

TELAPREVIR ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΘΕΝΤΕΣ ΣΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

JG McHutchison, MP Manns, AJ Muir, NA Terrault, IM Jacobson, NH Afdhal et al. For the PROVE3 Study Team

Telaprevir for the previously treated chronic HCV infection. NEJM 2010; 36: 1292-303

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 1 μετά από συνδυασμένη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α (Peg-IFNa) και ριμπαβιρίνη (RIB) παρουσιάζουν την μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε ποσοστά που κυμαίνονται από 40 έως 50%. Η αποτελεσματικότητα της επαναθεραπείας των μη ανταποκριθέντων ασθενών με τα ίδια φάρμακα δεν είναι ιδιαίτερα επιτυχής.

Το Telaprevir, αναστολέας της μη δομικής 3/4 (NS3/4A) HCV πρωτεάσης, αποδείχθηκε αποτελεσματικό σε συνδυασμό με Peg-IFNa και RIB στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς σε δύο πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες φάσης 2 (PROVE 1, PROVE 2, NEJM 2009;360:1839-50 και NEJM 2009;360:1827-38).

Στο περιοδικό The New England Journal of Medicine δημοσιεύεται μελέτη φάσης 2, στην οποία αξιολογούνται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Telaprevir σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C- γονοτύπου 1, οι οποίοι είχαν λάβει την κλασική θεραπεία συνδυασμού χωρίς ανταπόκριση.

Σχεδιασμός της μελέτης:

Η παρούσα εργασία αποτελεί πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, μερικώς ελεγχόμενη μελέτη

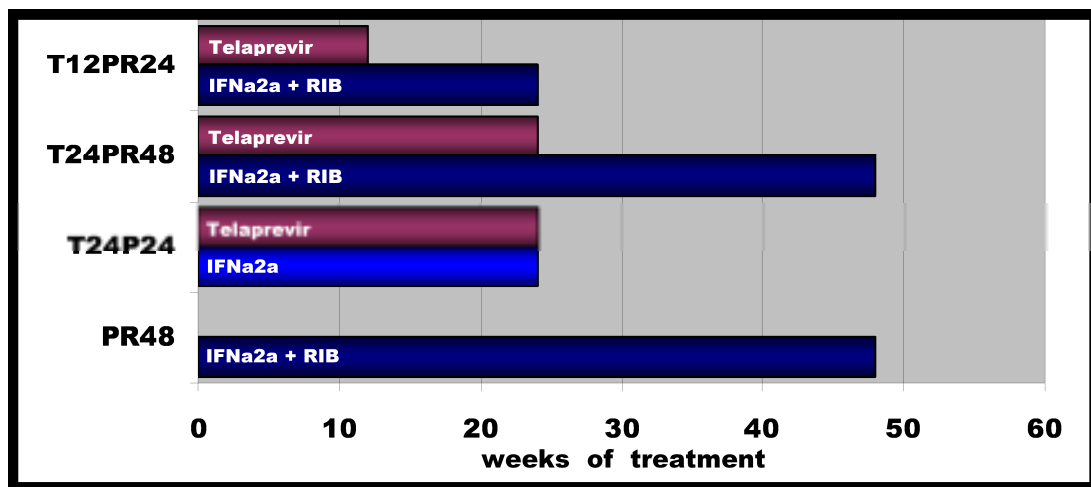
Περιελήφθηκαν συνολικά 453 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες με βάση το είδος και τη διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος:

- Ομάδα 1 (T12PR24), 115 ασθενείς:
Telaprevir για 12 εβδομάδες + Peg-IFNa και RIB για 24 εβδομάδες

- Ομάδα 2 (T24PR48), 113 ασθενείς:
Telaprevir για 24 εβδομάδες + Peg-IFNa και RIB για 48 εβδομάδες
- Ομάδα 3 (T24P24), 111 ασθενείς:
Telaprevir για 12 εβδομάδες + Peg-IFNa για 24 εβδομάδες
- Ομάδα 4 (PR48), ομάδα ελέγχου με 114 ασθενείς:
εικονικό φάρμακο, Peg-IFNa και RIB για 24 εβδομάδες και εν συνεχεία Peg-IFNa και RIB για άλλες 24 εβδομάδες

Δόσεις φαρμάκων: Telaprevir (σε δισκία) 1125 δόση εφόδου και ακολούθως 750 mg ανά 8 ώρες, Peg-IFNa 180 μg την εβδομάδα, RIB 1000 ή 1200 mg/24 h αναλόγως σωματικούς βάρους (< ή ≥ 75 kg).

Σχηματική απεικόνιση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου της μελέτης.



Χαρακτηριστικά ασθενών: μέση ηλικία 51 έτη, 68% άνδρες, 89% λευκής φυλής, 92% με HCV-RNA > 800.000 IU/ml, 58% με γονότυπο 1a, 16% κίρρωτικοί. Το 57% των ασθενών παρουσίασαν πρωτογενή μη ανταπόκριση στο προηγούμενο σχήμα θεραπείας, 36% αυτών είχαν υποτροπιάσει και 7% είχαν ιολογική διαφυγή.

Αποτελέσματα:

Τα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν Telaprevir – 51% στην ομάδα T12PR24, 53% στην ομάδα T24PR48 και 24% στην ομάδα T24P24, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (14%), $p < 0.001$, $p < 0.001$ και $p = 0.02$, αντίστοιχα.

Η ανταπόκριση στο τέλος αγωγής ήταν καλύτερη στις ομάδες που έλαβαν Telaprevir (76%, 67%, 54% και 30%, αντίστοιχα), όπως και η ανταπόκριση μετά από 4 και 12 εβδομάδες θεραπείας, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επισημαίνεται ότι όλοι οι ασθενείς υπό Telaprevir είχαν ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της 12-ης εβδομάδας αγωγής. Τα ποσοστά της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει μετά την ολοκλήρωση της προηγούμενης αγωγής, σε σχέση με ασθενείς με πρωτογενή μη ανταπόκριση στο πρώτο σχήμα. Θεραπεία με Telaprevir (T12PR24, T24PR48), επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HCV RNA κατά τη διάρκεια της προηγούμενης αγωγής καθώς και αρχικό ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml αποτελούσαν τους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης .

Στην παρούσα εργασία τα ποσοστά επίτευξης SVR μεταξύ των ασθενών με πρωτογενή μη ανταπόκριση στην προηγούμενη αγωγή ήταν χαμηλά (38% στην ομάδα T12PR24 και 39% στην ομάδα T24PR48), αλλά αρκετά ικανοποιητικά, σε σύγκριση με άλλες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν άλλα θεραπευτικά σχήματα και 4 φορές υψηλότερα από αυτά της ομάδας ελέγχου (9%).

Η ιολογική διαφυγή, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, παρουσιάστηκε στις πρώτες 12 εβδομάδες της αγωγής κύρια σε ασθενείς με γονότυπο 1a και με μη ανταπόκριση στο προηγούμενο σχήμα.

Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός, ότι τα υψηλότερα ποσοστά ιολογικής διαφυγής (32%) και υποτροπής (53%) καθώς και τα χαμηλότερα ποσοστά SVR (24%) παρατηρήθηκαν στην ομάδα, των ασθενών που δεν έλαβαν ριμπαβιρίνη

(T24P24), υπογραμμίζοντας την σημασία της παρουσίας της στο θεραπευτικό σχήμα.

Σε ό, τι αφορά την ασφάλεια των φαρμάκων, η κόπωση και η γριππώδης συνδρομή, αποτελούσαν τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των ασθενών, όμως, η παρουσία εξανθήματος και κνησμού ήταν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν Telaprevir (50% στην ομάδα T12PR24, 60% στην ομάδα T24PR48, 20% στην ομάδα PR48). Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετιζόνταν με το Telaprevir ήταν αναιμία και διαρροϊκό σύνδρομο. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής, ήταν σημαντικά υψηλότερο στις ομάδες που έλαβαν Telaprevir (15% έναντι 4% της ομάδας ελέγχου).

Τα ποσοστά SVR ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων T12PR24 και T24PR48, ενώ η συχνότητα διακοπής της θεραπείας ήταν μικρότερη στο σκέλος T12PR24 αναδεικνύοντας ότι το σχήμα T12PR24 προσφέρει μεγαλύτερο όφελος και καλύτερη ανοχή.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 1, που είχαν λάβει στο παρελθόν ανεπιτυχώς την κλασική αγωγή συνδυασμού, η προσθήκη Telaprevir αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης.

Έλενα Βεζαλή, Παθολόγος.

Center for Liver Disease, 1-st Division of Gastroenterology, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena University of Milan, Italy