

Studijní materiál – speciál č. **116**

Leden 2011

(Tímto číslem začíná 44. ročník SM a doufám, že v něm po celý rok čtenáři najdou aspoň tolik zajímavého a užitečného, aby stálo za to SMS číst.)

**Vše nejlepší v Novém roce !**

**Nová možnost perorální terapie VH-C**

(Curing hepatitis C with pills : a step toward global kontrol)

Thomas David L.

The Lancet, Vol. 376, October 30, 2010, s. 1441-1442

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Jsme na začátku nové éry terapie virové hepatitidy typu C (VH-C). Během prvních dvaceti let po objevu viru HCV se k léčbě VH-C doporučoval jen ribavirin a preparáty interferonu alfa. Již téměř deset let uplynulo od poslední významnější inovace doporučeného postupu. Avšak za dobu posledních 20 let bylo k terapii infekce HIV schváleno 24 nových preparátů ze 6 různých skupin. Dlouhá doba čekání na nové možnosti terapie VH-C ale končí. V současnosti probíhají klinické studie s řadou zkušebních preparátů z nejméně pěti různých výchozích látek. Již publikované, nebo zjištěné údaje o preparátech, které budou v roce 2011 uvedeny do oběhu, naznačují, že terapie může být úspěšná až u 75% léčených a to dokonce i u nejhůře léčitelných infekcí genotypem 1 HCV. S ohledem na další preparáty, které budou v dohledné době k dispozici se zdá, že bude možné vyléčit téměř každého.

V Lancetu ze 30.října 2010 publikuje Edward Gane se spoluautory výsledky terapie HCV-infikovaných pacientů dvěma novými perorálními preparáty : **RG7128** a **danoprevirem**. Ty přímo inhibují HCV polymerázu, resp. HCV proteázu. Všichni pacienti byli nakaženi genotypem 1 HCV. Někteří ještě vůbec nebyli léčeni, u ostatních byla standardní terapie interferonem neúspěšná. Do některé ze sedmi skupin bylo zařazeno celkem 88 pacientů. Skupiny dostávaly po 13 dnů různé dávky preparátů nebo placebo, pak se přešlo na pegylovaný interferon a ribavirin. Nejvýznamnějším nálezem bylo zjištění, že u pacientů, kteří dostávali nevyšší dávky zkoumaných preparátů došlo po 14 dnech k průměrnému poklesu HCV RNA v plasmě o 5,1 log<sub>10</sub> IU/ml, zatím co počáteční virová nálož byla kolem 6,4 log<sub>10</sub> IU/ml. U několika osob nebylo už možné po třinácti dnech orálního příjmu tablet prokázat v plasmě přítomnost HCV RNA. Terapie byla dobře snášena a bylo jen málo přímých známek o selekci resistantních virů.

Protože dnešní studie zohledňují především požadavky na bezpečnost, mají jejich výsledky omezenou platnost. Cílem terapie VH-C je eradikace infekce. Toho je dosaženo po té, co HCV RNA není zjištělná v plasmě jak po skončení terapie, tak o šest měsíců později. To se považuje za trvalý virologický

výsledek, nebo za vyléčení. Protože pacienti ve studii Gane-ho a spol. po podávání testovaných preparátů ještě dostávali pegylovaný interferon alfa a ribavirin nelze definitivně vyhodnotit efekt podávání dvou nových inhibitorů HCV. Toto omezení může být závažné je-li třeba k eradikaci infekce, přes účinnou supresi viru HCV novými preparáty, navíc imunologického působení interferonu a ribavirinu. Podobně nelze zhodnotit jedno ze základních bezpečnostních hledisek – riziko pozdějšího vzniku resistance viru při terapii novými preparáty. Výsledky byly získány na klinickém pracovišti, kde pacienti užívali preparáty pod dohledem a kdy bylo sledování vzniku resistance jen okrajovou záležitostí. Jak tedy může tato malá studie nastartovat rychle se rozvíjející novou éru terapie VH-C ? Její výsledky jsou významným krokem k vývoji terapie infekce HCV s omezeným podáváním interferonu. Dosažení tohoto cíle může nepřímo určit celkový přínos nových preparátů.

Jednou z výhod omezené aplikace interferonu při terapii infekce HCV je překonání nevelké účinnosti a špatné snášenlivosti interferonu alfa. Ač téměř každý dostává při terapii této infekce injekce interferonu alfa, někteří pacienti je nesnáší. U jiných je infekce HCV resistantní na tento interferon. I mezi pečlivě vybranými pacienty, kteří byli sledováni ve 3. fázi studií před registrací, 10 % až 14 % z nich odmítlo pro nežádoucí vedlejší reakce aplikaci interferonu. U více než poloviny pacientů infikovaných HCV genotypu 1 současná standardní terapie interferonem alfa selhala. Pacienti nesnášející, nebo resistantní na terapii interferonem, budou mít ze změny podávání interferonu největší prospěch. Mnohem větší efekt z této změny však plyne z toho, že nejspíše povede k častějšímu vyhledávání infekce HCV a k dřívějšímu zahájení léčby.

Většina HCV-infikovaných osob nemá zdravotní potíže. Pouze malá část z asi 170 milionů infikovaných osob ví o své infekci. Ještě mnohem méně z nich se začalo léčit. V Evropě se roku 2006 léčilo asi 663 000 osob ze zhruba 4,5 milionu osob s chronickou VH-C. V žádném evropském státě nebylo léčeno více jak 16 % pacientů s chronickou VH-C. Bez širšího vyhledávání infikovaných osob a zahájení jejich léčby ani 100% účinná terapie nepostačí k vyléčení většiny infikovaných osob na světě. Avšak bude-li terapie s omezením aplikace interferonu bezpečnější, účinnější a snadněji realizovatelná, může vést k mnohem širšímu vyhledávání infikovaných osob a k jejich častějšímu souhlasu s účinnou terapií. Podobně došlo ve světě po zahájení vysoce účinné antiretrovirové terapie k častějšímu testování a léčení osob infikovaných HIV.

Jsme však na počátku nové éry terapie HCV infekcí. Je třeba říci, že jde o léčitelnou infekci, jejímž rezervoárem jsou pouze lidé. To znamená, že za předpokladu dlouhodobého masivního vyhledávání infikovaných osob a jejich účinné terapie může být infekce na většině míst eliminována. Je však dosud nejisté zda strategie vyhledávání a terapie infekcí HIV se uplatní také ve věznicích, ve střediscích pro osoby závislé na drogách a v dalších prostředích, kde se nachází hodně HIV infikovaných osob, které o své nákaze nevědí.

9 citací, kopie u překladatele

**Poznámka překladatele:**

Považuji za užitečné doplnit výše uvedený text aspoň o základní informace z publikované práce Gane-ho. Zde je Souhrn práce:

Současná standardní, na interferonu založená terapie chronické infekce virem hepatitidy C (HCV), není ani příliš účinná, ani dobře snášená. Zkoumali jsme u pacientů s chronickou infekcí HCV bezpečnost, snášenlivost a antivirový účinek perorálního podávání kombinace dvou experimentálních antivirových léčiv proti HCV: nukleosidu inhibitoru polymerázy RG7128 a NS3/4A inhibitoru proteázy-danopreviru.

Pacienti šesti pracovišť na Novém Zélandu a v Austrálii, kteří byli chronicky infikováni HCV genotypu 1, dostávali 13 dnů orálně kombinaci RG7128 (500 mg nebo 1000 mg dvakrát denně) s danoprevirem (100 mg nebo 200 mg každých 8 hodin, nebo 600 mg či 900 mg dvakrát denně); kontrolní skupina užívala placebo. Vybraní pacienti byli postupně přidělováni do jedné ze sedmi kohort s různým schématem terapie a byli náhodně zařazeni podle ústní dohody nebo odpovědi na webu buď do léčebné, nebo do kontrolní skupiny. Každému bylo počítačem přiděleno náhodné číslo, které utajovalo jeho terapeutickou skupinu a léčebný režim před výzkumníky, personálem pracoviště i pacientem samotným. Tyto informace však znal farmaceut připravující dávky preparátů, personál podílející se na vyšetřování farmakokinetiky preparátů, statistici připravující výsledky a klinický farmakolog, který hodnotil nálezy před rozhodnutím o velikosti dávky preparátů pro další skupinu pacientů. Zvyšování dávek bylo zahájeno u těch pacientů, kteří ještě nebyli léčeni pro infekci HCV. Pacienti, kteří byli již standardně léčeni, včetně těch, kteří na standardní terapii nereagovali, byli zařazeni do skupin s vyšší dávkou danopreviru. Hlavní zřetel byl kladen na změnu koncentrace HCV RNA u pacientů, kteří po 13 dnů užívali kombinaci preparátů. Sledován byl rozdíl mezi výchozí hladinou a její výší ve 14. dnu. Analyzovány byly výsledky dosažené u pacientů všech sledovaných skupin, kteří dokončili terapii.

Celkem 88 pacientů bylo náhodně zařazeno do skupin s různým režimem terapie ( n=74 do sedmi léčebných skupin; 73 dostalo nejméně jednu dávku zkoumaných preparátů), nebo do kontrolní skupiny s placebem (n=14, každý dostal nejméně jednu dávku). Průměrná změna koncentrace HCV RNA od hodnoty na počátku podávání preparátů do 14. dne se ve skupinách užívajících 13 dnů kombinaci preparátů pohybovala od -3,7 do -5,2 log<sub>10</sub> IU / mL. U pacientů dostávajících v pokuse nejvyšší kombinované dávky preparátů (1000 mg RG7128 a 900 mg danopreviru 2x denně) byla u dříve neléčených pacientů -5,1 log<sub>10</sub> IU/mL (rozpětí od -5,6 do -4,7) a u dříve na standardní terapii nereagujících pacientů činila (-5,2 až 4,5), kdežto v kontrolní skupině s placebem došlo ke zvýšení koncentrace HCV RNA o 0,1 log<sub>10</sub> IU/mL. Kombinace preparátů RG7128 s danoprevirem byla dobře snášená, neobjevily se

žádné větší či závažné nežádoucí reakce na ni, výrazně se nezhoršily laboratorní parametry a nedošlo k přerušení terapie z bezpečnostních důvodů.

Závěrem lze říci, že tato orálně podávaná kombinace nukleosidového analogu inhibitoru polymerázy a inhibitoru proteázy je slibnou metodou terapie chronické infekce HCV bez použití interferonu.

Citace:

Edward J Gane, Stuart K Roberts, Catherine A M Stedman, Peter W Angus, Brett Ritchie, Rob Elston, David Ipe, Peter N Morcos, Linda Baher, Isabel Najera, Tom Chu, Uri Lopatin, M Michelle Berrey, William Bradford, Mark Laughin, Nancy S Shulman, Patrick F Smith:

**Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial.**

Lancet 2010 ; 376 : 1467-75

ooOoo