

*Dorota Kozielowicz, Waldemar Halota, Dorota Dybowska*

## PRZYGOTOWANIE PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HCV DO TERAPII TRÓJLEKOWEJ Z ZASTOSOWANIEM INHIBITORÓW PROTEAZY PIERWSZEJ GENERACJI

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Collegium Medicum im.L.Rydygiera  
w Bydgoszczy UMK w Toruniu

### STRESZCZENIE

W 2011 roku Europejska Komisja Leków zatwierdziła dwa nowe leki (boceprewir i telaprewir) do leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem lub wyrównaną marskością wątroby, zakażonych genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C. Stosowane równocześnie z terapią standardową, tj. pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną znacznie zwiększyły szansę uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej zarówno wśród leczonych pierwszorazowo jak i poddanych reterapii. Poprawa skuteczności terapii wiąże się jednak z większą liczbą działań niepożądanych, które niewłaściwie monitorowane i prowadzone mogą zagrażać życiu pacjentów. Do znanych z terapii standardowej działań ubocznych dołączyły nowe, takie jak zaburzenia smaku, objawy okołodbytnicze. Oba leki mogą zagrażać powikłaniami kardiologicznymi, zwłaszcza u chorych predysponowanych. Większe jest również ryzyko wystąpienia wysypek i ciężkich reakcji skórnych. Nowym problemem są interakcje między lekami a inhibitorami proteazy pierwszej generacji, wynikające z inhibicji cytochromu p450, wspólnego dla wielu leków szlaku metabolicznego.

**Słowa kluczowe:** *inhibitory proteazy, terapia trójlekowa, zespół długiego QT, interakcje leków*

### WSTĘP

W 2011 roku Europejska Komisja Leków (EMA) zatwierdziła dwa nowe leki, będące peptydomimetycznymi inhibitorami proteazy serynowej NS3/4A HCV (boceprewir i telaprewir) do leczenia chorych zakażonych genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). W kwietniu bieżącego roku włączono je do Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z zaleceniem stosowania u pacjentów zarówno z przewlekłym zapaleniem (włóknienie  $\geq 2$ ), jak i wyrównaną marskością wątroby (1). Stosowane równocześnie z terapią standardową, tj. pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną znacznie zwiększają szansę uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) zarówno wśród leczonych pierwszorazowo, jak i poddanych reterapii. Poprawa skuteczności terapii wiąże się jednak z większą liczbą działań niepożądanych, które niewłaściwie monitorowane i prowadzone mogą zagrażać życiu pacjentów. Pewne dodatkowe niebezpieczeństwa generują leki przyjmowane przez pacjenta z powodu chorób współistniejących, dlatego od

lekarza oczekuje się szczególnie starannego zbierania wywiadu i znajomości charakterystyki tych produktów leczniczych (2-6).

Autorzy chcieli zwrócić uwagę na odrębności i trudności przy wdrażaniu terapii trójlekowej z zastosowaniem inhibitorów proteazy pierwszej generacji u chorych zakażonych genotypem 1 HCV.

### ZASADY OGÓLNE

Podstawową regułą leczenia inhibitorami proteazy pierwszej generacji (IP) jest łączenie ich z terapią standardową. Monoterapia tymi preparatami jest zabroniona, ze względu na wysokie ryzyko generowania lekooporności. Nie przewidziano możliwości modyfikowania dawek tych leków, co w konsekwencji prowadzi wyłącznie do przerwania ich podawania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Nigdy nie należy ich ponownie włączać do leczenia po ustąpieniu zagrożeń.

Inhibitory proteazy należy przyjmować zawsze z posiłkiem. Posiłek może być lekkostrawny jak w przy-

padku boceprewiru lub powinien zawierać co najmniej 21g tłuszczu, gdy stosowany jest telaprewir. Lekarz powinien przedstawić pacjentowi przykłady takich posiłków, np. na śniadanie bagietka z twarogiem, kanapka z plastrem żółtego sera. Trzeba uprzedzić pacjenta, że niektóre zioła (dziurawiec) i sok grejpfrutowy są przeciwwskazane ze względu na zawartość induktorów lub inhibitorów cytochromu p450 (CYP 3A4), zaburzających metabolizm omawianych leków.

**Dawkowanie.** Należy uwrażliwić pacjenta na konieczność przestrzegania schematów terapeutycznych. Telaprewir podajemy od początku terapii dwa razy dziennie po trzy tabletki (2x1125mg) przez 12 tygodni. Ten schemat leczenia, zatwierdzony niedawno przez EMA, niewątpliwie wpłynie na poprawę adhezencji pacjentów do terapii. Obowiązujący do tej pory (3x750mg) pozostaje alternatywny (7-9). Boceprewir podajemy 3 razy dziennie po 4 kapsułki (3x800mg) przez 24 do 44 tygodni po czterotygodniowej fazie *lead-in*. Jeśli pacjent pominie którąś z dawek boceprewiru, a do przyjęcia następnego pozostały mniej niż dwie godziny, nie powinien jej przyjmować (10). W przypadku telaprewiru zapomnianą dawkę przyjmuje, jeżeli od planowanego czasu jej przyjęcia nie minęły 4 godziny (schemat dawkowania leku trzy razy na dobę) lub 6 godzin (schemat dawkowania leku dwa razy na dobę) (9).

**Szansa skrócenia terapii.** Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2011 roku (PGE 2011) zawierają szczegółowe wytyczne dotyczące prowadzenia terapii trójlekowych z zastosowaniem inhibitorów proteaz. Należy podkreślić, że jedną z jej zalet jest możliwość skrócenia czasu leczenia o połowę w stosunku do terapii standardowej, u chorych bez marskości wątroby. Kryterium to powinno być brane pod uwagę przy wyborze pacjentów do terapii. Szansę 24.-tygodniowego leczenia mają chorzy dotychczas nieleczeni lub z nawrotem wirerii po poprzedniej terapii, gdy HCV RNA jest u nich niewykrywalny w 4. i 12. tygodniu leczenia. Dotyczy to pacjentów poddanych terapii trójlekowej zawierającej telaprewir, przy czym przez pierwsze 12 tygodni stosowane są trzy leki, a od 13. do 24. tygodnia tylko pegylowany interferon alfa i rybawiryna. Perspektywa skrócenia terapii, gdy stosowany jest boceprewir, istnieje wyłącznie dla chorych wcześniej nieleczonych, u których w 8. i 24. tygodniu leczenia nie wykrywa się HCV RNA w surowicy krwi. Terapia trwa wówczas 28 tygodni, przy czym pacjenci przez pierwsze cztery tygodnie otrzymują wyłącznie pegylowany interferon alfa i rybawiryne, a następnie od piątego tygodnia dołączony jest boceprewir.

Przesłanką do wcześniejszego zakończenia leczenia jest brak jego skuteczności. Terapię trójlekową z telaprewirem przerywamy, gdy wartość HCV RNA w 4. lub 12. tygodniu przekracza 1000IU/mL, natomiast z boceprewirem 100IU/L w 12. tygodniu lub ponad

25IU/L w 24. tygodniu leczenia. Przestrzeganie zasad przerywania leczenia ogranicza koszty i zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (9-11).

## NIEPOŻĄDANE INTERAKCJE LEKOWE

W czasie terapii standardowej nie obserwowano niepożądanych interakcji lekowych, ponieważ ani pegylowany interferon alfa, ani rybawiryna nie wchodzi w reakcje z innymi lekami. W odróżnieniu od nich, inhibitory proteazy pierwszej generacji zwiększają ryzyko ich wystąpienia poprzez inhibicję wspólnego z innymi lekami szlaku metabolicznego, jakim jest cytochrom p450 (CYP3A4/5 i CYP3A4) (9,10). W celu uniknięcia zagrożeń konieczne jest szczegółowe zapoznanie się z lekami stosowanymi doraźnie lub przewlekłe przez pacjenta. Ponadto należy uczulić chorego, aby nie przyjmował leków dostępnych w aptece bez recepty „na własną rękę”, a także zaleconych przez innego lekarza bez uprzedniej konsultacji ze specjalistą prowadzącym terapię przeciwwirusową. Interakcje lekowe wpływają na leczenie zarówno zakażenia HCV, jak i chorób towarzyszących. Ich wynikiem może być obniżenie stężenia IP, co powoduje utratę skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Taka sytuacja ma miejsce, gdy boceprewir podawany jest razem z lekami będącymi silnymi induktorami CYP3A4 np.: przeciwpadaczkowymi (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) (10). Z drugiej strony inhibitory proteazy mogą doprowadzić do wzrostu (toksyczność) lub obniżenia (zmniejszone działanie terapeutyczne) stężenia leku stosowanego w terapii choroby współistniejącej. Stosowane razem z doustnym midazololem powodują kilkukrotny wzrost jego stężenia w osoczu zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, głównie depresji ośrodka oddechowego. Podobnie stosowanie lowastatyny lub simwastatyny razem z inhibitorami proteazy jest bezwzględnie przeciwwskazane, ze względu na zagrożenie wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy. U podstaw nasilenia działań niepożądanych inhibitorów reduktazy HMG Co-A leży znaczny wzrost ich stężenia w osoczu, wynikający z inhibicji CYP3A przez boceprewir lub telaprewir. Odmienny jest wpływ inhibitorów proteazy na poziom innej statyny – atorwastatyny; boceprewir tylko nieznacznie, natomiast telaprewir ponad 8-krotnie zwiększa jej koncentrację w osoczu. W praktyce więc jednoczesne stosowanie atorwastatyny z telaprewirem jest przeciwwskazane, a z boceprewirem możliwe pod warunkiem redukcji dawki leku oraz dokładnego monitorowania pacjenta w kierunku miopatii. Natomiast IP przyjmowane razem z etynyloestradiolem, głównym składnikiem wielu preparatów antykoncepcyjnych, obniżają jego stężenie i tym samym u kobiet w wieku rozrodczym pojawia się konieczność użycia w czasie

i do dwóch miesięcy po zakończeniu ich przyjmowania dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji (metody barierowe, wkładka domaciczna) (9,10). Kolejną grupą leków nierzadko stosowaną przez pacjentów zakażonych HCV są antydepresanty, a wśród nich wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Stężenie escitalopramu ulega obniżeniu w osoczu nawet o 30% podczas jednoczesnego przyjmowania telaprewiru. Pogorszenie przebiegu zaburzeń depresyjnych/lękowych, dotychczas dobrze kontrolowanych escitalopramem, obserwowane po rozpoczęciu terapii trójlekowej zawierającej telaprewir, wymaga zwiększenia dawki leku. Podobnie łagodzenie objawów zespołu depresyjnego wywołanego leczeniem przeciwwirusowym wymaga zastosowania większej niż standardowa dawki escitalopramu (9).

Przedstawiono tylko kilka wybranych interakcji lekowych, bowiem omówienie wszystkich wykracza poza łamy tego artykułu. Czasami można podjąć decyzję o odstawieniu leku na czas trwania terapii inhibitorem proteazy. Takie rozwiązanie wydaje się możliwe w przypadku statyn czy leków sedatywnych. Niekiedy dopuszczalna jest modyfikacja leczenia chorób współistniejących, np.: zamiana stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego blokerów kanału wapnia na inne, dozwolone leki hipotensyjne. Zawsze pomocne w podjęciu odpowiednich decyzji są informacje zawarte w charakterystykach obydwu produktów leczniczych oraz na stronie internetowej <http://www.hep-druginteractions.org>. Trzeba jednak pamiętać, że nie są one kompletne, gdyż opisują tylko te interakcje, które zostały wykryte.

Jeżeli istnieje konieczność użycia leków, których interakcje z IP nie były badane (brak na liście) wówczas najbezpieczniej jest sprawdzić ich szlak metaboliczny i eliminować metabolizowane przy udziale CYP3A4. W tabeli I przedstawiono wybrane leki oraz ich interakcje z inhibitorami proteazy (tab. I).

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie inhibitorów proteazy równocześnie z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną powoduje, iż do znanych wcześniej doszły nowe lub nasiliły się wcześniej występujące działania niepożądane. W terapii standardowej poza niekiedy bardzo dokuczliwymi objawami ogólnymi (zmęczenie, osłabienie, bóle głowy, gorączka) występowały zaburzenia hematologiczne, psychiczne i wysypki. W przypadku boceprewiru pojawiły się dodatkowo zaburzenia smaku, a u leczonych telaprewirem objawy okołodobytnicze. Ponadto mogą wystąpić zmiany skórne, których nasilenie niekiedy prowadzi do przerwania terapii. Oba leki mogą zagrażać

powikłaniami kardiologicznymi, zwłaszcza u chorych predysponowanych.

**Zmiany skórne.** Wysypka i świąd skóry były najczęściej zgłaszanymi przez chorych działaniami niepożądanymi w czasie terapii telaprewirem. Częstość ich występowania wzrosła prawie o 100% w stosunku do terapii standardowej (9,12). Podobną tendencję odnotowano wśród chorych przyjmujących boceprewir (5). Niemniej jednak u większości pacjentów (ponad 90%) zmiany skórne były łagodne lub umiarkowane, nie ulegały progresji i nie wymagały modyfikacji leczenia. U mniej niż 1% chorych przyjmujących inhibitory proteazy opisano wystąpienie bardzo rzadkich, ale zagrażających życiu ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR). Najczęściej był to zespół Stevens-Jonsona (SJS), wysypka skórna z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS) oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) (6,9,12).

Przed rozpoczęciem terapii konieczne jest poinformowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia zmian skórnych, a także przekazanie zaleceń dotyczących zasad właściwej pielęgnacji skóry (tab. II). Ich przestrzeganie może złagodzić lub opóźnić wystąpienie powikłań skórnych. Ponadto należy poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie zgłosili się do swojego lekarza prowadzącego terapię przeciwwirusową w razie wystąpienia jakiegokolwiek wysypki lub jej nasilenia, a także innych objawów, takich jak: gorączka, zmęczenie, obrzęk twarzy, powiększenie węzłów chłonnych.

**Zagrożenia kardiologiczne.** Zagrożenia ze strony serca pojawiały się wyjątkowo wśród chorych leczonych standardowo. Opisywano między innymi nadciśnienie tętnicze, arytmie nadkomorową, zastoinową niewydolność serca oraz zawał mięśnia sercowego (13). Ryzyko powikłań kardiologicznych umiarkowanie wzrosło po dołączeniu inhibitorów proteazy, gdyż mają one właściwości arytmogenne; wydłużają odstęp QT. Prowadzić to może do nagłego zatrzymania czynności serca w następstwie wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes. Leki te zatem wymagają ostrożnego stosowania u chorych z nabytym wydłużeniem odstępu QT, bradykardią i niewydolnością serca (9,10). Przyczyną nabytego wydłużenia odstępu QT są najczęściej leki (klarytromycyna, salmeterol, ketokonazol) lub zaburzenia elektrolitowe (hipomagnezemia, hipokalcemia, hipokalemia) (14). Ponadto należy unikać stosowania telaprewiru u chorych z wrodzonym zespołem długiego QT (LQTS), epizodami tego zespołu lub przypadkami nagłego zgonu sercowego w rodzinie. Należy pamiętać, że LQTS bywa niekiedy błędnie rozpoznawany jako padaczka. Istnieje również ryzyko niezdiagnozowania choroby u młodych dorosłych kwalifikowanych do terapii trójlekowej, chociaż zazwyczaj

pierwsze objawy choroby pojawiają się w młodym wieku (5-15 lat) (14).

W konsekwencji przed podjęciem decyzji o włączeniu pacjenta do terapii trójlekowej należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (ekg), obliczyć skorygowany odstęp QT (QTc) według wzoru Bazetta lub Fridericia (norma < 440ms) oraz oznaczyć poziom potasu, magnezu i wapnia w surowicy krwi. W przypadku wątpliwości zalecane jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej. Leczenie IP można bezpiecznie kontynuować, jeżeli QTc nie ulega wydłużeniu o więcej niż 60ms w stosunku do wartości wyjściowej lub nie przekracza 500ms. Dla utrzymania właściwego stężenia elektrolitów w surowicy krwi niekiedy konieczna jest ich suplementacja. Zasady monitorowania długości QTc w czasie terapii przedstawiono na rycinie 1.

## STANDARDY LECZENIA A PROGRAM LEKOWY NFZ

Standardy PGE 2011, podobnie jak rekomendacje innych towarzystw naukowych stwarzają możliwość podjęcia terapii trójlekowej u chorych leczonych pierwszorazowo, niezależnie od polimorfizmu genu rs 12979860 II 28B (11,15). W przeciwieństwie do nich program lekowy NFZ narzuca konieczność oznaczania polimorfizmu genu IL 28B i daje szansę leczenia wyłącznie pacjentom homozygotycznym TT (1). Badania wykazały wyższą skuteczność terapii trójlekowej w tej grupie pacjentów w porównaniu do terapii standardowej, niemniej jednak największym beneficjentem byli chorzy z genotypem CC II28B. Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało bowiem 90% i 80% chorych leczonych odpowiednio telaprewirem lub boceprewirem w porównaniu do 69% chorych otrzymujących terapię standardową. Dla pacjentów z genem TT II28B wartości te wynosiły odpowiednio 73%, 59% i 27% (16-18). Kolejnym kryterium ograniczającym dostęp do terapii trójlekowej finansowanej przez NFZ, o którym nie ma mowy w standardach PGE 2011, jest stopień włóknienia wątroby. Kandydaci do leczenia muszą mieć stwierdzone włóknienie wątroby w stopniu co najmniej drugim w skali Scheuera. Dotyczy to zarówno chorych dotychczas nieleczonych jak i po nieskutecznej wcześniejszej terapii (1). Tym samym wybór pacjentów do terapii trójlekowej zgodnie z zasadami programu lekowego oparty jest na niekorzystnych czynnikach prognostycznych, co zmniejsza u nich szansę uzyskania SVR.

Wysokie koszty terapii trójlekowej, a także powyższe kryteria ograniczające dostęp do niej sprawią, że nierzadko specjaliści prowadzący terapię przeciwwiru-

sową staną przed dylematem kogo leczyć: czy chorego z mniej zaawansowanym włóknieniem, czy też z wyrównaną marskością wątroby leczonego w przeszłości nieskutecznie, dla którego może to być ostatnia szansa eliminacji zakażenia? U chorych z marskością wątroby uzyskanie sukcesu terapeutycznego może być okupione dużą liczbą działań niepożądanych, w tym ciężkich, takich jak uogólnione zakażenia, dekompensacja funkcji wątroby czy zgon. Częstość ich występowania w badaniu CUPIC oceniono na odpowiednio 40% i 6.4%. U prawie 30% pacjentów pojawiła się niedokrwistość (Hb<math>\leq 9\text{g/dl}</math>), leczenie której wymagało użycia erytropoetyny u 50.7%, redukcji lub odstawienia rybawiryny u 16.1% i przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u 12.1% chorych. Niezależnymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia były: płeć żeńska, wiek powyżej 65 lat, brak fazy *lead-in*, niski wyjściowy poziom hemoglobiny wynoszący dla mężczyzn  $\leq 13\text{g/dl}$  a dla kobiet  $\leq 12\text{g/dl}$ . Natomiast zgony i ciężkie działania niepożądane występowały u pacjentów z wyjściową liczbą płytek krwi poniżej  $100\text{tys/mm}^3$  i poziomem albumin poniżej  $35\text{g/dl}$  (6). Podejmując decyzję o leczeniu chorych z marskością wątroby, należy o tym pamiętać.

## PODSUMOWANIE

Przygotowanie pacjenta do terapii trójlekowej wymaga poświęcenia mu więcej czasu niż w przypadku terapii standardowej. Chory odpowiednio wyedukowany szybciej reaguje na wszystkie niepokojące objawy, co stwarza lekarzowi szansę na wcześniejsze przeciwdziałanie zagrożeniom. Rozważna kwalifikacja do terapii trójlekowej z uwzględnieniem wszystkich przeciwwskazań pozwala zminimalizować ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Przestrzeganie przez pacjenta reżimu terapeutycznego oraz właściwe rozumienie zagrożeń ze strony działań niepożądanych stanowi istotny element sukcesu terapeutycznego. Reasumując, otrzymujemy nową, skuteczniejszą, ale posiadającą więcej działań ubocznych broń w walce z HCV.

Otrzymano: 5.08.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 4.10.2013 r.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Dorota Kozielowicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

tel: 523255605/695

fax: 523457195

e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl