

Korszakváltás a krónikus C-vírus hepatitisz terápiájában – új direkt ható antivirális szerek

Horváth Gábor dr.^{1, 2} ■ Halász Tünde dr.³
Makara Mihály dr.⁴ ■ Hunyady Béla dr.^{5, 6}

¹Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

²Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakambulancia, Budapest

³Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Honvédkórház, Patológiai Osztály, Budapest

⁴Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

⁵Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kaposvár

⁶Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

A krónikus C-vírus hepatitisz kezelés nélkül 15–25 év alatt májzsugort, májelégtelenséget, májrákot okozhat. A krónikus C hepatitisz kezelésében túlzás nélkül forradalmnak nevezhető változást hozott a telaprevir és a boceprevir után a simeprevir, majd a második generációs direkt antivirális szerek, a nukleotidanalóg polimerázgátló sofosbuvir, az újabb proteázgátlók, az asunaprevir és a paritaprevir, az NS5A-gátlók, mint a daclatasvir, a ledipasvir és az ombitasvir, továbbá a nem nukleotidanalóg polimerázgátló, a dasabuvir elérhetővé válása. E készítmények kombinációival még a legnehezebben kezelhető betegcsoportokban is – a korábbi kezelésekhöz képest rövidebb idő alatt és sokkal kevesebb mellékhatással – 90% feletti gyógyulás érhető el. Kizárólag szakmai szempontokat figyelembe véve minden, hepatitisz C-vírus-fertőzött beteg antivirális kezelése indokolt, és biztonságosságuk miatt valamennyi, kezelésre szoruló betegnél egyértelműen az interferonmentes kezelés az optimális. A szerzők áttekintik a legújabb kezelési lehetőségeket, amelyekkel már a hepatitisz C-vírus teljes eradikációja sem utópia, ez azonban jól megtervezett, megszervezett szűrő-programok nélkül nem lehetséges. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(21), 841–848.

Kulcsszavak: krónikus C hepatitisz, antivirális kezelés, direkt ható antivirális szerek

New era in the treatment of chronic hepatitis C – novel direct acting antivirals

Chronic hepatitis C, without treatment, can cause liver cirrhosis, liver failure and liver cancer. The availability of new oral direct acting antivirals, such as the protease inhibitors simeprevir, asunaprevir and paritaprevir, the NS5A inhibitors daclatasvir, ledipasvir, and ombitasvir, the polymerase inhibitors Sofosbuvir and dasabuvir have resulted an enormous progress in the treatment of chronic hepatitis C, leading to >90% sustained viral response rates. Even the hard-to-treat or previously treatment ineligible patients can be cured with the combination of these drugs. Furthermore the treatment duration is much shorter, and the side effects are minimal. Today, treatment of all hepatitis C virus infected patients is recommended, and the best choices are the interferon-free options. Eradication of hepatitis C virus has become realistic, however, appropriate screening programs are mandatory to achieve this goal.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral treatment, direct acting antivirals

Horváth, G., Halász, T., Makara, M., Hunyady, B. [New era in the treatment of chronic hepatitis C – novel direct acting antivirals]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(21), 841–848.

(Beérkezett: 2015. március 25.; elfogadva: 2015. április 14.)

Rövidítések

ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir hármas kombináció; BMI = testtömeg- (body-mass) index; CHC = krónikus C hepatitis; DAA = direkt ható antivirális szer; HCV = hepatitis C-vírus; IFN = interferon-alfa-2; NA = nukleoz(t)idanalóg; peg-IFN = pegilált interferon-alfa-2; PI = proteázgátló; RBV = ribavirin; SVR = (sustained viral response) tartós virológiai válasz

A hepatitis C-vírus (HCV) -fertőzés a betegek jelentős részénél a májban krónikus gyulladást okoz, amely kezelés nélkül 15–25 év alatt májsugorhoz vezethet, és ebben a stádiumban már jelentősen nő a májrak kialakulásának a kockázata is. A betegség korai felismerése alapvető jelentőségű mind a beteg, mind a társadalom szempontjából. Az egyén számára a felismerés és az eredményes kezelés az egészség, a munkaképesség, az életminőség megőrzését jelenti, míg a közösség szempontjából a fertőzés terjedésének a megállítását, a későbbi súlyos szövődmények (májsugor és következményei: varixvérzés, vascularis és parenchymás dekompenzáció, májtranszplantáció) megelőzését, és így jelentős egészségügyi költségmegtakarítást eredményezhet [1, 2].

Magyarországon 70 000 főre becsüljük a HCV-fertőzöttek számát, a betegek többsége nem is tud betegségéről [3]. Sajnálatos módon az újonnan felfedezett betegek közel fele a betegség felismerésekor már előrehaladott májbetegségben szenved, METAVIR F3–4 fibrosisstádiumban van.

A betegség kezelésére az 1990-es évek elején kezdtük alkalmazni az interferon- (IFN-) készítményeket (heti háromszor adott injekció formájában). A terápia időtartamának növelésével, majd a ribavirin- (RBV-) tablettá hozzáadásával a gyógyulási arány (SVR) 5–10%-ról 30–40%-ra nőtt. 2003-tól vált elérhetővé a pegilált interferon (peg-IFN, heti egyszeri injekció), amely RBV-vel kombinálva (kettős kombináció) a korábban nem kezelt – úgynevezett naív – betegek számára 40–50% gyógyulási esélyt adott a hazánkban leggyakoribb 1-es genotípusú betegek kezelésekor. Problémát okozott, hogy ez a kombináció a korábban sikertelenül kezelt betegek esetében sokkal szerényebb (7–20%) SVR-esélyt jelentett, továbbá mind a naív, mind az újrakezelt betegek esetében számos negatív tényező – mint a májbetegség súlyossága (előrehaladott fibrosis, cirrhosis, májműködés dekompenzációja), életkor, rassz, nem, BMI, egyes kísérő betegségek, a beteg genetikai tényezői (IL-28B), a vírus genotípusa, a vírus titer – kedvezőtlenül befolyásolta a kezelésre adott választ, illetve a kezelés ellenjavallatát jelentette.

Jelentős előrelépést hozott a szájon át bevehető direkt ható antivirális szerek (DAA-k) terápiás palettára kerülése. A két első generációs proteázgátló (PI: boceprevir, telaprevir) 2011-ben került törzskönyvezésre. Ezek – a peg-IFN-nel és RBV-vel együtt adva („hármaskombináció”) – bevezetésével a tartós vírusmentességi arány (SVR) 66–75%-ra nőtt naív betegek esetében. Továbbra is gondot jelentett, hogy előrehaladott májbetegségben

és/vagy korábbi IFN-alapú kezelésre rosszul reagáló (kevésbé IFN-érzékeny) betegek gyógyulási aránya ennél lényegesen alacsonyabb maradt. Komoly hátránya e hármas kombinációknak, hogy a peg-IFN + RBV kezelésnél gyakoribb és súlyosabb mellékhatásokkal járnak, és ez fokozottan igaz azokra a súlyosabb, előrehaladott májbetegségben szenvedőkre, akik esetében a leginkább indokolt és sürgető az antivirális kezelés [4, 5, 6, 7, 8].

A CHC kezelésében túlzás nélkül forradalmának nevezhető változás 2013-ban folytatódott a simeprevir, az első generációs PI-k második hullámának tekinthető készítmény, illetve a második generációs DAA-k első képviselőjének, a nukleotidanalóg (NA) polimerázgátló sofosbuvirnak a törzskönyvezésével. 2014–2015-ben további PI-k, mint az asunaprevir (csak Japánban) és a paritaprevir, NS5A-gátlók, mint a daclatasvir, a ledipasvir és az ombitasvir, és nem NA polimerázgátló, a dasabuvir került forgalomba. A DAA-k támadáspontjait, illetve a már törzskönyvezett és a még fejlesztés alatt álló készítményeket az 1. és 2. ábra mutatja [9].

Az első generációs DAA-k esetében a vírusrezisztenciával is komolyan számolnunk kellett, az újabb készítmények megfelelő kombinációi esetében ennek, úgy tűnik, kisebb a jelentősége. A kezelés megkezdése előtt meglévő rezisztens mutánsoknak érdemi negatív prediktív szerepe csak a simeprevir (1a genotípus, Q80K-mutáns) és a daclatasvir (1b genotípus, NS5A-L31M/V és NS5A-Y93H polimorfizmus) esetében van.

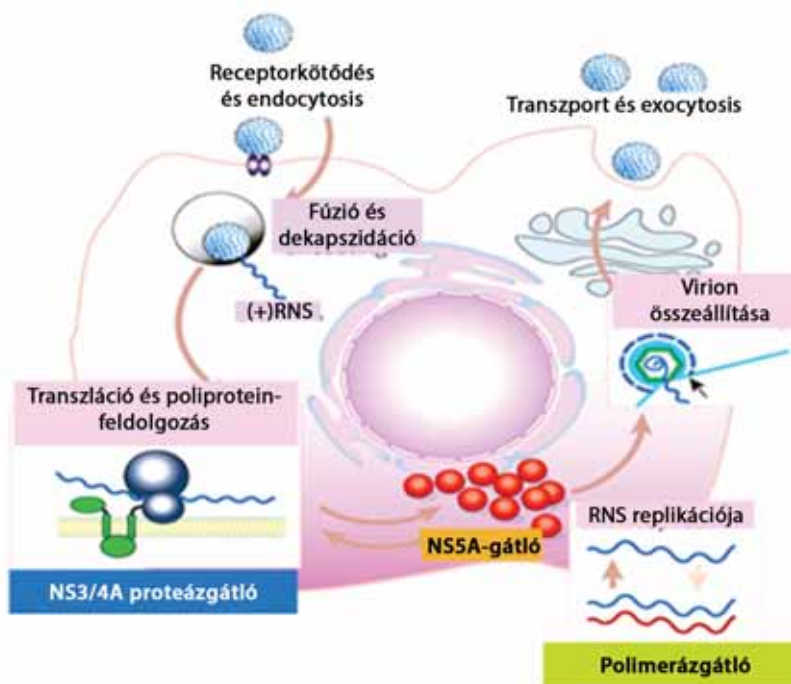
A már törzskönyvezett készítmények alkalmazási előiratai szerint peg-IFN-nel és RBV-vel együtt adva vagy e készítmények nélkül, egymással kombinálva – úgynevezett IFN-mentes kombinációban – az eddigi kezelési módoknál lényegesen hatékonyabbak, rövidebb időtartamú kezelést tesznek lehetővé, sokkal kevesebb mellékhatást okoznak, és olyan betegek számára is a gyógyulás esélyét nyújtják, akik IFN-alapú kezelést – ellenjavallat (például IFN-intolerancia, cytopenia vagy Child B vagy C stádiumú májcirrhosis stb.), vagy az IFN-alapú kezelési lehetőségek eredménytelensége miatt – nem kaphattak.

Új kezelési lehetőségek a CHC terápiájában

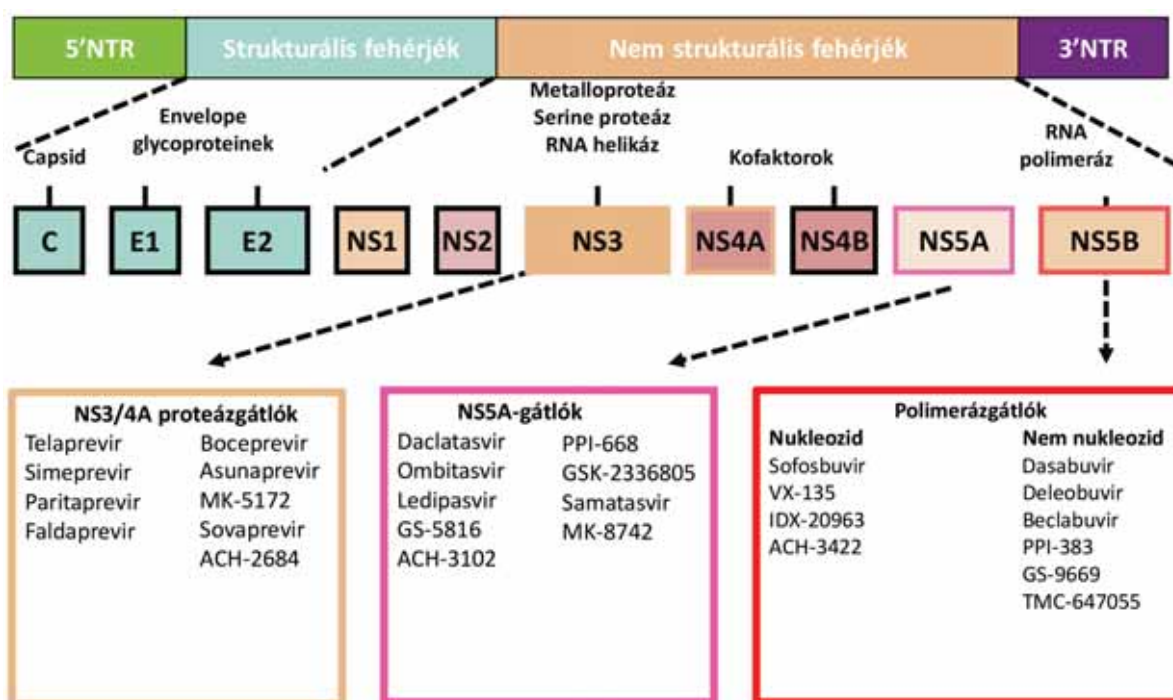
Hazánkban a betegek túlnyomó többsége (>90%-a) a HCV 1-es genotípusával, ezen belül is döntően az 1b genotípussal fertőzött [10], ezért a következőkben elsősorban e betegcsoport kezelési lehetőségeit részletezzük. Az ettől eltérő genotípussal fertőzött betegek kezelési lehetőségeit illetően utalunk a nemzetközi és a hazai ajánlásokra [1, 11, 12].

IFN-t tartalmazó új kezelési lehetőségek HCV 1-es genotípussal fertőzött betegek esetén**Peg-IFN + RBV + sofosbuvir**

A NEUTRINO fázis III vizsgálatban az 1-es genotípussal fertőzött, naív betegek 12 hétig kaptak napi 1 × 400 mg sofosbuvirt peg-IFN-nel és RBV-vel kombinálva.



1. ábra | A direkt antivirális szerek három fontos támadáspontja



2. ábra | Forgalomban levő és fejlesztés alatt álló direkt antivirális szerek három kulcsfontosságú virális célpont ellen

A vizsgálatban az 1a genotípusú fertőzöttek aránya lényegesen magasabb volt (225 versus 56). A betegek 89%-a gyógyult (SVR), az 1a genotípus esetében ez 92%, az 1b genotípus esetében 82% volt. A cirrhotikus betegek rosszabbul reagáltak (80%), mint a kevésbé súlyos fibrosztádiumúak (92%) [13]. A kezelés alatti virológiai válasznak nincs prediktív értéke, ezért vizsgálatára nincs

szükség. Kedvezőtlen kezelés előtti prediktorok (cirrhosis, nem CC IL28B genotípus, fekete rassz, korábbi IFN-alapú kezelésre nullreagálók) esetében a kezelés 24 hétre történő meghosszabbítása mérleghetős, bár erre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A korábban sikertelenül kezelt betegek sofosbuvir + peg-IFN + RBV kezeléséről nincsenek adatok, jelenleg alkalmazása ezek-

ben az esetekben – hasonlóan a kedvezőtlen prediktorokkal rendelkező esetekhez – költséghatékonysági megfontolások alapján mérlegelendő [1, 11].

Peg-IFN + RBV + simeprevir

A QUEST-1 és QUEST-2 fázis III vizsgálatban naív, 1-es genotípusú betegeknek 12 hétig adtak napi 1 × 150 mg simeprevirt peg-IFN-nel és RBV-vel kombinálva, amelyet (a 4. heti vírusválasztól függően) további 12 vagy 36 hétig peg-IFN + RBV kettős kezelés követett. 1b genotípus esetén 85%-ban sikerült SVR-t elérni, míg azokban az 1a genotípussal fertőzött betegek esetében, akiknél a kezelés előtt a vírus Q80K-mutációja nem volt kimutatható, 84% volt az SVR-arány, az e mutációt hordozók esetében csak 58%. Előrehaladott fibrosis kedvezőtlen prediktornak bizonyult, az SVR-arány METAVIR F3 esetén 73%, míg F4 esetében 60% volt [14, 15]. A korábbi kettős kezelésre relapszereket (kedvező IFN-válaszkészséggel rendelkező betegek) a PROMISE vizsgálat keretében kezelték simeprevir + peg-IFN + RBV-vel. Az 1b-s betegek 86%-ában értek el SVR-t, az 1a genotípus esetében 78%-ban, ha nem volt jelen a Q80K-mutáció, ellenkező esetben 47% volt a gyógyulási arány. A korábbi relapszerek esetében a fibrosisstádium jóval kevésbé befolyásolta az SVR-arányt: F0–2: 82%, F3: 72,7%, míg F4: 74,4% [16]. A kettős kombinációra rosszul reagáló (parciális, illetve nullreszponder) betegek simeprevir + peg-IFN + RBV kezelésének eredményei (ATTAIN study) kevésbé meggyőzőek: 69,7%, illetve 43,6% SVR [17]. Mindezek alapján a simepreviralapú hármas kombináció naív és relapszer betegek esetében lehet indokolt. A kezelés 4. hetére megfelelő vírusválaszt mutató (HCV-RNS <25 IU/ml) betegek esetében – a fibrosisstádiumtól függetlenül – összesen 24 hetes kezelésre van csak szükség. Nem megfelelő 4. heti vírusválasz esetén a kezelést le kell állítani.

Jelenleg folyik egy klinikai vizsgálat annak igazolására, hogy naív, nem előrehaladott fibrosisstádiumú (F0–2) betegek esetében elegendő lehet összesen 12 hetes kezelés abban az esetben, ha a beteg már a kezelés 2. hetére vírus- (HCV-RNS-) negatívává válik [<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846832?term=HPC3014&rank=1>].

IFN-mentes kezelési lehetőségek

HCV 1-es genotípussal fertőzött betegek esetén

Sofosbuvir + simeprevir ± RBV

A COSMOS fázis II klinikai vizsgálatban a négy vizsgálati karon a betegek napi 400 mg sofosbuvirt és napi 150 mg simeprevirt ± RBV-t kaptak 12, illetve 24 hétig. A vizsgálatba 1a és 1b genotípusú, naív és korábban kettős kezelésben részesült, cirrhotikus és nem cirrhotikus betegeket vontak be. 1a genotípus esetén az SVR-t 79,3–100%-ban sikerült elérni. A nem cirrhotikus betegek 12 hetes kezeléssel, RBV nélkül 95%-ban (20/21) értek el SVR-t, míg a cirrhotikus betegek 86%-ban (6/7). 24 he-

tes kezeléssel minden cirrhotikus beteg gyógyult (10/10). Virologiai sikertelenség 6 esetben fordult elő az 1a genotípusú betegeknek, közülük 4 esetben lehetett a Q80K-polimorfizmust kimutatni. Ugyanakkor az e mutációval rendelkező betegek esetében is 88% volt az SVR-arány. Az 1b genotípusú betegek esetében virológiai sikertelenség nem fordult elő [18].

Májátültetésen átesett betegek sofosbuvir + simeprevir kezelésével kapcsolatban több prospektív vizsgálat zajlik. *Pungpapong és mtsai* 2014. decemberben közöltek interim adatokat májátültetésen átesett betegek 12 hetes sofosbuvir + simeprevir + RBV kezeléséről. A vizsgálatba 77 beteget vontak be. 40 beteg közül, aki már ≥4 hétig kapott kezelést, 39 vált vírusnegatívá, 12. heti eredménye 22 betegnek volt, valamennyien HCV-negatívak voltak, az utánkövetés 4. hetéig 12 beteg jutott már el, közülük 11 esetében a HCV-RNS nem volt detektálható [19].

Az amerikai (AASLD) ajánlás minden cirrhotikus beteg esetében 24 hetes kezelést javasolt, míg az európai és a hazai a 12 hetes kezelési időtartam mellett foglal állást, kedvezőtlen prediktorok (1a genotípus, cirrhosis, korábbi nullreszponderek) esetén RBV hozzáadásával [1, 11, 12].

Sofosbuvir + daclatasvir ± RBV

Napi 400 mg sofosbuvir és 60 mg daclatasvir kombinációja 12 hétig, RBV nélkül is 98% (40/41) SVR-t eredményezett korábban nem kezelt 1-es genotípusú betegek esetében. A korábban sikertelen kettős vagy hármas (telaprevir vagy boceprevir) kezelésben részesült betegek esetében a 24 hetes kezelés RBV-vel 100%-ban, RBV nélkül 95%-ban eredményezett gyógyulást [20]. Cirrhotikus és korábbi PI (telaprevir, boceprevir) nem reagáló betegek esetében 24 hetes kezelés ajánlott. RBV hozzáadása nem látszik indokoltnak [1, 11].

Sofosbuvir + ledipasvir ± RBV

A sofosbuvir (400 mg) és ledipasvir (90 mg) kombinációt az ION-I és az ION-III vizsgálatban, összesen 1512 naív betegnek adták. Az ION-I vizsgálatban a betegek 12 vagy 24 hétig kapták a kombinációt RBV-vel vagy a nélkül. Az SVR-arány 97–99% volt, függetlenül a genotípustól (1a vagy 1b), a kezelés időtartamától és az RBV hozzáadásától. A bevont betegek 16%-a volt cirrhotikus, SVR-arányuk (97%) nem különbözött a nem cirrhotikus betegekétől (98%) [21]. Az ION-III vizsgálatban 8, illetve 12 hétig kezelték a betegeket RBV-vel kombinálva vagy a nélkül. Ebben a vizsgálatban cirrhotikus betegek nem szerepeltek. Az SVR-arány 93–95% között adódott, nem volt különbség a 8 és a 12 hetes kezelési kar között. Az RBV hozzáadása nem befolyásolta a kezelés effektusát [22].

Az ION-II vizsgálatban korábbi peg-IFN + RBV kezelésre nem reagáló betegeket kezelték 12, illetve 24 hétig RBV-vel vagy a nélkül. Az SVR-arány 94%, illetve 96% volt a 12 hetes, 99–99% a 24 hetes karokon [23].

A SIRIUS vizsgálatban 24 hetes sofosbuvir + ledipasvir kezelés hatékonyságát vetették össze a 12 hetes sofosbuvir + ledipasvir + RBV kezeléssel kompenzált cirrhotikus, korábbi peg-IFN + RBV ± PI kezelésre nem gyógyuló betegek esetében. Az SVR-arány lényegében megegyező volt a két csoportban (96%, illetve 97%) [24].

A sofosbuvir + ledipasvir kombináció biztonságos, és eredményesen alkalmazható dekompenzált cirrhotikusban (Child B vagy C stádium) is. A SOLAR-II vizsgálatban 108 naiv vagy korábban sikertelenül kezelt 1-es és 4-es genotípusú beteget kezeltek 12 vagy 24 hétig sofosbuvir + ledipasvir és csökkentett dózisu RBV (600 mg induló dózis) kombinációjával. A 12 hetes karon 87%, a 24 hetes karon 89% SVR-t értek el. Relapsus a 12 hetes karon 8%-ban, a 24 hetes karon 4%-ban fordult elő. Öt haláleset fordult elő (5%), egyik sem volt kapcsolatba hozható a kezeléssel. A betegek MELD-score-ja több mint 50%-kal javult. Hármás vagy négyes fokozatú nemkívánatos esemény a 24 hetes karon lényegesen gyakoribb volt (34% versus 15%) [12].

A SOLAR-I vizsgálatban 223 májátültetésen átesett, 1-es és 4-es genotípusú beteget kezeltek sofosbuvir + ledipasvir + RBV kombinációval 12, illetve 24 hétig, köztük 51 Child A és 61 Child B és C stádiumú cirrhotikus beteget is. 96% SVR-t sikerült elérni a nem cirrhotikus és a kompenzált cirrhotikus betegek esetében is, mind a 12, mind a 24 hetes karon. Child B stádiumú betegek esetében az SVR 85%, Child C stádiumban 60% volt. A 24 hetes kezelésnek nem volt bizonyítható előnye, azonban, ha a beteg nem kaphat RBV-t, 24 hetes sofosbuvir + ledipasvir kezelés ajánlható [12, 25]. 12 hetes sofosbuvir + ledipasvir + RBV terápiával a korábban sofosbuvirt tartalmazó más kombinációval sikertelenül kezelt 1-es genotípusú betegek esetében is 100%-os SVR-t lehetett elérni [26].

A hazai ajánlás szerint naiv, nem cirrhotikus betegek esetében a sofosbuvir + ledipasvir kezelés ajánlott időtartama 8 hét, cirrhotikus esetben 12 hét. Korábban sikertelenül kezelt, nem cirrhotikus betegek esetében 12 hét, cirrhotus egyidejű fennállása esetén 24 hét vagy 12 hét RBV hozzáadásával.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (ABT3D) ± RBV

A 12 hetes ABT3D-kezelés (napi egyszer 150 mg/100 mg/25 mg paritaprevir/ritonavir/ombitasvir és napi kétszer 250 mg dasabuvir) RBV-vel együtt adva 1-es genotípusú, naiv, nem cirrhotikus betegeken (SAPPHIRE-I) 96,4% SVR-t eredményezett (1a genotípusban 95,3%, 1b-ben 98,0%). A virológiai válasz független volt a nemtől, rassztól, a fibrosistádiumtól és a kiindulási víruszámától is [27].

A PEARL-III és -IV vizsgálatban 1a és 1b genotípusú, naiv, nem cirrhotikus betegeken vizsgálták a 12 hetes ABT3D ± RBV kezelés hatékonyságát. 1b genotípusban RBV nélkül 100% (209/209) SVR-t értek el (RBV-vel

együtt adva SVR: 99,5%), míg 1a genotípusban RBV nélkül az SVR-arány kissé alacsonyabbnak bizonyult (90,2% versus 97%) [28].

Korábban peg-IFN + RBV-vel sikertelenül kezelt, nem cirrhotikus betegek 12 hetes ABT3D + RBV kezelésével 96,3% SVR-t értek el (1a: 96,0%, 1b: 96,7%) [29].

Az 1b genotípusú, korábban sikertelenül kezelt, nem cirrhotikus betegek esetében a 12 hetes ABT3D RBV nélkül is (PEARL-II) 100% SVR-t eredményezett [30].

A TURQUOISE-II vizsgálatban naiv és korábban sikertelenül kezelt, cirrhotikus betegeket kezeltek ABT3D + RBV kombinációval 12 vagy 24 hétig. Az SVR a 12 hetes karon 91,8%, a 24 hetes karon 96,5% volt. 1b genotípus esetén a hosszabb kezelés nem javított az eredményeken: 98,5% versus 100%, míg 1a genotípus esetén e betegcsoportban a 24 hetes kezelés nagyobb SVR-arányt eredményezett: 88,6% versus 95,0% [31].

A CORAL-I vizsgálatban 34, májtranszplantáción átesett beteget kezeltek 24 hétig ABT3D + RBV-vel, 33 beteg ért el SVR-t (97%) [32]. Az ABT3D-kezelés 1b genotípusú, nem cirrhotikus betegek esetében 12 hét RBV nélkül. 1b genotípusú cirrhotikus és 1a genotípusú nem cirrhotikus betegnek 12 hét RBV-vel, 1a genotípusú cirrhotikus betegeknek 24 hét RBV-vel. Alkalmazásáról Child B stádiumban nincs adat, Child C stádiumban ellenjavallt. Korábbi, első generációs PI (boceprevir, telaprevir) alapú hármás kezelésre nem gyógyuló betegek esetében az ABT3D-kezelés nem ellenjavallt, de hatékonyságát nem vizsgálták.

Simeprevir + daclatasvir

A simeprevir + daclatasvir kezelésnek 1b genotípusú fertőzött betegek kezelésében lehet szerepe. A LEAGUE-I vizsgálatban 147 1b genotípusú, naiv (104) vagy korábbi kezelésre nullreszponder (43) beteget kezeltek 12 vagy 24 hétig napi 30 mg daclatasvir és 150 mg simeprevir kombinációjával ± RBV-vel. A hármás kombinációt kapó betegek 75%-a, míg az RBV nélküli karokon levő betegek 85%-a volt vírusnegatív a kezelés befejezése utáni 12. héten [33]. Az alacsony daclatasvirdózissal (napi 30 mg, szemben a ma már általánosan használt napi 60 mg-mal) szerepe lehetett a relatív alacsonyabb hatékonyságban. Emiatt a jelenleg zajló COMMIT vizsgálatban a 12 hetes daclatasvir (napi 60 mg) és simeprevir (napi 150 mg) kombináció hatásosságát és biztonságosságát vizsgálják olyan 1b genotípusú betegeken, akikben a HCV NS5A-L31M/V és NS5A-Y93H polimorfizmus nem mutatható ki [<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003413-28/HU>].

Asunaprevir + daclatasvir

Az asunaprevir csak Japánban törzskönyvezett készítmény, az Európai Unióban nem. A HALLMARK-DUAL fázis III vizsgálatban, amelyben európai vizsgálohelyek is részt vettek, naiv (307), korábbi kezelésre nem reagáló (205) és IFN-kezelésre nem alkalmas (235) betegeket

1. táblázat | Törzskönyvezett interferonmentes kombinációk alkalmazása hepatitis C-vírus 1b genotípus okozta krónikus C hepatitis kezelésére

Gyógyszerek	Naiv		Ismételt kezelés	
	Nincs cirrhosis	Cirrhosis	Nincs cirrhosis	Cirrhosis
Sofosbuvir + simeprevir	12 hét	12 hét + RBV	12 hét, ha nullreszponder + RBV	12 hét + RBV
Sofosbuvir + daclatasvir	12 hét	24 hét	12 hét, ha PI failure 24 hét	24 hét
Sofosbuvir + ledipasvir	8 hét*	12 hét	12 hét	12 hét + RBV
ABT3D	12 hét	12 hét + RBV	12 hét	12 hét + RBV

ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir hármas kombináció; PI = proteázgátló; RBV = ribavirin.

*Ha a vírus-titer <6 000 000 IU/ml, ha e felett van: 12 hét.

2. táblázat | Törzskönyvezett interferonmentes kombinációk alkalmazása hepatitis C-vírus 1a genotípus okozta krónikus C hepatitis kezelésére

Gyógyszerek	Naiv		Ismételt kezelés	
	Nincs cirrhosis	Cirrhosis	Nincs cirrhosis	Cirrhosis
Sofosbuvir + simeprevir	12 hét + RBV	12 hét + RBV	12 hét + RBV	12 hét + RBV
Sofosbuvir + daclatasvir	12 hét	24 hét	12 hét, ha PI failure 24 hét	24 hét
Sofosbuvir + ledipasvir	8 hét*	12 hét	12 hét	12 hét + RBV
ABT3D	12 hét + RBV	12 hét + RBV	12 hét + RBV	24 hét + RBV

ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir hármas kombináció; PI = proteázgátló; RBV = ribavirin.

*Ha a vírus-titer <6 000 000 IU/ml, ha e felett van: 12 hét.

kezelték 24 hétig napi 100 mg asunaprevir és napi 60 mg daclatasvir kombinációval. A naiv betegek 90%-a, a korábbi nem reagálók és az IFN-kezelésre alkalmatlanok 82-82%-a ért el SVR-t [34]. Az asunaprevir + daclatasvir 24 hetes kezelés olyan 1b genotípusú betegek esetében lehet terápiás alternatíva, akik nem hordozzák az NS5A-L31M/V és az NS5A-Y93H rezisztencia asszociálta variánsát.

A törzskönyvezett IFN-mentes kombinációkat 1b és 1a genotípus esetén az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze.

A kezelés alatti virológiai válasznak az SVR vonatkozásában nincs prediktív értéke, de az adherencia, a kezelés hatásossága, és az esetleges rezisztencia megítélésére a kezelés 2. és/vagy 4. hetében vizsgálata ajánlott.

Következtetések

Az új generációs DAA-k megjelenése alapvetően változtatta meg a CHC kezelési stratégiáját, a betegség megítélését. A ma rendelkezésre álló kezelési lehetőségek közel 100%-os eredményességet, vírusmentességet tesznek lehetővé. Olyan betegek esetében is lehetségessé válik a vírus eradikációja, akiket korábban sikertelenül kezeltünk, illetve azok számára is, akiknél a betegség súlyossága, az IFN és/vagy az RBV ellenjavallata vagy egyéb okok miatt eddig semmiféle antivirális kezelésre nem volt mód. Mindez a korábbi kezelésekhöz képest

lényegesen rövidebb idejű (jellemzően 12 hétig tartó), kényelmesebb (csak szájon át szedendő gyógyszerekkel) és biztonságosabb, minimális mellékhatásokkal járó kezeléssel elérhető. A CHC kezelése ma már nem is annyira szakmai, mint sokkal inkább szervezési és gazdasági kérdés. A panasz- és gyakran tünetmentes fertőzöttek megtalálása feltétele annak, hogy meggyógyíthassuk őket. Azokat a betegeket is el kell érniük, akik tudnak HCV-fertőzésükről, betegségükről, de sok éve úgy élnek korábbi – téves – információk alapján, hogy őket nem kell kezelni, mert „nem betegek, csak vírus-hordozók”, vagy nem lehet kezelni őket, mert „ez egy gyógyíthatatlan, halálos betegség”. Fontos, hogy még súlyos májkárosodás, előrehaladott cirrhosis esetében is tisztázzuk az etiológiát, mivel az oki kezelés ma már ilyen esetekben is lehetséges, indokolt és jelentős javulást hozhat.

Fontos leszögezni, hogy kizárólag szakmai szempontokat figyelembe véve a májkárosodás súlyosságától függetlenül minden HCV-fertőzött beteg antivirális kezelése indokolt (vagy legalábbis mérlegelendő), továbbá, hogy hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi, kezelésre szoruló betegnél egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezeléseket. Az Európában törzskönyvezett készítmények közül a magyar betegek számára jelenleg a legelőnyösebbnek a sofosbuvir + ledipasvir és – megfelelő betegcsoportokban – az ABT3D kombináció látszik. A HCV felismerésének és kezelésének jelenleg csak finanszírozási korlátai vannak,

de az egyre élesedő piaci verseny – amelyet remélhetően a még újabb készítmények közeljövőben várható törzskönyvezése csak fokozni fog – az árak további, egyre gyorsabb és jelentősebb csökkenéséhez vezet, így a betegek mind szélesebb köre számára válhat elérhetővé a gyógyulás. Ma már a HCV teljes eradikációja sem utópia, ehhez azonban a hatékony terápián kívül elengedhetetlen valamennyi HCV-fertőzött fellelése, amely jól megtervezett, megszervezett és finanszírozott(!) szűrőprogramok nélkül nem lehetséges.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megszövegezésében H. G., H. T. előkészítő munkáját követően, a társszerzők egyenlő arányban vettek részt. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: H. G.: Előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie Kft., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb Kft., Fresenius-Kabi, Gilead Sciences, Janssen Cilag Kft., MSD Pharma Hungary Kft., Merck Kft., Roche Magyarország Kft. M. M.: Előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie Kft., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb Kft., Fresenius-Kabi, Gilead Sciences, Janssen Cilag Kft., MSD Pharma Hungary Kft., Merck Kft., Roche Magyarország Kft. H. B.: Előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie Kft., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb Kft., Fresenius-Kabi, Gilead Sciences, Janssen Cilag Kft., MSD Pharma Hungary Kft., Merck Kft., Roche Magyarország Kft.

Irodalom

- [1] Hunyady, B., Gerlei, Zs., Gervain, J., et al.: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline. [Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(Suppl. 1), 3–23. [Hungarian]
- [2] Van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*, 2012, 308(24), 2584–2593.
- [3] Barna, T. K., Ozsvár, Z., Szendrényi, V., et al.: Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. [Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumban.] *Orv. Hetil.*, 1996, 137(10), 507–511. [Hungarian]
- [4] Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., et al.: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(13), 1207–1217.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., et al.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(25), 2417–2428.
- [8] Hézode, C., Fontaine, H., Dorival, C., et al.: Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J. Hepatol.*, 2013, 59(3), 434–441.
- [9] Schinazi, R., Halfon, P., Marcellin, P., et al.: HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.*, 2014, 34(Suppl. 1), 69–78.
- [10] Gervain, J., Simon, G. Jr., Papp, I., et al.: Analysing the type and subtype of hepatitis virus C of chronic viral hepatitis patients in Hungary. [A magyarországi krónikus „C” vírushepatitis betegek vírustípus- és szubtypus-meghatározása.] *Orv. Hetil.*, 2001, 142(25), 1315–1319. [Hungarian]
- [11] EASL: EASL recommendations on treatment of hepatitis C. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015/report/1>
- [12] AASLD: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
- [13] Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., et al.: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368(20), 1878–1887.
- [14] Jacobson, I., Dore, G. J., Foster, G. R., et al.: Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-1, a Phase III trial. *J. Hepatol.*, 2013, 58(Suppl. 1), S574.
- [15] Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F., et al.: Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. *J. Hepatol.*, 2013, 58(Suppl. 1), S568.
- [16] Lawitz, E., Forns, X., Zeuzem, S., et al.: Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from PROMISE, a Phase III trial. *Gastroenterology*, 2013, 144, S151.
- [17] Reddy, K. R., Zeuzem, S., Zoulim, F., et al.: A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. http://www.natap.org/2014/APASL/APASL_20.htm
- [18] 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-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, 2014, 384(9956), 1756–1765.
- [19] Pungpapong, S. K., Werner, K. T., Aqel, B., et al.: Multicenter experience using sofosbuvir and simeprevir with/without ribavirin to treat HCV genotype 1 after liver transplantation. *Hepatology*, 2014, 60(Suppl. 4), 201A.
- [20] Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., et al.: Dacatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(3), 211–221.
- [21] Afjal, 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.
- [22] Kowdley, K. V., Gordon, S. C., Reddy, K. R., et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(20), 1879–1888.

- [23] *Afálbal, 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.
- [24] *Bourliere, M., Bronowicki, J. P., de Ledinghen, V., et al.*: Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_20.htm
- [25] *Reedy, K. R., Everson, G. T., Flamm, S. L., et al.*: Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: Preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology*, 2014, 60(Suppl. 4), 200A.
- [26] *Wyles, D., Pockros, P., Zhu, Y., et al.*: Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks. http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_72.htm
- [27] *Feld, J. J., Kowdley, K. V., Coakley, E., et al.*: Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(17), 1594–1603.
- [28] *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.
- [29] *Zeuzem, S., Jacobson, I. M., Baykal, T., et al.*: Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(17), 1604–1614.
- [30] *Andreone, P., Colombo, M. G., Enejesa, J. V., et al.*: ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 2014, 147(2), 359–365.e1.
- [31] *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.
- [32] *Kwo, P. Y., Mantry, P. S., Coakley, E., et al.*: An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_53.htm
- [33] *Zeuzem, S., Hezode, C., Bronowicki, J. P., et al.*: Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3–6. Abstract 28LB. <http://www.hivandhepatitis.com/hcv-treatment/experimental-hcv-drugs/4577-croi-2014-daclatasvir-simeprevir-effective-against-hepatitis-c-genotype-1b>
- [34] *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.

(Horváth Gábor dr.,
Budapest, Egry J. u. 1–3. T épület, földszint, 1111
e-mail: horvath.gabor@hepatologia.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.oopenart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkezhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.