

Małgorzata Pawłowska

PRÓBY LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C Z ZASTOSOWANIEM INHIBITORA PROTEAZY HCV

ATTEMPTS TO TREAT CHRONIC HEPATITIS C WITH HCV PROTEASE INHIBITOR

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Standardem leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną. Poprawa skuteczności leczenia mierzona uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej jest możliwa po zastosowaniu nowych leków – specyficznych inhibitorów proteazy i polimerazy HCV. Inhibitory proteazy HCV wraz z terapią standardową pegylowanym interferonem i rybawiryną zwiększyły skuteczność leczenia do 70-80% u wcześniej nieleczonych oraz do 40-50% u poddanych reterapii. Problemem w stosowaniu leków działających bezpośrednio na wirusy jest lekooporność. Wydaje się, że w 2011r. inhibitory proteazy zostaną wprowadzone do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C co zwiększy jego skuteczność, a jednocześnie zapoczątkuje badania nad schematami leczenia pozabawionymi interferonem.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, nowe leki, inhibitory proteazy i polimerazy HCV

ABSTRACT

The standard of treatment of chronic hepatitis C is pegylated interferon and ribavirin. The improvement of sustained viral response rates is sufficient with new HCV specific inhibitors against the NS3/4A protease and the NS5B polymerase. First generation protease inhibitors will offer higher SVR for both naïve (70-80%) and treatment-experienced (40-50%) patients infected with HCV when added to standard pegylated interferon and ribavirin. Because of the high genetic heterogeneity of HCV and its rapid replication, monotherapy with directly acting antiviral agents poses a high risk for selection of resistance variants. Year 2011 should bring the approval of the first generation of protease inhibitors that will offer higher cure rates for genotype 1 HCV patients and open the door for eventual testing of interferon-free regimens.

Key words: hepatitis C, novel therapies, protease inhibitors, polymerase inhibitors

WSTĘP

Standardem leczenia przewlekłych zapaleń wątroby typu C jest obecnie terapia skojarzona interferonem pegylowanym i rybawiryną. Skuteczność tego leczenia u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV wynosi około 50% (1).

W badaniach klinicznych na różnym stopniu zaawansowania znajduje się około 100 nowych leków o działaniu p/HCV w różnych punktach uchwytu. Są wśród nich inhibitory glikozylacji, oligonukleotydy, siRNA, inhibitory cyklofilin oraz te najbardziej zaawansowane - inhibitory proteazy i polimerazy HCV. Te dwa ostatnie leki działają bezpośrednio na wirus HCV, a ich wprowadzenie do terapii skojarzonej przewlekłego zapalenia wątroby typu C przewiduje się w 2011 roku. Obiecujące perspektywy ich stosowania są przyczyną dylematów klinicystów, które dotyczą postępowania z pacjentem kwalifikowa-

nym do leczenia. Konieczne jest bowiem rozważenie prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej wskutek leczenia standardowego oraz ryzyka progresji choroby wątroby w oczekiwaniu na bardziej skuteczną terapię (2).

Wykazano, że leki działające bezpośrednio na wirusy dodane do terapii standardowej pegylowanym interferonem i rybawiryną skracają okres terapii i zwiększają skuteczność leczenia mierzoną uzyskaniem szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR - *rapid viral response*) oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR - *sustained viral response*). Według niektórych badaczy działanie tych leków jest niezależne od profilu genetycznego gospodarza, aczkolwiek pogląd ten jest dyskusyjny, na przykład w kontekście skuteczności leczenia w zależności od polimorfizmu genów IL-28 B (3). Stosowanie tych leków ogranicza lekooporność jak też działania niepożądane.

INHIBITORY PROTEAZY HCV A LEKOOPORNOŚĆ

Inhibitory proteazy HCV są pierwszymi lekami grupy DAAs (*directly acting antivirals* – działające bezpośrednio na wirusy), które utorowały drogę poglądom dotyczącym zjawiska oporności na leki p/HCV obok ich wysokiej skuteczności. Niektóre z nich pomimo wysokiej zdolności supresji wirerii HCV charakteryzuje niska bariera genetyczna lekooporności, która determinuje niższą skuteczność leczenia. Dowiedziono, że bariera genetyczna lekooporności różni się w zależności od genotypów i podtypów HCV (4).

Mutacje warunkujące lekooporność na telaprewir zdefiniowano w czterech miejscach genomu HCV: T54A, V36M, R155K i A156S. W badaniach eksperymentalnych telaprewir w monoterapii powodował szybką redukcję HCV RNA, natomiast u pacjentów z wykrywalną wirerią HCV mutanty R155k i A156 dominowały nad szczepem dzikim od ósmego dnia terapii. Należy dodać, że do wywołania lekooporności u zakażonych genotypem 1a HCV wystarczy zmiana jednego nukleotydu w genomie HCV, podczas gdy u zakażonych genotypem 1b HCV konieczne są zmiany dwóch nukleotydów. Wyjaśnia to wyższą skuteczność telaprewiru u zakażonych genotypem 1b HCV, jak też różną częstość przełomów (3). Interesujące, że dodanie do telaprewiru pegylowanego interferonu alfa-2a i rybawiryny hamowało przełomy i zapobiegało wystąpieniu lekooporności. W przeprowadzonych badaniach nie obserwowano przełomów po zastosowaniu terapii trójlekowej (PegIFN alfa-2a, rybawiryna, telaprewir) u pacjentów z nawrotem oraz niewielką częstością przełomów u częściowo odpowiadających na wcześniejszą terapię standardową.

BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM TELAPREWIRU

W badaniach fazy I z zastosowaniem monoterapii telaprewirem wyznaczono optymalną dawkę leku równą 750 mg 3 razy dziennie. U wszystkich poddanych monoterapii występowały mutanty lekooporności, których częstość obniżała się po dodaniu terapii standardowej (1). Telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną w leczeniu pzw C zastosowano w kilku badaniach klinicznych.

Badanie PROVE-1

Pierwszym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii telaprewirem w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną u wcześniej nieleczonych chorych na pzw C zaka-

żonych genotypem 1 HCV było badanie PROVE 1, które objęło 250 pacjentów amerykańskich (5). Badanych przydzielono losowo do czterech grup. Pacjenci w trzech grupach otrzymywali przez 12 tygodni telaprewir w dawce 3 x 750 mg 3 x dziennie wraz terapią standardową pegylowanym interferonem i rybawiryną. Chorzy z grupy I kończyli leczenie po 12 tygodniach, z grupy II kontynuowali terapię standardową do 24 tygodni, a z grupy III do 48 tygodni. Pacjenci z grupy IV otrzymywali terapię standardową pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną przez 48 tygodni. Najwyższą skuteczność leczenia mierzoną uzyskaniem SVR wraz z najniższą liczbą nawrotów obserwowano u pacjentów z grupy III – leczonych przez 12 tygodni telaprewirem, pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną, kontynuujących terapię standardową do 48 tygodni. Analiza bezpieczeństwa terapii wykazała wyższy odsetek poważnych działań niepożądanych u leczonych terapią trójlekową w porównaniu ze standardową (odpowiednio 18% vs 4%). Wśród działań niepożądanych tej terapii występowały zmiany skórne, niedokrwistość oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5).

Badanie PROVE-2

Badanie PROVE 2 przeprowadzono według podobnego protokołu, jak badanie PROVE-1. Przeprowadzono je wśród 334 pacjentów europejskich, wcześniej nieleczonych chorych na pzw C, zakażonych genotypem 1 HCV randomizowanych do 4 grup. Pacjenci z dwóch grup otrzymywali przez 12 tygodni telaprewir, pegylowany interferon alfa-2a i rybawirynę, przy czym pacjenci z grupy I kończyli leczenie po 12 tygodniach, a z grupy II kontynuowali terapię standardową do 24 tygodni. Pacjenci z grupy III otrzymywali przez 12 tygodni telaprewir i pegylowany interferon alfa-2a, natomiast pacjenci z grupy IV byli leczeni standardowo przez 48 tygodni. Najwyższą skuteczność leczenia obserwowano u chorych, którzy po 12-tygodniowym okresie terapii trójlekowej telaprewirem, interferonem pegylowanym alfa-2a i rybawiryną kontynuowali terapię standardową do 24 tygodni. Najniższe odsetki SVR oraz najwyższe odsetki nawrotów u pacjentów, którzy nie otrzymywali rybawiryny potwierdziły konieczność stosowania tego leku w terapii skojarzonej pzw C (6).

Analiza skumulowanych danych z badań PROVE 1 i PROVE 2 wykazała wyższą skuteczność terapii trójlekowej nad standardową (odpowiednio 65% vs 44%), a przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wskazała pacjentów, którzy uzyskali najwyższą trwałą odpowiedź wirusologiczną na leczenie trójlekowe. Byli to pacjenci powyżej 50-tego roku życia, z wysoką wirerią wyjściową (>800.000IU/mL), zakażeni genotypem 1 HCV, mężczyźni oraz chorzy z włóknieniem w obrazie histopatologicznym wątroby.

Badanie C208 i PROVE-3

W kolejnym badaniu oznaczonym symbolem C208 oceniano skuteczność terapii trójlekowej podczas leczenia prowadzonego zgodnie ze standardami skracania terapii w zależności od uzyskania RVR. Wykazano, że leczenie rutynowe może optymalizować terapię, gdyż najwyższą skuteczność terapii obserwowano u chorych leczonych przez 24 tygodnie, co było uwarunkowane uzyskaniem RVR. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic skuteczności terapii w zależności od schematu dawkowania telaprewiru przy identycznej dawce dobowej ani w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu pegylowanego interferonu (7).

Badanie PROVE 3 przeprowadzone u 453 chorych na pzw C, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowe wykazało, że terapia trójlekowa: telaprewir, pegylowany interferon alfa-2a i rybawiryna jest skuteczna w reterapii, szczególnie u pacjentów z nawrotem (8).

Znacznie mniej zaawansowane są badania nad inhibitorami polimerazy HCV (9). Nukleozydowy inhibitor polimerazy NS5B oznaczony symbolem R7128, zastosowany w dawce 500 mg lub 1500 mg dwa razy dziennie w połączeniu z pegylowanym interferonem alfa-2a i rybawiryną wywoływał RVR odpowiednio u 30% i 85% chorych na pzw C zakażonych genotypem 1 HCV, w porównaniu do 10% leczonych terapią standardową (10).

W I fazie badania INFORM-1 chorzy na pzw C otrzymywali przez 14 dni dwa leki działające bezpośrednio na wirusy (DAAs): inhibitor proteazy HCV oznaczony R7227 oraz wspomniany wyżej inhibitor polimerazy HCV R7128. Do badania zakwalifikowano 63 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV wcześniej nieleczonych, jak też poddanych reterapii. W zależności od przydziału do określonej kohorty otrzymywali oni różne dawki obu leków. Ta kombinacja dwóch leków przeciwvirusowych wywoływała znaczną redukcję HCV RNA, tak u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i u poddanych reterapii, była bezpieczna i dobrze tolerowana w schemacie dawkowania leków 2 razy dziennie. Podczas prowadzenia badania nie obserwowano przełomów, a HCV RNA po 2 tygodniach było niewykrywalne u 69% badanych (11). Niewątpliwie wyniki te stanowią przyczynek do dalszych badań, idących w kierunku terapii wielolekowej pzw C na wzór HAART, z pominięciem interferonu.

Reasumując, terapia DAAs skojarzona ze standardowym leczeniem pegylowanym interferonem i rybawiryną stanowi atrakcyjną propozycję terapii pzw C, która zwiększa skuteczność i umożliwia skrócenie okresu leczenia. Jej negatywną stroną jest niewątpliwie generowanie lekooporności oraz dodatkowe działania

niepożądane, co związane jest z koniecznością monitorowania wirusologicznego oraz wyższymi kosztami.

Czy zastosowanie przeciwvirusowych leków doustnych zastąpi obecny standard terapii w postaci pegylowanego interferonu i rybawiryny pokaże czas. Wyniki ostatnich obserwacji przemawiają za tym, że leki przeciwvirusowe dodane do terapii standardowej istotnie poprawiają jej skuteczność (12).

PIŚMIENNICTWO

1. Kronenberger B, Zeuzem S. Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 2009;8(2):103-112.
2. Rodriquez-Torres M. On the cup of change: New therapeutic modalities for HCV. *Annals of Hepatology* 2010;9(Suppl.1):S123-S131.
3. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C – a new era in therapy. *Aliment. Pharmacol Ther* 2010;32:14-28.
4. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to Direct Antiviral agents in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-462.
5. McHutchison J, Evenson GT, Gordon SC, i in. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838.
6. Hezode Ch, Forestier N, Dusheiko G, i in. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
7. Forns X, Marcellin P, Ferenci P, i in. On-treatment response-guided therapy with telaprevir Q8h or Q12h combined with reginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C (study C208). *J Hepatol* 2010; 52,56:S26.
8. McHutchinson JG, Manns M, Muir A, i in. PROVE3 final results and 1-year durability on SVR with telaprevir-based regimen in hepatitis genotype 1-infected patients with prior non response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy. *Hepatology* 2009,50(4)suppl,66: 334A-335A.
9. Mallet V, Vallet-Pichard A, Pol S. New trends in hepatitis C management. *Hepatology* 2010;39:446-451.
10. Rodriguez-Torres M, Lalezari J, Gane EJ, i in. Potent antiviral response to the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 for 28 days with Peg-IFN and ribavirin: subanalysis by race/ethnicity, weight and HCV genotype. *Hepatology* 2008;48,1899:1160A.
11. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, i in. Combination therapy with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor in HCV: safety, pharmacokinetics, and virologic results from inform-1. *Hepatology* 2009; 50(4)suppl, 193: 394A-395A.
12. Michaels AJ, Nelson DR. New therapies in the management of hepatitis C virus. *Current Option in Gastroenterology* 2010;26:196-201.

Otrzymano: 20.10.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 5.01.2011 r.

Adres do korespondencji

Dr hab.med. Małgorzata Pawłowska, prof. UMK
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
e-mail: kikchzak@cm.umk.pl