

Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: Advantages and disadvantages in high and low income regions

C. Hezode

J Viral Hepat 2017;24:92-101

Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως 130-180 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC). Η ΧΗC παρουσιάζει ανομοιογένεια όσον αφορά τον επιπολασμό της στις διάφορες περιοχές/χώρες αλλά και την κατανομή των γονότυπων της. Γενικά, ο γονότυπος 1 αποτελεί το συχνότερο γονότυπο παγκοσμίως (40-50%), ακολουθεί ο 3 (30%) και έπονται οι υπόλοιποι (ο 2 και ο 4 από 10%, ο 6 5% και ο 5 <1%). Υπάρχουν, όμως, και ιδιαιτερότητες όπως η «επιδημική» εμφάνιση των 1a, 1b, 2a και 3a σε οικονομικά πλούσιες περιοχές.

Η εμφάνιση των άμεσα δρώντων αντιικών φαρμάκων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (DAA's) οδηγεί σε πολύ υψηλά SVR (>90%) χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Όμως, ελάχιστοι από τους διαθέσιμους DAA's παράγοντες είναι παν-γονοτυπικοί και τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους σε σπάνιους γονότυπους/υπότυπους που συχνά είναι πρόβλημα των πιο φτωχών χωρών είναι λίγα.

Τα DAA's 2^{ης} γενιάς χαρακτηρίζονται από υψηλή αποτελεσματικότητα, εύκολη δοσολογία και μικρό διάστημα χορήγησης (12 εβδομάδες και σε μερικές περιπτώσεις 8). Τέσσερις κατηγορίες είναι διαθέσιμες: NS3/4A αναστολείς πρωτεάσης, νουκλεοτιδικά ανάλογα NS5B, μη νουκλεοτιδικά ανάλογα NS5B και NS5A αναστολείς. Η ανάγκη προσθήκης ριμπαβιρίνης εξαρτάται από το γονότυπο, την ύπαρξη κίρρωσης και την προηγούμενη αποτυχία σε θεραπεία.

Υπάρχοντες Παν-γονοτυπικοί συνδυασμοί DAA's

Ledipasvir+Sofosbuvir

Έτοιμος συνδυασμός σε ένα δισκίο ημερησίως. Αφορά τη θεραπεία γονότυπων 1, 4, 5 και 6. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στο γονότυπο 2 και έχει περιορισμένη αντιική δράση έναντι του 3. Δεν συνιστάται για γονότυπους 2 και 3. Η παρουσία ανθεκτικών στελεχών (RASs) δεν φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα στον 1b αλλά έχει μία μικρή επίδραση στον 1a. Φαίνεται ότι η *παράταση αγωγής* οδηγεί σε υψηλή SVR παρά την παρουσία RASs (12 wks → 95.7% vs 8 wks → 82.8% σε naïve, 24 wks → 100% vs 12 wks → 64.7% σε επαναθεραπευόμενους).

Daclatasvir+Sofosbuvir

Συνδυασμός σε διαφορετικά δισκία από μία φορά την ημέρα. Πολύ καλή SVR του συνδυασμού για 12 εβδομάδες (96-98%) για γονότυπους 1,2,3,4 και 6 αλλά μέτρια για 8 εβδομάδες (76%). Υστερεί σημαντικά σε κίρρωτικούς ασθενείς γονότυπου 3 (SVR: 58-69%), αλλά η προσθήκη ριμπαβιρίνης οδηγεί σε SVR 88% ενώ η παράταση της θεραπείας με ριμπαβιρίνη στις 16 εβδομάδες οδηγεί σε SVR 92%.

Velpatasvir+Sofosbuvir

Έτοιμος συνδυασμός σε ένα δισκίο ημερησίως. Ασθενείς με γονότυπο 1, 2, 4, 5 και 6 naïve ή επαναθεραπευόμενους (συμπεριλαμβανομένων και κίρρωτικών) πέτυχαν SVR ≥97% με 12

εβδομάδες αγωγής. Ασθενείς με γονότυπο 3 παρουσίασαν SVR 95% με θεραπεία 12 εβδομάδων (89% σε παρουσία κίρρωσης). Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πέτυχαν SVR 94-96% με προσθήκη ριμπαβιρίνης για θεραπεία 12 εβδομάδων, 83-88% για 12 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη και SVR 86-92% για θεραπεία 24 εβδομάδων χωρίς ριμπαβιρίνη. Τα ποσοστά αυτά ήταν χαμηλότερα (50-85%) για ασθενείς γονοτύπου 3. Η παρουσία NS5A RASs δεν φάνηκε να επηρεάζει την επίτευξη SVR.

Next generation παν-γονοτυπικοί συνδυασμοί DAA's

Glecaprevir+Pibrentasvir

Έτοιμος συνδυασμός σε ένα δισκίο ημερησίως. Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς γονοτύπου 1 ο συνδυασμός πέτυχε SVR 97% με 8 εβδομάδες αγωγής και 98% σε γονότυπο 2. Για 12 εβδομάδες πέτυχε SVR 97-100% σε γονοτύπους 3, 4, 5 και 6. Η αποτελεσματικότητα δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία RASs, ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αδυναμία και κεφαλαλγία.

Επιλογές μετά αποτυχία

Ουσιαστικά εγκρίνονται όλοι οι συνδυασμοί με back-bone το sofosbuvir.

Έλεγχος πληθυσμού (screening)-Πρόσβαση στη θεραπεία-πρόβλήματα

Είναι γνωστό ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΗC παραμένουν αδιάγνωστοι ή δεν έχουν πρόσβαση στη θεραπεία ειδικά σε φτωχές χώρες. Η διάγνωση απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο (ικό φορτίο, γονότυπος) ενώ η ανίχνευση RASs είναι ουσιαστικά ανέφικτη ακόμα και σε Ευρωπαϊκές χώρες. Η χορήγηση θεραπείας από ιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης έχει προταθεί ως μέτρο καλύτερης πρόσβασης στη θεραπεία.

Η υψηλή τιμή των DAA's αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα στη θεραπεία ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες. Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση σε χώρες με περιορισμένο budget. Η εκτιμώμενη πτώση των τιμών σε 100-250 δολάρια ανά θεραπεία 12 εβδομάδων τα επόμενα 15 χρόνια θα επέτρεπε την εξάπλωση της θεραπείας και σε χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12635/abstract>

Σχόλια

Το μεγαλύτερο θεραπευτικό πρόβλημα σήμερα αποτελεί ο γονότυπος 3 ειδικά σε κίρρωτικούς ασθενείς. Φαίνεται ότι ο επερχόμενος συνδυασμός Glecaprevir+Pibrentasvir έχει καλή αποτελεσματικότητα ανεξάρτητα γονοτύπου, υπότυπου και παρουσίας RASs. Γενικά, η απλοποίηση των θεραπευτικών αλγορίθμων και η χορήγηση ενός δισκίου την ημέρα για όλους τους γονοτύπους ανεξάρτητα παρουσία ή μη κίρρωσης και προηγούμενης θεραπείας πιθανά θα οδηγούσε σε θεραπεία μεγαλύτερου αριθμού ασθενών.

Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος