

Systematic review with meta-analysis: Impact of baseline resistance-associated substitutions on the efficacy of glecaprevir/pibrentasvir among chronic hepatitis C patients.

Singh AD, Maitra S, Singh N, Tyagi P, Ashraf A, Kumar R, Shalimar.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η επίδραση των προϋπαρχόντων υποκαταστάσεων που συνδέονται με την αντίσταση (RASs) στην παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες (SVR12) μεταξύ των χρόνιων ασθενών με ηπατίτιδα C (ΧΗC) που έλαβαν το σχήμα δεύτερης γενιάς, πανγονοτυπικό συνδυασμό glecaprevir/pibrentasvir (G/P) είναι ασαφής. Σκοπό της μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης των RASs στο SVR12 σε ασθενείς με ΧΗC που έλαβαν αγωγή με G/P.

Μέθοδοι

Η αναζήτηση έγινε στο κεντρικό μητρώο των EMBASE, MEDLINE και Cochrane βάσεων δεδομένων ελεγχόμενων μελετών για σχετικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν από την 1η Μαρτίου του 2019. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν να συγκριθεί το SVR12 σε ασθενείς με ΧΗC με και χωρίς προϋπάρχουσες RAS, ιδιαίτερα στον γονότυπο-1, το γονότυπο-3 και στους ασθενείς που είχαν προηγούμενη αποτυχία εκρίζωσης του HCV με άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα (DAAs). Τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων και υπολογίστηκε ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR). Ο κίνδυνος προκατάληψης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα εργαλεία Cochrane κινδύνου προκατάληψης για τις τυχαιοποιημένες και μη τυχαιοποιημένες παρεμβατικές μελέτες.

Αποτελέσματα

Μετά την αρχική αναγνώριση 410 μελετών, συμπεριλήφθηκαν 3302 ασθενείς από 17 μελέτες. Μεταξύ 50 περιπτώσεων ιολογικής αποτυχίας, 48% είχε λοίμωξη γονότυπου 3, 44% λοίμωξη γονότυπου 1 και 36% ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε DAA.

Προϋπάρχουσες RASs υπήρχαν σε 44 (88%) ασθενείς. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις στις NS5A και NS3 ήταν οι Y93H και A166S αντίστοιχα. Οι πιθανότητες SVR12 ήταν σημαντικά μικρότερες σε ασθενείς με οποιαδήποτε προϋπάρχουσα RAS (NS3 και/ή NS5A) (OR 0.32, 95% CI [0.15, 0.65], $I^2 = 0\%$) και NS5A υποκαταστάσεις (OR 0.36, 95% CI [0.18, 0.73]). Η επίδραση των RASs στο SVR12 ήταν σημαντική μεταξύ των ασθενών με γονότυπο 3, αλλά όχι μεταξύ των ασθενών με γονότυπο 1 ή με αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με DAA. Η παρουσία των μεταλλάξεων Y93H και A30K επηρέασε σημαντικά τα ποσοστά SVR12 στους ασθενείς με γονότυπο 3.

Συμπέρασμα

Οι προϋπάρχουσες NS3 ή NS5A RASs, ειδικά οι υποκαταστάσεις NS5A-A30K και Y93H, μειώνουν τις πιθανότητες επίτευξης SVR12 σε ασθενείς με ΧΗC γονότυπου 3.

Σχόλιο άρθρου

Τα ευθέως δρώντα αντιικά (Direct Acting Antivirals, DAAs) έχουν φέρει την επανάσταση στην θεραπεία της ΧΗC επιτυγχάνοντας με βραχεία διάρκεια αγωγής και χωρίς σημαντικές παρενέργειες, την μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής (SVR12) σε υψηλά ποσοστά, η οποία συχνά ξεπερνά το 90%. Παρόλα αυτά, υπάρχει μια αυξανόμενη ανησυχία για τις θεραπευτικές αποτυχίες λόγω του ενδογενώς υψηλού ποσοστού αντιγραφής του ιού ο οποίος αποκρίνεται ταχέως στην πίεση του ανοσοποιητικού συστήματος ή την επαγόμενη πίεση από τα αντιικά φάρμακα, και διευκολύνει την επιλογή ανθεκτικών στελεχών με υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντίσταση (resistance-associated substitutions, RASs).

Στο τεύχος Απριλίου του 2020 του *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* οι Singh και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης της επίδρασης των προϋπαρχόντων RASs σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με glecaprevir/pibrentasvir με κύριο καταληκτικό σημείο την επίτευξη SVR12. Εντάχθηκαν 17 μελέτες (συνολικά 3302 ασθενείς), οι οποίες χρησιμοποίησαν όλες το ίδιο κατώτερο όριο της τάξης του 15% για την ανίχνευση RASs με διαφορετικές όμως μεθόδους (deep-sequencing, direct-sequencing, population sequencing, next-generation sequencing techniques). Σε όλες ανιχνεύθηκαν οι NS5A και NS3 RASs και μόνο σε μία μελέτη οι NS5B RASs.

Η συνολική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ήταν 98.5% (1.5% αποτυχία που μεταφράζεται σε 50 ασθενείς). Μεταξύ των 50 περιπτώσεων ιολογικής αποτυχίας, 48% είχε λοίμωξη γονότυπου 3, 44% λοίμωξη γονότυπου 1 και 36% ήταν ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε DAA. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η παρουσία RASs (ιδίως οι NS5a, A30K, Y93H) ήταν σημαντική στους ασθενείς με γονότυπο 3. Στους ασθενείς με γονότυπο 1, κυρίως γονότυπο 1a, η επίπτωση των NS5A μεταλλάξεων ήταν σημαντική (Y93H η πιο συχνή NS5A και η A166S η πιο συχνή NS3 μετάλλαξη).

Ειδικότερα, η ύπαρξη προϋπαρχόντων RASs (είτε NS3 είτε NS5A) οδήγησαν σε μικρότερη πιθανότητα επίτευξης SVR σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν RASs (SVR: 97% και 99.6% αντίστοιχα), ποσοστό όμως που δεν επηρέασε το ποσοστό SVR12 στο σύνολο των μελετών. Η διαφορά φαίνεται να προκύπτει από τους ασθενείς με γονότυπο 3 (δεν υπήρχε διαφορά σε ασθενείς άλλου γονότυπου). Το G/P δεν πέτυχε SVR12 σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΧΗC γονότυπου 3 (3.4%, 24/694). Στο 18% των ασθενών που δεν πέτυχε SVR ανιχνεύθηκε η μετάλλαξη NS5A Y30H, ενώ στο 16% η NS5A A30K. Όταν οι μεταλλάξεις αυτές υπήρχαν και προ της χορήγησης G/P υπήρχε μικρότερη πιθανότητα επίτευξης SVR. Επίσης, η μετάλλαξη A156 στην NS3 περιοχή (η οποία προκαλεί την υψηλότερη in-vitro αντίσταση στο glecaprevir) δεν υπήρχε σε κανένα ασθενή προ της έναρξης της αγωγής, αλλά ήταν η συχνότερη RAS που αναδύθηκε μετά τη θεραπεία σε ποσοστό 22%, ενδεχομένως λόγω επαγόμενων από τη θεραπεία μεταλλάξεων, μετά την έναρξη αυτής, που οδήγησαν σε αποτυχία εκρίζωσης του HCV.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης μπορούμε να σχολιάσουμε ότι εντάχθηκαν ασθενείς όλων των γονότυπων (γον. 1: 1549, γον. 2: 685, γον. 3: 694, γον. 4: 205, γον. 5: 55, γον. 6: 114) όχι όμως με την ίδια αναλογία και ότι υπήρχε πολύ μικρός αριθμός αποτυχιών (υπό αίρεση η στατιστική σημαντικότητα της σύγκρισης μεταξύ των γονότυπων). Αυτά αντανακλούν τόσο το γεγονός ότι ο γονότυπος 1 είναι ο συχνότερος παγκοσμίως όσο και ότι το G/P είναι ένας συνδυασμός με εξαιρετικά αποτελέσματα. Ενδεχομένως θα ήταν χρήσιμη η σύγκριση ισάριθμου, και μεγαλύτερου, αριθμού αποτυχιών με G/P μεταξύ ασθενών με γονότυπο 1 και 3. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες που επελέγησαν ήταν παρεμβατικές μελέτες, ομοιογενών πληθυσμών με αυστηρά κριτήρια ένταξης οι οποίες μπορεί να μην αντανακλούν την πραγματικότητα ενός ηπατολογικού ιατρείου.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι NS5A μεταλλάξεις επιβιώνουν περισσότερο σε σχέση με τις NS3 μεταλλάξεις, ίσως επειδή η ικανότητα αντιγραφής του HCV επηρεάζεται λιγότερο από τις πρώτες. Επιπλέον, οι NS3 μεταλλάξεις τείνουν να εξαφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες και ίσως να μην διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην θεραπεία.

Συμπερασματικά, η μελέτη συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό ασθενών, αλλά μικρό αριθμό αποτυχιών της θεραπείας με G/P. Οι προϋπάρχουσες RASs ενδέχεται να επηρεάζουν το αποτέλεσμα της αγωγής, ιδίως στην ΧΗC γονότυπου 3, αλλά επί του παρόντος δεν μπορούμε να συστήσουμε την αλλαγή των οδηγιών για θεραπεία με G/P, ανεξαρτήτως γονότυπου, και να προσθέσουμε την σύσταση για έλεγχο RASs προ θεραπείας.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15633/>

Βιβλιογραφία

1. Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G et al. Pooled resistance analysis in patients with hepatitis C virus genotype 1 to 6 infection treated with glecaprevir-pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01249-e1318
2. Zeuzem S, Foster GR, Wang S et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med.* 2018;378:354-369

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας