

Tusnádi Anna¹ – Szabó Anna²

MIT VÁRHATUNK AZ 1-ES GENOTYPUSÚ HCV FERTŐZÖTTEK ÚJ, HÁRMAS KOMBINÁCIÓS ANTIVIRÁLIS KEZELÉSÉTŐL?³

2011 májusától az 1-es genotypusú hepatitis C vírussal (HCV) fertőzöttek standard kezelése a proteáz-gátló /ribavirin/peginterferon (PRP) kombináció lett. Finanziális okok miatt hazánkban várhatóan csak az ismételt kezelések jöhetnek szóba a közeljövőben. Retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük, hogy milyen beteganyag vár az új PRP kezelésre, s az náluk milyen arányban hozhat tartós vírusválaszt. 2004 január és 2012 szeptember között 269 krónikus HCV fertőzésben szenvedő beteget kezeltünk PR terápiával. 142 beteg nem ért el tartós vírusválaszt, de közülük csak 93-nál jön szóba PRP kezelés. Ez utóbbi betegcsoportban meghatároztuk a megelőző sikertelen kezelésre adott vírusválaszt, és regisztráltuk a fibrosis mértékét (F0-F4). A megelőző PR kezelésre adott vírusválasz alapján 25 relapser, 26 parciális responder, 6 áttörés és 36 null-responder van a 93 beteg között. A betegek 29%-ának F0-F2 és 71%-ának már F3-F4 fibrosisa van. Főleg a relapsereknek, de a parciális respondereknek is van a tartós vírusválasz elérésére jó esélye, melyet a fibrosis foka is befolyásolhat.

WHAT CAN WE EXPECT FROM THE NOVEL TRIPLE COMBINATION ANTIVIRAL TREATMENT OF PATIENTS INFECTED WITH HCV GENOTYPE 1?

Since May 2011, protease inhibitor/ribavirin/peginterferon (PRP) combination has become the standard treatment for patients infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1. In Hungary, due to limited resources, the therapy of treatment-experienced patients might only be financed in the near future. The aim of the retrospective study was to find out the characteristics of the patient group waiting for PRP combination, and to estimate the possible rate of their sustained virologic response (SVR). Between January 2004 and September 2012, 269 patients with chronic HCV infection were treated with PR therapy. 142 patients did not achieve SVR, but out of them, 93 individuals are the possible candidates for PRP treatment. In the latter group, the previous virologic response to PR therapy was determined, and fibrosis scores (F0-F4) were also registered. Among 93 treatment-experienced patients, 25 relapsers, 26 partial responders, 6 breakthroughs, and 36 null-responders were found. 29% of individuals had mild or moderate fibrosis (F0-F2) and 71% already had severe fibrosis (F3-F4). Mostly relapsers, and some partial responders as well, have a good chance of achieving SVR, which may be influenced by the fibrosis score.

BEVEZETÉS

A világ népességének kb. 3%-a (170 millió ember) fertőzött hepatitis C vírussal (HCV) [1][2]. Magyarországon a HCV fertőzöttek számát 100 000 főre becsülik. A friss HCV fertőzés után a betegek közel 80%-ánál válik az infekció krónikussá, mely talaján később cirrhosis ill. májrák alakulhat ki [3]. Napjainkban a krónikus májbetegség vezető oka a HCV fertőzés. 2011-ig a krónikus HCV fertőzés standard kezelése világszerte a peginterferon alfa (2a vagy 2b) plusz ribavirin (PR) terápia volt. A kezelés akkor volt sikeres, ha annak befejezése után 24 héttel a

¹ osztályvezető főorvos, Jász-Nagykun-Szolnok megyei Kórház Infektológia, infektologia@hetenyikorhaz.hu

² főorvos, Jász-Nagykun-Szolnok megyei Kórház Infektológia, infektologia@hetenyikorhaz.hu

³ Lektorálta: Dr. Kovács Attila (PhD) osztályvezető főorvos, MÁV Kórház és Rendelőintézet, Szolnok, dr.kovacs.attila.phd@gmail.com

serumban a HCV ribonucleinsav (HCV-RNS) nem volt kimutatható – tartós vírusválasz (SVR – sustained virologic response). A vírus 2-es és 3-as genotypusával fertőzötteknél 24 hetes PR kezeléssel kb. 80%-ban lehet elérni SVR-t. Az 1-es genotypusú vírusfertőzötteknél 48-72 hetes PR kezeléssel is ez az arány csak 40–50% [4]. Hazánkban a betegek közel 95%-a a PR kezelésre rosszabb válaszkészségű 1b genotypusú HCV-vel fertőzött [5]. 2011-ben az Egyesült Államokban és az Európai Unióban is törzskönyvezték a proteáz-gátlókat (boceprevir és telaprevir) a HCV 1-es genotypusával fertőzöttek kezelésére. A HCV életciklusába közvetlenül beavatkozó új gyógyszerek kizárólag hármas kombinációban, tehát peginterferonnal és ribavirinnel együtt adhatók. A proteáz-gátló/ribavirin/peginterferon (PRP) hármas terápia adható korábban még vírusellenes szerrel nem kezelt (terápia-naív) és előzőleg sikertelenül kezelt betegeknek is. Mind a két új gyógyszer esetében azt mutatták a regisztrációs vizsgálatok, hogy a terápia-naív és az előzőleg sikertelenül kezelt betegek csoportjában is lényegesen magasabb SVR értékek érhetők el, mint a kettős PR kezeléssel. Hazánkban a hármas kombinációs terápia pénzügyi okok miatt várhatóan csak az újrakezelések esetén lesz támogatott. A PR kettős kezeléssel tartós vírusválaszt el nem érő betegek csoportja heterogén. Egy ismételt, hármas kombinációs kezelés sikere nagymértékben függ a kettős terápiára adott vírusválasztól. Ezt bizonyítják a boceprevir és a telaprevir- alapú hármas kombinációs klinikai vizsgálatok. Ezen vizsgálatok eredményei arra is rámutattak, hogy az ismételt kezelés sikerét a májbetegség előrehaladottsága, azaz a fibrosis mértéke is jelentősen befolyásolja [6][7]. Ezen adatok ismeretében kíváncsiak voltunk arra, hogy az általunk már kettős kombinációval kezelt, de SVR-t el nem érők körében hány betegnél jöhet szóba ismételt, hármas kombinációs terápia, és hogy az új kezelés náluk milyen eséllyel lehet sikeres.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Retrospektív vizsgálat keretében a hepatológiai centrumunkban (ellátási terület Jász-Nagykun-Szolnok megye) 2004. január és 2012. szeptember között krónikus HCV fertőzés miatt PR terápiával kezelt betegeink adatait, kezelési eredményeit tekintettük át. Ebből a betegcsoportból azon betegek adatait vizsgáltuk tovább részletesen, akik a kezelés során nem érték el tartós vírusválaszt és akiknél hármas kombinációs kezelés szóba jöhet. A betegség diagnosztizálása és kezelése, mindig az aktuálisan érvényben levő hazai szakmai protokoll alapján történt. A kezelés eredményességét az antivirális terápiára adott vírusválasz alapján határoztuk meg. A PR kezelés akkor sikeres, ha a kezelés befejezése után 24 héttel nem mutatható ki a savóból a HCV-RNS (reagáló azaz responder).

A kettős antivirális kezelésre nem reagáló betegek a kezelésre adott vírusválasz alapján az alábbi csoportokba sorolhatók:

- relapser (visszaeső): a kezelés befejezésekor HCV-RNS negatív, de később ismét;
- HCV-RNS pozitív;
- breakthrough (áttörés): a kezelés hatására átmenetileg HCV-RNS negatív, de még a kezelés alatt ismét pozitívvá válik;
- parcialis responder (részlegesen reagáló) a kezelés 12. hetére a HCV-RNS titer a kiindulási érték legalább század részére csökken (2 logos csökkenés), de a kezelés 24. hetére nem érhető el HCV-RNS negativitás;

- null- responder (null- reagáló): a kezelés 12. hetére nem következik be 2 logos
- HCV-RNS titercsökkenés sem.

A májbetegség súlyosságát, a fibrosis mértékét, májbiopsia során nyert minta szövettani vizsgálatával és/vagy a non-invazív fibroelastografiával (FibroScan) állapítottuk meg.

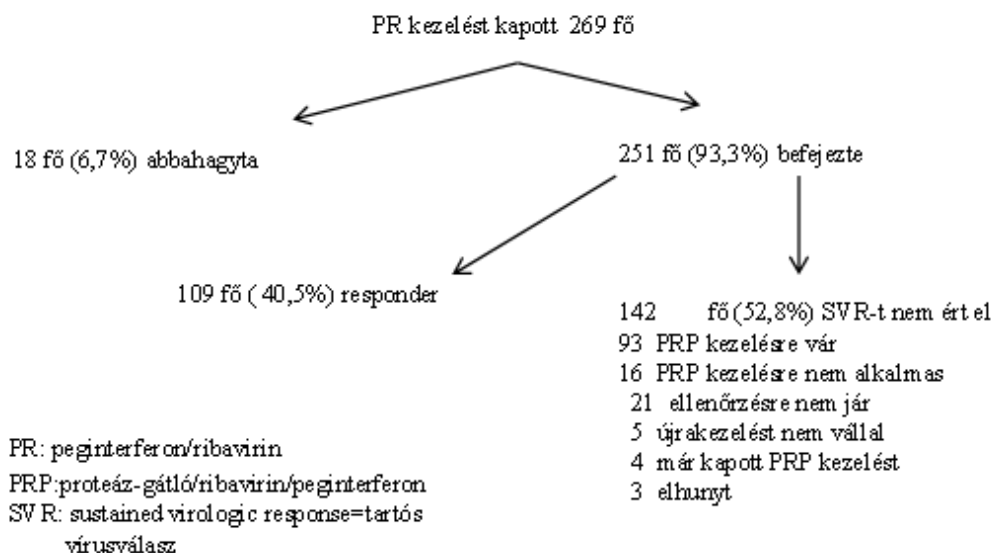
A máj szövettani eredménye alapján a fibrosis négy kategóriája definiálható:

- nincs fibrosis (Metavir F0-F1, Ishak 0-2);
- portalis fibrosis (Metavir F2, Ishak 3);
- bridging fibrosis (Metavir F3, Ishak 4);
- cirrhosis (Metavir F4, Ishak 5-6).

A szövettani vizsgálat és a FibroScan eredménye összevethető. A non-invazív módszer kevésbé szenzitív a mérsékelt fokú fibrosis meghatározásában, mint a szövettan, de a cirrhosis jelenléte vagy hiánya vonatkozásában megbízható eredményt ad. A FibroScan vizsgálat cirrhosist vélemez, ha a máj stiffness 12 kPa feletti.

EREDMÉNYEK

2004 januárja és 2012 szeptembere között összesen 269 beteg kapott PR kezelést krónikus HCV fertőzés miatt hepatológiai centrumunkban. 18 betegnél (6,7%) az antivirális kezelés három hónapon belül abbamaradt (vagy mellékhatások miatt orvosi indokból, vagy a beteg önkényesen abbahagyta). 251 beteg (93,3%) kapott megfelelő ideig PR terápiát, esetükben a kezelés eredménye értékelhető: 109 fő (40,5%) responder és 142 fő (52,8%) nem ért el SVR-t. A tartós vírusválaszt el nem érő betegek esetében hármas kombinációs PRP kezelés a jövőben, különböző okok miatt, nem minden esetben jöhet szóba (1. ábra).



1. ábra Kettős (PR) terápiát kapott betegek megoszlása a kezelés eredménye alapján

Összesen 93 beteg alkalmas a PRP kezelésre, és ezek a betegek az ismételt vírusellenes terápiát vállalják is. A továbbiakban e betegcsoport adatait és jellemzőit vizsgáltuk részletesen (1. táblázat). A betegek átlagéletkora 53,5 év, közöttük csak egyetlen 40 éves kor alatti van. A

nemek aránya enyhén a férfiak irányába tolódik el. A megelőző PR kezelésre adott vírusválasz vonatkozásában a 93-ból 25 beteg (26,9%) volt relapser, azaz a kezelés végére HCV RNS negatívvá vált, de a gyógyszeres kezelés abbahagyása után visszaesett. A betegek kb. 70%-ánál a PR kezeléssel nem lehetett elérni a terápia végére sem vírusmentességet. A májbetegség súlyossága vonatkozásában a 93 betegből 66-nak van előrehaladott (F3-F4) fibrosisa, közülük 48-nak (51,6%) már cirrhosisa.

Betegek adatai	Összes n=93	Relapse n=25	Parciális responder n=6	Break-through n=6	Null-responder n=36
Átlagéletkor (range)	53,3 (30-74)	56 (48-74)	52,8 (30-69)	55,6 (50-65)	51,4 (38-64)
Férfi	51 (54,8 %)	16	15	2	18
Fibrosis 0-2	27 (29 %)	7	6	5	9
Fibrosis 3	18 (19,4 %)	3	6	-	9
Fibrosis 4	48 (51,6 %)	15	14	1	18

1. táblázat Az új hármas (PRP⁴) kezelésre váró, korábban tartós vírusválaszt el nem érő betegeink jellemzői

MEGBESZÉLÉS

Hazánkban 2004 januárja óta adható társadalombiztosítási finanszírozással a krónikus HCV fertőzöttek kezelésére a PR terápia. Tanulmányunk az egyik hazai hepatológiai centrumban az elmúlt közel nyolc év alatt kettős kombinációval kezelt beteganyag kezelési eredményeit tekintti át. Célunk az, hogy kiemelten vizsgáljuk az SVR-t el nem érő, de a hármas PRP kombinációs kezelésre alkalmas betegcsoportot. Felmérjük, hogy az újrakezelésre váró betegeinknek a PR kezelésre adott vírusválasz és a betegségük súlyosságának függvényében milyen esélyük van az új, PRP kezeléssel a terápia sikerére. Az elmúlt nyolc év adatainak összegzése, mely remélhetőleg a HCV fertőzés kezelésében egy terápiás korszak lezárása is lesz, választ ad arra is, hogy a mindennapi gyakorlatban a kettős PR kezeléssel milyen arányban sikerült betegeinket meggyógyítani.

A centrumunkban PR kezeléssel elért 40,5%-os SVR arány a nemzetközi adatoknak megfelelő, különösen akkor, ha figyelembe vesszük, hogy a való életből származó eredményekről van szó [4][8][9].

Az új, proteáz-gátlókkal (boceprevir, telaprevir) végzett klinikai vizsgálatoknál nyilvánvalóvá vált, hogy a hármas kombinációval történő újrakezelés sikere nagyban függ a megelőző, kettős PR terápiára adott vírusválasztól. A korábbi relapsereknél észlelték a legmagasabb SVR arányt: boceprevir/PR: 69–75%, telaprevir/PR: 83–88%, míg ez egy ismételt PR kezelésnél: 24–29%. A parciális responderoknál alacsonyabb SVR arány várható: boceprevir/PR: 40–52%, telaprevir/PR: 54–59%, ismételt PR: 7–15%. A PRP kezeléssel a megelőző null-responderoknál érhető el a legkisebb terápiás siker: boceprevir/PR: 40%, telaprevir/PR: 29–33%, ismételt PR: 5% [6][7][10].

A PRP újrakezelésre 93 betegünk közül 25 (26,9%) volt a PR kezelés során relapser. Az ő esetükben nagy eséllyel várható a hármas kombinációs terápia sikere. A 36 null-responder bete-

⁴ PRP – proteáz-gátló/ribavirin/peginterferon

güknél (38,7%) remélhető az új terápiás lehetőségtől a legkisebb eredmény, de a sikeresség esélye PRP kezeléssel még így is 6–8x nagyobb, mint egy ismételt PR terápiával.

A boceprevirrel és a telaprevirrel végzett regisztrációs vizsgálatoknál elemezték azt is, hogy az előrehaladott fibrosisban (F3) és cirrhosisban (F4) szenvedő betegek esélye a tartós vírusválaszra milyen az újkezelés során. Azt tapasztalták, hogy az előrehaladott májbetegség jelentősen nem csökkenti az SVR-t. F3 és F4 stádiumú betegeknél az SVR boceprevir/PR kezelésnél 59–66%, telaprevir/PR kezelésnél: 64–66%, míg ismételt PR terápiánál 17–21% volt [6][7]. Ha a megelőző PR kezelésre adott vírusválaszt és az előrehaladott fibrosist (F3–F4) együtt vették figyelembe, akkor azt találták, hogy a telaprevir/PR kezeléssel az SVR arány relapsereknél 84–85%, parciális respondereknél 40–44%, null-respondereknél 22–28% volt [7]. Összességében az mondható, hogy a PRP újkezelésnél a legmagasabb SVR arány a minimális fibrosisú korábbi relapsereknél, míg a legalacsonyabb SVR a cirrhotikus megelőző null-respondereknél várható. Esetünkben a 93 beteg kb. 70%-ának már előrehaladott májbetegsége van: 18-nak (19,4%) F3 és 48-nak (51,6%) F4 fokú a fibrosisa. Náluk, mint azt a fentebb részletezett irodalmi adatok mutatják, a gyógyulás esélye kisebb, mint az enyhébb stádiumú betegségben szenvedőknél. Az előrehaladott fibrosisban, cirrhosisban szenvedő betegeknél még a májbetegség szövődésének jelentkezése (dekompenzáció) előtt szükséges a PRP kezelést elvégezni, így náluk a legsürgetőbb az új terápia [11].

Egy új kezelési lehetőség esetében az eredményességen kívül annak biztonságossága és tolerálhatósága is nagyon fontos kérdés. A klinikai vizsgálatok során az tapasztalták, hogy a hármas PRP kezelés kapcsán jelentkező mellékhatások nagyrészt megegyeznek, de jóval gyakoribbak mint a kettős PR terápia mellékhatásai, továbbá új mellékhatások is észlelhetők (boceprevir adásánál ízérzésvizsgálat, telaprevirnél bőrtünetek, végbéltáji panaszok és tünetek) [6][7][12][13][14].

Kiemelt kérdés mind a boceprevir- mind a telaprevir – alapú hármas kombináció adásánál mellékhatásként jelentkező vérszegénység és az azzal kapcsolatos teendők. A vizsgálati adatok azt mutatják, hogy az anaemia kontrollálásának megfelelő eszköze a ribavirin dóziscsökkentés, esetleg a transfusio, és hogy a gyógyszeradag csökkentés nem jár a kezelés eredményességének csökkenésével [12][13][15].

A CUPIC vizsgálat, melyben cirrhotikus betegeket kezeltek újra boceprevir- ill. teleprevir-alapú hármas kombinációval, azt mutatta, hogy a májzsugorban szenvedő betegeknél súlyos mellékhatások, köztük a vérszegénység, gyakrabban fordulnak elő, mint a nem cirrhotikusoknál [16].

Mivel betegeink 70%-a már előrehaladott májbetegségben szenved, a PRP kezelése során gyakori mellékhatásokkal kell majd számolnunk, beleértve az anaemia menedzseléseként szükségessé váló a ribavirin dóziscsökkentést.

A hazai és így a saját beteganyag PRP kezelése során valószínűleg még egy nehézséggel is szembe kell majd néznünk. Finanziális okok miatt várhatóan PRP terápiát csak a korábban sikertelenül kezelt betegek kaphatnak majd. Esetünkben is, a korlátozott anyagi források miatt, várólista felállítása válhat szükségessé. A hepatológusok a krónikus HCV fertőzötteknél a kezelésbe vonás sürgősségét és sorrendiségét szakmai alapon kívánják megállapítani. A besorolás alapját jelentő prioritási index, olyan pontszám, amely objektív (májbetegség stádiuma, aktivitá-

sa, progressziója) és szubjektív komponenseket, speciális szempontokat is figyelembe vesz.

Az eredeti kérdésre – mit várhatunk az 1-es genotípusú HCV fertőzöttek új, hármas kombinációs antivirális kezelésétől – felelve:

- lényegesen jobb SVR arányt (még a cirrhotikusoknál is),
- több mellékhatást (újakat és a korábban tapasztaltakat gyakrabban),
- bonyolultabb kezelési sémákat,
- OEP finansziális korlát esetén a prioritási index várható életbe lépését (várólista),
- a cirrhotikusok magas aránya miatt több mellékhatást, gyakoribb dózisredukciót,
- a null-responderek magas aránya miatt újabb antivirális terápiára várók szelektálódását.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- [1] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81.
- [2] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
- [3] Mitchell AE, Colvin HM, Palmer Beasley R. Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology* 2010; 51: 729-33.
- [4] McHutchinson JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-93.
- [5] Gervain J, Simon G, Simon J, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus in the Hungarian population with chronic viral hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 449-50.
- [6] 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.
- [7] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
- [8] Hadziyannis SJ, Sette Hjr, 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: 346-55.
- [9] Zeuzem S. Heterogeneous virologic response to intrferon- based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-81.
- [10] Bronwicky JP, Davis M, Flamm S, et al. Sustained virologic response (SVR) in prior peginterferon/ribavirin (PR) treatment failures after retreatment with boceprevir (BOC)+PR: the PROVIDE study interim results. Program and abstracts of the 47 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 11.
- [11] Aronsohn A, Jensen D. Distributive justice and the arrival of direct-acting antivirals: who should be first in line? *Hepatology* 2011; 53: 1789-91.
- [12] Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-16.
- [13] 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.
- [14] Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206.
- [15] Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous treatment – failure patients. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl.1): S 194-5.
- [16] Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders: first results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). Program and abstracts of the 47 th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 19-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 8.