

Kroonilise C-hepatiidi ravi

Madli Pintson^{1,2}, Vadim Brjalin³

WHO 2014. aasta hinnangu kohaselt on C-hepatiidi viirusesse (HCV) üle maailma nakatunud enam kui 185 miljonit inimest, kellest igal aastal sureb umbes 350 000 ja 75–85%-l nakatanutest tekib krooniline infektsioon. Kolmandikul kroonilise HCV-infektsiooniga patsientidest areneb maksatsirroos või hepatotsellulaarne kartsinoom (1). Vaatamata haiguse suurele levimusele ei ole paljud patsiendid oma nakatumisest teadlikud. Nakatumine C-hepatiiti toimub peamiselt infitseerunud vere kaudu (kuni 95%). Ülejäänud 5% nakatumisviisidest hõlmab nakatumist teiste kehavedelike kaudu, vertikaalselt emalt lapsele või sugulisel teel.

C-hepatiidi viirus on RNA-viirus, mis kuulub flaviviiruste perekonda. Tal on 6 genotüüpi ja üle 67 alatüübi ning see esitab ravimitööstusele suure väljakutse töötada välja ravim, mis oleks efektiivne kõikide genotüüpide puhul.

C-hepatiidi viirusevastane ravi erineb teiste krooniliste viirusinfektsioonide ravist (nt HIV-infektsioon), kuna raviga võib saavutada täieliku tervenemise. Viirusevastase ravi eesmärk on HCV RNA kadumine verest ning kroonilisest C-hepatiidist tingitud tüsistuste ja suremuse vältimine. Püsiv viroloogiline ravivastus (*sustained viral response, SVR*) on ravi efektiivsuse kriteeriumiks ja SVR on saavutatud, kui HCV RNA

puudub patsientide veres 24 nädalat pärast ravi lõpetamist (1).

Viimase paari aasta jooksul on C-hepatiidi ravis toimunud suured muutused, kuna järjest enam üritatakse üle minna interferoonivabadale raviskeemidele. Kasutusele on jõudnud mitmeid uusi suukaudseid viirusevastaseid ravimeid (*direct-acting-antivirals, DAA*), millel on lühem ravikestus ning mis on ohutumad ja efektiivsemad kui interferooni sisaldavad raviskeemid (2).

Artikli eesmärk on anda ülevaade Eestis kasutatavatest C-hepatiidi ravivõimalustest ning tutvustada uusi ravimeid.

RAVI EESTIS

Eestis on C-hepatiidi viirusevastases ravis praegu kasutusel 5 ravimit: alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon, ribaviin, telapreviir ja botsepreviir (vt joonis 1). Enne ravi alustamist on vaja kindlaks teha, millise HCV genotüübiga on tegemist, kuna sellest sõltub ravitaktika. Kõige sagedasemad HCV genotüübid Eestis on 1a, 1b, 2 ja 3 (1).

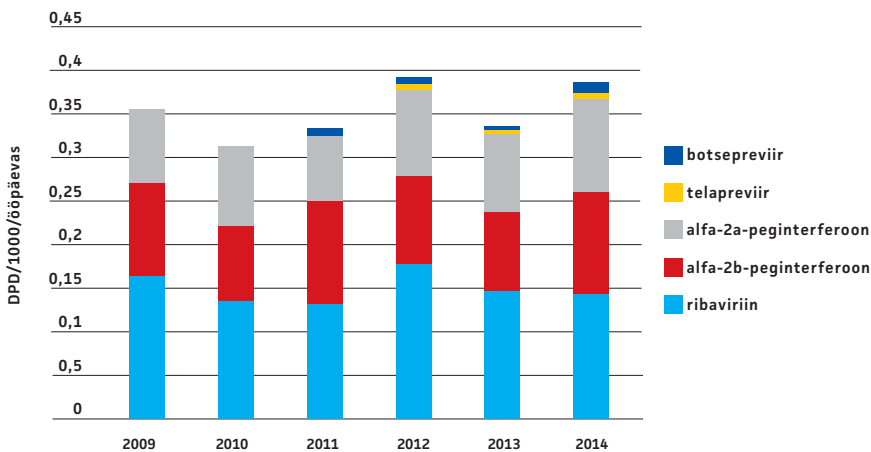
C-hepatiidi ravi on alati kombineeritud. 1. genotüübi korral kasutatakse kaksikravi peginterferooni ja ribaviriiniga. Kui esineb 3. või 4. staadiumi fibroos, kasutatakse 1. genotüübi korral kolmikravi: peginterferoonile ja ribaviriinile lisatakse proteaasi inhibiitoritest telapreviir või botsepreviir. 2. ja 3. genotüübi puhul kasutatakse ainult kaksikravi peginterferooni ja ribaviriiniga.

Viiruse genotüübist sõltub ka ravi kestus: 1. genotüübi puhul vältab ravi 24 kuni 72 nädalat, 2. ja 3. genotüübi puhul 16 kuni 24 nädalat.

Tabelis 1 on kokkuvõtlikult esitatud kõik Eestis ning Euroopas kasutusel olevad viirusevastased ravimid.

PEGÜLEERITUD INTERFEROONID

Alfa-2a-peginterferoon (alfa-2a PEG-IFN) ja alfa-2b-peginterferoon (alfa-2b PEG-IFN) on pegüleeritud interferoonid, mis on saadud polüetüleenglükooli lisamisega interferoonile (ehk pegüleerimisega). Interferoonid seonduvad raku pinnal



DDP – defineeritud päevadoos 1000 inimese kohta ööpäevas

Allikas: Ravimiamet

Joonis 1. Kroonilise C-hepatiidi ravimite kasutamine Eestis.

¹ TÜ Kliinikumi sisekliinik,
² Ravimiamet,
³ Lääne-Tallinna Keskhaigla

Kirjavahetajaautor:
Madli Pintson
madli.pintson@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
krooniline C-hepatiit, viirusevastane ravi, ravi tõhusus

olevate spetsiifiliste retseptoritega ning algatavad rakusiseses kaskaadi geeni transkriptsiooni aktiveerimiseks. Interferoonide stimuleeritud geenid inhibeerivad nakatunud rakkudes viiruse replikatsiooni ja rakkude proliferatsiooni. Interferoonide pegüleerimine parandab nende farmakokineetilisi (pikeneb poolväärtusaeg ja aeglustub renaalne kliirens) ning farmakodünaamilisi (paraneb 2', 5' OAS – oligoadenülaadi süntetaasi induktsioon) efekte, tänu sellele on neil suurem efektiivsus ja vähem kõrvaltoimeid kui tavalistel interferoonidel (3, 4).

Pegüleeritud interferoonid erinevad üksteisest suuruse ja pegüleerimise tüübi poolest, mistõttu nende farmakokineetilised parameetrid erinevad veidi. Alfa-2b PEG-IFN (31 kDa) imendub kiiremini ja eritub peamiselt neerude

kaudu. Neerupuudulikkuse korral on tema eritumine vähenenud. Alfa-2a PEG-IFN (60 kDa) jaotub suurel määral maksa ja veresoonkonda. Ta elimineeritakse organismist nii neerude kui ka maksa kaudu, mistõttu pole neerupuudulikkuse korral vaja annust kohandada (3). Ravieffektiivsus oli koos ribaviriiniga manustamisel 1.–3. genotüübi puhul Jaapani populatsioonis mõlemal ravimil sarnane: alfa-2b PEG-IFN SVR oli 62,0% ja alfa-2a PEG-IFN SVR 55,1% (4). Ameeriklastel on 1. genotüübiga patsientidel SVR alfa-2b PEG-IFN kasutamisel 39,8% ja alfa-2a PEG-IFN puhul 40,9% (5).

Kõrvaltoimed on mõlema preparaadi korral sarnased. Kõrvaltoimetest varem avalduvad grippilaadsed sümptomid (palavik, külmavärinad, müalgia, nõrkus ja artralgia), nahalööve ja luuüdi

supressioon (neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia). Hilisematest komplikatsioonidest on olulisemad neuropsühhiaatrilised, kardiovaskulaarsed ja autoimmuunsed kõrvaltoimed ning infektsioonide sagene mine (vt tabel 1) (3).

RIBAVIRIIN

Ribaviriin on suukaudne guanosüüni analoog, millel on mitmete RNA ja DNA viiruste vastane toime. Tema täpne toimemehhanism HCV vastu ei ole selge, kuid arvatakse, et tal on tagasihoidlik viiruse replikatsiooni pidurdav toime, ta mõjutab raku GTP (guanosüüni-5'-trifosfaat) taset, tal on immunomoduleeriv toime ja ta soodustab viiruse mutageneesi (6).

Ribaviriin eemaldatakse organismist neerude kaudu ning seetõttu tuleb neerupuudulikkuse korral

Tabel 1. Kroonilise C-hepatiidi ravis kasutatavad ravimid

	Toimemehhanism	Annustamine	Ravimite kombinatsioonid	Kõrvaltoimed
Eestis saadaolevad C-hepatiidi ravimid				
Alfa-2a-peginterferoon	Geeni transkriptsiooni aktiveerimisega inhibeerivad nakatunud rakkudes viiruse replikatsiooni ja rakkude proliferatsiooni	Sobib kõikide genotüüpide korral. PEG-IFN alfa-2a: tavaannus 180 µg kord nädalas s/c; PEG-IFN alfa-2b: tavaannus 1,5 µg/kg kord nädalas s/c. Ravikestus 16–72 nädalat	peginterferoon + ribaviriin; telapreviir + peginterferoon + ribaviriin; botsepreviir + peginterferoon + ribaviriin; daklatasviir + peginterferoon + ribaviriin; simepreviir + peginterferoon + ribaviriin; sofosbuviiir + peginterferoon + ribaviriin	Luuüdi supressioon, transaminaaside tõus, kilpnäärme talitlushäired (hüpo- või hüpertüreoidism), depressioon, suitsiidimõtted (katsed), kardiovaskulaarhaiguse süvenemine (hüpertensioon, arütmia, südamepuudulikkus, rindkerevalu, müokardiinfarkt), saagenud infektsioonid, ülitundlikkusreaktsioonid
Alfa-2b-peginterferoon				
Ribaviriin	Guanosüüni analoog, millel on mitmete RNA- ja DNA-viiruste vastane toime: viiruse replikatsiooni pidurdamine, mõjutab raku GTP taset, omab immunomoduleerivat toimet ja põhjustab viiruse mutageneesi	Sobib kõikide genotüüpide korral. 600–1400 mg päevas. Ravikestus 12–72 nädalat	Vt eelmised ja lisaks daklatasviir + sofosbuviiir + ribaviriin; simepreviir + sofosbuviiir (+ ribaviriin); sofosbuviiir + simepreviir (+ ribaviriin); ombitasviir-paritapreviir-ritonaviiir + ribaviriin; ombitasviir-paritapreviir-ritonaviiir + dasabuviiir + ribaviriin	Luuüdi supressioon, saagenud infektsioonid, kilpnäärme talitlushäired (hüpo- või hüpertüreoidism), depressioon, tahhükardia, düspnoe, kõha, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu
Telapreviir	NS3/4A proteaasi inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni	1. genotüüp. 1125 mg 2 korda päevas või 750 mg 3 korda päevas. Ravikestus koos telapreviiriga 12 nädalat, edasi kaksikravi kuni 48 nädalat	telapreviir + peginterferoon + ribaviriin	Aneemia, trombotsütopeenia, lümfopenia, lööve, kihelus, iiveldus ja kõhulahtisus, hüperbilirubineemia
Botsepreviir	NS3/4A proteaasi inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni	1. genotüüp. 800 mg 3 korda päevas. Ravikestus 24–48 nädalat	botsepreviir + peginterferoon + ribaviriin	Aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, väsimus, iiveldus, peavalu, düspeusia, struuma, hüpotüreoidism, unehäired, ärevus, depressioon, südamepekslemine

	Toimemehhanism	Annustamine	Ravimite kombinatsioonid	Kõrvaltoimed
Uued otsese toimega antiviraalsed ravimid (DAA)				
Sofosbuviir	NS5B polümeraasi inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni	Kasutatakse kõikide genotüüpide ravis. 400 mg 1 kord päevas. Ravikestus 12–24 nädalat	sofosbuviir + simepreviir (+ ribaviriin) (1. ja 4. genotüüp); sofosbuviir + ribaviriin (2.–4. genotüüp); sofosbuviir + ribaviriin + peginterferoon (3.–6. genotüüp); sofosbuviir + daklatasviir (1. ja 4. genotüüp)	Väsimus, peavalu, iiveldus, unetus, nasofarüngiit, aneemia, düspnoe, vere bilirubiinitaseme tõus
Simepreviir	NS3/4A proteaasi inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni	1. ja 4. genotüüp. 150 mg 1 kord päevas. Ravikestus 12–48 nädalat, 12 nädalat ainult kombinatsioonis sofosbuviiriga	simepreviir + peginterferoon + ribaviriin; simepreviir + sofosbuviir (+ ribaviriin)	Väsimus, griplaaadsed sümptomid, sügelus, peavalu, iiveldus, düspnoe, vere bilirubiinitaseme tõus, valgustundlikkusreaktsioon
Daklatasviir	NS5A inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni ja virioni moodustumist	1., 3. ja 4. genotüüp. 60 mg 1 kord päevas. Ravikestus 12–24 nädalat	daklatasviir + sofosbuviir (1. ja 4. genotüüp); daklatasviir + sofosbuviir + ribaviriin (3. genotüüp); daklatasviir + peginterferoon + ribaviriin (4. genotüüp)	Aneemia, peavalu, väsimus, iiveldus, depressioon, sügelus, artralgia
Sofosbuviir-ledipasviir	Ledipasviir: NS5A inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni ja HCV virionide moodustumist	1., 3. ja 4. (6) genotüüp. 1 tabletti 1 kord päevas (90 mg ledipasviiri ja 400 mg sofosbuviiri). Ravikestus 12–24 nädalat, 1. a genotüübi korral 8 nädalat kui HCV RNA < 6 mln	Ei vaja kombineerimist teiste ravimitega	Peavalu ja väsimus
Ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir	Ombitasviir (NS5A inhibiitor) ja paritapreviir (NS3/4A proteaasi inhibiitor) pärsivad viiruse replikatsiooni. Ritonaviir on CYP 450 3A4 inhibiitor ning suurendab paritapreviiri kontsentratsiooni veres	1. ja 4. genotüüp. 2 tabletti 1 kord päevas (25 mg ombitasviiri, 150 mg paritapreviiri ja 100 mg ritonaviiri). Ravikestus 12–24 nädalat	ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir + ribaviriin; ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir + dasabuviir (1. genotüüp); ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir + dasabuviir + ribaviriin (1. genotüüp)	Väsimus, iiveldus, hüperbilirubineemia, aneemia, unetus, sügelus
Dasabuviir	Mittenukleosiidne RNA polümeraasi inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni	1. genotüüp. 250 mg 2 korda päevas. Ravikestus 12–24 nädalat	ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir + dasabuviir; ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir + dasabuviir + ribaviriin	Väsimus, iiveldus, aneemia, unetus, sügelus

annuseid kohandada. Raviannus määratakse kehakaalu järgi.

Kõige sagedasem ribaviriini kõrvaltoime on aneemia. Kui hemoglobiini (Hgb) väärtus langeb alla 100 g/l, tuleb ribaviriini annust vähendada; kui Hgb langeb alla 85 g/l, tuleks ravi katkestada. Peginterferoonide ja ribaviriini koosmanustamine suurendab aneemia tekkeriski veelgi.

Kaksikravi tõhusus sõltub pemeorganismist (vanus, etniline kuuluvus, sugu, transaminaaside tase, maksafibroosi aste, kehamassiindeks, geenid IL28B ja IL10 jt), viirusest (genotüüp, viiruskoogus, HCV genoomi mutatsioonid) ja ravimitest. Kroonilise C-hepatiidi kaksikravi ebaefektiivsus (eriti

1. genotüübiga patsientidel) on tingitud HCV geenimutatsioonidest, mis põhjustavad ravimiresistentust.

ESIMISE PÕLVKONNA PROTEAASI INHIBIITORID TELAPREVIIR JA BOTSEPREVIIR

Telapreviir ja botsepreviir on NS3/4A seriini proteaasi inhibiitorid, mis pärsivad viiruse replikatsiooni ja on näidustatud vaid raviks 1. genotüübi korral. Nende tulek 2011. aastal parandas ravi efektiivsust ja lühendas selle kestust. Uuringute SPRINT-2 ja ADVANCE kohaselt saavutas varem ravimata („*treatment-naive*“) patsientidest SVRi 63–75% (7, 8).

Telapreviir imendub peensoolest ning 59–76% ravimist seondub plasma-valkudega. Ta metaboliseerub maksas hüdrolüüsi, oksüdatsiooni ja reduktsiooni teel ning eritatakse peamiselt väljaheitega. Ligikaudu 72% botsepreviirist seostub plasma-valkudega. Tema biosaadavus on koos toiduga manustades kuni 60% suurem. Botsepreviir metaboliseerub eelkõige aldoketoreduktaasi (AKR) toimel, kuid vähesemal määral ka CYP3A4/5 vahendusel.

Telapreviiri ja botsepreviiri on nende kasutamine koos ravimitega, mille kliirens sõltub olulisel määral CYP3A ensüümist, vastunäidustatud. Sellised ravimid on näiteks alfososiin,

amiodaroon, kinidiin, simvastatiin, atorvastatiin, midasolaam ja kvetiapiin.

Telapreviiri ja botsepreviiri edu tagasilöökideks on osutunud nende toksilisus, raviresistentsuse teke ja rohked koostoimed (7, 8). RESPOND-2 uuringu kohaselt on patsientidel, kellel kaksikravi PEG-IFN ja ribaviriiniga ebaõnnestus, ka kolmikravi efektiivsus botsepreviiriga tagasihoidlik: SVR jäi vahemikku 40–52% (9).

UUED OTSESE TOIMEGA VIIRUSEVASTASED RAVIMID

Rohkem kui 10 aastat tagasi (2001. a) alustati C-hepatiidi ravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga, millega saavutati SVR 55,1–62,0%. 2011. aastal tulid kasutusele esimesed proteaasi inhibiitorid (telapreviir ja botsepreviir), millega toimus läbimurre HCV 1. genotüübi ravimisel, ning saavutati SVR kuni 75%. Uute otsese toimega viirusevastaste ravimite (DAA) kasutuselevõtuga on ravieffektiivsus oluliselt paranenud ja nende puhul oodatakse SVRi üle 90%.

HCV mittestrukturaalsed proteiinid (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) moodustavad viiruse RNAGA kompleksi ja soodustavad viiruse replikatsiooni. DAAd ründavad HCV mittestrukturaalseid proteiine ja pärsivad sellega otseselt viiruse replikatsiooni (5). Viimase aasta jooksul on Euroopas lisandunud HCV-infektsiooni raviks 6 uut ravimit: sofosbuviir, simepreviir, daklatasviir, dasabuviir ning kombinatsioonpreparaadid ledipasviir-sofosbuviir ja ombitasviir-paritapreviir-ritonaviiir.

SOFOSBUVIIR

Sofosbuviir on NS5B polümeraasi inhibiitor, mis seostub ensüümi aktiivtsentriga, põhjustab enneaegset RNA ahela katkemist ja pärsib sellega viiruse replikatsiooni (6). Sofosbuviir on praegu ainuke C-hepatiidi ravim, mis on efektiivne kõikide genotüüpide korral. Tal on

vähe koostoimeid teiste ravimitega ja minimaalne toksilisus (10).

Sofosbuviiri biosaadavus on üle 80%. Koos toiduga manustamisel on imendumise kiirus vähenenud, kuid saavutatakse 1,8 korda suurem AUC (*area under the curve*, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala), samas maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) oluliselt ei suurene. Sofosbuviir metaboliseerub ulatuslikult maksas, kuid ta ei anna koostoimeid ei tsütokroom P450 süsteemiga ega teiste metaboliseerivate ensüümidega ning seetõttu on tal vähe koostoimeid teiste ravimitega. Ligikaudu 80% ravimist eritub uriiniga (10).

Sofosbuviiri ja ribaviriini kombinatsiooniga saavutatakse 2., 3. ja 4. genotüübi korral SVRi eesmärkväärtused vähemalt 90%-l patsientidest. Kasutades sofosbuviiri kombinatsiooni daklatasviiri, ledipasviiri või simepreviiriga, saavutatakse 1. genotüübi puhul SVRi eesmärkväärtused vähemalt 95%-l patsientidest (10, 11).

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks olid väsimus, peavalu, iiveldus ja unetus (vt tabel 1). Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiamet (FDA) on hoiatanud raskete kõrvaltoimete eest, kui sofosbuviiri või sofosbuviiri-ledipasviiri kombinatsioonravimit on kasutatud koos amiodarooniga. Nende ravimite kooskasutamisel võib tekkida sümptomaatiline ja eluohtlik bradükardia ning patsientidele võib olla tarvis paigaldada südamestimulaator. Seetõttu on vaja patsienti hoolikalt jälgida ning võimaluse korral amiodaroon- või sofosbuviirravi katkestada (12).

SIMEPREVIIR

Simepreviir on teise põlvkonna NS3/4A seriini proteaasi inhibiitor, mis lõhustab HCV polüproteiini. Sellega pärsitakse viiruse replikatsiooni. Võrreldes esimese põlvkonna NS3/4A proteaasi inhibiitoritega (telapreviir ja botsepreviir) on simepreviiri annustamine lihtsam, sel on vähem koostoimeid teiste

ravimitega ning see ei ole nii toksiline (6).

Simepreviiri kasutatakse ainult kombinatsioonravina koos peginterferooni ja ribaviriiniga või koos sofosbuviiriga raviks 1. ja 4. genotüübi korral (13, 14). Simepreviiri kasutuselevõtuga on lühenenud ravi kestus, paranenud ravi efektiivsus ning vähenenud kõrvaltoimete hulk. Simepreviiri keskmine absoluutne biosaadavus täiskõhu korral on 62%. Seda peab manustama koos toiduga, kuna biosaadavus suureneb 61–69% sõltuvalt toidu kalorsusest. Üle 99% ravimist on seotud plasmavalkudega. Simepreviir metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel ja eritub väljaheitega. Mõõdukad või tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad märkimisväärselt simepreviiri kontsentratsiooni plasmas ning CYP3A4 indutseerijad vähendavad tema efektiivsust.

Simepreviiri, peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga saavutatakse 12 nädala möödudes SVR 86% ja 24 nädala möödudes 91% (13). 3. faasi uuringutes on näidatud, et simepreviiri ja sofosbuviiri kombinatsioonraviga on 12 nädala möödudes SVR (SVR12) 81–98% (14).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on toodud tabelis 1.

DAKLATASVIIR

Daklatasviir on teise põlvkonna NS5A inhibiitor, mis pärsib viiruse replikatsiooni ja virioni moodustumist. Võimalikud ravikombinatsioonid daklatasviiriga on toodud tabelis 1 ning see on näidustatud raviks 1., 3. ja 4. genotüübi korral (15). HCV 1. genotüübi korral saavutati daklatasviiri ja sofosbuviiri kombinatsioonraviga SVR12 93–99%, 3. genotüübi puhul 89% (16). 4. genotüübi puhul saavutati 20 mg daklatasviiri, peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga SVR 66,7% ning 60 mg daklatasviiri sisaldava kolmikraviga 100% (15).

Daklatasviiri suukaudne biosaadavus on 67%, kuid suure rasvasisaldusega toiduga koos manustamisel

väheneb biosaadavus kuni 25%. Üle 99% ravimist on seotud plasma-alkudega. Daklatasviir metaboli-seerub maksas CYP3A4 ensüümi abil ja eritub eelkõige väljaheitega, vaid 6,6% eritub renaalse kliirensi teel. Samaaegne manustamine tugevate CYP3A4 indutseerijate ja P-glükoproteiini transportijaga (nt antikongulsandid, rifampitsiin, deksametasoon ja naistepuna) võib põhjustada daklatasviiri efektiivsuse vähenemist.

Daklatasviiril on vähe kõrvaltoimeid ja raskeid koostoimeid teiste ravimitega pole täheldatud (vt tabel 1) (6).

SOFOSBUVIIR-LEDIPASVIIR

Ledipasviir on NS5A inhibiitor, pärsib viiruse replikatsiooni ja HCV virionide moodustumist. Sofosbuviir-ledipasviir on esimene C-hepatiidi kombinatsioonravim, mida võib kasutada ilma peginterferooni ja ribaviriiniga. Ledipasviiri biosaadavus on üle 80%. Täheldatud on aeglast oksüdatiivset teadmata mehhanismi vahendusel toimuvat metabolismi. 86% ravimist eritub väljaheitega, milles muutumatu ledipasviir moodustas keskmiselt 70% manustatud annusest.

Sofosbuviiri-ledipasviiri SVR12 saavutati 96–100%, koos ribaviriiniga kasutamisel aga 94–99%. Sellest tulevalt on näha, et ribaviriini lisamine ei anna lisaefekti, vaid suurendab kõrvaltoimete tekke riski (17).

Ravi kestab üldjuhul 12–24 nädalat, kuid juhul, kui tegu on 1.a genotüübiga ja viiruse kogus on alla 6 miljoni IU/ml, võib ravi pikkust vähendada 8 nädalani (18).

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks on väsimus, peavalu, unetus ja iiveldus (vt tabel 1). Trombotsütopeenia ja hüpoalbumineemia suurendavad kõrvaltoimete (k.a infektsioonid ja maksahaiguse dekompensatsioon) ning surma riski (17). Koos amiodarooniga kasutamisel on täheldatud raske bradükardia teket (12).

OMBITASVIIR-PARITAPREVIIR-RITONAVIIR + DASABUVIIR

Ombitasviir (NS5A inhibiitor) ja paritapreviir (NS3/4A proteaasi inhibiitor) pärsivad viiruse replikatsiooni. Ritonaviir on CYP3A4 inhibiitor ning suurendab paritapreviiri kontsentratsiooni veres. Ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri peab manustama koos toiduga, kuna AUC suureneb vastavalt 82%, 211% ja 49%. Kõik kolm toimeainet on vähemalt 97% ulatuses seondunud plasmavalkudega. Ombitasviir metaboli-seeritakse amiidide hüdroolüüsiga, millele järgneb oksüdatsioon. Paritapreviir metaboli-seerub peamiselt CYP3A4, vähemal määral ka CYP3A5 vahendusel. Ritonaviir metaboli-seeritakse CYP3A ja CYP2D6 ensüümide abil. Ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir eritatakse enamjaolt väljaheitega (üle 86%).

Dasabuviir on mittenukleosiidne RNA polümeraasi inhibiitor, mis seondub ensüümiga väljaspool aktiivtsentrit, põhjustab selle konformatsiooni muutust, millega inhibeerib RNA polümeraasi aktiivsust ja pärsib viiruse replikatsiooni (5). Seda kasutatakse ainult koos ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiriga üksnes 1. genotüübi ravis. Dasabuviiri tuleb manustada koos toiduga, kuna AUC suureneb kuni 30%. Üle 99% ravimist on seotud plasmaproteiinidega. Dasabuviir metaboli-seerub CYP2C8 ja vähemal määral CYP3A vahendusel ning eritatakse väljaheitega.

PEARL-III ja PEARL-IV kliinilised uuringud näitasid, et ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri kasutamisel koos dasabuviiriga 1. genotüübi ravis saavutatakse SVR 97–99% (19). PEARL-I uuring näitas, et ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri kasutamisel 4. genotüübi ravis saavutati SVR12 90,9%. Kui lisada ravile veel ribaviriini, on SVR12 100% (20).

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks olid väsimus, peavalu ja iiveldus (vt tabel 1).

KOKKUVÕTE

Rohkem kui 10 aastat on kroonilise C-hepatiidi standardraviks olnud pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi, millega korral on SVR 55,1–62,0%. Selle kombinatsioonravi kasutamist piiravad kõrvaltoimete rohke esinemine (nt luuüdi supressioon, neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed), seejuures ebapiisav raviefektiivsus ning sage raviresistentsuse teke.

2011. aastal võeti kasutusele 1. põlvkonna NS3/4A proteaasi inhibiitorid telapreviir ja botsepreviir, mida kasutatakse kombinatsioonis peginterferooni ja ribaviriiniga raviks 1. genotüübi korral. Need on märgatavalt parandanud raviefektiivsust, saavutades SVRi 63–75%. Telapreviiri ja botsepreviiri kasutamise probleemiks on osutunud nende toksilisus, raviresistentsuse teke ja rohked koostoimed teiste ravimitega, kuna nad on tugevad CYP3A inhibiitorid.

Viimase paari aasta jooksul on C-hepatiidi ravis toimunud suured muutused, kuna järjest enam püütakse üle minna interferoonivabadele raviskeemidele. Kasutusele on jõudnud mitmeid uusi suukaudseid viirusevastaseid ravimeid (DAA), mille korral on ravi kestus lühem, nad on ohutumad ja efektiivsemad kui interferooni sisaldavad raviskeemid. DAAde kasutuselevõtuga on ravi efektiivsus oluliselt paranenud ja nende puhul on oodatav SVR üle 90%. Viimase aasta jooksul on Euroopas lisandunud HCV-infektsiooni ravivõimalustesse 6 uut ravimit: sofosbuviir, simepreviir, daklatasviir, dasabuviir ning kombinatsioonpreparaadid ledipasviir-sofosbuviir ja ombitasviir-paritapreviir-ritonaviir. Nende kasutusele võtmine on oluliselt muutnud ravisoovitusi.

SUMMARY

Chronic hepatitis C treatment

Madli Pintson^{1,2}, Vadim Brjalin³

Worldwide, approximately 185 million people are estimated to be infected with hepatitis C, of whom 350, 000 die each year. Around 75-85% of those infected with HCV become chronic carriers. The general aim of therapy is to achieve sustained viral response (SVR), defined as the absence of detectable virus, 24 weeks after the planned end of therapy.

Peginterferon alfa in combination with ribavirin has been the traditional well accepted standard of care for the treatment of chronic hepatitis C. This treatment regimen is administered for 16-72 weeks, inducing SVR rates of 55.1-62.0% in genotypes 1-3. Interferon-based therapies are associated with a plethora of potentially serious side effects that are important in limiting real life effectiveness. These include a risk of hepatic decompensation

and septicaemia in patients with advanced liver disease, as well as bone marrow suppression.

The first generation NS3/4A protease inhibitors boceprevir and telaprevir, used in combination with PEG-IFN and RBV, have significantly increased SVR rates (63-75%) in persons with genotype 1 HCV. Toxicity, high drug resistance and numerous drug-drug interactions have complicated their use.

Six new direct acting antivirals (DAAs) have reached the market during one year: sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, dasabuvir and combination drugs ledipasvir/sofosbuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. They have already changed recommendations for HCV treatment and the DAAs regimen offers several advantages: it specifically targets HCV viral replication and thus appears to be less dependent on host characteristics, and has very high SVR rates (>90%) accompanied by fewer side effects and lower pill burdens.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. World Health Organisation. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: WHO press; 2014.
2. Petta S, Craxi A. Current and future HCV therapy: do we still need other anti-HCV drugs? *Liver Int* 2015;35:4-10.
3. Noureddin M, Ghany MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:649-58.
4. Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Masaki N. Comparison of peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Drug Des Dev Ther* 2015;9:283-90.

5. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
6. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ* 2014;349:g3308.
7. Poordad F, McCone Jr J, Baconet BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
8. 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.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. HCV RES-POND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
10. Bourlière M, Oules V, Ansaldo C, Adhoute X, Castellani P. Sofosbuvir as backbone of interferon free treatments. *Dig Liver Dis* 2014;46:S212-20.
11. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
12. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir Harvoni or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>.
13. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-26.
14. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-65.
15. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Published online Gut* 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498.
16. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.
17. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98.
18. AASLD and IDSA guideline: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.HCVguidelines.org.
19. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-92.
20. Hezode C, Marcellin P, Pol S, et al. Results from the phase 2 PEARL-1 study: Interferon-free regimens of ABT-450/r + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. http://www.natap.org/2014/ACG/ACG_02.htm.

¹ Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,
³ West-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Corresponding author:
 Madli Pintson
madli.pintson@ravimiamet.ee

Keywords:
 chronic hepatitis C, antiviral treatment, sustained viral response