

Peginterferon-alfa-2b vagy -alfa-2a és ribavirin kombinált kezelés hepatitis C-infekcióban

SZALAY FERENC DR.

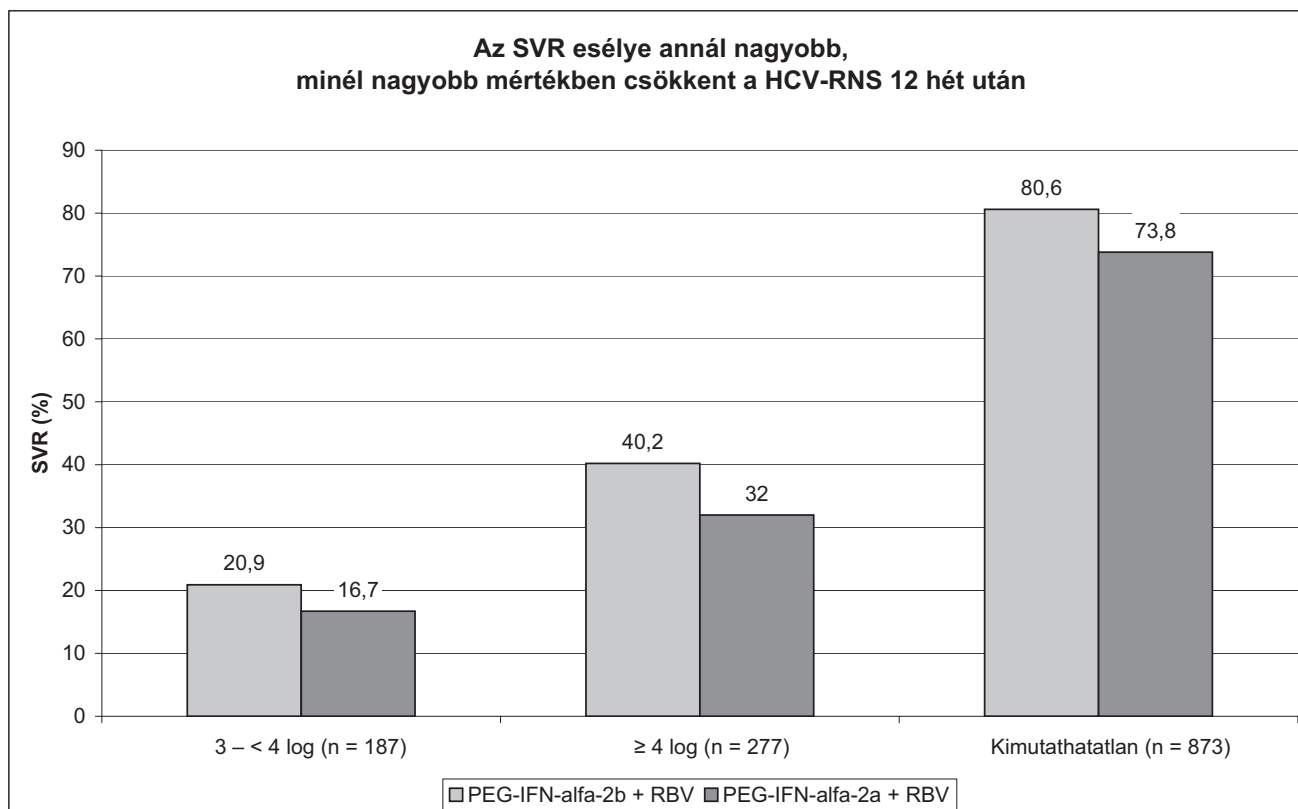
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(Beérkezett: 2009. december 19.; elfogadva: 2010. január 4.)

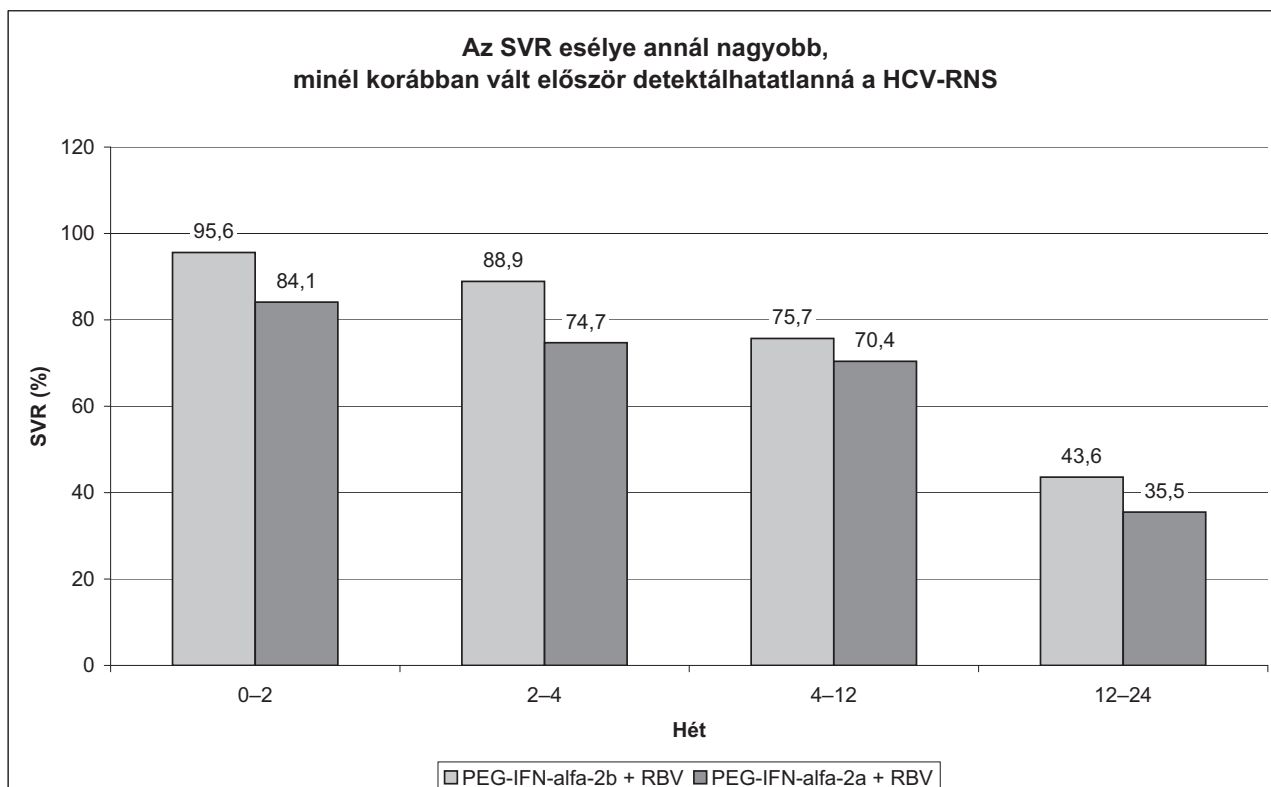
A 1-es genotípusú hepatitis C-infekcióban szenvedő betegek bevonásával lefolytatott eddigi legnagyobb betegszámú, közvetlen összehasonlító, randomizált, párhuzamos csoportú vizsgálat (IDEAL; Individualized Dosing Efficacy versus flat dosing to Assess optimal pegilated interferon therapy) eredményeit a *New England Journal of Medicine* közölte 2009. augusztus 6-i számában [1].

Az IDEAL többcentrumos, véletlen besorolásos (randomizált), párhuzamos csoportos III.b fázisú klinikai vizsgálat volt, amelyet az Amerikai Egyesült Államok

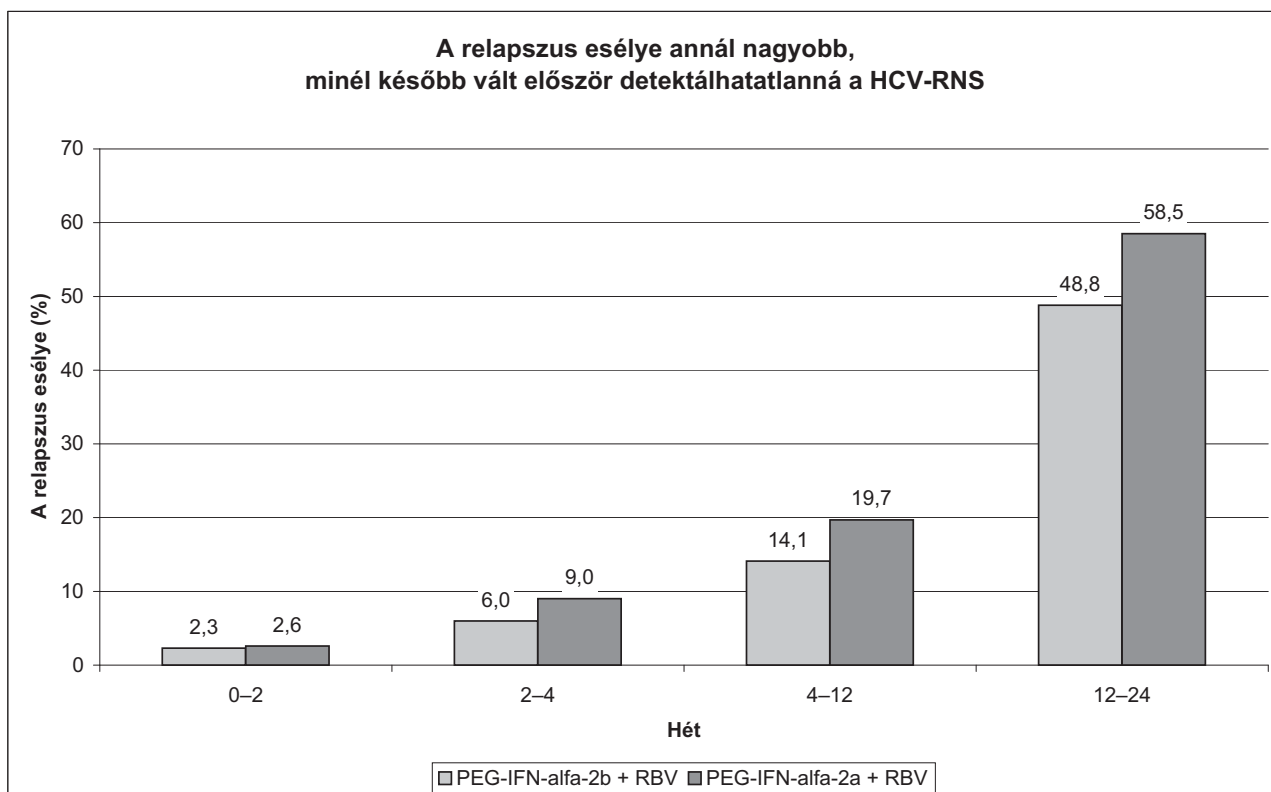
118 központjában végeztek korábban nem kezelt, 1-es genotípusú, krónikus hepatitis C-fertőzésben és kompenzált stádiumban lévő, krónikus májbetegségben szenvedő betegek részvételével. A vizsgálatba bevont 3070 beteget három csoportba sorolva 48 hétig kezelték pegilált interferon (PEG-IFN)- α -2b 1,5 μ g/ttkg/hét vagy PEG-IFN- α -2b 1,0 μ g/ttkg/hét + ribavirin 800–1400 mg/nap, illetve PEG-IFN- α -2a 180 μ g/hét + ribavirin 1000–1200 mg/nap kombinációval.



1. ábra | Az SVR (a kezelés befejezését követő 24. héten kimutathatatlan HCV-RNS-szint) esélye a 12 hét után mért HCV-RNS-csökkenés függvényében. Szignifikanciát nem közöltek



2. ábra | Az SVR (a kezelés befejezését követő 24. héten belül kimutathatatlan HCV-RNS-szint) esélye a HCV-RNS első detektálhatatlanná válásáig eltelt idő függvényében. Szignifikanciát nem közöltek



3. ábra | A relapszus (a HCV-RNS-szint a kezelés végén kimutathatatlan, de azután 24 héten belül kimutathatóvá válik) esélye a HCV-RNS-szint első detektálhatatlanná válásáig eltelt idő függvényében. A 0-24. héten detektálhatatlanná váló HCV-RNS esetén (a négy oszloppár összesítve) a PEG-IFN alfa-2a kezelés mellett szignifikánsan, 1,34-szer nagyobb volt a relapszus esélye, mint a PEG-IFN alfa-2b kezelés esetén (31,5% vs. 23,5%, különbség: 8%; 95% CI: 2,8%–13,2%)

A C-vírus szerológiai aktivitását jelző HCV-RNS-szintet a kiinduláskor, az antivirális kezelés 2., 4., 12., 24., 48. hetében, illetve a terápia befejezését követő 4., 12. és 24. héten mérték. Tartós virológiai válasznak (sustained virologic response, SVR) tekintették, ha a HCV-RNS szintje a kezelés befejezését követő 24. héten nem volt kimutatható (<27 NE/ml). A betegeket a HCV-RNS-szint logaritmikus (\log_{10}) változása alapján is csoportosították: <1 \log_{10} , 1–<2 \log_{10} , 2–<3 \log_{10} , 3–<4 \log_{10} , $\geq 4 \log_{10}$ és kimutathatatlan (<27 NE/ml). Leállították azoknak a betegeknek a kezelését, akik esetében a változás <2 \log_{10} volt a 12. hétre, illetve akik esetében a vírus még a kezelés 24. hetében is kimutatható volt.

A vizsgálat elsődleges hatásmutatója, a 48 hetes kezelést követő további 24 hetes megfigyelés után SVR-t elérő betegek aránya az RBV-dózisban meglévő különbségek ellenére (a betegek kerekítve 52%-a azonos dózist, 38%-a alacsonyabb dózist, 10%-a magasabb dózist kapott a PEG-IFN- α -2b + RBV csoportban, mint a PEG-IFN- α -2a + RBV csoportban) nem tért el a 3 kezelési ágban (a fenti sorrendben: 40%, 38%, 41%). A kezelés végén (end of treatment) észlelt eltérő válaszarányokat (53%, 49%, 64%) kompenzálta az eltérő relapszusarány (24%, 20%, 32%), és ez magyarázza, hogy a kezelés befejezését követően fél évvel nem volt szignifikáns különbség az SVR-ben.

Az IDEAL vizsgálat eredményei megerősítették, hogy a terápia 12. hetére elért HCV-RNS-szint-csökkenés mértéke pozitív prediktív faktora az SVR elérésének az alkalmazott pegilált interferon (PEG-IFN- α) típusától, illetve a tanulmányban alkalmazott kezelési protokolltól függetlenül. A HCV-RNS-szint 3–<4 \log_{10} csökkenése esetén a PEG-IFN- α -2b + ribavirin terápiával kerekítve 21%, míg PEG-IFN- α -2a + ribavirin terápiával 17%, $\geq 4 \log_{10}$ csökkenés esetén már sorrendben 40% és 32%, míg kimutathatatlaná vált vírus esetén (early virologic response, EVR) sorrendben 81% és 74% az SVR elérésének valószínűsége (1. ábra).

Tehát a vizsgálat adatai azt támasztják alá, hogy az SVR esélye annál nagyobb, minél nagyobb mértékben csökkent a HCV-RNS-szint a kezelés 12. hetére.

A HCV-RNS-szintnek nemcsak a kiindulási értékhez viszonyított csökkenése, hanem első alkalommal történő

kimutathatatlaná válásának időpontja is befolyásolja az SVR esélyét. Abban az esetben, ha a HCV-RNS már a 0–2. héten detektálhatatlanná vált, PEG-IFN- α -2b + ribavirin terápiával 96%, míg PEG-IFN- α -2a + ribavirin terápiával 84%, a 12–24. hét között sorrendben 44% és 36% volt az SVR elérésének lehetősége. A tartós virológiai válasz esélye tehát annál nagyobb volt, minél korábban vált detektálhatatlanná a HCV-RNS (2. ábra).

Az IDEAL vizsgálatban elemezték a HCV-RNS-szint kimutathatatlaná válásának és a relapszus gyakoriságának előfordulását is. A betegség kiújulása eltérő volt a vizsgálati csoportokban. Ha a HCV-RNS a 4–12. hét között már nem volt kimutatható, PEG-IFN- α -2b + ribavirin terápiával 14%, PEG-IFN- α -2a + ribavirin terápiával 20% volt a relapszus esélye, míg a 12–24. hét között vírusmentessé válók csoportjában ez az arány sorrendben 49%-ra és 59%-ra növekedett.

A relapszus esélye tehát annál nagyobb volt, minél később vált először detektálhatatlanná a HCV-RNS-szint. PEG-IFN- α -2a + ribavirin kezelés esetén a relapszus esélye valamivel nagyobb volt, mint PEG-IFN- α -2b + ribavirin terápia esetén, bár a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (3. ábra).

A dolgozat szerzői végkövetkeztetésként azt fogalmazták meg, hogy az 1-es genotípusú HCV-fertőzött betegekben a tartós vírusválaszban és a kezelés tolerálhatóságában nem volt szignifikáns különbség a két rendelkezésre álló pegilált interferon + ribavirin kezelési mód vagy a két eltérő dózisu peginterferon-alfa-2b-kezelés között.

Irodalom

- [1] *McHutchison, J. G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L. és mtsai, IDEAL Study Team: Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. N. Engl. J. Med., 2009, 361, 580–593.*

(Szalay Ferenc dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: szalay@bell.sote.hu)

„A vér és a testnedvek elváltozásai képezik az átvezetést a helyi és az általános betegségek között.”

(Gabriel Andral)