

Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment.

Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, et al.

The New England Journal of Medicine 2017;377:1448-55

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) είναι συχνότερη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, η χρόνια HCV λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ταχύτερη εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Μέχρι τώρα, οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο και χρόνια ηπατίτιδα C είναι περιορισμένες.

Ο συνδυασμός του glecaprevir, αναστολέα της πρωτεάσης NS3/4A, και του pibrentasvir, αναστολέα του NS5A, παρουσιάζει την πανγονοτυπική ισχυρή αντι-ιική δράση. Και τα δύο φάρμακα μεταβολίζονται και απεκκρίνονται από τη χολή, ενώ ο νεφρικός μεταβολισμός είναι αμελητέος. Συνεπώς, δεν είναι αναγκαία η τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική τους δεν επηρεάζεται από την αιμοδιάλυση.

Στην παρούσα εργασία δημοσιεύονται τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής προοπτικής ανοικτής μελέτης φάσης 3 (EXPEDITION-4), στην οποία εκτιμήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνδυασμένης αγωγής με glecaprevir 300 mg και pibrentasvir 120 mg, χωρίς ribavirin, για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονοτύπων 1, 2, 3, 4, 5 και 6 και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 και 5. Πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν το ποσοστό της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) 12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της αγωγής.

Περιλήφθηκαν 104 ασθενείς ηλικίας >18 ετών, μη κίρρωτικοί και αντιρροπούμενοι κίρρωτικοί, οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει ποτέ αντι-HCV αγωγή, είτε δεν ανταποκρίθηκαν σε interferon, pegylated interferon, ribavirin, sofosbuvir ή σε συνδυασμό των ανωτέρων. Από αυτούς, 52% είχαν γονότυπο 1, 16% γονότυπο 2, 11% γονότυπο 3, 19% γονότυπο 4 και 2% γονότυπους 5 και 6. Κίρρωτικοί ήταν 19%, αιμοκαθαρόμενοι 82%, με ενδιάμεσο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης $20.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 42% είχαν λάβει αντι-HCV αγωγή στο παρελθόν.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (SVR₁₂) ήταν 98% (102 από τους 104 ασθενείς; 95% CI 95-100). Οι συχνότερες (>10%) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο κνησμός (20%), η κόπωση (14%) και η ναυτία (14%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 24% (25/104) των ασθενών, καμία όμως δεν χαρακτηρίστηκε από τους συγγραφείς ως σχετιζόμενη με τα υπό μελέτη φάρμακα. Από τους δύο ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR, ο ένας απεβίωσε 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας από εγκεφαλική

αιμορραγία, ενώ ο δεύτερος διέκοψε την αγωγή στην 4^η εβδομάδα λόγω διαρροιών. Κλινικά σημαντικές εργαστηριακές διαταραχές ήταν σπάνιες.

Πολυμορφισμός NS3 ή NS5A ανευρέθηκε σε 28 από τους 96 (29%) ασθενείς με διαθέσιμα στοιχεία της αλληλουχίας προ θεραπείας, ωστόσο όλοι παρουσίασαν SVR.

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική ανάλυση, η συγκέντρωση φαρμάκων στο πλάσμα ήταν παρόμοια προ και μετά την αιμοκάθαρση για το glecaprevir (διαφορά $\leq 3\%$) και το ribrentasvir (διαφορά $\leq 3\%$).

Βάσει ανωτέρων αποτελεσμάτων, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με glecaprevir και ribrentasvir είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με HCV λοίμωξη όλων των γονοτύπων και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, υπό αιμοκάθαρση και όχι, ανεξαρτήτως ιστορικού της προηγούμενης αντι-HCV αγωγής και της παρουσίας ή όχι κίρρωσης.

Η μελέτη είναι σημαντική καθώς διευρύνει τις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς ειδικής ομάδας με χρόνια ηπατίτιδα C γονοτύπων 2, 3, 5 και 6 και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704053>

Επιμέλεια κειμένου – Έλενα Βεζαλή