



**Medicamente noi în tratamentul
hepatitei C ?**

**O selecție de medicamente după care se
așteaptă.**

Partea a II-a a expunerii

Dr. C. Antoni,

Secția hepatologie în Clinica Mannheim

**Expunere cu ocazia seminarului
Doctor-pacient organizata de grupa de
întrajutorare**

Ludwigshafen/Mannheim
14.September 2007



© Expunere si folii: **Dr. C. Antoni, Leberambulanz im Klinikum
Mannheim**

© Acest document
protocolul după înregistrarea video

Margrit Gräser

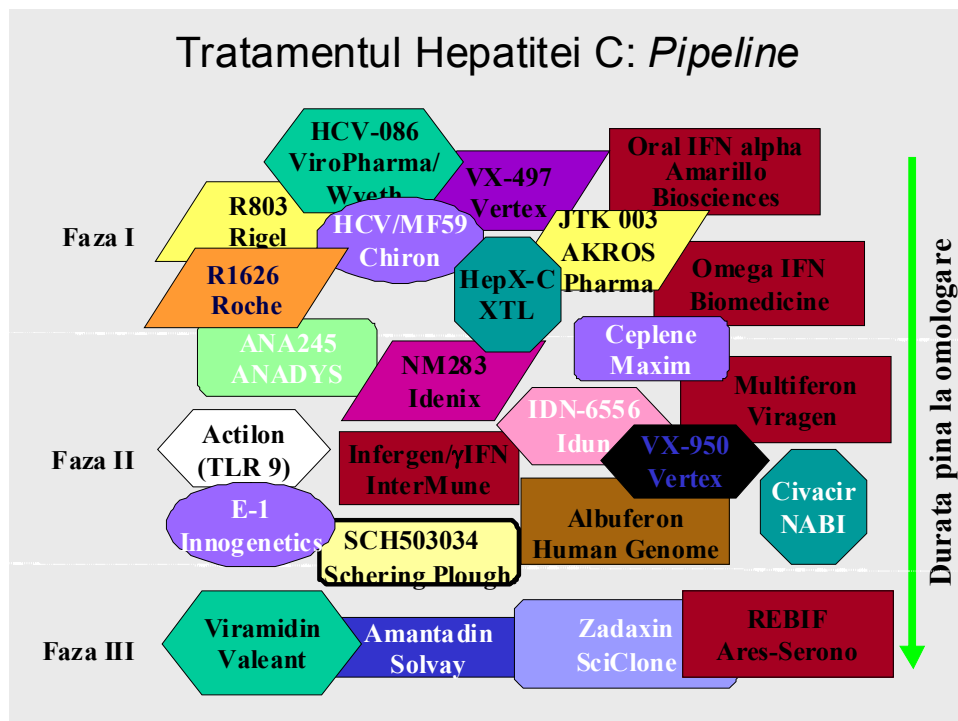
Hepatitis C Selbsthilfe Ludwigshafen

Mail: <mailto:info@hepatitis-c-online.de>
Internet: <http://hepatitis-c-online.de>
Tel: **0621-6709631**

Medicamente noi în tratamentul hepatitei C ?

O selecție a lor

Există momentan mai multe medicamente care se găsesc în faze diferite de studiu.



O să vă prezint cateva dintre ele. Am renunțat să prezint mai multe pentru ca unele au fost testate pe foarte puțini pacienți și ca atare nu se poate deocamdată spune decât ca au un oarecare efect.

Unde se poate schimba ceva?

Interferonul se poate îmbunătăți sau Ribavirina poate împiedica intrarea virusului în celulă, se poate inhiba înmulțirea virală, sau secvențe din ciclul înmulțirii, sau se poate întări sistemul imunitar.

Puncte de atac a terapiei anti-HCV

- Îmbunătățirea Interferonului și a Ribavirinei

- Inhibarea intrării virusului în celulă
(vaccin terapeutic, Entryblocker)
- Inhibarea înmulțirii virusului
(inhibitori de protează și polimerază)
- Inhibarea transportului RNA spre/în ER
(siRNA, Ribozyme, Antisense-Oligonukleotide)
- Inhibarea sintezei și a ieșirii virusului
(N-Glycane, Iminozucker)

- Substanțe imuno-modulatoare
(Toll-Rezeptor, Thymosin, Apoptosehemmer, etc.)

Albuferon

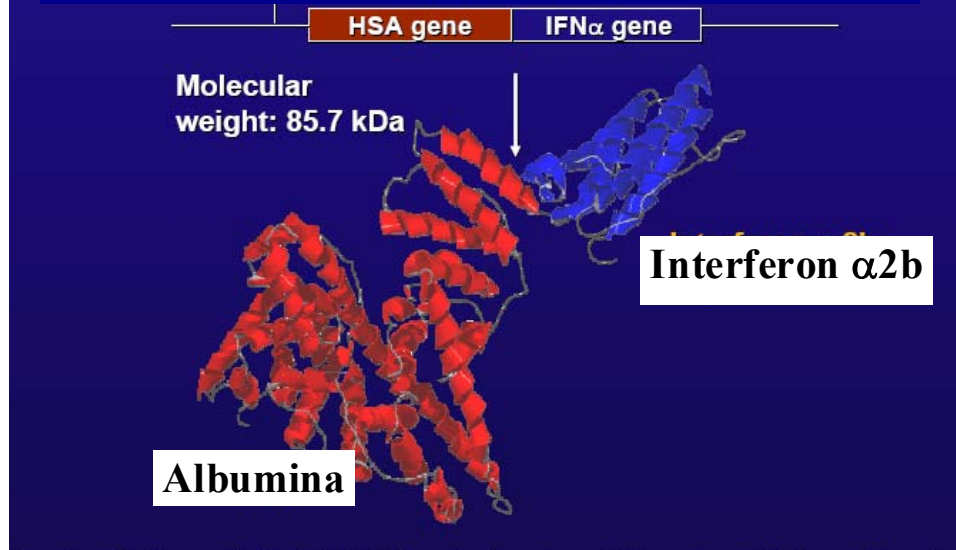
Este unul dintre noile medicamente, cel mai aproape de faza de lansare pe piață și personal cred că va fi curând omologat ca Albuferon oder Albumin-Interferon.

Îmbunătățirea Interferonului

Albuferon:

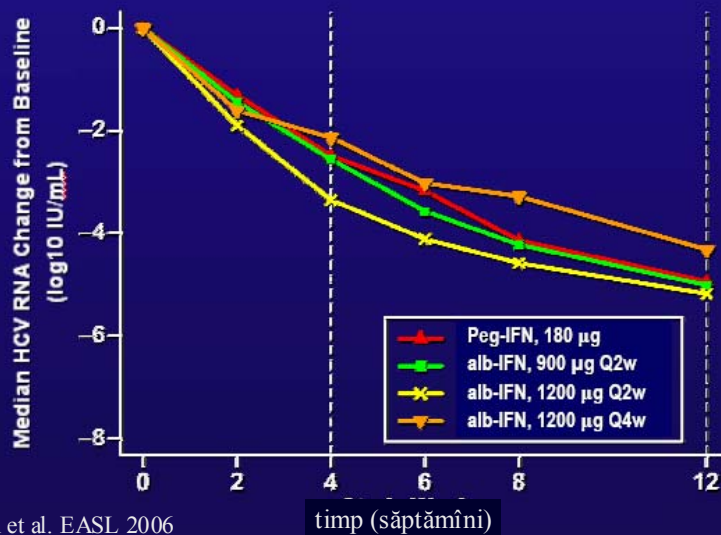
- Combinație din IFN α 2b și Albumină
- testat la nonresponderi de Genotip-1
- Interval de dozare: 2 (sau 4) săptămâni
- mai puține efecte sec. decât la PEG-IFN?

Albuferon: Sinteza Albuminei și Interferonului $\alpha 2b$



Aici este legat interferonul de albumina principala sanguina și puteți vedea mai jos cat este de efectiv

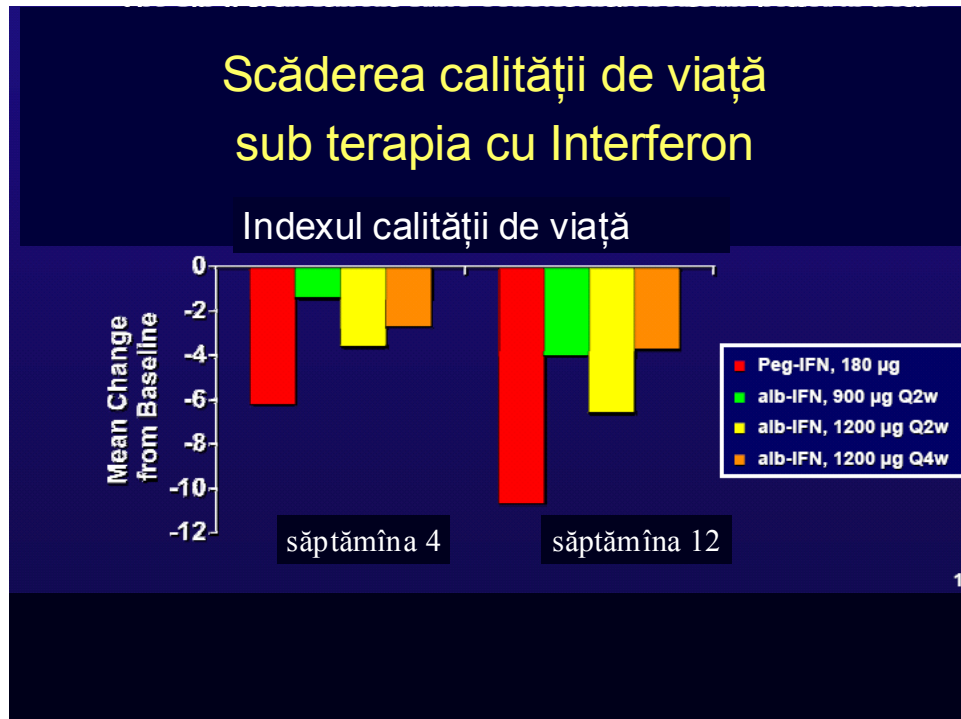
Scăderea HCV-RNA (viremia) după 12 săptămîni de terapie



Zeuzem et al. EASL 2006

Cu roșu este interferonul standard, celelalte sunt albumin-interferoane cu doze diferite respectiv la fiecare doua săptămăni odată sau la fiecare patru săptămăni.

Unul dintre studii arată că sub albumin-interferon calitatea vieții este mai bună decăt sub interferonul peghilat.



Nu cred însă că efectele secundare sunt mai reduse, pentru stabilirea acestui lucru este nevoie de mai mulți pacienți.

Avantajul este efectul de lungă durată, faptul că se administrează tot a doua sau a patra săptămână. Dezavantajul este ca preparatul rămâne patru săptămăni în organism; cine are efecte secundare grave le are pentru patru săptămăni!

De aceea: nu sunt sigur că acest medicament o să fie „marea revelație”.

Alte Ribavirine:

Viramidin

Îmbunătățirea Ribavirinei

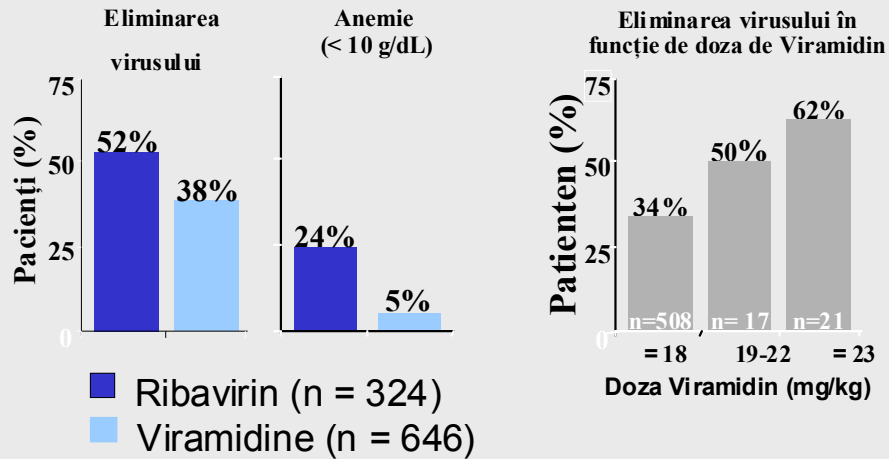
Viramidin:

- Mai puține anemii (5 % versus 24 %)
- dar și un răspuns la terapie mai scăzut (38 % versus 52 %)
- > 50% rată de răspuns doar la dozaj mare
- indicație posibilă:
anemie puternică sub Ribavirină?

Viramidin-ul este un așa zis Pro-Drug. Asta înseamnă că medicamentul este transformat în ficat în substanța activă și anume Ribavirina.

Avantajul este ca o să scadă simțitor cazurile de anemie în comparație cu Ribavirina. Dezavantajul este că eliminarea virală este mai proastă decât în cazul Ribavirinei și este nevoie de o doză foarte, foarte mare ca să se atingă performanțele Ribavirinei. Cred că o să fie medicamentul folosit doar în cazul pacienților cu anemie atât de puternică încât trebuie altfel întreruptă terapia.

VISER1-Studie: Viramidine vs Ribavirin (Viramidin este un Ribavirin-Prodrug)



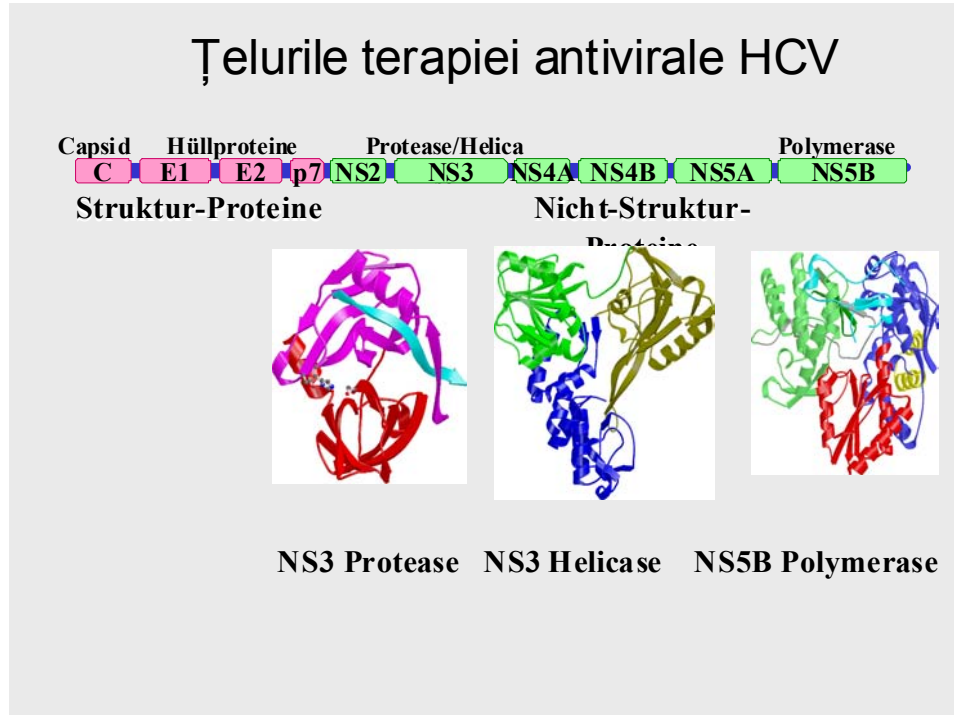
Inhibitori de protează și Polymerază

Medicamentele care acționează asupra mecanismului viral se împart în două grupe care sunt de interes: inhibitori de protează și cei de polymerază.

Dezvoltarea medicamentelor direct antivirale

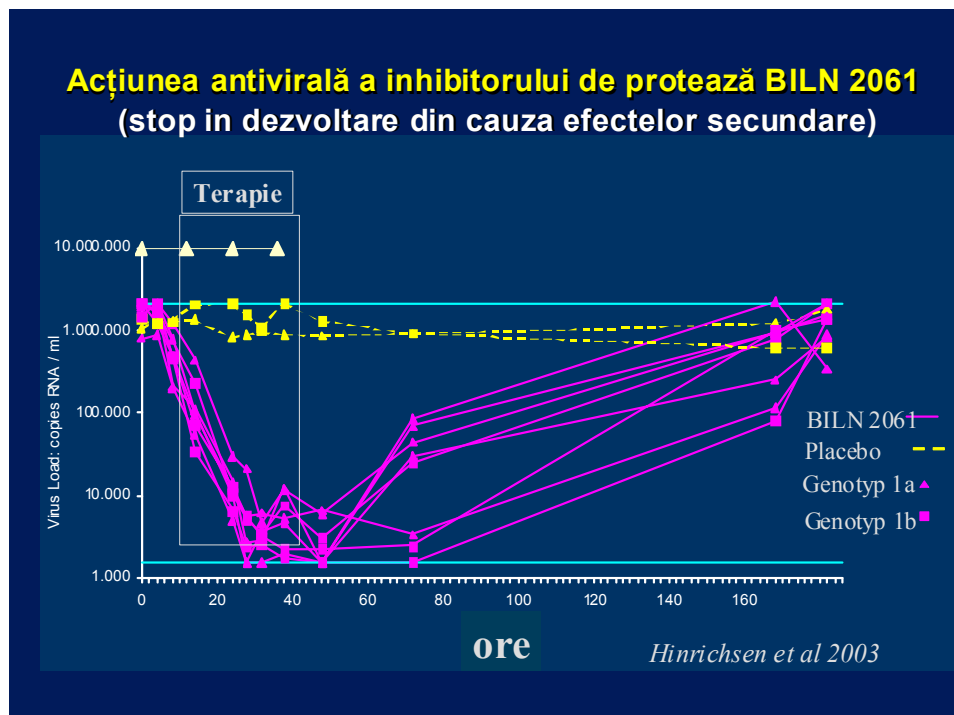
- Inhibitor de protează (inhibă înmulțirea virusului)
- Inhibitor de protează (inhibă înmulțirea virusului)
- Folosite doar în cadrul studiilor

Așa arată virusul:



Pentru ca să se înmulțească virusul are nevoie să formeze mai multe învelișuri, să se dividă și pentru aceasta este nevoie de enzime.

Acum 5 ani aparuse BILN 2061, care era foarte efektiv.



Ce se vede aici este scăderea după numai o zi cu factorul 100 aşadar foarte eficace.

A fost medicamentul care a direcţionat cercetarea. Dezavantajul a fost că avea efecte secundare atât de puternice încât Boehringer nu a mai continuat cercetarea.

Inhibitorii de protează

Există două medicamente:

SCH 503034, un preparat Schering.

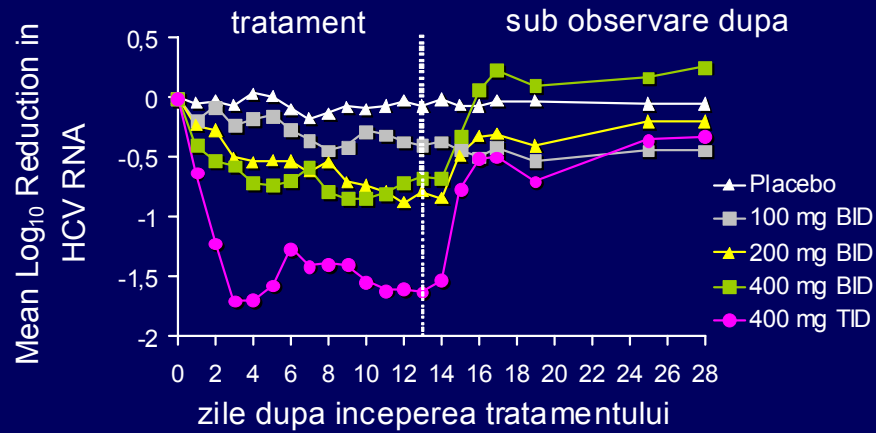
Inhibitori de protează

SCH 503034:

- puține efecte secundare
- doar în combinație cu terapia standard
- scădere rapidă a viremiei,
lipsesc încă rezultatele pe termen lung

Și aici exista efectivitate pe care o puteți vedea în folia următoare:

Efectul inhibitorului de protează SCH 503034 asupra HCV-RNA la nonresponderi de genotip 1



Zeuzem et al. AASLD 2005

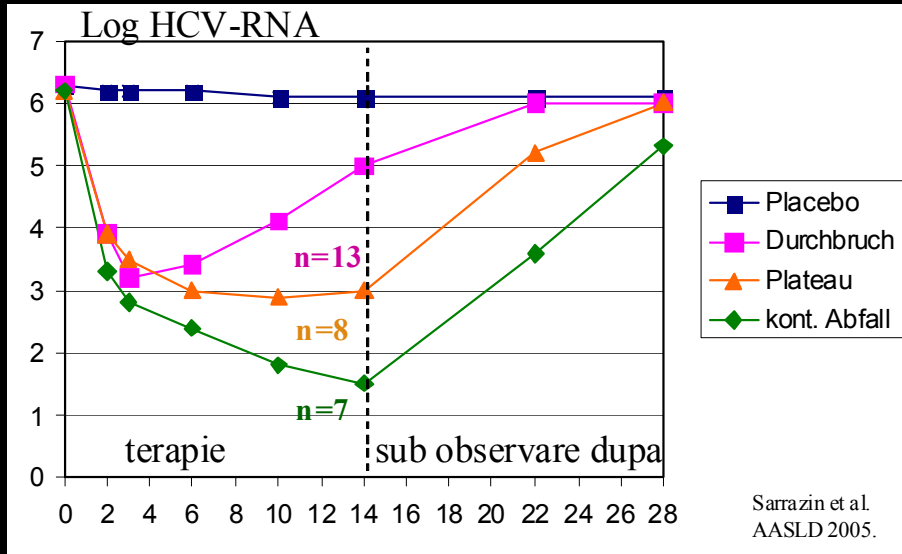
Deci o scădere cu factorul 100 când se folosește ca monoterapie în doza mare. *(pe Forum există un jurnal al meu ca participant la studiul de dozaj in monoterapia cu SCH 503034 n.trad)*

VX-950

VX-950 este medicamentul ajuns in faza cea mai dezvoltată de studiu. Rezultatele finale or să apară probabil în doi ani. Și acest medicament acționează asupra mecanismului de înmulțire viral.

Dar ceea ce vedeți în folia următoare, este că la unii pacienți după scurt timp se constată o creștere a viremiei. Medicamentul ca monoterapie nu o să existe așadar in viitor, ci va trebui administrat împreună cu Ribavirina și interferon.

VX-950 Terapie la pacienți "naivi" cu genotipul 1



Inhibitori de polymerază

Inhibitori de polymerază

Valopicitabine (NM283), Idenix

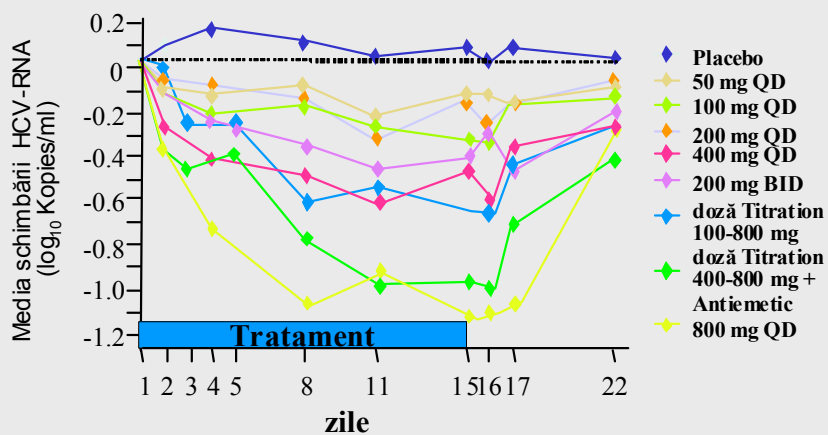
- Monoterapie cu puțin succes
- Mai bun în combinație cu PEG-IFN
- Efecte secundare la tractul digestiv

Cealaltă grupă, inhibitorii de polimerază, NM 283 (Valopicitabine), au și ei o anumită efectivitate.

Dar firma producătoare a anunțat deja clar că pentru a fi folosit medicamentul se administrează doar împreună cu un antiemetic (medicament împotriva stării de greață) și efectiv cu adevărat este tot numai în combinație cu interferon.

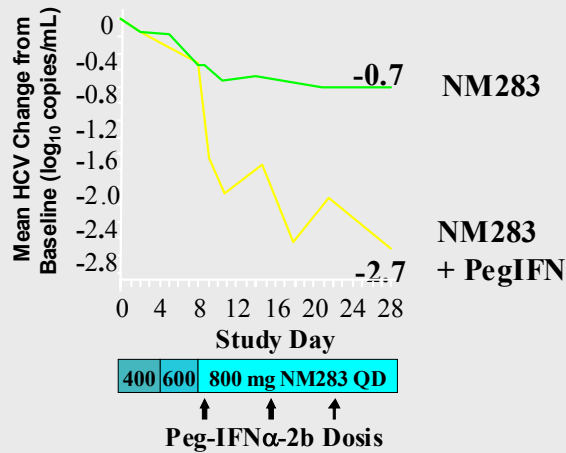
Nu cred personal ca o sa fie punctul de cotitură în tratament, pentru că efectele secundare la nivelul stomacului sau/și intestinului sunt destul de grave.

Efectul inhibitorului de polimerază NM283 la pacienți cu genotipul 1 (parțial tratați inițial)



Afdhal N, et al. AASLD 2004. Abstract LB-03.

Efectul inhibitorului de polimerază Valopicitabine (NM283) la pacienți "naiv" cu genotipul 1 (n=30)



Afdhal N, et al. AASLD 2004. Abstract LB-03.

Inhibitorii de fibroză

Dacă nu putem vindeca, atunci încercăm să reducem măcar fibroza.

Studii pentru inhibarea fibrozei la Non-Responderi cu fibroza înaintată

- 30 - 50 % al dozării normale de Interferon, fără Ribavirină, timp 3,5 - 4 ani
- Țelul nu este eliminarea virusilor, ci inhibarea fibrozei

- totuși la „run in“ - Design:

→ SVR circa 20 % !

Există 3 studii în desfășurare în care se folosește cca 1/2 din doza de interferon pe o durată de 3,5 până la 4 ani ce urmează să se sfârșească curand.

Scopul nu este eliminarea virusului ci doar inhibarea fibrozei. Iar la 1/5 dintre pacienti s-a produs chiar negativarea virală.

Așteptarea unei noi medicații după o terapie nereușită ?

Terapia nu a fost făcută degeaba in cazul în care nu s-a reușit negativarea.

La pacienții la care s-a reușit negativarea, fibroza începe să se reducă. La pacienții care nu au făcut terapie, fibrozarea se amplifică.

Dar la pacienții care au rămas pozitivi după tratament, fibrozarea se încetinește cu mult față de cei care nu au făcut nimic.

Deci terapia a avut succes oricum chiar cand virusul nu a dispărut.

La fel în privința cancerului. Riscul de a face cancer hepatic este mult mai redus pentru cei care au o terapie la activ chiar în lipsa negativării.

Terapie ratată - ce urmează?

- privire mai puțin negativă asupra viitorului după o terapie ratată
- așteptarea apariției a unor medicamente noi
- fără alcool și nicotină
- control regulat a valorilor ficatului, la ultrasunet și markeri tumorali

Cred că se poate aștepta liniștit 5-10 ani apariția de noi medicamente, **dacă nu sunteți în stadiul de ciroză**. Medicamentele or să apară și cred că am reușit să arat lucrul acesta.

Important este să nu consumați alcool și să mergeți regulat la control.

Transaminazele, controlul sonografic, și markerii tumorali trebuie urmăriți

periodic pentru a recunoaște precoce apariția unui cancer hepatic în cazul că apare.

Sfârșitul expunerii.

Mulțumim domnului Dr. Antoni

© Folii și expunere: **Dr. C. Antoni, Leberambulanz im Klinikum Mannheim**

© Acest document:
Protocolul înregistrării video
Margrit Gräser
Hepatitis C Selbsthilfe Ludwigshafen

Mail: <mailto:info@hepatitis-c-online.de>
Internet: <http://hepatitis-c-online.de>
Tel: **0621-6709631**
