ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Χ. Τριάντος
Γαστρεντερολόγος, Π.Π.Γ.Ν ΠΑΤΡΩΝ

Αντιική δραστηριότητα του narlaprevir σε συνδυασμό με ritonavir και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

de Bruijne J, Bergmann JF, Reesink HW, Weegink CJ, Molenkamp R, Schinkel J, Tong X, Li J, Treitel MA, Hughes EA, van Lier JJ, van Vliet AA, Janssen HL, de Knegt RJ.
Hepatology. 2010 Nov; 52(5):1590-9.

Μελετήθηκε η ασφάλεια, η ανεκτικότητα, η φαρμακοκινητική και η αντιική δράση του narlaprevir (με ή χωρίς ritonavir), είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2b (PEG-IFN-α-2b) σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και γονότυπο 1.

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη, τυφλή μελέτη σε 40 ασθενείς με HCV λοίμωξη (γονότυπος 1, πρωτοθεραπευόμενοι και μη). Στην πρώτη χρονική περίοδο, το narlaprevir χορηγήθηκε για 7 ημέρες σε δόση 800mg, τρεις φορές την ημέρα, χωρίς ritonavir ή 400mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με 200mg ritonavir δύο φορές την ημέρα. Στη δεύτερη χρονική περίοδο, μετά από διακοπή 4 εβδομάδων, χορηγήθηκε η ίδια δοσολογία του narlaprevir σε συνδυασμό με PEG-IFN-α-2b για 14 ημέρες. Με την ολοκλήρωση της δεύτερης περιόδου, όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με PEG-IFN-α-2b και ribavirin. Κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου, παρατηρήθηκε μια ταχεία μείωση του HCV RNA στο πλάσμα τόσο στους πρωτοθεραπευόμενους όσο και σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, με μέση μείωση του ιϊκού φορτίου τουλάχιστον 4 log σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες. Ένα υψηλό ποσοστό πρωτοθεραπευόμενων (≥60%) και μη ασθενών (50%) είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA (<25IU/mL) μετά τη δεύτερη περίοδο. Τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) ήταν 81% και 38%, αντίστοιχα σε πρωτοθεραπευόμενους και μη ασθενείς με τη χορήγηση PEG-IFN-α-2b και ribavirin. Το narlaprevir (με ή χωρίς ritonavir), μόνο του ή σε συνδυασμό με PEG-IFN-α-2b ήταν ασφαλές και καλώς ανεκτό.

Τριετής αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Tenofovir Disoproxil Fumarate στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B

Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F
Gastroenterology. 2010 Oct 16. [Epub ahead of print]

Το Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) έχει δείξει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το adefovir dipivoxil στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B για διάστημα 48 εβδομάδων. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της TDF μονοθεραπείας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B HBeAg(+) ή HBeAg(-).

Μετά από διάστημα 48 εβδομάδων διπλής-τυφλής μελέτης του TDF με το adefovir dipivoxil, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος ήταν υποψήφιοι να συνεχίσουν με TDF, για επτά επιπλέον έτη. Παρουσιάζονται τα δεδομένα σε διάστημα άνω των 3 ετών (εβδομάδα 144) στο 85% των ασθενών. Τα σημεία αποτελεσματικότητας που ελέχθησαν την εβδομάδα 144 περιλαμβάνουν τα επίπεδα HBV DNA και ALT, την ανάπτυξη μεταλλάξεων και την παρουσία HBeAg ή HBsAg.

Την εβδομάδα 144, 87% των HBeAg(-) και 72% των HBeAg(+) ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TDF είχαν επίπεδα HBV DNA <400copies/mL. Ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως adefovir dipivoxil και στη συνέχεια TDF, το 88% των HBeAg(-) και το 71% των HBeAg(+) ασθενών είχαν επίπεδα HBV DNA <400copies/mL. Συνολικά, 81% και 74%, αντίστοιχα, διατήρησαν φυσιολογικά επίπεδα ALT και 34% παρουσίασαν απώλεια του HBeAg. Αντικαταστάσεις αμινοξέων στο DNA της HBV πολυμεράσης, οι οποίες σχετίζονται με αντοχή στο tenofovir δεν παρατηρήθηκαν. Συνολικά, 8% HBeAg(+) ασθενών παρουσίασαν απώλεια του HBsAg. Το TDF διατήρησε ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας σε διάστημα άνω των 3 ετών. Συμπερασματικά το TDF ήταν ασφαλές και αποτελεσματικό στη μακροπρόθεσμη θεραπεία των HBeAg(+) και HBeAg(-) ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B, ενώ παρατηρήθηκε ένα αυξανόμενο ποσοστό ασθενών με απώλεια του HBsAg πάνω από 3 έτη, χωρίς ανάπτυξη μεταλλάξεων της HBV πολυμεράσης.

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF και entecavir σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B και μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P, Buti M, Prieto M, Berg T, Kitrinos K, Peschell K, Mondou E, Frederick D, Rousseau F, Schiff ER.
Hepatology. 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]

Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα όσον αφορά στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των αντιϊκών φαρμάκων (εκτός της λαμιβουδίνης και της αδεφοβίρης) στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B (ΧΗΒ) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Σε αυτή τη διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2, τυχαιοποιήθηκαν 112 ασθενείς με ΧΗΒ και μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια σε θεραπεία με tenofovir disoproxil fumarate (TDF, n=45), emtricitabine (FTC/TDF, n=45), ή entecavir (ETV, n=22).

Ο πρωταρχικός σκοπός ήταν η μελέτη της ασφάλειας, και πιο συγκεκριμένα, η αποτυχία ανοχής της θεραπείας (ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας) και η επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινίνης ≥0,5mg/dL από τη βασική τιμή ή τιμή φωσφόρου <2mg/dL. Οι ασθενείς με ανεπαρκή καταστολή του ιού (για παράδειγμα HBV DNA ≥400copies/mL στην 8η ή 24η εβδομάδα) μπορούσαν να αρχίσουν FTC/TDF, αλλά θεωρούνταν αποτυχίες στην ανάλυση για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 48.

Η αποτυχία ανοχής ήταν σπάνια: 6,7% TDF, 4,4% FTC/TDF, και 9,1% ETV (P=0,622). Έξι ασθενείς απεβίωσαν (κανένας θάνατος δε θεωρήθηκε σχετιζόμενος με το φάρμακο της μελέτης) και έξι υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος (κανένας δεν είχε υποτροπή της ΧΗΒ).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά δεδομένα ήταν σύμφωνα με την πρόοδο της ηπατοπάθειας και τις επιπλοκές της. Την εβδομάδα 48, το HBV DNA ήταν <400copies/mL (69IU/mL) σε 70,5% (TDF), 87,8% (FTC/TDF), και 72,7% (ETV) των ασθενών. Τα ποσοστά φυσιολογικής ALT ήταν: 57% (TDF), 76% (FTC/TDF), και 55% (ETV).

Απώλεια/ορομετατροπή του HbeAg παρατηρήθηκε σε 21%/21% (TDF), 27%/13% (FTC/TDF), και 0%/0% (ETV). Τα Child-Turcotte-Pugh και MELD scores βελτιώθηκαν σε όλες τις ομάδες. Συμπερασματικά, όλες οι θεραπείες ήταν καλά ανεκτές σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια λόγω ΧΗΒ, ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση των ιολογικών, βιοχημικών και κλινικών παραμέτρων. IG