A Ritonavir, egy HIV-proteáz-inhibitor biztonságosságának, farmakokinetikájának és hatékonyságának rövidtávú vizsgálata

Cikk: Danner S.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1528, 1995.

A HIV-fertőzés antivirális kezelésére eddig használt reverz transzkriptáz inhibitor szerek alkalmazását korlátozza toxicitásuk és a terápia során velük szemben kifejlődő rezisztencia. A HIV másik fontos enzime a proteáz, amely a gag és a pol gének termékeiből képződő hosszú prekurzor polipeptid láncot core fehérjékre és különböző enzimekre (proteáz, integráz) hasítja el. Ha ez a hasítás nem következik be, akkor nem-fertőző virionok keletkeznek. Ezért érdemesnek látszott olyan vegyületeket előállítani, amelyek gátolni képesek a HIV-1 proteáz enzimjét.

Több, in vitro hatékony anti-proteáz szert is kifejlesztettek. In vivo alkalmazhatóságukat azonban két tényező is gátolja. Az egyik igen erős kötődésük a plazma fehérjékhez, a másik pedig rossz felszívódásuk a gyomor-bélcsatornából. Az előbbi tényező az alkalmazandó dózis emelését teszi szükségessé (Az in vitro retrovirális hatás szérum jelenlétében történő titrálásával a szükséges adag meghatározható). Újabban sikerült olyan anti-proteáz szereket kifejleszteni, amelyek jól felszívódnak és így orálisan adagolhatók. Ilyen szer a szerzők és más munkacsoportok (l. következő cikket) által kipróbált, az Abbott cég által előállított, korábban ABT-538-nak nevezett Ritonavir.

A vizsgálatot 10 egészségügyi intézményben végezték párhuzamosan Európában és Ausztráliában. A kezelt egyének 18 évnél idősebb HIV fertőzöttek voltak, akiknek CD4+ sejtszáma 50/m l-nél magasabb volt, és plazmájukban legalább 10 pg/ml koncentrációban volt jelen a p24 antigén. A betegeket más HIV-1 proteáz inhibitor szerekkel még nem kezelték.

Összesen 84 betegen végezték el a vizsgálatot, akiket két csoportba osztottak. Az első csoport betegei véletlenszerűen kiválasztva, naponta kétszer 300 mg=600 mg (n=13), vagy naponta kétszer 400 mg=800 mg (n=13) Ritonavirt, illetve placebót (n=13) kaptak. Miután megygyűjtötték arról, hogy az első csoport betegeiben súlyos mellékhatások nem jelentkeztek, elindították a második betegcsoport kezelését. E csoportban 15-15 beteg, naponta kétszer 500 mg=1000 mg, ill. 2x600 mg=1200 mg Ritonavirt kapott, illetve placebo kezelésben részesült. A vizsgálatnak ez a fázisa négy hétig tartott. Ezután valamennyi betegnek felajánlották a második, fenntartó dózisnál végzett fázisban való részvételt. Az első fázisban Ritonavirrel kezelték tovább folytatták a terápiát az eredeti dózisban, a placebóval kezelték pedig a csoportjaikban alkalmazott gátlószer dózis egyikét vagy másikát kapták, véletlenszerűen kiválasztva.

Eredmények:
A vizsgálat első, placebóval kontrollált, négy hétig tartó fázisában 84 beteg vett részt, 39 az első, 44 pedig a második csoportban. A négy terápiás és a két placebo alcsoport között demográfiai jellemzőkben, a HIV fertőzés rizikófaktoraiban és az általános klinikai állapotot tükröző Karnofsky-indexben nem volt jelentős különbség. Mindegyik alcsoportban a betegek 60-85%-át kezelték korábban más antiretrovirális szerekkel. A terápia hatásosságát, az un. branched-chain (elágazó láncú) DNS assay-vel (l. AIDS Híradó 9/1 szám) mért HIV-1 RNS koncentráció, a p24 antigén szint és a CD4+ sejtszám alakulása alapján ítélték meg.

Mind a négy Ritonavir alcsoportban (600, 800, 1000 és 1200 mg) csökkent a vírus RNS és a p24 antigén-szint, és ez a csökkenés a teljes négyhetes periódus során fennmaradt. Kétheles kezelés után (a 600 mg-os alcsoport kivételével) szignifikáns CD4+ sejtszám emelkedést észleltek, amely még a kezelési fázis végén is szignifikánsan magasabbnak bizonyult a placebo csoportban mértnél. Az emelkedés az alacsony (100 sejt/m l) CD4+ sejtszámú betegek esetében is létrejött: 22 betegnél több mint 100 sejt/m l, kiindulik pedig 8-nál több mint 200 sejt/m l CD4+ sejtszám emelkedés következett be.

A farmakokinetikai vizsgálatok szerint az elért maximális Ritonavir plazmakoncentráció függött az alkalmazott dózistól, kezdetben mind a négy terápiás alcsoportban a szer plazmakoncentrációja meghaladta a 2,1 m g/ml-t, a plazmafehérjék jelenlétében mért 90%-os in vitro gátlást okozó koncentrációt.

A fenntartó fázisban az eredeti 84 beteg közül 76 vett részt. Az eredményeket a kipróbálás (az első fázis kezdetétől számított) 32. hetéig értékelték. A HIV-1 RNS koncentrációja a 4. hét végén a négy terápiás alcsoportban 6-13-szor volt alacsonyabb az eredeti értéknél. A 600 és 800 mg-os alcsoportokban a HIV-1 RNS szintek már a 16. héten visszatértek az eredeti szintre. Az 1000 és 1200 mg-os dózisok hatása azonban tartósabbnak bizonyult, az 1200 mg/nap dózissal kezelt betegekben még a 32. héten is átlagosan 6,5-ször volt alacsonyabb az RNS szint a kiindulói értéknél.

Két részt vevő központban a branched-chain DNS assay-nél érzékenyebb kvantitatív PCR-assay-vel is elvégezték a méréseket 17 beteg plazmamintáiban. Az eredmények arra mutattak, hogy a branched-DNS assay-vel végzett meghatározás alapján a szer hatását alulbecsülték, az érzékenyebb eljárással maximálisan 23-323-szoros (átlagosan 87-szeres) csökkenés következett be az RNS koncentrációban.

A HIV-1 RNS értékekhez hasonló, de ellenkező irányú változásokat észleltek a CD4+ sejtszámban. Míg a 600 mg/nap és a 800 mg/nap dózisokkal kezelt betegekben már a terápia 24. hetére az alapértékekre tért vissza a CD4+ sejtszám, addig az 1200 mg/nap dózissal kezelt betegekben a 32. héten is átlagosan 230 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám kiindulói értékénél.

A farmakokinetikai meghatározások szerint a plazmakoncentráció csak a két magasabb dózissal kezelt csoportban haladta meg a vizsgálat végén a 90%-os gátlói dózist.

Mellékhatások csaknem minden betegben, a legmagasabb dózisban kezelteknek pedig 100%-ban kifejlődtek. A leggyakoribb panaszok a hányinger és a szaj körüli paresztézia voltak. A laboratóriumi paraméterek közül a májenzim értékek emelkedése elsősorban az első fázisra volt a jellemző, a fenntartó fázisban csak néhány esetben volt kimutatható. Tartósnak bizonyult azonban a szérum koleszterin átlagosan 30-40%-os, és a triglicerid szintek 200-300%-os emelkedése.

Megbeszélés:
A Ritonavir hatására beköveteződő igen erős HIV-RNS szint csökkenés (az érzékenyebb módszerrel mérve csaknem századrészére csökkent az RNS szint a kiindulói értékhez képest) nagyobb mértékű, mint amelyet eddig az RT-inhibitorokkal vagy más proteáz inhibitorokkal végzett monoterápia során észleltek. Igen lényeges, hogy az elért hatás annál nagyobb volt, minél nagyobb dózisban alkalmaztak a Ritonavirt. A napi 1200 mg-os dózisnál tartós hatást sikerült elérni, még több, mint fél évvel a kezelés elkezdése után is hatszor alacsonyabb volt a HIV-1 RNS szint és csaknem 250 sejt/m l-el magasabb volt a CD4+ sejtszám, mint az ugyancsoknem a betegekben a kezelés előtt mért értékek. Ehhez a csoporthan a kezelés során mért minimális Ritonavir-koncentráció is meghaladta a 90%-os gátlói dózist.

A hatás azonban még a legmagasabb dózis adásakor sem volt egyenletes. A terápia 12.-16. hete után az antivirális aktivitás gyengülése volt észlelhető. Ez a jelenség hasonló ahhoz, mint melyet az AZT monoterápia 4.-10. hete, illetve az AZT+3TC (lamivudine) kombinált kezelés 12. hete után észleltek. Egy másik proteáz inhibitor, az MK-539 esetében bizonyították, hogy az antiretrovirális hatás elősége rezisztens törzsek kifejlődésének volt tulajdonítható. Valószínűnek látszik, hogy ugyanez a helyzet a Ritonavir kezelés esetében is, azonban úgy tűnik, hogy a magasabb dózisokkal való kezelés hatásosan késleltetti a rezisztencia kialakulását.

A vizsgálat során igen erős, negatív korrelációt észleltek a HIV-1 RNS szintek és a CD4+ sejtszám alakulása között. Ezek az adatok újabb bizonyítékot szolgáltatnak Wei és mtsai. illetve Ho és mtsai. (l. AIDS Híradó 9/1 szám) elméletének, mely szerint a CD4+ sejtszám csökkenése e sejtek HIV-1-el való fertőzésének direkt vagy indirekt következménye.

A Ritonavir kezelés mellékhatásai igen gyakoriak, azonban aránylag enyhék voltak, csak négy beteg esetében tették szükségessé a terápia megszakítását. A laboratóriumi és a klinikai adatok azonban, arra mutattak, hogy a szer 1200 mg-os napi adagja megközelíti a maximálisan tolerálható dózist.

A jelen vizsgálatban kapott eredményeket szerzők bíztatónak ítélik, bár még nem ismeretes, hogy a viraemia tartós csökkenése és a CD4+ sejtszám tartós emelkedése klinikai haszonnal is együtt jár-e? Mindenképpen indokoltnak látszik olyan vizsgálatok elvégzése, amelyek során a Ritonavirt más proteáz inhibitorokkal és RT-inhibitorokkal kombinálva próbálják ki.