Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της Χρόνιας Ηπατίτιδας C

ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ
Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Εισαγωγή: *Η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί σήμερα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας αφού υπολογίζεται ότι 170 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν χρονίως από τον ιό και κάθε χρόνο εμφανίζονται 3-4 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις[1]. Ο επιπολασμός της νόσου είναι ιδιαίτερα υψηλός στη Νότια Αμερική, στην Κεντρική Αφρική και στην Κεντρική Ασία. Ο έλεγχος (screening) της νόσου δεν είναι επαρκής και έτσι μεγάλος αριθμών ασθενών παραμένουν αδιάγνωστοι. Υπολογίζεται ότι στο Δυτικό κόσμο μόνο το 25% των πασχόντων έχουν διαγνωσθεί, ενώ σε άλλα μέρη του κόσμου το ποσοστό είναι ακόμα χαμηλότερο.*

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C γίνεται σήμερα με συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Με τη θεραπεία αυτή επιτυγχάνεται μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 40-50% των ασθενών με γονότυπο 1. Αυτό οδηγεί σε σταθερή αύξηση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, ενώ η νόσος εξελίσσεται και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ίνωση και κίρρωση του ήπατος[2]. Υπολογίζεται ότι τα επόμενα 20 χρόνια οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο λόγω ηπατίτιδας C θα αυξηθούν από 30.000-40.000 σε 120.000-130.000 στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό θα έχει ως συνέπεια τη μεγάλη επιβάρυνση των υπηρεσιών υγείας, ενώ θα αυξήσει σημαντικά τις ανάγκες σε μεταμόσχευση όπου ήδη παρατηρούνται ελλείψεις μοσχευμάτων[3].

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Οι πρόοδοι στην κατανόηση των μηχανισμών αναδιπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδας C ώθησε την έρευνα στην αναζήτηση νέων θεραπειών που θα στοχεύουν σε συγκεκριμένη φάση του κύκλου ζωής του ιού. Δημιουργήθηκαν έτσι αντιικοί παράγοντες που αποσκοπούν είτε στην αναστολή του πολλαπλασιασμού του ιού είτε στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης.

Αναστολείς της NS3/4 σερίνης-πρωτεάσης

Η περιοχή NS3-4A του ιικού γονιδιώματος είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει μια σερίνη-πρωτεάση στο N-τελικό άκρο και τον συμπαράγοντα NS4A ο οποίος διασπά την ιική πολυπρωτεΐνη σε λειτουργικές πρωτεΐνες απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του ιού, ενώ φαίνεται επίσης ότι μειώνει την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.

Telaprevir (VX-950)

Το Telaprevir είναι ένας αναστολέας της NS3 HCV πρωτεάσης, ο οποίος ανταγωνίζεται το φυσικό υπόστρωμα για τη μη αναστρέψιμη κατάληψη του καταλυτικού κέντρου της πρωτεάσης. Σε μια μελέτη φάσης II, διαπιστώθηκε ότι μετά από 14 μέρες χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με γονότυπο 1, παρατηρήθηκε μείωση του ιικού φορτίου μεγαλύτερη από 3 log10, και η μείωση αυτή ήταν πολύ μεγαλύτερη σε εκείνους που έλαβαν συνδυασμό telaprevir και πεγκυλιωμένης IFNα2a για 14 ημέρες (μέση μείωση 5.5 log10)[4]. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη και δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρά ταύτα, στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με telaprevir ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις που οδήγησαν σε ανάπτυξη αντίστασης του ιού έναντι του φαρμάκου[5].

Το Telaprevir δοκιμάσθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες φάσης II, χορηγούμενο σε συνδυασμό με PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 1. Η μελέτη PROVE 1[6] διενεργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και συμπεριέλαβε 250 ασθενείς, ενώ η μελέτη PROVE 2 διενεργήθηκε στην Ευρώπη και συμπεριέλαβε 323 ασθενείς. Αμφότερες οι μελέτες συμπεριέλαβαν ένα σκέλος όπου οι ασθενείς έλαβαν τον τριπλό συνδυασμό telaprevir – PEG-IFNa2a – ριμπαβιρίνης, χορηγούμενο για 12 εβδομάδες, και ένα δεύτερο σκέλος όπου οι 12 εβδομάδες τριπλής θεραπείας ακολουθήθηκαν από 12 επιπρόσθετες εβδομάδες θεραπείας με PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνη. Επίσης, υπήρχε ένα σκέλος όπου οι ασθενείς έλαβαν το κλασσικό διπλό σχήμα PEG-IFNa2a – ριμπαβιρίνης χορηγούμενο για 48 εβδομάδες. Η PROVE 1 μελέτη είχε ένα επιπλέον σκέλος, όπου οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό για 12 εβδομάδες ακολουθούμενο από 9 μήνες κλασσικής διπλής θεραπείας. Η μελέτη PROVE 2[7] είχε επίσης ένα σκέλος όπου η PEG-IFNa2a χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με telaprevir και χωρίς προσθήκη ριμπαβιρίνης. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών μελετών έδειξαν ότι ο τριπλός συνδυασμός επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης (RVR) που ακολουθούνται από υψηλά ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και μειωμένη πιθανότητα υποτροπής. Φάνηκε επίσης ότι πολλοί ασθενείς με το δύσκολο γονότυπο 1 μπορούν να επιτύχουν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση μετά από 12 μόνο εβδομάδες θεραπείας. Επίσης, κατέστη σαφές ότι η χορήγηση ριμπαβιρίνης είναι απαραίτητη, και ότι η μη χορήγησή της μειώνει σημαντικά την πιθανότητα ανταπόκρισης.

Ειδικότερα, μόνιμη ιολογική ανταπόκριση επετεύχθη με το κλασσικό σχήμα σε ποσοστά 41% και 46% αντίστοιχα στις μελέτες Prove 1 και 2. Η τριπλή θεραπεία για 12 εβδομάδες ακολουθούμενη από το κλασσικό σχήμα για 12 επιπλέον εβδομάδες πέτυχε ανταπόκριση 61% στην PROVE 1 και 69% στην PROVE 2 μελέτη. Στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν μόνο 12 εβδομάδες θεραπείας με τριπλό σχήμα, τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν 35% στην PROVE 1 και 60% στην PROVE 2. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι στην PROVE 1 συμπεριελήφθησαν μόνο 17 ασθενείς στο συγκεκριμένο σκέλος, έναντι 82 ασθενών στην PROVE 2. Φαίνεται επομένως ότι μόνο 3 μήνες θεραπείας με το τριπλό σχήμα μπορούν να επιτύχουν ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης αντίστοιχα με εκείνα των 48 εβδομάδων κλασσικού διπλού σχήματος. Το σκέλος των ασθενών της PROVE 2 που έλαβε διπλό σχήμα χωρίς ριμπαβιρίνη πέτυχε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό μόλις 36%, γεγονός που αποδεικνύει τη σημασία της ριμπαβιρίνης σε κάθε θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της χρόνιας HCV λοίμωξης.

Η προσθήκη των αντιικών φαρμάκων στη θεραπευτική φαρέτρα, σε συνδυασμό με την καθιερωμένη αγωγή συνδυασμού PEGIFN-ριμπαβιρίνης, αναμένεται να αυξήσει σημαντικά την ανταπόκριση παράλληλα με τη μείωση της διάρκειας θεραπείας, τόσο για τους πρωτοθεραπευόμενους όσο και για τους μη ανταποκρινόμενους σε προηγούμενα σχήματα.

Μια άλλη μελέτη, η PROVE 3[8], συμπεριέλαβε 453 «δύσκολους» ασθενείς με γονότυπο 1, που δεν είχαν ανταποκριθεί (relapsers, breakthrough, non-responders) σε προηγούμενη θεραπεία με το κλασσικό σχήμα PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνης. Στα δύο από τα τέσσερα σκέλη της μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό σχήμα με telaprevir για 12 ή 24 εβδομάδες, ακολουθούμενο από χορήγηση PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνης για 12 ή 24 εβδομάδες επιπλέον. Ένα τρίτο σκέλος ασθενών έλαβε αγωγή που δεν συμπεριελάμβανε ριμπαβιρίνη, ενώ ένα τέταρτο σκέλος έλαβε το κλασσικό σχήμα PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της επαναθεραπείας με το κλασσικό σχήμα ήταν φτωχά, με επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης στο 14% των ασθενών μόνο. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν telaprevir είχαν καλύτερα αποτελέσματα, αν και το σκέλος που δεν έλαβε ριμπαβιρίνη είχε χαμηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, γεγονός που αποδεικνύει τη σημασία της ριμπαβιρίνης και σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους ασθενείς που έλαβαν 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης 51% και 53% αντίστοιχα. Υπήρχαν επίσης διαφορές στην πιθανότητα ανταπόκρισης ανάλογα με τη συμπεριφορά των ασθενών αυτών στο πρώτο θεραπευτικό σχήμα. Οι non responders ανταποκρίθηκαν σε ποσοστά 38% και 39% έναντι 9% εκείνων που επαναθεραπεύτηκαν με το κλασσικό σχήμα. Αντιστοίχως, πολύ υψηλά ήταν τα ποσοστά ανταπόκρισης στους υποτροπιάσαντες ασθενείς (69% και 76% στα δύο σκέλη του telaprevir) έναντι 20% των ασθενών που επανέλαβαν το αρχικό σχήμα. Το τριπλό θεραπευτικό σχήμα συνοδεύτηκε από χαμηλά ποσοστά breakthrough που κυμαίνονταν από 1-7% στα διάφορα σκέλη της μελέτης.

Σε γενόμενη υπο-ανάλυση των μελετών PROVE 1 και 2, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος σε ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης, όπως οι άνδρες άνω των 50 χρόνων, οι έχοντες HCVRNA

>800.000 IU/ml και σοβαρές αλλοιώσεις στη βιοψία ήπατος[9]. Διαπιστώθηκε ότι το τριπλό σχήμα πλεονεκτούσε σημαντικά του κλασσικού σχήματος στην επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες (SVR: 59-69% έναντι 29-44%).

Boceprevir (SCH503034)

Το Boceprevir είναι επίσης ένας αναστολέας της NS3 πρωτεάσης. Σε μια ανοικτή μελέτη, ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή με PEGIFNα-2β έλαβαν διαδοχικά SCH503034, PEGIFNa2β και το συνδυασμό τους. Η συνδυασμένη αγωγή πέτυχε μεγαλύτερη μείωση του HCVRNA (μέση μείωση 2.45-2.88 log10) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (μέση μείωση 1.08-1.26 log10)[10]. Αρκετές μεταλλάξεις που οδηγούν σε ανάπτυξη αντίστασης επισημάνθηκαν in vitro αλλά μόνο μια από αυτές ανιχνεύθηκε σε ασθενή που έλαβε το φάρμακο.

Ακολούθησε μια μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη φάσης II, η SPRINT-1[11], στην οποία χρησιμοποιήθηκε το Boceprevir σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 και ο σχεδιασμός της ήταν λίγο διαφορετικός από τις μελέτες PROVE 1 και 2. Στο ένα σκέλος της μελέτης οι ασθενείς έλαβαν το κλασσικό σχήμα με PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες. Σε δύο σκέλη οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 28 εβδομάδες που συμπεριελάμβανε είτε τριπλό σχήμα με boceprevir, PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη είτε 4 εβδομάδες lead-in χορήγηση PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνης ακολουθούμενη από 24 εβδομάδες τριπλού σχήματος. Στα επόμενα δύο σκέλη η θεραπεία διήρκεσε 48 εβδομάδες με ή χωρίς lead-in θεραπεία 4 εβδομάδων με PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη. Τέλος, υπήρχαν δύο ακόμα σκέλη όπου η ριμπαβιρίνη χορηγήθηκε σε μικρή δόση ή δεν χορηγήθηκε καθόλου.

Τα αποτελέσματα της SPRINT-1 έδειξαν ότι η τριπλή θεραπεία με προσθήκη Boceprevir πλεονεκτεί του κλασσικού θεραπευτικού σχήματος (54-56% έναντι 38%). Επίσης, η μακρότερη διάρκεια θεραπείας επέτυχε υψηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν lead-in θεραπεία πέτυχαν υψηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (75%) έναντι εκείνων που έλαβαν 48 εβδομάδες τριπλής θεραπείας (67%). Στους ασθενείς που πήραν lead-in θεραπεία με PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη για 4 εβδομάδες παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά breakthrough (θετικοποίηση του HCVRNA μετά από αρχική αρνητικοποίησή του) ή υποτροπής (relapse) μετά το τέλος της θεραπείας. Επίσης, η SPRINT-1 επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της PROVE για το σημαντικό ρόλο της ριμπαβιρίνης στις ενδεδειγμένες δόσεις για την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που έλαβαν τριπλό σχήμα είχαν χαμηλή πιθανότητα breakthrough του ιού (2-6%).

Η χορήγηση των αναστολέων των πρωτεασών (telaprevir, boceprevir) στις προαναφερθείσες μελέτες συνοδεύτηκε από αυξημένη συχνότητα αναιμίας σε σχέση με την κλασσική θεραπεία. Άλλες παρενέργειες που παρουσιάσθηκαν με το τριπλό σχήμα ήταν καταβολή, ναυτία, γριππώδες σύνδρομο και κεφαλαλγία, αλλά η βαρύτητά τους δεν διέφερε ουσιαστικά από τα προκαλούμενα εκ του κλασσικού θεραπευτικού σχήματος. Το εξάνθημα αποτελεί παρενέργεια που εμφανίζεται αρκετά συχνά μετά από τη χορήγηση αναστολέων των πρωτεασών. Στη μελέτη PROVE 1, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω παρενεργειών (κυρίως εξάνθημα) ήταν μεγαλύτερο και στις 3 ομάδες που ελάμβαναν telaprevir (21% έναντι 11% στην ομάδα ελέγχου). Στη μελέτη PROVE 2, 12% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω δερματικού εξανθήματος. Τέλος, στη μελέτη SPRINT-1, διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε σε ποσοστό 10-26% έναντι 9% στην ομάδα ελέγχου.

Αναστολείς της ιικής NS5B RNA πολυμεράσης

Οι αναστολείς της NS5B RNA πολυμεράσης μειώνουν τα επίπεδα του HCVRNA, είτε χορηγούμενοι ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και/ή ριμπαβιρίνη. Οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της πολυμεράσης είναι εξίσου δραστικοί σε όλους τους γονότυπους, ενώ οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς δεν έχουν την ίδια ισχύ έναντι διαφορετικών γονοτύπων και η δράση τους ποικίλλει έναντι των διαφορετικών υποτύπων του γονότυπου 1. Μελέτες φάσης II έχουν δείξει ότι ασθενείς που επιτυγχάνουν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση καταφέρνουν σε πολύ υψηλό ποσοστό να εκριζώσουν τον ιό, επιτυγχάνοντας μόνιμη ιολογική ανταπόκριση[12]. Ο γενετικός φραγμός στην ανάπτυξη αντίστασης ποικίλει σημαντικά στους αναστολείς της πολυμεράσης. Γενικά, τα νουκλεοσιδικά ανάλογα έχουν υψηλότερο γενετικό φραγμό στην ανάπτυξη αντίστασης σε σχέση με τα μη νουκλεοσιδικά. Αντίστοιχα με τους αναστολείς της πρωτεάσης, ο συνδυασμός των αναστολέων της πολυμεράσης με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης.

Συνδυασμός αντιικών φαρμάκων

Πρόσφατα, οι ερευνητές προσπάθησαν να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χορήγησης αντιικών φαρμάκων χωρίς την προσθήκη ιντερφερόνης για την εκρίζωση του ιού της ηπατίτιδας C. Μια τέτοια μελέτη είναι η INFORM-1[13], όπου χορηγήθηκε συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης (RG7227/ITMN-191) και ενός νουκλεοσιδικού αναστολέα πολυμεράσης (RG7128). Μετά από θεραπεία δύο εβδομάδων παρατηρήθηκε αθροιστική αντιική δράση με μείωση των επιπέδων του HCVRNA και αρνητικοποίησή του σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες και κανείς δεν διέκοψε τη θεραπεία. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε ανάδυση ανθεκτικών στελεχών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ελπιδοφόρα και μένει να επιβεβαιωθούν σε περαιτέρω μελέτες.

Άλλα αντιικά φάρμακα

Πολλά καινούργια αντιικά φάρμακα έχουν κατασκευασθεί και βρίσκονται σε μελέτες φάσης I και II[14]. Τέτοια είναι οι αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης (MK-7009, Narlaprevir-SCH900518, BI201335, R7227 και TMC435), οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της NS5B πολυμεράσης (R7128 και IDX184), οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της NS5B πολυμεράσης (Filibuvir, ANA598, GS 9190, ABT-333) και οι NS5A αναστολείς (BMS-790052). Σε πολλές από αυτές τις μελέτες τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και αναμένεται να επιβεβαιωθούν σε περαιτέρω μελέτες.

Ο συνδυασμός αντιικών φαρμάκων με την κλασσική αγωγή PEG-IFN και ριμπαβιρίνη δοκιμάζεται τώρα σε μελέτες φάσης III. Η χρήση των αντιικών αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τα ποσοστά επίτευξης μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Η βράχυνση της διάρκειας θεραπείας θα μειώσει την πιθανότητα διακοπής λόγω παρενεργειών ενώ αναμένεται μείωση της πιθανότητας υποτροπής ή μη ανταπόκρισης. Αρκετά ζητήματα όμως χρήζουν περαιτέρω μελέτης και διευκρίνισης. Καταρχήν, οι μελέτες φάσης II ανέδειξαν τον κεφαλαιώδη ρόλο της ριμπαβιρίνης στην επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ταχεία ιολογική ανταπόκριση μπορούν ενδεχομένως να λάβουν θεραπεία για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ εκείνοι που δεν επιτυγχάνουν αυτό το στόχο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Νεότερα αντιικά με μακρότερο χρόνο ημιζωής θα μπορούν να χορηγούνται σε αραιότερα διαστήματα, ενώ και η χρήση του ritonavir μπορεί να συμβάλλει σ' αυτό το στόχο. Τέλος, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των παρενεργειών έχει εξίσου μεγάλη σημασία για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση και η μη διακοπή της θεραπείας.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί μείζον και σταδιακά διογκούμενο πρόβλημα υγείας για τις περισσότερες περιοχές του κόσμου. Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση των πασχόντων με επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης αποτελεί βασικό στόχο. Η προσθήκη των αντιικών φαρμάκων στη θεραπευτική φαρέτρα, σε συνδυασμό με την καθιερωμένη αγωγή συνδυασμού PEGIFN-ριμπαβιρίνης, αναμένεται να αυξήσει σημαντικά την ανταπόκριση παράλληλα με τη μείωση της διάρκειας θεραπείας, τόσο για τους πρωτοθεραπευόμενους όσο και για τους μη ανταποκρινόμενους σε προηγούμενα σχήματα. Η μείωση του χρόνου θεραπείας θα ενθαρρύνει περισσότερους ασθενείς να ξεκινήσουν θεραπευτική αγωγή, ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα αναμένεται να οδηγήσουν σταδιακά στη μείωση των πασχόντων από χρόνια ηπατίτιδα C.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130:231-264.
2. Darling JM, Fried MW. Optimizing treatment regimens in hepatitis C. Clin Liver Dis 2006; 10:835-850.
3. Davis GL, Albright JE, Cook SF, et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. Liver Transpl 2003; 9:331-338.
4. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C ptients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. Gastroenterology 2006; 131:997-1002.
5. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. Gastroenterology 2007; 132:1767-1777.
6. McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009; 360:1827-1838.
7. Hezode C, Forestier N, Dusheiko GM, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 360:1839-1850.
8. Manns M, Muir A, Adda N, et al. Telaprevir in hepatitis C genotype 1 infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results from the PROVE 3 study. 44th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 2009; Copenhagen, Denmark; Abstract 1044.
9. Everson GT, Dusheiko GM, Ferenci P, et al. Telaprevir, peginterferon a-2a and ribavirin improved rates of sustained virologic response (SVR) in "difficult-to-cure" patients with chronic hepatitis C: A pooled analysis from the Prove 1 and Prove 2 trials. 60th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2009; Boston, Massachusettes; Abstract 1565.
10. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegulated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. Gastroenterology 2007; 132:1270-1278.
11. Kwo P, Lawitz P, McCone P, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peintron (Peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. 44th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 2009; Copenhagen, Denmark; Abstract 4.
12. Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres E, et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 with PEG-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500mg BID for 28 days. 43th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 2008; Milan, Italy; Abstract 66.
13. Gane E, Roberts S, Stedman C, et al. Combination therapy with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor in HCV: safety, pharmacokinetics, and virologic results from INFORM-1. 60th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2009; Boston, Massachusettes; Abstract 193.
14. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010; 138:447-462.

IG