

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Doustne bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Oral directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis type C

STRESZCZENIE

W ostatnich dwóch latach obserwuje się przełom w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Stało się to za sprawą rejestracji kilku bardzo silnych, bezpośrednio działających doustnych inhibitorów replikacji HCV. Obecnie skuteczność leczenia anty-HCV zbliża się do 100%, a możliwe kojarzenie nowych cząstek w koktajle lekowe o różnych punktach uchwytu prawie całkowicie wy-

parło leczenie z wykorzystaniem interferonu. Należy liczyć się w najbliższej przyszłości z rejestracją nowych cząstek, w tym cząstek o odmiennym mechanizmie działania.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 4, 117–123

Słowa kluczowe: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, doustnie bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, eradykacja, trwała odpowiedź na leczenie

ABSTRACT

The last two years saw a breakthrough in the treatment of chronic hepatitis type C. It was possible due to approval and registration of very potent, directly acting oral antivirals against HCV replication, characterized by efficacy approaching nearly 100%. All-oral combination

of new drugs has almost completely replaced interferon treatment. Development and approval of new particles is foreseen in the nearest future.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 4, 117–123

Key words: chronic C hepatitis, oral directly acting antivirals, eradication, sustained viral response

WSTĘP

Przewlekłe zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, który dotyczy około 170 mln mieszkańców naszego globu — od takiego stwierdzenia zaczynała się większość artykułów poświęconych problematyce epidemiologii, kliniki i terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C (pzw C). Rok 2014 przyniósł nadzieję, że w realnej perspektywie kilku dekad ta niekorzystna cyfra, powszechnie

cytowana jako wskaźnik rozpowszechnienia choroby, ulegnie radykalnemu zmniejszeniu. Mówi się nawet o możliwości eradykacji zakażenia w populacji. Podstawą tego optymizmu stał się dostęp do bardzo skutecznych cząstek hamujących replikację HCV, powszechnie określanych jako bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (DAAs, *directly acting antivirals*).

Do 2011 roku leczenie zakażenia HCV było oparte wyłącznie na lekach w pośredni sposób wpływających na replikację HCV (za pośrednictwem układu immunologicznego),

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Marta Wawrzynowicz-Syczewska
Klinika Chorób Zakaźnych,
Hepatologii i Transplantacji
Wątroby PUM
ul. Arkońska 4, 71–455 Szczecin
tel.: 91 813 94 51,
faks: 91 813 94 56
e-mail: martaws@wp.pl

czyli na interferonie, który w pierwszym okresie stosowano w monoterapii, potem w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Skuteczność leczenia wzrosła od kilku procent do około 50% przy stosowaniu interferonu w formie pegylowanej (PEGIFN) wraz z RBV przez 48 tygodni. Skuteczność PEGIFN/RBV była zróżnicowana w zależności od długości terapii, genotypu HCV, przynależności rasowej chorego, zaawansowania choroby i wielu innych czynników. W kwalifikacji do leczenia należało uwzględnić stosunkowo liczne przeciwwskazania, a sama terapia była obciążona wielorakimi, często bardzo poważnymi, powikłaniami. Najgorsze, oscylujące wokół 40%, wyniki osiągnęto w grupie chorych zakażonych genotypem 1 HCV. Wśród zakażonych genotypami 2 i 3 eradycja HCV, definiowana jako nieobecność HCV RNA we krwi po 12 tygodniach (Sustained Viral Response, SVR12) lub 24 tygodniach (SVR24) od zakończenia leczenia, była możliwa nawet u 70–80% leczonych. W zakażeniu genotypem 4 HCV osiągnęto wyniki pośrednie. Wziąwszy jednak pod uwagę, że w polskiej populacji zdecydowanie dominuje zakażenie genotypem 1, pewien odsetek stanowią zakażenia genotypem 3 HCV, genotyp 4 należy do rzadkości, a genotyp 2 nie występuje praktycznie wcale, realną szansę na wyleczenie miała mniej niż połowa leczonych.

Pierwszą jaskółką przełomu była rejestracja dla genotypu 1 HCV telaprewiru i boceprewiru, inhibitorów proteazy HCV pierwszej generacji, które były tak zwaną pierwszą falą DAAs wśród leków anty-HCV. Punktem uchwytu obu leków jest proteaza serynowa NS3-4A. Zarówno boceprewir, jak i telaprewir muszą być stosowane jednocześnie z PEGIFN/RBV, ale po raz pierwszy w praktyce klinicznej leki o pośrednim wpływie na replikację HCV udało się połączyć z cząsteczką działającą bezpośrednio i znacząco poprawić SVR (do 65–75%) wśród pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Koszt osiągnięcia SVR z wykorzystaniem telaprewiru lub boceprewiru okazał się jednak bardzo wysoki, nie tylko w sensie dosłownym, ale również z powodu licznych objawów ubocznych, szczególnie w grupie chorych z zaawansowaną chorobą wątroby. Wraz z pojawieniem się nowych opcji terapeutycznych, telaprewir i boceprewir jako zbyt kosztowne i zbyt toksyczne straciły rekomendację do leczenia pzw C w większości krajów na świecie. Rok 2014 przyniósł rejestrację kolejnych DAAs, co nie tylko oznaczało skuteczniejszą i bezpieczniejszą kombinację

Tabela 1. Nazewnictwo przeciwwirusowych doustnych leków bezpośrednio działających na replikację HCV

Punkt uchwytu	Nazwa cząsteczki
Inhibitory proteazy NS3-4A	„Prewiry”: Asunaprewir* Boceprewir Parytaprewir Symeprewir Telaprewir
Inhibitory kompleksu replikacyjnego NS5A	„Aswiry”: Daclataswir Ledipaswir Ombitaswir
Inhibitory polimerazy NS5B	„Buwiry”: Sofosbuwir Dasabuwir

*lek niezarejestrowany w Europie

PEGIFN/RBV w połączeniu z doustną cząsteczką bezpośrednio działającą, ale otworzyło zupełnie nowy obszar leczenia pzw C — terapię bezinterferonową, opartą wyłącznie na lekach doustnych (*all-oral therapy*).

Arsenał DAAs wzbogacił się nie tylko o nowe inhibitory proteazy HCV, ale o cząsteczki o innym punkcie uchwytu, takie jak inhibitory polimerazy NS5B RNA czy inhibitory kompleksu replikacyjnego NS5A. Dla przejrzystości przyjęto pewne zasady nomenklatury w zależności od mechanizmu działania leków. I tak umówiono się, że inhibitory proteazy będą przyjmowały końcówkę „prewiry”, inhibitory NS5A będą określane jako „aswiry”, a końcówka „buwiry” będzie zarezerwowana dla inhibitorów polimerazy NS5B (tab. 1).

Zgodnie z rekomendacjami *European Association for the Study of the Liver* (EASL) [1] oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV [2] zdecydowany ciężar leczenia pzw typu C przesunął się ze schematów opartych na interferonie na leczenie całkowicie doustne. Znalazło to wyraz w programie terapeutycznym leczenia pzw typu C, finansowanym z budżetu państwa.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę DDAs, które można w stosować w Polsce w ramach refundacji NFZ.

SYMEPREWIR (SIM, OLYSIO®)

Jest to inhibitor proteazy RNA HCV pierwszej generacji tak zwanej drugiej fali, stosowany do leczenia zakażenia genotypem 1 HCV, w szczególności genotypem 1b, a także genotypem 4. Dawka dobową wynosi 150 mg w jednej tablecie. Lek jest intensywnie meta-

Tabela 2. Wskazania do leczenia pzw typu C u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych i leczonych, bez zakażenia HIV i współzakażonych HIV (wg *European Association for the Study of the Liver*) [1]

Genotyp HCV	PEGIFN/RBV/SOF	PEGIFN/RBV/SIM	SOF/RBV	SOF/LDV	3D	2D	SOF/SIM	SOF/DCV
1a	12 tyg.	12 tyg., potem PEGIFN/RBV przez 12 tyg. (nieleczeni i z nawrotem) lub 36 tyg. (leczeni bez odpowiedzi)	NIE	8–12 tyg. bez RBV	12 tyg. z RBV	NIE	12 tyg. bez RBV	12 tyg. bez RBV
1b					12 tyg. bez RBV			
2	12 tyg.	NIE	12 tyg.	NIE	NIE	NIE	NIE	12 tyg. bez RBV
3	12 tyg.	NIE	24 tyg.	NIE	NIE	NIE	NIE	12 tyg. bez RBV
4	12 tyg.	12 tyg., potem PEGIFN/RBV przez 12 tyg. (nieleczeni i z nawrotem) lub 36 tyg. (leczeni bez odpowiedzi)	NIE	12 tyg. bez RBV	NIE	12 tyg. z RBV	12 tyg. bez RBV	12 tyg. bez RBV

RBV — rybawiryna; PEGIFN — interferon pegylowany; SOF — sofosbuiwir; SIM — symeprewir; LDV — ledipaswir; 3D — parytaprewir wzmacniany rytonawirem + ombitaswir + dasabuiwir; 2D — parytaprewir wzmacniany rytonawirem + ombitaswir; DCV — daclataswir

Tabela 3. Wskazania do leczenia pzw typu C u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (stadium A wg Childa-Pugha), wcześniej nieleczonych i leczonych, bez zakażenia HIV i współzakażonych HIV (wg *European Association for the Study of the Liver*)

Genotyp HCV	PEGIFN/RBV/SOF	PEGIFN/RBV/SIM	SOF/RBV	SOF/LDV	3D	2D	SOF/SIM	SOF/DCV
1a	12 tyg.	12 tyg. (nieleczeni i z nawrotem) lub 24 tyg. (leczeni bez odpowiedzi)	NIE	12 tyg. z RBV, 24 tyg. bez RBV	24 tyg. z RBV	NIE	12 tyg. z RBV lub 24 tyg. bez RBV	12 tyg. z RBV lub 24 tyg. bez RBV
1b					12 tyg. z RBV			
2	12 tyg.	NIE	16 - 20 tyg.	NIE	NIE	NIE	NIE	12 tyg. bez RBV
3	12 tyg.	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	24 tyg. z RBV
4	12 tyg.	12 tyg., potem PEGIFN/RBV przez 12 tyg. (nieleczeni i z nawrotem) lub 36 tyg. (leczeni bez odpowiedzi)	NIE	12 tyg. z RBV lub 24 tyg. bez RBV	NIE	24 tyg. z RBV	12 tyg. z RBV lub 24 tyg. bez RBV	12 tyg. z RBV lub 24 tyg. bez RBV

RBV — rybawiryna; PEGIFN — interferon pegylowany; SOF — sofosbuiwir; SIM — symeprewir; LDV — ledipaswir; 3D — parytaprewir wzmacniany rytonawirem + ombitaswir + dasabuiwir; 2D — parytaprewir wzmacniany rytonawirem + ombitaswir; DCV — daclataswir

bolizowany przez wątrobową kaskadę CYP3A i wydalany z żółcią; wydalanie przez nerki jest nieistotne i nie ma potrzeby modyfikowania dawki leku u osób z upośledzeniem funkcji nerek. Wprawdzie nie było badań z wykorzystaniem SIM u osób dializowanych, ale z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza wydaje się mało prawdopodobne, aby w trakcie dializ dochodziło do istotnego usuwania cząsteczki z krążenia.

Symeprewir nie należy stosować w monoterapii; lek może być stosowany w połączeniu z PEGIFN/RBV (badania QUEST-1, QUEST-2, ATTAIN) [3], a także z innym lekiem doustnym, sofosbuiwirem/SOF (badanie COSMOS), choć nie we wszystkich krajach takie skojarzenie podlega refundacji (w tym w Polsce). Wskazaniem do stosowania SIM jest zakażenie genotypem 1a, 1b i 4 HCV u osób bez marskości wątroby i z marskością

wątroby, dotychczas nieleczonych i z historią niepowodzenia wcześniejszej terapii (tab. 2, 3). W przypadku genotypu 1a zachodzi konieczność wyjściowego zbadania pod kątem mutacji Q80K w sekwencji proteazy NS3. Osoby z taką mutacją nie powinny być leczone SIM, ponieważ mają znacząco mniejsze szanse na osiągnięcie SVR. Leczenie SIM w połączeniu z PEGIFN/RBV trwa 12 tygodni i jest kontynuowane PEGIFN/RBV przez 12 lub 36 tygodni w zależności od tego, czy pacjent był i z jakim skutkiem leczony w przeszłości. Symeprewir u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby nie był intensywnie badany, ale dostępne dane z codziennej praktyki klinicznej (*real-life setting*) wskazują na większą ekspozycję na lek w grupie chorych z marskością wątroby w stadium C według Childa-Pugha, co stanowi przeciwwskazanie do stosowania SIM w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby.

Leczenie SIM/SOF powinno trwać 12 tygodni lub 24 tygodnie z RBV lub bez w zależności od sytuacji klinicznej (tab. 2, 3).

Objawy uboczne terapii trójlekowej SIM/PEGIFN/RBV są słabiej wyrażone w porównaniu do leczenia z użyciem telaprewiru/boceprewiru i są to najczęściej wysypki, w tym spowodowane nadwrażliwością na światło, nudności i świąd skóry. Z uwagi na metabolizm SIM za pośrednictwem CYP3A4, z dużą ostrożnością należy łączyć ten lek z substancjami, które są inhibitorami bądź induktorami izoenzymów 3A4 cytochromu P450. Interakcje dotyczą przede wszystkim leków immunosupresyjnych, antykoagulantów, leków przeciwdrgawkowych, antyretrowirusowych, wielu antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i preparatów ziołowych, z których najważniejszy i zakazany jest dziurawiec. Warto pamiętać, że SIM nie należy łączyć z cyklosporyną. Dla bezpieczeństwa potencjalne interakcje SIM z innymi lekami należy sprawdzać w dostępnych on-line tabelach interakcji (np. www.hep-druginteractions.org).

SOFOBUIR (SOF, SOVALDI®)

Jest to pangenotypowy inhibitor polimerazy NS5B HCV, stosowany do leczenia zakażeń wszystkimi genotypami HCV. Nie powinien być ordynowany w monoterapii. Może być łączony z PEGIFN/RBV albo podawany w rozmaitych kombinacjach wolnych od interferonu: z samą RBV, z ledipaswirem, symepwirem czy daclataswirem (tab. 2, 3). Dawka dobową wynosi 400 mg w jednej tablecie. Sofosbuwir nie jest metabolizowany przez CYP450. Podlega defosforylacji i jest wydalany w około 80% przez nerki, w 15% wraz ze stolcem. Nie rekomenduje się go chorym dializowanym i z ciężką niewydolnością nerek (EGFR [*estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²), natomiast może być bezpiecznie stosowany u chorych z niewydolnością wątroby. Sofosbuwir jest dobrze tolerowany; najwięcej objawów ubocznych obserwuje się w czasie leczenia skojarzonego z PEGIFN/RBV albo z samą rybawiryną, co wynika głównie z powikłań leczenia PEGIFN/RBV. Niekiedy obserwuje się łagodny wzrost stężenia kinazy kreatynowej, lipazy i amylazy, jednak bez znaczenia klinicznego.

Niepodleganie metabolizmowi przez izoformy cytochromu P450 powoduje, że SOF rzadko wchodzi w interakcje lekowe. Ponieważ jest transportowany przez glikoproteinę P

(P-gp), nie powinien być stosowany z silnymi induktorami P-gp, takimi jak wyciąg z dziurawca, ryfampicyna, karbamazepina i fenytoina, ponieważ środki te obniżają stężenie leku we krwi i mogą ujemnie wpływać na skuteczność terapeutyczną. W terapii skojarzonej z ledipaswirem, daclataswirem czy symepwirem przeciwwskazane jest podawanie SOF łącznie z amiodaronem z uwagi na ryzyko zagrażającej życiu bradykardii. Mechanizm bradykardii jest nieznany.

Wyniki leczenia z zastosowaniem SOF są w większości bardzo dobre albo znakomite. Skuteczność terapii skojarzonej SOF z PEGIFN/RBV była potwierdzona w badaniu NEUTRINO, prowadzonym przez 12 tygodni w grupie chorych zakażonych genotypami 1 i 4 HCV, wcześniej nieleczonych. W zakażeniu genotypem 1 SVR osiągnięto ogółem u 89% leczonych, przy czym nieco gorsze wyniki uzyskiwano dla genotypu 1a i u chorych z marskością wątroby. W zakażeniu genotypem 4 skuteczność była jeszcze lepsza i sięgnęła 96%. Ponieważ SOF jest lekiem pangenotypowym, może być wykorzystany w terapii pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV (takie genotypy jak 2, 5 i 6 w Polsce praktycznie nie występują). Kombinacja SOF/PEGIFN/RBV, stosowana przez 12 tygodni, okazała się skuteczna u większości zakażonych genotypem 3, zarówno leczonych *de novo*, jak i z niepowodzeniem wcześniejszych terapii (m.in. badanie LONESTAR 2). Niestety, w Polsce nie podlega refundacji terapia skojarzona SOF z daclataswirem, wskazana przez EASL do leczenia zakażenia genotypem 3 HCV. Skojarzenie SOF z samą rybawiryną należy uznać za leczenie suboptymalne, zwłaszcza w grupie chorych z marskością wątroby i doświadczonych wcześniejszym leczeniem; SVR nie przekraczał wtedy 60–62% (badania FISSION, POSITRON, FUSION). Istotną przydatność 24-tygodniowej terapii SOF/RBV obserwowano jedynie u pacjentów zakażonych genotypem 3 z przeciwwskazaniami do PEGIFN, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwwirusowo. Skuteczność w badaniu VALENCE osiągnęła 94% chorych bez marskości wątroby i 92% chorych z marskością. Podejmowano próby leczenia SOF/RBV u chorych zakażonych genotypem 3 HCV, oczekujących na przeszczepienie wątroby. Rekomenduje się 48-tygodniowe leczenie albo wykonanie przeszczepienia najwcześniej po 4 tygodniach od klirensu HCV; SVR po przeszczepieniu utrzymywało 70% leczonych w ten sposób biorców.

Co ważne, nie obserwuje się oporności na sofosbuwir u chorych z niepowodzeniem leczenia SOF/RBV czy też SOF/PEGIFN/RBV.

SOFOSBUWIR W POŁĄCZENIU Z LEDIPASWIREM (SOF/LDV, HARVONI®)

Kombinacja SOF/LDV dostępna jest w postaci dwuskładnikowej tabletki, zawierającej 400mg SOF i 90 mg LDV, podawanej jeden raz dziennie niezależnie od jedzenia. Ledipaswir jest inhibitorem kompleksu replikacyjnego NS5A. W przeciwieństwie do SOF, ledipaswir w niezmienionej postaci podlega prawie całkowitej sekrecji z żółcią. Nie jest metabolizowany przez CYP450, ale jest, podobnie jak SOF, transportowany przez P-gp i BCRP (ang. *breast cancer resistant protein*), i nie powinien być stosowany z silnymi induktorami P-gp. Inhibitory P-gp zwiększają ekspozycję na SOF/LDV, ale nie opisano znaczącego ryzyka klinicznego tego zjawiska. Ponieważ LDV sam jest inhibitorem P-gp i BCRP, może nasilać wchłanianie jelitowe leków, które są substratami tych transporterów. Ostrożność należy zachować przy jednoczesnym podawaniu LDV z digoksyną, dabigatranem (Pradaxa®), amlodypiną, carvedilolem, statynami (szczególnie z rozuwastatyną) czy cyklosporyną. Kombinacji SOF/LDV, o czym już wspomniano, nie wolno stosować z amiodaronem. Inhibitory pompy protonowej (IPP), poprzez zwiększanie pH treści żołądkowej, obniżają rozpuszczalność LDV, a tym samym upośledzają jego wchłanianie, dlatego należy podawać je w odstępie 12 godzin, albo nie przekraczać dawki 20 mg IPP przy stosowaniu jednoczesnym. Sofosbuwir **w połączeniu z ledipaswirem** można stosować ze wszystkimi lekami antyretrowirusowymi, ale częste monitorowanie funkcji nerek obowiązuje przy jednoczesnym stosowaniu z tenofowirem w połączeniu z rytonawirem lub kobicistatem. Ledipaswir, podobnie jak SOF, może być bezpiecznie stosowany u chorych z niewydolnością wątroby, co czyni Harvoni® lekiem szczególnie polecanym u chorych w różnych stadiach marskości wątroby. Z uwagi na konieczność dostosowywania dawki SOF do funkcji nerek, Harvoni® nie powinien być stosowany u chorych z EGFR < 30 ml/min/m². Objawy uboczne w trakcie terapii ograniczają się do bólów głowy i zmęczenia.

Wskazaniem do stosowania leku Harvoni® są zakażenia genotypami 1 i 4 HCV, zarówno u chorych leczonych, jak i uprzednio nieleczonych, we wszystkich stadiach za-

awansowania pzw typu C (tab. 2, 3). Długość terapii wynosi 12 tygodni bez RBV u chorych bez marskości wątroby albo 12 tygodni z RBV lub 24 tygodni bez RBV u chorych z marskością. W wyjątkowych przypadkach (leczenie *de novo*, wiremia < 6 log, włóknienie F0-F2) kurację Harvoni® można skrócić do 8 tygodni. Powyższe rekomendacje są oparte na badaniach ION-1, ION-2, ION-3 i SIRIUS. Skuteczność terapeutyczna z zastosowaniem Harvoni® oscyluje pomiędzy 95 a 100%.

DACLATASVIR (DCV, DACLINZA®)

Daclatasvir jest inhibitorem kompleksu replikacyjnego NS5A HCV podawanym raz na dobę w standardowej dawce 60 mg. Dostępne są też tabletki po 30 mg. Lek jest wydalany w 90% ze stolcem, częściowo jako metabolit, a częściowo w postaci niezmienionej. Reszta jest eliminowana z moczem w postaci niezmienionej. Dawkowanie DCV nie musi być modyfikowane w marskości wątroby niezależnie od jej stadium. Podobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawki DCV do EGFR. Lek jest bardzo dobrze tolerowany, zanotowane objawy uboczne to ból głowy, nudności i zmęczenie.

Daclatasvir jest metabolizowany przez CYP450, jest też zarówno substratem, jak i inhibitorem transportera glikoproteiny P. Przeciwwskazane jest podawanie leku z silnymi induktorami izoformy CYP3A4 i P-gp, ponieważ znacząco obniżają ekspozycję na DCV. Dotyczy to leków przeciwdrgawkowych (fentyoina, fenobarbital, karbamazepina), ryfampicyny i pochodnych, wyciągu z dziurawca oraz deksametazonu z wyjątkiem postaci do stosowania miejscowego. W połączeniu z efawirenzem, który jest induktorem enzymatycznym, dawkę DCV należy zwiększyć do 90 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir/rytonawir, kobicistat) obowiązuje redukcja dawki DCV do 30 mg. Nie zachodzi konieczność modyfikowania dawki DCV przy jednoczesnym stosowaniu innych leków antyretrowirusowych. Redukcja dawki do 30 mg jest wskazana przy stosowaniu makrolidów oraz leków przeciwgrzybiczych imidazolowych i azolowych. Przy jednoczesnym stosowaniu DCV obowiązuje monitorowanie stężenia digoksyny.

Lek Daclinza nie powinien być stosowany w monoterapii. Obowiązuje kojarzenie z innym doustnym lekami anti-HCV, na przykład z sofosbuwirem czy asunaprewirem (niezarejestrowany w Europie) [4]. Daclatasvir w skojarzeniu

z SOF jest idealną terapią pangenotypową, niestety w Polsce nierefundowaną. Zgodnie z rekomendacjami EASL leczenie SOF/DCV powinno trwać 12 tygodni bez RBV u chorych bez marskości wątroby i 12 tygodni z RBV lub 24 tygodnie bez RBV u chorych z zaawansowanym włóknieniem (tab. 2, 3). Skuteczność leczenia, definiowana jako SVR 12, wynosi 95–100%. W Polsce, zgodnie z programem terapeutycznym, DCV jest stosowany w połączeniu z asunaprewirem (Sunvepra®). Wskazaniem jest zakażenie genotypem 1b HCV; terapia trwa 24 tygodnie bez RBV. Przeciwwskazania do stosowania DCV/asunaprewir stanowią zdekompensowana choroba wątroby i stan po przeszczepieniu wątroby.

ASUNAPREWIR (SUNVEPRA®)

Jest to inhibitor proteazy serynowej NS3 HCV niezarejestrowany w Europie, ale w Polsce dopuszczony do stosowania w skojarzeniu z dactalawirem u chorych zakażonych genotypem 1b HCV. Sprowadza się go na import docelowy. Większość badań z zastosowaniem asunaprewiru pochodzi z krajów azjatyckich, głównie z Japonii. Były też prowadzone badania u osób rasy kaukaskiej, wskazujące na dużą skuteczność terapeutyczną terapii skojarzonej DCV z asunaprewirem. Odsetek chorych, którzy osiągnęli SVR, wahał się w granicach 84–91% w zależności od zaawansowania choroby. Z uwagi na możliwe zaburzenia czynności wątroby w czasie stosowania asunaprewiru lek jest przeciwwskazany u chorych z marskością wątroby w stadium B i C według Childa-Pugha. Nie jest też rekomendowany u osób po przeszczepieniu wątroby.

Sunvepra® ma postać kapsułki zawierającej 100 mg asunaprewiru. Lek stosuje się dwa razy na dobę w połączeniu z DCV przez 24 tygodnie. Asunaprewir jest substratem CYP3A4 oraz transporterów P-gp i OATP 1B1 i 2B1. Jest również inhibitorem CYP2D6, OATP1B1/1B3/2B1 i P-gp. W przypadku CYP3A4 jest induktorem. Metabolizm asunaprewiru oraz konieczne połączenie z DCV należy uwzględnić przy równoczesnym stosowaniu innych leków. Przeciwwskazania do równoczesnego stosowania asunaprewiru z innymi lekami albo zalecenie zachowania daleko idącej ostrożności są bardzo liczne i za każdym razem należy je sprawdzać w charakterystyce produktu leczniczego. Asunaprewir przeciwwskazany jest u osób leczonych między innymi preparatami azolowymi, antybiotykami makrolidowymi,

ryfampicyną, inhibitorami proteazy HIV, nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV, cyklosporyną, produktami zawierającymi dziurawiec, antagonistami wapnia, lekami zawierającymi kobicistat i lekami przeciwdrgawkowymi.

PARYTAPREWIR/RYTONAWIR/OMBITASWIR (VIEKIRAX®) ± DASABUWIR (EXVIERA®)

Jest to kombinacja cząstek o wszystkich znanych dotychczas punktach uchwytu hamowania replikacji HCV, popularnie zwana terapią 3D, przeznaczona do leczenia zakażeń wywołanych genotypem 1 HCV [5]. Parytaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej NS3-4A, metabolizowanym przez CYP3A4. W celu zmniejszenia dobowej dawki parytaprewir jest farmakokinetycznie wzmocniany rytonawirem — silnym inhibitorem CYP3A4. W tej samej tabletkie znajduje się ponadto ombitaswir, inhibitor kompleksu replikacyjnego NS5A. Rekomendowana dawka Viekiraxu® to 2 tabletki przyjmowane jeden raz na dobę z posiłkiem (jedna tabletkę zawiera 75 mg parytaprewiru, 50 mg rytonawiru i 12,5 mg ombitaswiru). Dasabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem polimerazy NS5B HCV. Dobowa dawka wynosi 500 mg w dwóch dawkach podzielonych (tabletkę Exviery® zawiera 250 mg dasabuwiru). Parytaprewir i ombitaswir eliminowane są ze stolcem, a dasabuwir, metabolizowany w wątrobie, wydalany jest z żółcią i ze stolcem, w niewielkiej ilości przez nerki.

U chorych z niewydolnością wątroby ekspozycja na parytaprewir wzrasta prawie dziesięciokrotnie, co może się wiązać z ryzykiem toksyczności. O ile nie ma przeciwwskazań do stosowania leku u chorych z wyrównaną marskością wątroby (stadium A według Childa-Pugha), to w dekompensacji funkcji wątroby (stadia B i C) Viekirax jest przeciwwskazany [6]. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki leku w przypadku niewydolności nerek, ale brakuje danych o farmakokinetyce Viekiraxu®/Exviery® u osób dializowanych. Objawy uboczne w trakcie terapii są nieliczne, i ograniczają się do nudności i zmęczenia. W pierwszych tygodniach leczenia może wystąpić łagodna i przemijająca żółtaczka w związku z hamującym wpływem parytaprewiru na transportery bilirubiny OATP1B1/B3 oraz z hemolizą po rybawirynie. U ok. 1% leczonych dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) o więcej niż pięciokrotny górny zakres normy. Zjawisko to występuje

najczęściej w pierwszych czterech tygodniach leczenia, jest zazwyczaj przemijające i może łączyć się z jednoczesnym przyjmowaniem etynyloestradolu w hormonalnej terapii zastępczej.

Metabolizm poprzez CYP3A4 oznacza, że parytaprewir/rytonawir wchodzi w wiele ważnych interakcji lekowych, co należy uwzględnić planując leczenie przeciwwirusowe. Dasabuwir jest przede wszystkim metabolizowany przez CYP2C8, ale może być również substratem CYP3A4, podobnie jak ombitaswir, który głównie podlega hydrolizie. Dodatkowo wszystkie składowe cząsteczki 3D transportowane są przez P-gp, BCRP i/ lub rodzinę transporterów OATP1 i OCT1. Z uwagi na dodatek rytonawiru przeciwwskazane jest kojarzenie Viekiraxu z lekami, które mogą osiągać niebezpieczne stężenia we krwi, na przykład ze statynami, amiodaronem, cisa-*pridem*, sildenafilem, kwetiapi-*na*, chinidyną i innymi. Nie należy też kojarzyć Viekiraxu z induktorami CYP3A4, takimi jak fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ryfampicyna czy dziurawiec, bo mogą one osłabiać działanie przeciwwirusowe. W niektórych przypadkach należy zachować daleko idącą ostrożność, monitorować stężenie leku we krwi i odpowiednio modyfikować dawkowanie, co dotyczy np. leków immunosupresyjnych, podlegających metabolizmowi przez CYP3A4 (tacrolimus i cyklosporyna). Przy jednoczesnym stosowaniu Viekiraxu i tacrolimusu stężenie tego drugiego może wzrastać siedmiokrotnie, a ekspozycja na cyklosporynę wzrasta około trzykrotnie, co oznacza, że pacjent przyjmuje najmniejszą dawkę Prografu® (0,5 mg) nie częściej niż raz w tygodniu, a dawkę cyklosporyny redukuje do 1/5 dotychczasowego dobowego zapotrzebowania [7]. Jednym słowem, przy planowaniu u pacjenta leczenia 3D obowiązkiem jest sta-

ranne zebranie wywiadu co do przyjmowanych leków, w tym preparatów ziołowych, oraz sprawdzenie wykazu możliwych interakcji lekowych.

Skuteczność cząsteczki 3D, potwierdzona w badaniach SAPHIRE, PEARL i TURQUOISE, oscyluje w granicach 90–100% w zależności od subgenotypu 1 HCV i zaawansowania choroby. W subgenotypie 1b odsetek SVR zbliżony jest do 100. Również wynik polskiego badania AMBER wykazał znakomitą, prawie 100-procentową, skuteczność terapii 3D i bardzo mało objawów ubocznych. Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, leczonych z powodu reinfekcji HCV w zaawansowanym stadium choroby.

Piśmiennictwo

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63: 199–236.
2. Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarska A. i wsp. Recommendations for the treatment of hepatitis C issued by the Polish Group of HCV Experts — 2016. *Clinical and Experimental Hepatology* 2016; 2: in press.
3. Manns M., Marcellin P., Poordad F. i wsp. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 414–426.
4. Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M. i wsp. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 211–221.
5. Felf J.J., Kowdley K.V., Coakley E. i wsp. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1549–1603.
6. Poordad F., Hezode C., Trinh R. i wsp. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1973–1982.
7. Badri P., Dutta S., Coakley E. i wsp. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1313–1322.