A Ritonavir, egy HIV proteáz-inhibitor alkalmazása a HIV-1 infekció kezelésére. Elõzetes vizsgálat

Cikk: Markowitz, M. és mtsai. - New Engl. J. Med. 333, 1534, 1995.

Szerzők 1.fél. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek a Ritonavir (l. előző cikk) biztonságosságának és hatékonyságának tanulmányozása céljából. Olyan, az USA öt egészségügyi intézményében kezelt HIV-fertőzötteket vontak be a vizsgálatba, akiknek a vérében a branched-chain DNS jel-amplifikációs módszerrel legalább 25.000 kópia HIV-RNS-t mértek ml-enként és akiknek CD4+ sejtszáma 50-500/ml volt. A Ritonavir terápia megindítása előtt a betegeknél az egyéb antiretrovirális kezelést abbahagyták és a vizsgálat folyamán sem kaptak a betegek más terápiát a PcP profilaxison kívül.

Maga a vizsgálat két fázisból állt. Az első, placebóval kontrollált, randomizált fázis négy hétig tartott, a második fázis pedig, amelyben már minden beteg Ritonavirt kapott, 8 hétig. A vizsgálatban résztvevő betegeket két csoportba osztották. Az első csoport betegei napi 3x200=600 mg (n=11) vagy 3x300=900 mg (n=10) Ritonavirt illetve placebót (n=10) kaptak. A második csoport betegei közül tíz napi 4x200=800 mg, 10 beteg 4x300=1200 mg Ritonavirt, 11 beteg pedig placebót kapott. Az első fázis végén a csoportok placebóval kezelt betegeit randomizált módon a csoportban eddig használt Ritonavir dózisok egyikével kezelték tovább. A 12. hét után, a betegeknek felajánlották a Ritonavir terápia további folytatását. Az eredményeket a CD4+ sejtszám meghatározásával és branched-chain DNS-assay-vel végzett HIV-1 RNS mérés útján ellenőrizték. 20 betegben a standard branched DNS-assay (melynek kimutatási határa 10.000 HIV-1 RNS kópia/ml) mellett az eljárásnak egy érzékenyített, ml-enkénti már 400 kópia HIV-1 RNS-t is detektáló változatával is elvégezték a meghatározást.

Eredmények:
A vizsgálatban 62 beteg vett részt. A placebóval, illetve a Ritonavir különböző dózisaival kezelt betegek alcsoportjai klinikai és laboratóriumi paramétereikben nem különböztek egymástól. Az első fázist 55, a másodikat 52 beteg esetében tudták befejezni.

Mind a négy terápiás alcsoportban statisztikailag szignifikáns (p< 0.001) mértékben csökkent a plazma viraemia, a placebo csoportban szignifikáns változás nem következett be. A 15. napra a kiindulói értékhez képest 7-25-öd résznére csökkent a plazma HIV-1 RNS szint a standard branched-chain assay-vel mérve, és még az első, négybetes fázis végén is átlagosan 6,8-ad része volt a kiindulói értékeknek a viraemia. Ezután fokozatos emelkedés volt észlelhető, de még a 12. hét végén is valamennyi terápiás csoportban 5-ször alacsonyabb volt az RNS szint, mint a kiindulói érték. Mivel ebben az időszakban a betegek 30%-ában a stan-dard branched-chain DNS-assay kimutatási határánál alacsonyabb értékeket kaptak, valószínűnek látszott, hogy az eljárás alulérzékeli a csökkenés mértékét. Ezért 20 betegnél az érzékenyített eljárásnál is elvégezték a meghatározást. Ezzel a módszerrel a maximális RNS csökkenést a kiindulói értékhez hasonlítva 50-szeresnek, a tartós, a 12. hetes mért csökkenést pedig 12,5-szeresnek mérték, és a tartós hatás mértéke egyenes arányosságot mutatott az alkalmazott gyógyszer dózisával. Néhány betegnél folytatták a kezelést a 12. hét után is. Négy beteg napi 1200 mg dózisban kapta a Ritonavirt, közülük kettőben több, mint 8 hónapig fennállt az igen alacsony, a kiindulói értékénél 100-szor alacsonyabb HIV-1 RNS szint, és a betegek vérében már 3-6 hónapos Ritonavir terápia után sem volt a HIV-1 izolálható.

A CD4+ sejtszám emelkedett a Ritonavir kezelés hatására. Az első négy heles fázis során 74 sejt/m l-es medián növekedést észleltek, mely a 12. hét végére is megmaradt (83 sejt/m l a kiindulói értékhez képest). A gyógyszer dózisa és a CD4+ sejtszám változások között nem találtak összefüggést, minden terápiás csoportban azonban csak azoknál a betegeknél volt tartós a CD4+ sejtszám emelkedése, akiknél hosszú ideig tartó anti-virális hatást is észleltek.

Mellékhatások a betegek többségében megfigyelhetők voltak, hasmenés, fejfájás, hányinger, gyengeség, szájí körüli paresztézia és ízlelési zavarok voltak a leggyakoribb panaszok. A mellékhatások általában enyhék és reverzibilisek voltak, csak 3 betegnél kellett miattuk a Ritonavir kezelést félbeszakítani. A laboratóriumi tünetek közül a terápiás csoportokban a triglicerid szint jelentős mértékű, átlagosan kétszeresére való emelkedése volt a leggyakoribb.

A farmakokinetikai mérések szerint a szer plazmakoncentrációja fokozatosan csökkent a kezelés során; ennek okát nem ismerik.

Megbeszélés:
A Ritonavir szignifikánsan csökkentette a HIV-1 RNS szintet a kezelt betegek vérében. Az észlelt, maximálisan 50-szeres csökkenés hasonló mértékű ahhoz, amelyet egy másik proteáz-gátló szer, az MK-639, illetve a kombinált zidovudine + lamivudine kezelés során mértek. A különböző RT-gátló szerekkel végzett monoterápia során csak 5-30-szoros csökkenést észleltek, így szerzők véleménye szerint a Ritonavir egyike az eddig kifejlesztett leghatékonyabb antiretrovirális szereknek.

Azonban – hasonlóan a más monoterápiákról vagy kombinációban alkalmazott antiretrovirális szerekhez – az RNS szinetben észlelt maximális mértékű csökkenés nem volt tartós, a 12. hét végére az RNS szint ismét emelkedni kezdett, azonban (eleborban a nagyobb Ritonavir dózisokkal kezelt betegek esetében) a kezelés végén is mélyen a kiindulói érték alatt maradt. Szerzők valószínűnek tartják, hogy a Ritonavir antivirális hatásának gyengülése a gyógyszer iránt rezisztens mutánsok megjelenésének tulajdonítható. Elsőserben azokról a betegekről tudtak rezisztens genotípusú törzseket izolálni, akiknél a kezelés folyamán a HIV-1 RNS szint visszaállt az eredeti szintre. Ezzel ellentétben, néhány beteg esetében igen tartós antiretrovirális hatást észleltek.

A HIV-1 RNS szint csökkenésével párhuzamosan jelentős mértékű, csaknem 100 sejt/m l-es CD4+ sejtszám növekedés következett be, amely, szerzők szerint nagyobb fokú annál, mint amelyet eddig bármely más HIV-ellenes szervel végzett monoterápia során észleltek. Még lényegesebb az a megfigyelés, hogy a CD4+ sejtszám növekedése csak azokban a betegekben volt tartós, akiknél a plazma viraemia alacsony szintje is hosszú ideig fennmaradt. A tartós CD4+ sejtszám emelkedés klinikai jelentőségét azonban még tisztázni kell.

A Ritonavir hatékonysága és az a tény, hogy toxikus hatásai különbözőek az eddig használt szerek mellékhatásaitól, ideális szerré tehetik a Ritonavirt az RT-gátlószerekkel való kombinációs kezelésre. A leghatékonyabb kombinációk kiválogatása a további kutatások feladata lesz.