

Gastroenteroloogia

C-hepatiidi ravi uuenenud paradigma

C-hepatiidi viirus on üks peamisi kroonilise maksahaiguse – hepatiidi ja tsirroosi – põhjuseid Eestis. Üheaheelalise lineaarse RNA genoomiga C-viirust kirjeldati esimest korda 1989. aastal ning tema üheks iseloomulikuks jooneks on geneetiline heterogeensus. Viiruse genotüüpide määramisel on oluline kliiniline tähendus, sest näiteks Eestis sagedasima 1b genotüübi puhul on kroonilise viirushepatiidi progresseerumine maksatsirroosiks kiire, maksarakk-kasvaja teke tõenäoline ja viirusevastase raviga tervistuvad ainult ligikaudu pooled viirusevastast ravi saanud patsiendid. Standardraviks on olnud kuni viimase ajani immuunstimuleeriva toimega alfa-peginterferooni süstimine nahaalusi kord nädalas ja viirusevastaste ainete gruppi kuuluv ribaviirin, mida manustatakse suu kaudu iga päev. Viirusevastase ravi kestus sõltub viiruse genotüübist ja viirusevastusest ravi ajal. Näiteks võib esimese genotüübi puhul ravi kesta kuni 48 nädalat. Ravitulemust nimetatakse püsivaks ravivastuseks ehk püsivaks viirusvastuseks, mis lisaks viiruse kadumisele tähendab ka põletiku puudumist ja olemasoleva fibroosi vähenemist maksakoes.

C-hepatiidi viirusevastase ravi paradigma muutus 2011. aastal, kui avaldati olulised ja seniseid ravipõhimõtteid mõjutavad artiklid otsese viirusevastase toimega ravimite kliiniliste uuringute kohta viiruse esimese genotüübiga haigeil (1–4). Esimesed ravimid otsese viirusevastase toimega C-viiruse proteaasi inhibiitorite klassis on botsepreviir ja telapreviir. Nende toimemehhanismi mõistmiseks on oluline teada, et C-viiruse genoom sisaldab lisaks RNA-le struktuurvalke ja mittestruktuurvalke. Mittestruk-

tuurvalgud, näiteks NS3-proteas ja NS4A-proteas, osalevad viiruse replikatsioonil ning nende ülesandeks on viiruse genoomilt transleeritava polüproteiini mittestruktuurse osa lõikamine funktsioneerivateks valkudeks. Botsepreviiril ja telapreviiril on otsene viirusevastane toime: nad inhibeerivad NS3-proteas ja seega pärsvivad viiruse replikatsiooni hepatotsüütides. Nende ravimite tõhusus on uuringuis leidnud kinnitust.

Juhuslikustatud topeltpimendatud platseeborühmaga uurin-gutes SPRINT-2 ja ADVANCE kasutati kolmikravi, kus alfa-peginterferoonile ja ribaviriinile lisandus suu kaudu kas botsepreviir või telapreviir. Varem viirusevastast ravi mitte-saanud patsiendid said kolmikravi koosseisus uuringus SPRINT-2 (1) botsepreviiri ja uuringus ADVANCE (2) telapreviiri. Mõlemas uuringus suurendas proteaasi inhibiitori lisamine standardravile märkimisväärselt püsiva viirusvastuse saavutamist võrreldes standardravi võrdlusrühmaga.

Kuna varem standardravi saanut seas on palju neid viiruse esimese genotüübiga haigeid, kellel haigus-tekita-ja ravile ei allunud, siis on olulised juhuslikustatud paralleelrühmadega platseebogrupid topeltpimendatud uuringute tulemused ka neil haigeil. Kordusravi käigus said need patsiendid samuti kolmikravi koosseisus botsepreviiri RESPOND-2 uuringus (3) või telapreviiri REALIZE uuringus (4). Uuringute tulemusena selgus, et proteaasi inhibiitori lisamine standardravile suurendas märkimisväärselt püsiva viirusvastuse saavutamist ka varem ebaõnnestunud ravitulemusega patsientidel.

Otsese viirusevastase toimega ravimite kasutuselevõtt C-hepatiidi ravis on oluline patsiendile ja tema arstile, sest viirusest vabanemine

muutub seeläbi reaalseks enamikule esimese genotüübiga viirusevastast ravi mittesaanud patsientidest. Ka neile, kelle varasem viirusevastane ravi ei olnud tulemuslik, on äsja ilmunud uuringute tulemused kordusravi kohta paljulubavad. Otsese toimega C-viiruse replikatsiooni pärssivate proteaasi inhibiitorite kasutuselevõtt võimaldab edaspidi vähendada ühiskonna kulusid maksatsirroosi tüsistuste ja maksarakk-kasvaja ravimisel ning vältida ka maksasiirdamisi.

Hoolimata C-hepatiidi ravi paradigma muutumisest ja uute otsese viirusevastase toimega ravimite kasutuselevõttust jääb endiselt esmatähtsaks C-hepatiidi vältimise edendamine ning C-hepatiidi riskirühma kuulujate sihiteadlik uurimine ja kroonilise viirushepatiidi õigeaegne avastamine.

ALLIKAD

1. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–206.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–16.
3. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–17.
4. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–28.

Riina Salupere

TÜ sisekliinik, TÜ Kliinikumi sisekliinik
riina.salupere@kliinikum.ee