

Nová antivirotika v léčbě hepatitidy C

Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních 3 letech mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádí přímo působící antivirové léky, které se podávají buď v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem, nebo v tzv. interferon-free režimech. V České republice jsou od roku 2012 schváleny boceprevir a telaprevir. Ve Spojených státech od konce roku 2013 také sobosbuvir a simeprevir.

Klíčová slova: hepatitida C, pegylovaný interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir.

New antiviral agents in the treatment of hepatitis C

Treatment of chronic hepatitis C is undergoing extraordinary changes in the past 3 years. Direct-Acting Antiviral Agents (DAAs) are gradually introducing into routine clinical practice either in combination with pegylated interferon and ribavirin, or in interferon-free regimens. Boceprevir and telaprevir have been approved in the Czech Republic since 2012. Sofosbuvir and simeprevir have been available in the United States since the end of 2013, as well.

Key words: hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir.

Prakt. lékař. 2014; 10(2): 50–51

Úvod

Virová hepatitida C je v posledních letech nejčastějším typem virových hepatitid hlášených v České republice (tabulka 1). Hlásí se jak akutní hepatitidy C, tak nově diagnostikované chronické hepatitidy C. Určitý nárůst případů nově rozpoznávaných hepatitid C v letech 2006 až 2008 jde spíše na vrub opožděného hlášení již delší dobu známých případů chronických hepatitid C než skutečnému nárůstu incidence infekce virem hepatitidy C v České republice v těchto letech. To se potvrdilo v následujících letech, kdy je již jasně patrný pokles počtu nově poznávaných infekcí virem hepatitidy C (HCV). Do konce listopadu 2013 bylo hlášeno 760 nově poznávaných hepatitid C, což je plně v souladu s léty předchozími. Naplňují se tím předpoklady i z jiných rozvinutých států Evropy a Severní Ameriky, že počet nových případů v těchto oblastech již kulminoval a nyní se budeme potýkat především s důsledky dlouhodobé infekce HCV – jaterní cirhózou a hepatocelulárním karcinomem (HCC), kterých bude v následujících desetiletích významně přibývat. S akutní hepatitidou C se setkáváme poměrně vzácně a na toto onemocnění musíme v současnosti myslet téměř výhradně u aktivních injekčních uživatelů drog (1).

Léčba hepatitidy C

Standardem léčby chronické hepatitidy C v České republice je u naivních (dosud neléčených) pacientů infikovaných genotypem 1 a u všech pacientů infikovaných genotypy non-1 **kombinace pegylovaného interferonu alfa (PEG-IFN) a ribavinu (RBV)**. Doporučená dávka PEG-IFN alfa-2a (PEGASYS®, Hoffmann-La Roche) je 180 µg jednou týdně podkožně, u PEG-IFN alfa-2b (PEGINTRON®, Merck Sharp & Dohme Ltd.)

Tabulka 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2003–2012 (dle Epidatu)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
VH A	114	70	322	132	128	1 648	1 104	862	264	284
VH B	370	392	361	307	307	306	247	244	192	154
VH C	846	868	844	1 022	980	974	836	709	812	794
VH E	21	36	37	35	43	65	99	72	163	258

Legenda: VH = virová hepatitida

je to 1,5 µg/kg tělesné hmotnosti jednou týdně podkožně. Ribavirin (REBETOL®, Merck Sharp & Dohme Ltd., COPEGUS®, Hoffmann-La Roche) je analogem guanozinu a zatím ne zcela jasným mechanismem zvyšuje efekt interferonu (IFN) alfa, konvenčního i pegylovaného. Nejčastěji se v literatuře hovoří o mutagenním účinku RBV, díky kterému se HCV stane citlivější na IFN alfa, nebo o imunomodulačním účinku. Denní dávka RBV je závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti pacienta a pohybuje se v rozmezí 800–1 400 mg denně, vždy rozdělené do dvou dávek ve dvanáctihodinových intervalech.

Kombinovanou léčbou PEG-IFN a RBV lze dosáhnout setrvalé virologické odpovědi (SVR), definované jako neprokazatelná nukleovová kyselina viru (HCV RNA) v séru za 24 týdnů po skončení léčby polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) v reálném čase, u 40–55 % nemocných infikovaných genotypem 1 viru (po 48 týdnech léčby) a 80–85 % pacientů nakažených genotypy 2 nebo 3 (po 24 týdnech léčby) (1).

V rámci klinických studií různých fází byla, je a v mnoha následujících letech bude prověřována účinnost a bezpečnost specificky cílené antivirové terapie hepatitidy C, pomocí léků označovaných jako DAA (Direct-Acting Antiviral

Agents), jak u pacientů dosud neléčených, tak u nemocných, u kterých předchází léčba PEG-IFN a RBV nevedla k trvalé eradikaci infekce HCV. V rámci této léčby se podávají blokátory virových enzymů HCV, a to NS3/4A proteázové inhibitory, inhibitory NS5B polymerázy (nukleosidové, nukleotidové a nenukleosidové) a NS5A inhibitory. Cyklofilinové inhibitory, které ovlivňují hostitelské faktory podílející se na protivirové obraně, představují další potencionální možnost léčby chronické infekce HCV (2).

Nejvíce klinických zkušeností je zatím s inhibitory NS3/4A serinové proteázy, telaprevirem a boceprevirem, které jsou od konce roku 2012 komerčně dostupné i v České republice, a to zatím jen pro léčbu pacientů infikovaných genotypem 1 HCV, kteří byli již v minulosti neúspěšně léčeni kombinací PEG-IFN a RBV. Proteázové inhibitory (PI) přerušují štěpení polyproteinu HCV a tím inhibují tvorbu proteinů potřebných pro replikaci HCV. Používají se zásadně v kombinaci s PEG-IFN a RBV, protože monoterapie PI vede velmi rychle ke vzniku rezistence. Tato trojkombinační léčba působí jednak přímo protivirově, jednak stimuluje hostitelskou imunitní reakci proti HCV.

Telaprevir (INCIVO®, Janssen-Cilag International N.V.) se podává perorálně v dáv-

ce 2 tablety (750 mg) 3x denně nebo 3 tablety (1 125 mg) 2 x denně a **boceprevir** (VICTRELIS®, MSD) rovněž perorálně 4 kapsle (800 mg) 3x denně, v obou případech s jídlem a zásadně vždy pouze v kombinaci s PEG-IFN a RBV. Trojkombinace s telaprevirem se podává po dobu 12 týdnů, a to hned od počátku antivirové léčby. Následuje potom dvojkombinační léčba PEG-IFN a RBV, jejíž délka závisí na charakteru odpovědi na předchozí antivirovou léčbu a rychlosti vymizení HCV RNA ze séra během trojkombinační léčby. Celková doba léčby je potom 24 nebo 48 týdnů. Trojkombinaci s boceprevirem předchází 12 týdnů dvojkombinační léčby PEG-IFN a RBV (lead-in fáze) a potom následuje 32 nebo 44 týdnů trojkombinace (opět v závislosti na charakteru odpovědi na předchozí léčbu a efektu trojkombinační léčby). V případě kratšího podávání bocepreviru léčba pokračuje 12 týdnů dvojkombinační léčby PEG-IFN a RBV. U všech pacientů s chronickou hepatitidou C je trojkombinační léčba (boceprevir nebo telaprevir + PEG-IFN + ribavirin) významně účinnější než opakování léčby kombinací PEG-IFN a ribavirin – u naivních pacientů zhruba dvakrát a u pacientů již v minulosti léčených dokonce třikrát. Trojkombinační léčba chronické infekce HCV je ale bohužel provázena i řadou nežádoucích účinků, které mohou ovlivňovat adherenci pacienta. Ve všech klinických studiích s boceprevirem i telaprevirem se častěji v trojkombinačních větvích než v kontrolní dvojkombinační větvi objevovala anémie. Dysgeusie (kovová či hořká pachuť v ústech) je častým nežádoucím účinkem při léčbě boceprevirem. Exantém a pruritus kůže jsou typickými nežádoucími účinky léčby telaprevirem, stejně jako anorektální syndrom, který bývá často popisován jako anální pruritus, anorektální dyskomfort či potíže s hemoroidy. Většinu nežádoucích účinků lze však terapeuticky ovlivnit, takže předčasné ukončení léčby nebylo u pacientů léčených trojkombinací významně častější než u pacientů léčených dvojkombinací PEG-IFN a RBV (3–7).

Koncem roku 2013 schválila americká FDA pro léčbu chronické hepatitidy C dva nové per-

orální léky – sofosbuvir a simeprevir. Tyto nové léky nejsou zatím schváleny v Evropské unii, tedy ani v České republice.

Sofosbuvir (SOVALDI®, Gilead Sciences) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který in vitro vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Podává se 1 tableta s obsahem 400 mg účinné látky jednou denně bez závislosti na jídle. Ve Spojených státech byla schválena trojkombinace sofosbuvir + PEG-IFN + RBV v délce 12 týdnů pro pacienty infikované genotypy 1 nebo 4. Pro nemocné infikované genotypem 2 je určena dvojkombinace sofosbuvir + RBV v délce 12 týdnů a při infekci genotypem 3 stejná dvojkombinace po dobu 24 týdnů. Uvedené režimy léčby jsou stejné pro pacienty naivní i v minulosti léčené, infikované pouze HCV nebo koinfikované HIV/HCV, i pacienty s hepatocelulárním karcinomem (HCC) čekající na transplantaci jater, u kterých je možné podávat sofosbuvir s RBV až po dobu 48 týdnů nebo do doby provedení transplantace jater. U pacientů infikovaných genotypem 1, které není možné léčit PEG-IFN, lze uvažovat o 24týdenní léčbě dvojkombinací sofosbuviru a RBV. Sofosbuvir je velmi dobře snášen, z nežádoucích účinků jsou nejčastější únava a bolest hlavy (8–10).

Simeprevir (OLYSIO®, Janssen Therapeutics) je NS3/4A proteázový inhibitor druhé generace. Podává se 1 kapsle se 150 mg účinné látky jednou denně s jídlem. Je určen pro trojkombinační léčbu nemocných infikovaných genotypem 1, a to včetně kompenzované jaterní cirhózy. Dosud neléčeným pacientům se podává 12 týdnů trojkombinace simeprevir + PEG-IFN + RBV a následně 12 týdnů dvojkombinace PEG-IFN + RBV. U pacientů již v minulosti léčených následuje po 12 týdnech trojkombinace 36 týdnů dvojkombinace PEG-IFN a RBV. Nežádoucí účinky jsou především vyrážka, fotosenzibilizace kůže, svědění a nauzea (11).

V dalších letech lze očekávat postupné uvádění na trh dalších léků účinných proti HCV, a to různých genotypů, které se budou podávat buď v kombinaci s PEG-IFN a RBV nebo půjde o kombinaci pouze orálně podávaných léků v tzv. IFN-free režimech. Hlavními limitacemi

v současnosti dostupné trojkombinační léčby jsou totiž významné nežádoucí účinky IFN alfa a omezená účinnost interferonové léčby u pacientů s pokročilou fibrózou a cirhózou (2).

Literatura

1. Urbánek P, Husa P, Galský J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Gastroent Hepatol* 2012; 66(3): 214–229.
2. Lange CM, Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 58(4): 583–592.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1195–1206.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1207–1217.
5. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, et al. for ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2405–2416.
6. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010; 52(S4): 401A–402A.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2417–2428.
8. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–1887.
9. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867–1877.
10. Sovaldi Prescribing Information. Dostupné na: <http://www.gilead.com>.
11. U.S. Food and Drug Administration. Olysio (simeprevir) for the treatment of chronic hepatitis C in combination antiviral treatment. Dostupné na: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm377234.htm>.

Článek přijat redakcí: 19. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2014

Komentář k článku najdete na str. 52

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 602 00 Brno

phusa@med.muni.cz



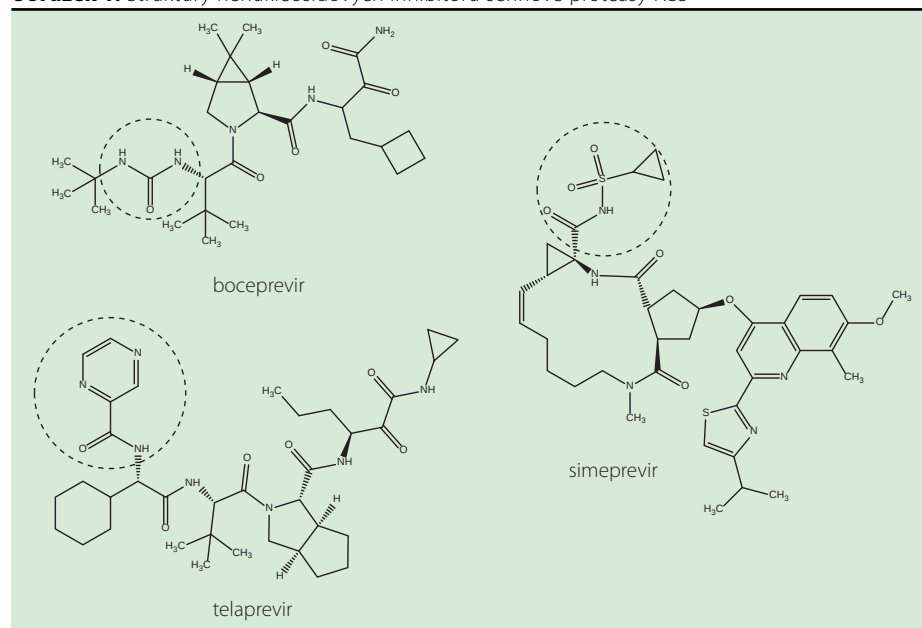
Komentář k článku Nová antivirotika v léčbě hepatitidy C

Martin Doležal

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Prakt. lékař. 2014; 10(2): 52

Obrázek 1. Struktury nenukleosidových inhibitorů serinové proteasy NS3

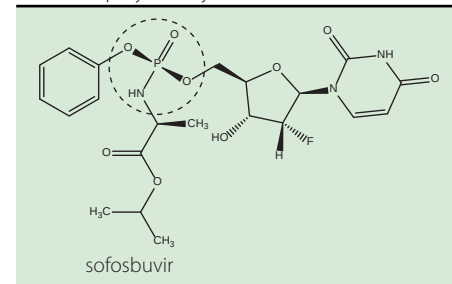


V posledním desetiletí byla vyvinuta a do praxe uvedena nová antivirotika určená pro léčbu hepatitidy C typu inhibitorů serinové proteasy. Ve své molekule obsahují elektrofilní fragment (nejčastěji α -ketoamid) vázající se na aktivní místo enzymu (serin 139) typu undekapeptidu až pentapeptidu. INN název této skupiny antivirotik obsahuje morfém „-previr“. Systematickými variacemi řetězce těchto peptidomimetik byl získán nejprve **boceprevir** (obrázek 1), derivát obsahující cyklobutylalaninový zbytek a močovinový fragment zodpovědný za vazbu na serin 139. Boceprevir byl původně vyvíjen firmou Schering-Plough (patent 2002),

registrován byl 2011. Ve stejnou dobu byla patentována i příprava **telapreviru** (Lilly), registrace opět 2011. Zajímavostí je, že v molekule telapreviru (obrázek 1) je zahrnut fragment pyrazinamidu, v novějších modifikacích se však tento motiv již neopakuje. Odlišnou strukturu má novější **simeprevir** (obrázek 1), chinolinový derivát obsahující čtrnáctičlenný makrocykl s připojenou cyklopropylsulfonfylkarboxamidovou skupinou. Dalšími vývojovými molekulami této podskupiny jsou **danoprevir** či **vaniprevir**.

Odlišný mechanismus účinku má nukleosidový pyrimidinový inhibitor **sofosbuvir** (inhibice RNA polymerasy). Jak je z názvu patrné,

Obrázek 2. Struktura nukleosidového inhibitoru RNA polymerasy



obsahuje v molekule amid fosforečné kyseliny (obrázek 2). Cukerná složka nukleosidu je pozměněná, obsahuje fluorovaný analog ribosy. Jedná se o proléčivo, které se buněčnými enzymy biotransformuje na fluorovaný nukleotid, nejprve na monofosfát, a poté na aktivní trifosfát.

Literatura

1. The Merck Index, 15th Edition, 2013 by Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, ISBN 0-978-1-84973-670-1, NJ, USA.
2. Njoroge FG, Chen KX, Shih NY, Piwinski JJ Challenges in Modern Drug Discovery: A Case Study of Boceprevir, an HCV Protease Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. Acc Chem Res 2008; 41: 50–59.

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze
Heyrovského 1 203, Hradec Králové 500 05
dolezalm@faf.cuni.cz