tratamentul antiviral al hepatitei cronice B. Autorii au analizat eficacitatea diferitelor tratamente aplicate – precum și efectele secundare – în perioada de ianuarie 1996 - martie 2010, la Centrul de Hepatologie din Gyula. Au tratat 34 pacienți (21 bărbați și 13 femei), cu vârsta medie de 42,5 ani (12-64 ani). În 18 cazuri au aplicat interferon-alfa standard, în 20 de cazuri peginterferon-alfa, în 24 de cazuri lamivudină, în 3 cazuri adefovir, în 2 cazuri entecavir și în 3 cazuri emtricitabină + tenofovir. Rezultatele lor au fost asemănătoare cu cele din Ungaria, tratamentul cu interferon alfa a determinat răspuns virologic susținut în 33%, peginterferonul în 35%, iar lamivudina în 42 procente. În privința eficacității celorlalți analogi nucleozidici autorii încă nu au experiență suficientă. Efectele secundare au fost frecvente, dar de cele mai multe ori n-au fost grave, în total în doar 3 cazuri era nevoie de întreruperea tratamentului din această cauză.

Cuvinte cheie: hepatită cronică B, interferon, analogi nucleozidici, efecte secundare.

Experiences with antiviral therapy of chronic hepatitis B

According to international practice the therapy of chronic hepatitis B is developing in Hungary as well. The authors compared the efficacy and side effects of different medications used in their Hepatology Center in the 14-year-period from January, 1996 until March, 2010. They treated 34 patients (21 males, 13 females), the average age was 42,5 years (12-62). In 18 cases standard interferon-alfa; in 20 cases peginterferon-alfa, in 24 cases lamivudine; and in an additional 3, 2 and 3 cases adefovir, entecavir and emtricitabine + tenofovir were used, respectively. Their results are concordant with other studies in Hungary: interferon-alfa resulted in sustained virological response in 33%, peginterferon in 35%, and lamivudin in 42%. In reference to other nucleoside analogues the authors do not have enough experience yet. Side effects were frequent but usually not severe, the authors had to interrupt the therapy in only 3 cases.

Keywords: chronic hepatitis B, interferon, nucleoside analogues, side effects.

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (4): 233-238

www.orvstudert.ro

Világszerte mintegy 350-400 millióra becsülik a hepatitis B-vírus (HBV) hordozók számát és Európában a betegség incidenciája mintegy 1,49/100.000 lakosra a WHO adatai szerint [8, 10]. A fellelhető adatok szerint Magyarországon a HBsAg-pozitivitás prevalenciája 0,5-0,7%-ra tehető [5]. E globális egészségügyi probléma szükségessé teszi a minél hatékonyabb kezelési módszerek fejlesztését és gyakorlatban történő alkalmazását, különös tekintettel arra, hogy a krónikus B-vírushepatitis az idült gyulladáson keresztül májcirrhosist, májelégtelenséget vagy hepatocellularis carcinomát okozhat a betegek 15-40%-ában. Az akut és a krónikus hepatitis fenti szövődményei miatt évente mintegy 600.000 ember halálozik el világszerte [10]. Az elmúlt években a vírusfertőzés természetes lefolyásának jobb megismerésével jelentősen változott a terápia indikációja is. Korábban normális májenzim-értékek esetén a HBsAg pozitív egyént tünetmentes hordozónak minősítették és antivirális kezelést nem alkalmaztak. Ezzel szemben ma a HBV-DNS titer ismeretében határoznak a kezelés szükségességéről és monitorozzák annak hatékonyságát [5].

A hepatitis B-vírusfertőzés kórlefolyása

A fertőzéseknek mintegy 90%-a fél év alatt meggyógyul, a megbetegedés az akut szakban az esetek 1%-ában halálos kimenetelű, és csak a fennmaradó 5-10%-ban válik idültté. Kivételt képeznek az újszülöttek, akiknél szinte minden esetben számítani kell a krónikus májgyulladás kialakulására.

A krónikus HBV-fertőzés lefolyása során négy fázis különíthető el. Az első szakasz az immuntolerancia fázisa, mely éppen az újszülötteken észlelhető leggyakrabban. Ekkor HBV e-antigén (HBe) pozitivitás és magas HBV-DNS szint észlelhető normális májfunkciós értékek mellett, szövettanilag gyulladást nem, vagy csak minimális mértékben lehet detektálni. A második, úgynevezett „immunclearance” vagy aktív immunfázis néhány évvel ezután alakul ki és a HBV elleni aktív immunvédekezés jellemzi. Laboreltérések közül jellegzetes a tartósan magas alanin-aminotranszferáz (ALT) szint és a magas HBV-DNS titer (>20000 IU/ml). Szövettanilag aktív gyulladás figyelhető meg fibrosissal. Gyakran előfordul spontán HBe-szerokonverzió, amikor a HBe antigén eltűnik és egyidejűleg anti-HBe ellenanyag jelenik meg. Harmadik fázis az inaktív (hordozó) állapot, amikor normális ALT érték mellett alacsony, vagy nem detektálható HBV-DNS szint és szövettanilag a gyulladás illetve a fibrosis stagnálása figyelhető meg. Mindezen kedvező változások mellett sem ritka a negyedik fázis, a reaktiváció megje-

Dr. Pocsay Réka

H-5701 Gyula

Semmelweis utca 1.

Magyarország - Ungaria

E-mail: pocsayr@freemail.hu

lenése. A fertőzés reaktivációja során ismét emelkedik az ALT szint, a HBV-DNS titer 2000 IU/ml fölötti értéket mutat, szövettanilag pedig a gyulladás és a fibrosis rosszabbodása jelentkezik. A már említett májcirrhosis és hepatocelluláris carcinoma veszélye miatt nagy a jelentősége a rendszeres ellenőrzésnek, élethosszig tartó követésnek [5, 9].

Antivirális szerek és hatásmechanizmusuk

I. Interferonok

1. Standard interferon (IFN-alfa-2a és 2b)

Az alfa-IFN in vivo a vírussal fertőzött leukocitákból, valamint fibroblasztokból szabadul fel, és a környező, még nem fertőzött sejtekben antivirális hatású fehérjék termelődését váltja ki [2]. Hatásuk antivirális, immunmoduláns és antiproliferatív. A krónikus B-hepatitis kezelésében a világon először 1976-ban alkalmazták, Magyarországon 1992 óta alkalmazzák a humán alfa-IFN-t. Jelenleg a rekombináns humán IFN-alfa-2a és 2b adagolása heti 3x5-10 ME subcutan injekció formájában. Széleskörű felhasználását korlátozza az, hogy többnyire csak alacsony vírusszámú betegekben hatékony, emeli az egyébként is kóros ALT szintet és súlyos mellékhatásai lehetnek (leggyakrabban pancytopenia). Emellett éppen azoknál ellenjavallt, akiknek a legnagyobb szükségük lenne a kezelésre: dekompenzált májcirrhosisban nem adható [4].

2. Pegilált alfa-interferon (Peginterferon alfa, PEG-IFN)

A hagyományos IFN-alfa-2a molekulához kapcsolt 40 kD méretű polietilén-glikol oldallánc hatására farmakokinetikája kedvezőbb: heti egyszeri adagolás (általában heti 1x180 µg subcutan injekció) mellett is egyenletes terápiás vérszintet biztosít az adagolási intervallumban. A standard IFN-hoz hasonlóan rendelkezik antivirális és immunmoduláns hatással is [6]. Magyarországon idült B-hepatitisben a PEG-IFN-alfa-2a törzskönyvezett, ellenjavallat hiányában elsőként választandó szer, és kompenzált májcirrhosisban is alkalmazható. Az utóbbi években az említett kedvező tulajdonságok miatt egyre inkább kiszorítja a standard IFN-okat. A magyarországi, aktuális protokollban nem szereplő PEG-IFN-2b HBeAg pozitív krónikus hepatitisben tűnik hatékonynak [9].

II. Nukleozid- és nukleotid-analógok (NA)

Általánosságban elmondható, hogy a virális DNS-polimeráz illetve reverz transzkriptáz enzimet gátolják. A jelenleg érvényben lévő kezelési protokoll részben elsőként is választható szerként tárgyalja bizonyos megkötésekkel, részben második választandó szerként az alábbi esetekben: 12 hónap alatt is sikertelen interferon-kezelés, IFN után jelentkező relapsus esetén, biológiai terápia

előtt, csontvelő-átültetett vagy szervtranszplantált betegen, HBV okozta cirrhosisban, valamint olyan betegeknek, akik valamely kizáró ok miatt IFN kezelésben nem részesülhetnek. A nukleozid- és nukleotid-analógok nagy előnye az interferonokhoz képest, hogy alkalmazásuk igen kevés mellékhatással jár és előrehaladott májcirrhosisban sem ellenjavallt [3].

1. Lamivudin

Az első nukleozid-analóg, melyet krónikus B-hepatitisben alkalmaztak. Citozin-analóg, direkt HBV DNS-polimeráz gátló, mely szájon át, napi egyszer 100 mg adagban szedve átlagosan a kezelték 50%-ában eredményez HBV-DNS negativitást és normális májfunkciós értékeket. Legfontosabb hátránya a rezisztencia gyakori kifejlődése, melyet 4 éves kezelés után mintegy 67-75%-ban figyeltek meg [4, 5]. Különös figyelmet kell fordítani a gyógyszer elhagyását követő esetleges relapsusra, mely akár májelégtelenséget is okozhat. Hátrányai miatt várhatóan az újabb NA-ok át fogják venni a lamivudin helyét.

2. Adefovir

Az adenin analógja, mely nagy affinitással kötődik a HBV DNS-polimerázához. Bár hatékonysága a lamivudinénál alacsonyabb (1 év alatt a HBsAg szerokonverzió aránya 12%, szemben a lamivudinnal elérhető 17%-kal), alkalmazását támogatja a hosszú távú megbízhatósága. 48 hetes kezeléssel 63%-ban értek el HBV-DNS negativitást. Napi egy alkalommal szükséges 10 mg-ot szedni, az adagot vesefunkciós zavar esetén kell csökkenteni. A hazai érvényes protokoll lamivudin rezisztencia esetén, azzal kombinálva ajánlja [3].

3. Entecavir

A guanozin analógja, mely magas intracelluláris koncentrációt ér el és kompetitíven gátolja a HBV DNS-polimerázt. Igen hatékony: egyéves kezeléssel a betegek 72-90%-a (HBe pozitív, illetve negatív esetekre vonatkoztatva) válik HBV-DNS negatívvá, miközben az ALT is 86%-ban normalizálódik. Jelenleg lamivudin rezisztencia esetén adható, napi 0,5-1 mg-os dózisban. Entecavir rezisztencia kialakulására 5 éves kezelés esetén 1,2%-ban kell számítani NA-naív betegekben, míg lamivudin rezisztencia előzetes kialakulása esetén ez akár az 50%-ot is elérheti.

4. Emtricitabin

A lamivudinnal rokon szerkezetű citozin-analóg, mely HBeAg negatív és pozitív betegekben is hatásos. Naponta 200 mg emtricitabin szedése mellett 48 hét után a betegek 54%-a vált HBV-DNS negatívvá. Szerkezeti rokonságuk miatt hasonló rezisztens mutánsok szelektálódnak ki az emtricitabin alkalmazásakor is, mint a lamivudin esetében, ezért használatára főként kombinációkban nyílik lehetőség [1].

5. Tenofovir

Újabban fejlesztett adenin analóg, az adefovirral rokon vegyület, melyet alkalmaznak a HIV-1 és a hepatitis-B antivirális kezelésében is. 300 mg-os napi dózisban nephrotoxicitása kisebb, mint a többi hatóanyagé. HBeAg pozitív betegekben egy éves kezelés 76%-ban eredményez HBV-DNS negativitást, míg HBeAg negatív betegeknél ez az arány 93% [1].

A kezelés hatékonyságának megítélésében használatos markerek

Az antivirális, különösen az interferon kezelés kapcsán szükséges az elért eredmény folyamatos monitorozása, tekintettel a gyakori mellékhatásokra és a lehetséges szövdményekre, valamint nem utolsó sorban a kezelés igen jelentős költségeire. A protokollban pontosan meghatározott időközökben vett vérminták kémiai labor diagnosztikai, szerológiai illetve PCR vizsgálata alapján jól értékelhetővé válik a kórlefolyás és a terápiás eredményesség. Az alábbi fogalmak használatosak a virológiai válasz megítélésében:

Rapid virológiai válasz (RVR: Rapid Virological Response): 4 hetes antivirális kezelés után negatívvá váló HBV-DNS teszt. *Korai virológiai válasz (EVR: Early Virological Response):* 12 hét alatt legalább 2 nagyságrenddel csökkenő HBV-DNS titer. *Lassú virológiai válasz:* 12-24 hét között válik negatívvá a HBV-DNS PCR. *Tartós virológiai válasz (SVR: Sustained Virological Response):* a kezelés befejezését követő 24 hét után is negatív HBV-DNS vagy HBeAg-antitest szerokonverzió. A virológiai válasz vizsgálatakor mód van „*intent-to-treat analízis (ITTA)*” végzésére (az összes, kezelésbe vont betegre vonatkoztatott SVR arány számítása) és „*per-protocol-analízis (PPA)*” végzésére is (a befejezett kezelésekre vonatkozó SVR ráta kiszámítása) [8].

A kezelésre adott választípusok szerinti felosztásban a következő lényeges fogalmak szerepelnek: *Komplett remisszió a terápia végén (End-of-treatment Response, ETR):* a kezelés befejezése idején normális ALT és negatív HBV-DNS kimutatási eredmény. *Részleges válasz:* legalább 50%-os ALT vagy HBV-DNS titercsökkenés. *Tartós remisszió:* a kezelés befejezését követően fél év múlva is normális ALT eredmény és negatív HBV-PCR lelet. *Relapszus:* remissziót követően bármikor ismételtén észlelhető emelkedett ALT szint vagy pozitív HBV PCR eredmény. *Áttörés:* remissziót követő relapszus még a kezelés ideje alatt [7].

Célkitűzés

Munkánk célja az volt, hogy az idült B-vírushepatitis kezelése során alkalmazott interferon- (standard- és pegilált interferon) valamint nukleozid-analóg (lamivudin, adefovir, entecavir és emtricitabin-tenofovir) kezelések hatékonyságát felmérjük, valamint számba vegyük a kezelés kapcsán fellépő esetleges mellékhatásokat betegeink körében. Az utóbbi években számos multicentrikus, randomizált klinikai tanulmány bizonyította az előrehaladást a krónikus vírushepatitis kezelésében, többségében rendkívül kedvező eredményekről beszámolva. Ugyanakkor csak korlátozott számú és ellentmondásos adatot közöltek az antivirális terápia reális értékéről a mindennapos rutin klinikai gyakorlatban. Szándékunk volt az is, hogy eredményeinket a korábban már publikált országos adatokkal összehasonlítsuk.

Betegek és módszer

Az 1996 és 2010 márciusa közötti mintegy 14 éves időszakot tanulmányoztuk, az osztályunkon krónikus B-hepatitis miatt ez idő alatt kezelt betegek dokumentációjának retrospektív elemzésével. Összesen centrumunkban 34 pácienszt kezeltünk a fenti időszakban, közöttük 21 férfi és 13 nő volt, átlagéletkoruk a kezelésbe vonáskor 42,5 (12-64) év volt. A diagnózis és a kezelés indikációjának alapját a biokémiai májpróbák, a szérumban HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNS vizsgálata, valamint a májbíopszia hisztológiai lelete képezte, igazodva a mindenkor érvényes krónikus vírushepatitis antivirális kezelésére létrehozott hazai protokollhoz [3]. A kezelés hatékonyságának értékelésekor a fentebb részletezett virológiai és terápiás effektivitási mutatók közül kiemelkedően fontos volt a tartós virológiai válasz, a kezelés végén észlelhető komplett remisszió, valamint az esetleges relapszusok számának összesítése „*intent to treat analysis*” és „*per protocol analysis*” útján.

Eredmények

Centrumunkban a fentiek szerint alkalmaztunk standard és pegilált interferont, a nukleozid- és nukleotid-analógok csoportjából pedig az adott időszakban elérhetőek közül a lamivudint, adefovirt, entecavirt, valamint emtricitabin+tenofovir kombinációs kezelést a betegek állapotától és eredményeitől függő, változó időtartamban (1. táblázat).

1. táblázat. Az alkalmazott kezelési módok összefoglalása

Kezelésmód	Dózis	Kezelés időtartama	Betegszám (fő)	
			Befejezett kezelés	Folyamatban lévő kezelés
Standard IFN (interferon-alfa-2a, interferon-alfa-2b)	Hetente 3×3-10 ME subcutan injekció	16-52 (átlag: 30) hét	18	0
PEG-IFN (peginterferon-alfa-2a)	Hetente 1×135-180 µg subcutan injekció	16-52 (átlag: 38,6) hét	18	2
Lamivudin	Napi 100 mg per os	2-70 (átlag: 37,1) hónap	15	9
Adefovir	Napi 10 mg per os	1-24 (átlag: 12,3) hónap	2	1
Entecavir	Napi 1 mg per os	2-12 (átlag: 7) hónap	1	1
Emtricitabin + tenofovir	Napi 200 mg + 300 mg per os	6-12 (átlag: 10) hónap	0	3
Összesen			54	16

2. táblázat. Standard interferon terápia eredményessége

Kezelésbe vont betegek száma	ETR (%)	SVR	ITTA	PPA	Relapszusok száma (%)	HBsAg szerokonverzió (%)	ETR országos adat	SVR (ITTA) országos adat
18	8 (44%)	6	33%	33%	5 (28%)	1 (6%)	46%	33% (25/77)

Kezdetben a protokollnak megfelelően *standard interferonnal* (zömében IFN-alfa-2b) kezeltünk 18 beteget, a közlemény összeállításának idejére minden betegünk befejezte a kezelést. A tartós virológiai válasz vizsgálatakor a magyarországi multicentrikus felmérések eredményeivel egybevágó, 33%-os SVR arányt találtunk (2. és 5. táblázat). Sajnos kezelt betegeink 28%-ánál később relapszust észleltünk (ez magasabb, mint a korábban országosan publikált 13-22%-os adat), HBsAg szerokonverziót pedig csak 1 esetben regisztrálhattunk, mely szintén gyengébb eredmény, mint az országosan észlelt 14% [7].

Peginterferon kezelésre 2004 óta van lehetőség centrumunkban. Az eddig bevont 20 beteg eredményei alapján

a standard interferonnál hatékonyabbnak mutatkozik a befejezett kezeléseket illetően, azonban az országos eredményességet itt sem tudtuk elérni (3. és 5. táblázat). Bár a betegek egyharmada visszaesett, centrumunkban továbbra is a kezelés gold standardja az ajánlásoknak megfelelően a pegilált interferon.

A terápiás lehetőségek közül, mindent egybevetve, leggyakrabban *lamivudint* alkalmaztunk: összesen 24 betegünk kapta az előírt 100 mg-ot, és közülük csak egy személy nem részesült előzőleg valamilyen antivirális kezelésben (4. és 5. táblázat). E gyógyszer esetében az országos átlagnál (32%) magasabb, 42%-os tartós vírusmentességet sikerült elérnünk. Lamivudin kezelés kapcsán két betegünk ese-

3. táblázat. Pegilált interferon terápia eredményessége

	Kezelésbe vont betegek száma	ETR (%)	SVR	ITTA	PPA	Relapszusok száma (%)	HBsAg szerokonverzió (%)	SVR (ITTA) országos adat
Naiv betegek	15	7 (47%)	4	27%	33%	6 (40%)	2 (13%)	-
Előzetesen standard IFN-t kapott	5	1 (20%)	1	20%	100%	1 (20%)	0 (0%)	-
Összes	20	8 (40%)	5	25%	35%	7 (35%)	2 (10%)	30%

4. táblázat. Lamivudin kezelés eredményessége

	Kezelésbe vont betegek száma	SVR	ITTA	PPA	Relapszusok száma (%)	HBsAg szerokonverzió (%)	SVR (ITTA) országos adat
Naiv betegek	1	1	100%	100%	1 (100%)	0 (0%)	33% (6/18)
Előzetesen standard- vagy PEG-IFN-t kapott	23	9	39%	60%	3 (13%)	5 (22%)	31% (21/67)
Összes	24	10	42%	66%	4 (17%)	5 (21%)	32% (27/85)

5. táblázat. Az antivirális kezelés eredményei összesítve

Kezelésmód	Kezelésbe vont betegek száma	SVR	ITTA	PPA	Relapszusok száma (%)	HBsAg szero-konverzió (%)	SVR (ITTA) országos adat
Standard IFN	18	6	33%	33%	5 (28%)	1 (6%)	33%
PEG-IFN	20	5	25%	35%	7 (35%)	2 (10%)	30%
Lamivudin	24	10	42%	66%	4 (17%)	5 (21%)	32%
Adefovir	3	0	0%	0%	0 (0%)	0 (0%)	-
Entecavir	2	0	0%	0%	0 (0%)	0 (0%)	-
Emtricitabin/tenofovir	3	0	0%	0%	0 (0%)	0 (0%)	-
Összesen	70	21	30%	39%	16 (23%)	8 (11%)	30-33%

tén alakult ki hosszabb kezelés (4 év, illetve 4,5 év) után gyógyszer-rezisztencia.

Három betegnél gyógyszerváltás történt *adefovirre*. A kezelés mellett tartós vírusmentességet eddig egyiküknél sem értünk el (5. táblázat). A három, adefovir kezelésben részesülő páciensünk közül egy a közlemény készítésének idejére májtranszplantáción esett át és jó általános állapotnak örvend.

Előzetesen standard interferon kezelésben részesülő két betegünk kapott *entecavirt*, átütő eredmény nélkül. Később egyikük lamivudin kezelést is kapott, sajnos azóta cholangiocellularis carcinomában meghalt. Másik betegünk még az entecavir kezelés kezdeti szakaszában tart, virológiai válasz értékelésére még nem kerülhetett sor (5. táblázat).

Legújabb fejlesztésű gyógyszerek közé tartozik az *emtricitabin*, melyet ezideig 3 betegünkön volt módunk alkalmazni 5-12 hónapon keresztül, nemzetközi tanulmány keretében. E randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban a tenofovir monoterápiát hasonlítják össze a kombinált emtricitabin + tenofovir kezeléssel, lamivudin párhuzamos alkalmazása mellett. A betegek kezelése mindegyik esetben még folyamatban van, a tartós virológiai válasz vizsgálatára ezért nincs módunk (5. táblázat).

A fent felsorolt gyógyszerek alkalmazása során szerzett tapasztalatainkat – összegezve – a már hivatkozott 5. táblázatban ismertetjük. Látható, hogy a különböző terápiás eljárások fejlődésével a hatékonyság javult. Pegilált IFN esetében eredményeink az országos átlag alatt maradnak, valószínűleg azért, mert már a standard interferonra is rosszul reagáló betegcsoport kezelésében alkalmaztuk. A betegek mintegy harmadánál lehetett tartós vírusmentességet elérni, sajnos 16 esetben relapsus következett be, 8 beteg azonban valószínűleg teljesen meggyógyult. Országos szinten a betegek 31-33%-ánál lehetett tartós vírusmentességet elérni.

Mellékhatások

Interferon alkalmazása esetén több mint a betegek felénél jelentkeztek általános tünetek (fáradékonyság, láz, álmatlanság, influenza-szerű tünetek), valamint csökkenő gyakorisággal bőrtünetek, emésztőrendszeri zavarok, vérképzőszervi (vérkép-) eltérések, neuropsychiátriai eltérések (6. táblázat). Az észlelt panaszok és tünetek azonban nem voltak súlyosak, jól kezelhetőnek bizonyultak és a kezelést mellékhatás miatt megszakítani csak három esetben kellett.

Lamivudinnal kezelt betegeinknél jóval ritkábban észleltünk mellékhatásokat, és ezek még enyhébbek voltak. Általános panaszokról (fáradékonyság, aluszékonyság, láz, ízületi- és izomfájdalmak) a betegeknek kevesebb, mint egyharmada számolt be. Emésztési panaszok és bőrtünetek fordultak még elő sporadikusan (7. táblázat).

Az újabb NA-kezelt betegeink mindezeideig nem számoltak be a kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatásokról.

6. táblázat. Interferon kezelés alatt fellépett gyakoribb mellékhatások az összes kezelésbe vont betegre vonatkozóan (n=38)

Mellékhatás	Esetszám
Általános zavarok (fáradékonyság, álmatlanság, láz, szédülés, gyengeség, fejfájás, influenza-szerű tünetek, arthralgia, izomgörcs)	20 (58%)
Bőrtünetek (alopecia, viszketés)	11 (32%)
Emésztőrendszeri zavarok (hasmenés, hányinger, hányás, étvágytalanság)	9 (26%)
Cytopenia (anaemia, leukopenia, thrombocytopenia)	6 (18%)
Fogyás	4 (12%)
Neuropsychiátriai zavarok (depressio, hangulatváltozások)	3 (9%)
Endokrin zavar (hypothyreosis)	2 (6%)
Köhögés	1 (3%)

7. táblázat. Lamivudin kezelés mellékhatásai az összes kezelésbe vont betegre vonatkozóan (n=24)

Mellékhatás	Esetszám
Általános zavarok (fáradékonyság, aluszékonyság, láz, arthralgia, myalgia)	7 (29%)
Emésztőrendszeri zavarok (étvágytalanság, hányinger, hasmenés)	3 (12%)
Bőrtünetek (bőrviszketés)	1 (4%)

Megbeszélés

Napjainkig nincs egyértelmű kezelési rendszer az idült B-hepatitisre vonatkozóan. Több, különböző elfogadott terápiás lehetőség létezik egymással párhuzamosan, és számos áll jelenleg is klinikai vizsgálat alatt. Ugyanakkor mindezek megválaszolatlan kérdések is felvetődnek. Hogyan lehet betegre szabott kezelést kialakítani? Kinél alkalmazzunk már kezdettől kombinációt és kinél próbálkozunk monoterápiával? Mely betegeinknél várhatunk gyógyulást és kik azok, akiknél hosszú távon vírusszám csökkenés érhető el? [1].

A krónikus B-hepatitis kezelésében a terápiás hatékonyság és a költséghatékonyság javítására világszerte nagy az igény. Amennyiben a kezdeti interferon alapú kezelés nem hoz teljes gyógyulást, többéves lamivudin kezelés során emelkedhet a szerokonverzió aránya, bár az időközben kialakuló gyógyszer-rezisztencia a hatékonyság csökkenésével is jár. Célszerű a lamivudint ilyenkor más nukleozid/nukleotid-analóggal kiegészíteni vagy arra áttérni, ehhez alkalmasak a legújabb fejlesztésű nukleozid analógok, melyek már hazánkban is elérhetőek. Az újabb gyógyszerek alkalmazásával a vírusszámot betegeinknél gyorsabban és alacsonyabb szintre, akár a kimutathatósági határ alá tudjuk szorítani, melynek eredményeként a hosszú távú kilátások javulnak [4]. A különböző kezelési csoportokban a tartós virológiai válasz aránya az összes bevont saját betegre vonatkozóan az országos eredményekhez hasonlóak, de a kevés betegszám miatt az adatokat óvatosan kell értékelni.

Az antivirális kezelés számos mellékhatással jár, ezek többsége azonban jól kezelhető és csak ritkán kell a kezelést emiatt megszakítani. A jövőben az idült B-vírushepatitisben szenvedő egyén kezelésének gondos vezetése segíthet az eredményesség növelésében, másrészt a genotípustól függő kezelés, valamint az újabb antivirális szerek lehetnek ígéretesek.

Irodalom

1. Dusheiko G. - *Current treatment of hepatitis B*, Abstracts of Prague Hepatology Meeting Supplementum, 2008, 2:75-80.
2. Gergely J., Erdei A. - *Immunbiológia*, Medicina Kiadó, Budapest, 1998, 133.
3. Gervain J., Horváth G., Hunyady B. et al. - *Protokoll a B és D hepatitisz antivirális kezelésére*, Orv Hetil, 2010, 1:24-28.
4. Gish R. G. - *New Measures of treatment success: recent data on potency and on-treatment response*, in: Kneeffe, E. B. ed. - *Focus on the virus: a new paradigm for the management and treatment of HBV*, Clinical Care Options Hepatitis, 2007, pp. 9-21.
5. Horváth G. - *A krónikus hepatitis B-vírus-fertőzés korszerű kezelése*, LAM, 2008, 11:769-775.
6. Lau G.K.K., Marcellin P., Kane E. et al. - *Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*, N Engl J Med, 2005, 352:2682-2695.
7. Pár A., Telegdy L., Gógl Á. et al. - *Krónikus vírushepatitis interferon kezelése Magyarországon: 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány*, Orv Hetil, 1999, 22:1227-1233.
8. Pár A., Tornai I., Szalay F. et al. - *A krónikus B- és C-vírushepatitis antivirális kezelésének hazai tapasztalatai (1998-2004)*, Orv Hetil, 2007, 18:819-826.
9. Thomas H.C. - *Best practice in the treatment of chronic hepatitis B*, Abstracts of Prague Hepatology Meeting Supplementum, 2008, 2:80-86.
10. ***World Health Organization. *Hepatitis B Fact Sheet. WHO/204*. Geneva, WHO, October 2000 (Revised August 2008.) at http://www.euro.who.int/hepatitis/facts/20090123_1