

BEHANDELING VAN HEPATITIS C

De ontwikkeling van nieuwe antivirale moleculen voor de behandeling van chronische hepatitis C, waarmee recent veelbelovende resultaten gerapporteerd werden, lokt veel interesse uit. In dit artikel wordt kort ingegaan op de verschillende therapeutische opties bij de behandeling van hepatitis C. De werkzaamheid en veiligheid van deze nieuwe antivirale middelen zijn interessant maar hun kostprijs is zo hoog dat men zich kan afvragen wat in de praktijk hun plaats zou kunnen zijn. Het merendeel van deze geneesmiddelen is nog in de fase van ontwikkeling; in België zijn sofosbuvir (Sovaldi®) en simeprevir (Olysio®) ge-commercialiseerd maar nog niet terugbetaald door het RIZIV.

Het hepatitis C-virus (HCV) wordt vooral overgedragen via het bloed (bv. intraveneus druggebruik, antecedenten van transfusies vóór 1990) en in mindere mate via seksueel contact. Men onderscheidt 7 verschillende HCV-genotypes; genotype 1 is meest frequent in Europa en is meest onderzocht. In België schatten experts dat ongeveer 70.000 mensen – waarvan de helft het niet weet – besmet zijn met het HCV. De meeste HCV-infecties zijn asymptomatisch, ook in de acute fase. Op termijn evolueert de infectie echter in 80% van de gevallen naar chroniciteit (d.w.z. persistenten van serologische afwijkingen, met of zonder leveraantasting), met dikwijls optreden van fibreuze letsels, levercirrose en met risico van hepatocarcinoom (met eventuele nood voor levertransplantatie).

- De associatie van *interferon α -2a* of *interferon α -2b* (al of niet gepegyleerd) met *ribavirine* is sedert vele jaren de standaardbehandeling van chronische hepatitis C. Deze behandeling gaat gepaard met een eradicatiegraad van 45 tot 50%, en wordt slecht verdragen omwille van soms ernstige ongewenste effecten, en er zijn belangrijke contra-indicaties.
- *Boceprevir* en *telaprevir* waren de eerste middelen die rechtstreeks specifieke eiwitten van het HCV inhiberen; ze worden voorgesteld voor de behandeling van chronische hepatitis C door HCV van het genotype 1, in associatie met peginterferon en ribavirine [zie Folia december 2011 en juni 2012]. Toevoegen van deze geneesmiddelen aan de standaardbehandeling leidde in de studies tot het bekomen van een hogere eradicatiegraad (65 tot 75%), maar altijd ten koste van een hoog risico van ongewenste effecten en medicamenteuze interacties. Men dient ook rekening te houden met de hoge kostprijs van deze antivirale middelen.
- Meer recent werden een aantal nieuwere inhibitoren van HCV-eiwitten (o.a. *asunaprevir*, *dacatasvir*, *dasabuvir*, *ledipasvir*, *ombitasvir*, *simeprevir*, *sofosbuvir* ...) onderzocht in gerandomiseerde studies bij HCV-geïnfecteerde patiënten. Deze studies verschillen onderling qua gebruikte antivirale associaties (o.a. met of zonder interferon), behandelingsduur, de onderzochte genotypes (vooral genotype 1), de patiëntenpopulatie die werd geselecteerd (al of niet reeds behandeld, met of zonder cirrose). De resultaten tonen in het algemeen een zeer hoge eradicatiegraad (> 90%), en dit met een laag risico van ongewenste effecten (vooral moeheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van medicamenteuze interacties. De recent verschenen studies hebben echter een te korte follow-up om het risico

van recidief en de veiligheid op lange termijn te kunnen evalueren. Hun werkzaamheid, de korte behandelingsduur van 3 tot 6 maanden, het gebruiksgemak van toediening langs orale weg en het feit dat associëren van interferon met deze geneesmiddelen in bepaalde gevallen niet nodig is, zijn reële voordelen. Hun zeer hoge kostprijs (ongeveer 30.000 tot 50.000 euro per behandeling) blijft echter een belangrijke hinderpaal. Het merendeel van deze geneesmiddelen is nog in de fase van ontwikkeling. In België zijn sofosbuvir (Sovaldi®) en simeprevir (Olysio®) sinds kort gecommercialiseerd. Volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn deze geneesmiddelen "... geïndiceerd, in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassenen"; ze worden nog niet terugbetaald door het RIZIV (situatie op 01/09/14). Gezien de prevalentie van hepatitis C en de kostprijs van deze behandelingen zal het in eerste instantie nodig zijn om te bepalen welke patiënten prioritair zouden kunnen baat hebben van een dergelijke behandeling. Volgens de WGO zijn patiënten met gevorderde fibrose of met cirrose deze met het hoogste risico van fatale HCV-complicaties: sommige experts schatten dat het in België ongeveer 9.000 patiënten betreft.

Conclusie

Hoewel deze nieuwe antivirale middelen een grote stap vooruit zijn bij de aanpak van hepatitis C en in vele gevallen hoop op genezing ervan bieden, is hun zeer hoge kostprijs een probleem, en vraagt het bepalen van de categorieën van patiënten die prioritair zouden moeten behandeld worden, moeilijke beslissingen.

Voornaamste referenties

BMJ 2014;349:g3308

(doi:10.1136/bmj.g3308)

N Engl J Med. 2014; 370:1552-3

(doi:10.1056/NEJMe1401508)

N Engl J Med. 2014; 370:1869-71 (doi:10.1056/NEJMp1400160)

Recente informatie juli-augustus 2014

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Afatinib (Giotrif®▼)**; hoofdstuk 13.7.) is, zoals erlotinib en gefitinib, een proteïnekinase-inhibitor ter hoogte van de receptoren voor de epidermale groeifactor (EGFR), die voorgesteld wordt voor de behandeling van bepaalde gevallen van niet-kleincellig longcarcinoom. De voornaamste ongewenste effecten van afatinib zijn diarree, rash, paronychia, stomatitis, oogstoornissen, leverstoornissen, nierinsufficiëntie en interstitiële pneumonie.¹

¹ *Australian Prescriber* 2014;37:139-43