

Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies.

Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, Fried MW, Pol S, Rockstroh JK, Terrault NA, Wiktor S.

[Gut. 2015 Nov;64\(11\):1824-33. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310421.](#)

Πρόσφατα δεδομένα κατέδειξαν ότι η θνητότητα των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν αγωγή με σχήματα πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PegIFN) και πέτυχαν SVR μειώθηκε κατά 62-84% σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς SVR, ενώ ο κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) μειώθηκε από 9.3% σε 2.9%. Την τελευταία 5ετία η χρήση των άμεσων αντιικών παραγόντων για την ηπατίτιδα C (DAA's) οδήγησε σε SVR άνω του 95% σε πολλές ομάδες ασθενών. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και το βραχύ διάστημα θεραπείας των DAA's ανοίγει νέες θεραπευτικές επιλογές σε ομάδες ασθενών που δεν ήταν υποψήφιοι για σχήματα με PegIFN, αλλά, δημιουργεί και νέα ερωτήματα σχετικά με τις δύσκολες ομάδες ασθενών, τους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μεταμόσχευση ήπατος, αυτούς που έλαβαν αγωγή με DAA's αλλά δεν πέτυχαν SVR και αυτούς που λόγω υψηλού κόστους δεν έχουν πρόσβαση στη θεραπεία.

Στο γονότυπο 1 (G1) η κλασική αγωγή με PegIFN και ριμπαβρίνη (RBV) πετυχαίνει SVR στο 45%. Η προσθήκη των αναστολέων πρωτεάσης 1^{ης} γενιάς (PI's-1st) οδήγησε σε SVR στο 75%. Η προσθήκη νεώτερων DAA's [νουκλεοτιδικοί αναστολείς NS5B πολυμεράσης (NU's): sofosbuvir / μη νουκλεοτιδικοί αναστολείς NS5B πολυμεράσης (n-NU's): dasabuvir / 2^{ης} γενιάς PI's (PI's-2nd): simeprevir, paritaprevir, asunaprevir, vaniprevir / αναστολείς NS5A: daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir] οδήγησαν σε ποικίλους συνδυασμούς με ή χωρίς PegIFN και πετυχαίνουν SVR >95% με διάρκεια αγωγής μόλις 12 ή 24 εβδομάδες.

Συνδυασμός sofosbuvir και ledipasvir οδηγεί σε SVR >95% των naïve μη κίρρωτικών με 12 εβδομάδες θεραπείας χωρίς RBV και το 95% των κίρρωτικών με προσθήκη RBV στις 24 εβδομάδες ακόμα και αν έχουν υποτροπιάσει/αποτύχει (RR/NR) σε προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα με Peg-IFN. Η μη αντιρροπούμενη κίρρωση προκαλεί μείωση του SVR τουλάχιστον κατά 10%. Ένας έτοιμος 3πλός συνδυασμός (3D) με PI (paritaprevir boosted with ritonavir), αναστολέα NS5A (ombitasvir) και ενός n-NU (dasabuvir) οδηγεί σε παρόμοια αποτελέσματα. Ο συνδυασμός 3D, παρά το γεγονός ότι έχει ένδειξη χορήγησης με RBV στους ασθενείς με 1b και κίρρωση, φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματικός και χωρίς RBV στις 12 εβδομάδες αγωγής. Αντίθετα οι ασθενείς με 1a ευνοούνται με την προσθήκη RBV, ενώ η κίρρωση μάλλον απαιτεί θεραπεία 24 εβδομάδων.

Στο γονότυπο 2 (G2) ο συνδυασμός sofosbuvir με RBV για 12 εβδομάδες οδηγεί σε υψηλά ποσοστά SVR. Οι κίρρωτικοί και ειδικά οι RR/NR χρειάζονται παράταση της αγωγής (16-24 εβδομάδες) ή προσθήκη αναστολέα NS5A.

Ο γονότυπος 3 (G3) –σε αντίθεση με τα σχήματα της PegIFN- αποτελεί θεραπευτική πρόκληση για τους DAA's. Ο συνδυασμός sofosbuvir και RBV για 24 εβδομάδες οδηγεί σε SVR στο 90%, αλλά μόνο στο 60% σε κίρρωτικούς RR/NR. Η προσθήκη ledipasvir για 12 εβδομάδες σε αυτούς τους ασθενείς βελτιώνει το SVR σε 73%. Ο συνδυασμός sofosbuvir/daclatasvir σε μη κίρρωτικούς πετυχαίνει 95% SVR σε 12 εβδομάδες (90% σε "real life" μελέτη), αλλά, με σημαντική πτώση παρουσία κίρρωσης. Στους G3 κίρρωτικούς ασθενείς η χορήγηση RBV έχει ευεργετική επίδραση στο SVR και η συγχορήγησή της προτείνεται στο συνδυασμό sofosbuvir/daclatasvir για 24 εβδομάδες.

Στο γονότυπο 4 (G4) ο έτοιμος συνδυασμός 2D ombitasvir με paritaprevir με RBV για 12 εβδομάδες οδηγεί 100% σε SVR (91% χωρίς RBV). Ο συνδυασμός του sofosbuvir με RBV για 24 εβδομάδες οδηγεί σε SVR το 90% των μη κίρρωτικών ασθενών (78% σε κίρρωτικούς). Ο έτοιμος συνδυασμός του sofosbuvir με ledipasvir για 12 εβδομάδες οδηγεί σε SVR το 95% των ασθενών (συμπεριλαμβανομένων και κίρρωτικών). Συνδυασμοί του sofosbuvir είτε με simeprevir είτε με ledipasvir οδηγεί σε υψηλά ποσοστά SVR σε σχήματα 12 ή 24 εβδομάδων με ή χωρίς RBV.

Δεδομένα από "real life" μελέτες (HCV-TARGET, Hepather cohort) κατέδειξαν κάποιες διαφορές σε σχέση με τις μελέτες έγκρισης. Έτσι, στον G1 ο συνδυασμός sofosbuvir με simeprevir πέτυχε 87% SVR χωρίς όφελος από την προσθήκη RBV. Επίσης, ο συνδυασμός sofosbuvir με daclatasvir σε κίρρωτικούς ασθενείς οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά SVR όταν χορηγείται για 24 εβδομάδες ή συγχορηγείται RBV στο σχήμα των 12 εβδομάδων. Σημαντικό εύρημα, επίσης, είναι η καταγραφή χαμηλότερου ποσοστού SVR κατά 15-20% σε ασθενείς G1, G2 (στο 1/3 ήταν RR/NR) που έλαβαν θεραπευτικά σχήματα βασισμένα στο sofosbuvir.

Τα ποσοστά SVR έχουν βελτιωθεί θεαματικά σε ασθενείς με συλλοίμωση HIV/HCV με τη χρήση των DAA's: 96-97% με συνδυασμούς sofosbuvir/ledipasvir (G1 και G4) και sofosbuvir/daclatasvir (G1, G2, G3, G4) για 12 εβδομάδες. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων- ιδιαίτερα με τους PI's- καθώς οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν και αντι-ρετροϊκή αγωγή.

Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και χρόνια ηπατίτιδα C είναι δύσκολη θεραπευτική ομάδα. Η τοξικότητα της RBV αυξάνει στη νεφρική ανεπάρκεια και το sofosbuvir αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR<30ml/min. Σε μικρή μελέτη μη κίρρωτικών ασθενών με GFR<30ml/min (46% αιμοκαθαιρόμενοι), ο έτοιμος συνδυασμός 3D από μόνος του στους G1b και σε συνδυασμό με RBV 200 mg στους G1a για 12 εβδομάδες πέτυχε SVR4 στο 100%. Ο αναμενόμενος αναστολέας NS5A elbasvir σε συνδυασμό με τον αναμενόμενο PI gazoprevir σε G1 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (77% αιμοκαθαιρόμενοι) πέτυχε SVR12 στο 90%.

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα των DAA's στις εξηπατικές εκδηλώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Σημαντικός αναμένεται να είναι ο ρόλος των DAA's στην ομάδα των χρηστών ενδοφλεβίων ουσιών που αποτελούν σημαντική δεξαμενή της νόσου. Η κλασική αγωγή με PegIFN είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν, ακόμη, δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των DAA's.

Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν μία ομάδα που ουσιαστικά αποκλειόταν στην κλασική αγωγή με PegIFN λόγω σημαντικών παρενεργειών. Το sofosbuvir αποτελεί τη βάση της θεραπείας σε συνδυασμό με ledipasvir ή daclatasvir με ή χωρίς RBV. Οι συνδυασμοί αυτοί πετυχαίνουν SVR στο 80-85% σε G1 ασθενείς με Child-Pugh score B ή C στις 12 εβδομάδες με ή χωρίς RBV. Η προσθήκη RBV ή η παράταση της θεραπείας σε 24 εβδομάδες φαίνεται να μην ενισχύει τα ποσοστά SVR. Η αγωγή με sofosbuvir/ledipasvir για 12 εβδομάδες φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στο MELD score και ίσως μειώσει τις ανάγκες μεταμόσχευσης ήπατος αυτών των ασθενών. Όφελος φαίνεται να υπάρχει και στους υποψήφιους για μεταμόσχευση ασθενείς με ΗΚΚ με αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A). Ο συνδυασμός sofosbuvir/RBV σε τέτοιους ασθενείς πέτυχε μη ανιχνεύσιμο HCV RNA πριν τη μεταμόσχευση και παρέμεινε μη ανιχνεύσιμο στο 70% μετά τη μεταμόσχευση και στο 96% εφόσον το προμεταμοσχευτικό μη ανιχνεύσιμο HCV RNA είχε επιτευχθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες προ της μεταμόσχευσης.

Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς αποτελούσαν μία ιδιαίτερα δύσκολη ομάδα ασθενών για θεραπεία με τα σχήματα της PegIFN. Πλέον με τα DAA's τα ποσοστά SVR είναι συγκρίσιμα με αυτά των μη μεταμοσχευμένων.

Ένα από τα πιο σημαντικά θέματα που έχουν προκύψει στην αποχή των DAA's είναι η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών που απέτυχαν σε σχήμα DAA. Πρέπει να αλλάξουμε κατηγορία DAA ή να χρησιμοποιήσουμε την ίδια απλά με καθυστέρηση στην επαναχορήγησή της (με την ελπίδα ότι τα ανθεκτικά στελέχη θα εξαφανιστούν τον 1^ο χρόνο όπως φάνηκε με τα χρήση των PI's-1st); Η εμπειρία με ασθενείς που απέτυχαν σε σχήματα με sofosbuvir κατέδειξε ότι τα ανθεκτικά στελέχη στο sofosbuvir είναι ασυνήθη και η επιλογή του *wild type* του ιού είναι γρήγορη αφήνοντας τη δυνατότητα για επαναχορήγηση σύντομα. Αυτό φάνηκε σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει sofosbuvir/RBV και επαναχορηγήθηκε sofosbuvir αυτή τη φορά με ledipasvir /RBV και πέτυχαν SVR σχεδόν στο 100%. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τους PI's. Ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενο σχήμα με PI και επαναθεραπεύτηκαν με sofosbuvir/simeprevir ±RBV πέτυχαν παρόμοια ποσοστά SVR4 σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει PI's (81% v 89%). Αντίθετα το πρόβλημα είναι τα ανθεκτικά στελέχη που σχετίζονται με τους αναστολείς NS5A (resistance-associated variants-RAV's) καθώς δεν εξαφανίζονται και παραμένουν. Σε ασθενείς που απέτυχαν στη θεραπεία με τον σταθερό συνδυασμό 3D ανιχνεύτηκαν RAV's στο ombitasvir στις 24 και 48 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (98% και 96% αντίστοιχα). Η κλινική σημασία των RAV's θα αξιολογηθεί καλύτερα στο μέλλον αλλά πρώιμη μελέτη κατέδειξε ότι ασθενείς που είχαν αποτύχει σε σχήματα με αναστολείς NS5A και είχαν baseline ανιχνεύσιμα RAV's είχαν υψηλό ποσοστό υποτροπής της λοίμωξης (31%). Το ίδιο αποτέλεσμα

κατέδειξε πρόσφατη μελέτη 24 εβδομάδων με sofosbuvir και ledipasvir G1 ασθενών. Η υποομάδα των ασθενών χωρίς παρουσία RAV's πέτυχε 100% SVR, ενώ η παρουσία των RAV's οδήγησε σε SVR 60%.

Γενικά, η κατεύθυνση είναι να θεραπεύουμε τους ασθενείς που έχουν αποτύχει με μία ομάδα DAA με μία άλλη. Αυτό ισχύει σχετικά εύκολα στους ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI's καθώς έχουμε πολλές θεραπευτικές επιλογές (NU, n-NU, αναστολείς NS5A). Το πρόβλημα κυρίως αφορά τον έτοιμο συνδυασμό 3D γιατί η αστοχία του αφορά όλες τις διαθέσιμες ομάδες DAA's. Επειδή περιλαμβάνει n-NU (dasabuvir) η χρησιμοποίηση ενός NU (sofosbuvir) αποτελεί τη βάση της θεραπείας διάσωσης μαζί με PegIFN.

Το 2016 αναμένεται νέος συνδυασμός sofosbuvir με αναστολέα NS5A (velpatasvir) και παρουσιάζει εξαιρετική αποτελεσματικότητα πανγονοτυπικά με 12 εβδομάδες αγωγής χωρίς RBV. Επίσης, αναμένεται ο 2πλός ή 3πλός συνδυασμός ενός PI (grazoprevir) με ένα νέο αναστολέα NS5A (elbasvir) και ενός αναστολέα NS5B πολυμεράσης. Πολλά υποσχόμενος είναι ο συνδυασμός sofosbuvir/ledipasvir με έναν n-NU NS5B αναστολέα στοχεύοντας στη βράχυνση του χρόνου θεραπείας στις 6 εβδομάδες. Γενικά ο στόχος θεραπείας των 6 ή 8 εβδομάδων φαίνεται να είναι ρεαλιστικός όπως φάνηκε και από αποτελέσματα συνδυασμού grazoprevir/elbsvir/sofosbuvir. Τέλος, φαίνεται ότι οι νέοι αναστολείς NS5A αποκτούν πανγονοτυπική δράση και αποτελεσματικότητα έναντι των RAV's.

Το κόστος των DAA's είναι μεγάλο ακόμα και για τις οικονομικά ισχυρές χώρες. Μελέτες cost-effectiveness κατέδειξαν ότι το κόστος της θεραπείας μειώνεται όσο η ίνωση του ήπατος επιδεινώνεται και αυξάνει όσο η μεγαλύτερη είναι η ηλικία του ασθενή. Τα κόστη για τις οικονομικά ασθενέστερες χώρες είναι δυσβάσταχτα. Στα επόμενα 15 έτη η χρήση γενοσήμων θα μειώσει δραματικά το κόστος της θεραπείας. Η προτεινόμενη κλασική αγωγή με σχήματα PegIFN δεν αποτελεί καλή επιλογή καθώς οι ασθενείς με μεγαλύτερη πιθανότητα SVR συνήθως μπορούν να περιμένουν για πιο αποτελεσματική θεραπεία.

<http://gut.bmj.com/content/64/11/1824.full>

Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος