

ARMAMENTARIUM ANTIRETROVIROVÝCH LÉČIV

Svatava Snopková 4/2020

Pandemie HIV/AIDS

Největší pandemie v historii lidstva

2. pol. 80. let a 1. pol. 90. let 20. století

- Do 5 let od stanovení diagnózy zemřelo 75% infikovaných
 - Lidé mladé věkové kategorie
- Naléhavá potřeba vývoje účinných léčiv

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

1987

- První léčivo s AR aktivitou pro klin. praxi
- NRTI – **AZT** (později ZDV)
- Předčasně na nátlak veřejnosti
 - Mnoho nežádoucích účinků

1991 – 1994

- Další NRTI
- Didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine...

Monoterapie, dvojkombinace

- **Vysoké dávky**
 - ↓ biologická dostupnost
 - Velký počet tablet
- **Velký selekční tlak**
 - Rychlý vznik virové rezistence

Proteázové inhibitory

1996

- PI – nová skupina léčiv
- **Trojkombinace (2NRTI + 1PI)**
 - Lepší farmakokinetické vlastnosti
 - Aditivní nebo synergický AR účinek
 - Zabrání rychlému vzniku virové rezistence
- **Různý mechanismus účinku**
 - ↑ průnik do různých buněčných a tělesných kompartmentů

Trojkombinace AR léčiv

HAART

- ▣ Highly Active AntiRetroviral Therapy

cART

- ▣ Combination AntiRetroviral Therapy

OBT

- ▣ Optimalising Basic Treatment

ART

- ▣ AntiRetroviral Therapy

Kombinace nejméně **tří léčiv** s AR aktivitou
nejméně ze **dvou různých skupin**

Trojkombinace AR léčiv

- Potlačení virové replikace
- Snížení počtu kopií HIV-1 RNA/ml
(pod hladinu detekovatelnosti)
- Hluboká virová suprese
- Imunologická regenerace a restituce
- ↑ CD4+ lymfocytů
- **↓ morbidity a mortality**
- **Zkvalitnění a prodloužení života HIV+**

Trend poklesu míry úmrtí následkem infekce HIV, US

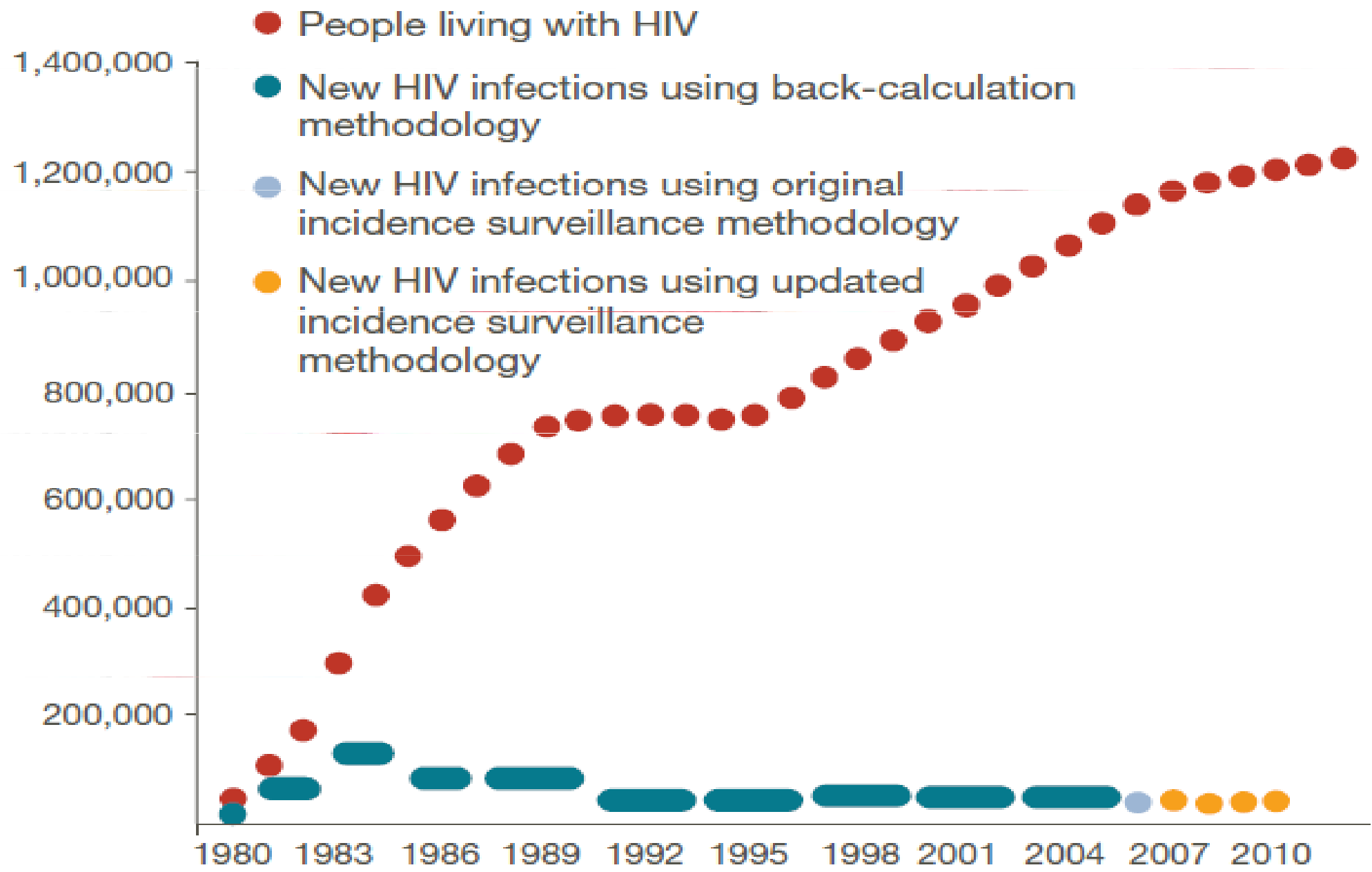


Note: For comparison with data for 1999 and later years, data for 1987–1998 were modified to account for ICD-10 rules instead of ICD-9 rules.

*Standard: age distribution of 2000 US population



HIV Prevalence and New Infections,



ART - trojkombinace

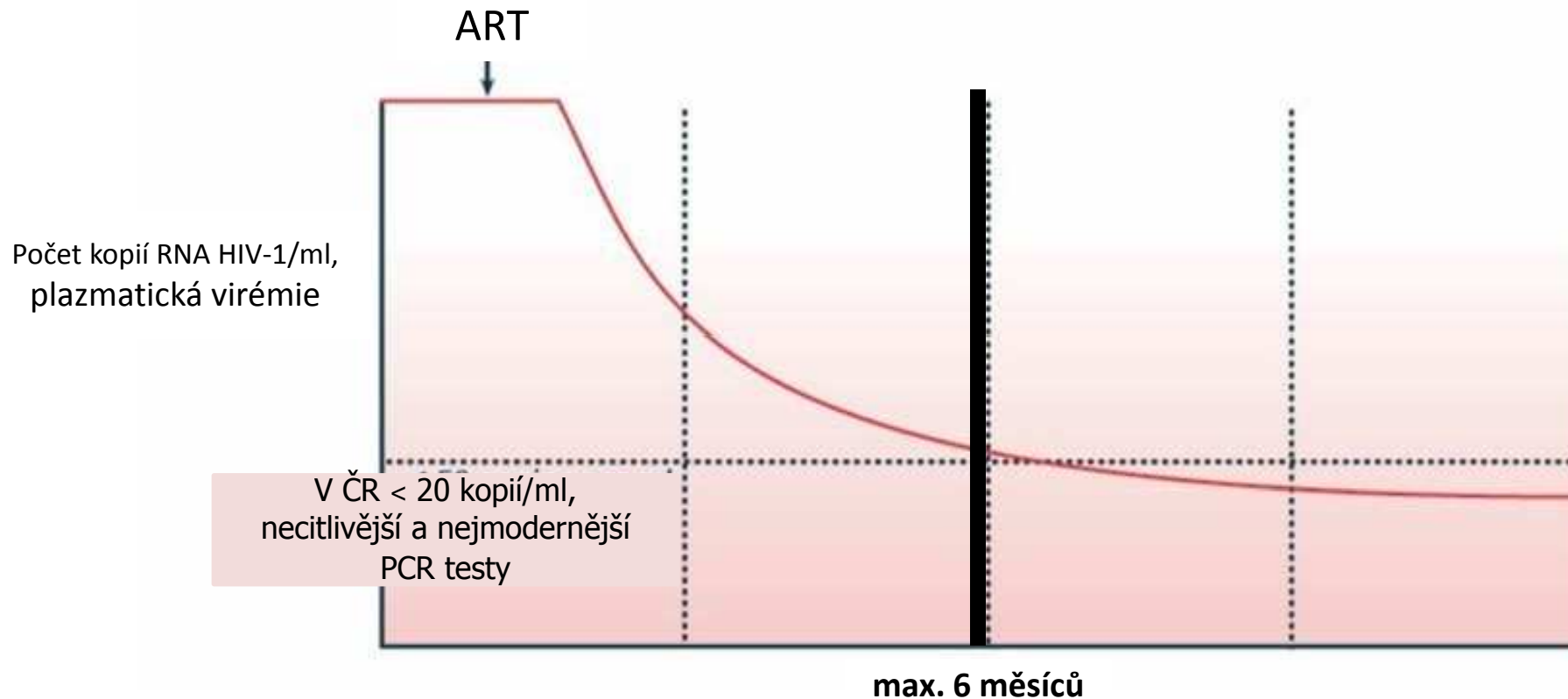
- Standardní léčebný postup
- Změna přirozeného průběhu nemoci
- Původně smrtelné onemocnění

- Dnes **chronická choroba**
 - **desítky let trvající průběh**

Indikace ART

- **Pro všechny** osoby infikované HIV
- ART by měla být zahájena **co nejdříve** po zjištění diagnózy HIV-pozitivity bez ohledu na aktuální počet CD4+ lymfocytů
 - R. 2015 – randomizované studie START a TEMPRANO

Primární cíl ART - ↓ morbidity a mortality

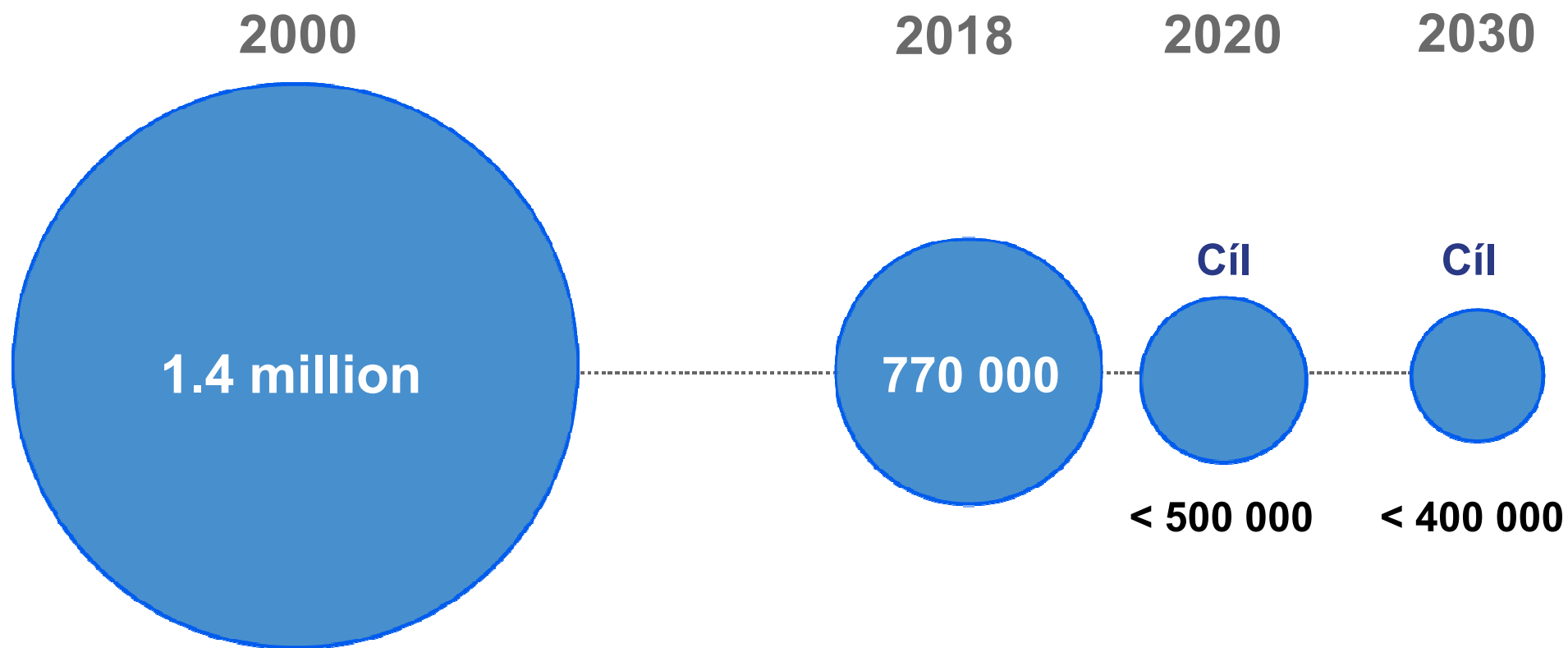


Maximální inhibice replikace HIV a dosažení konstantní virové suprese

(počtu kopií RNA HIV-1 pod limitem možné kvantifikace komerčně dostupných testů)

- regeneraci imunologických funkcí, ↑ počtu CD4+ lymf.
- zlepšení kvality života, prodloužení života
- signifikantně nižšímu riziku vzniku AIDS-definujících onemocnění

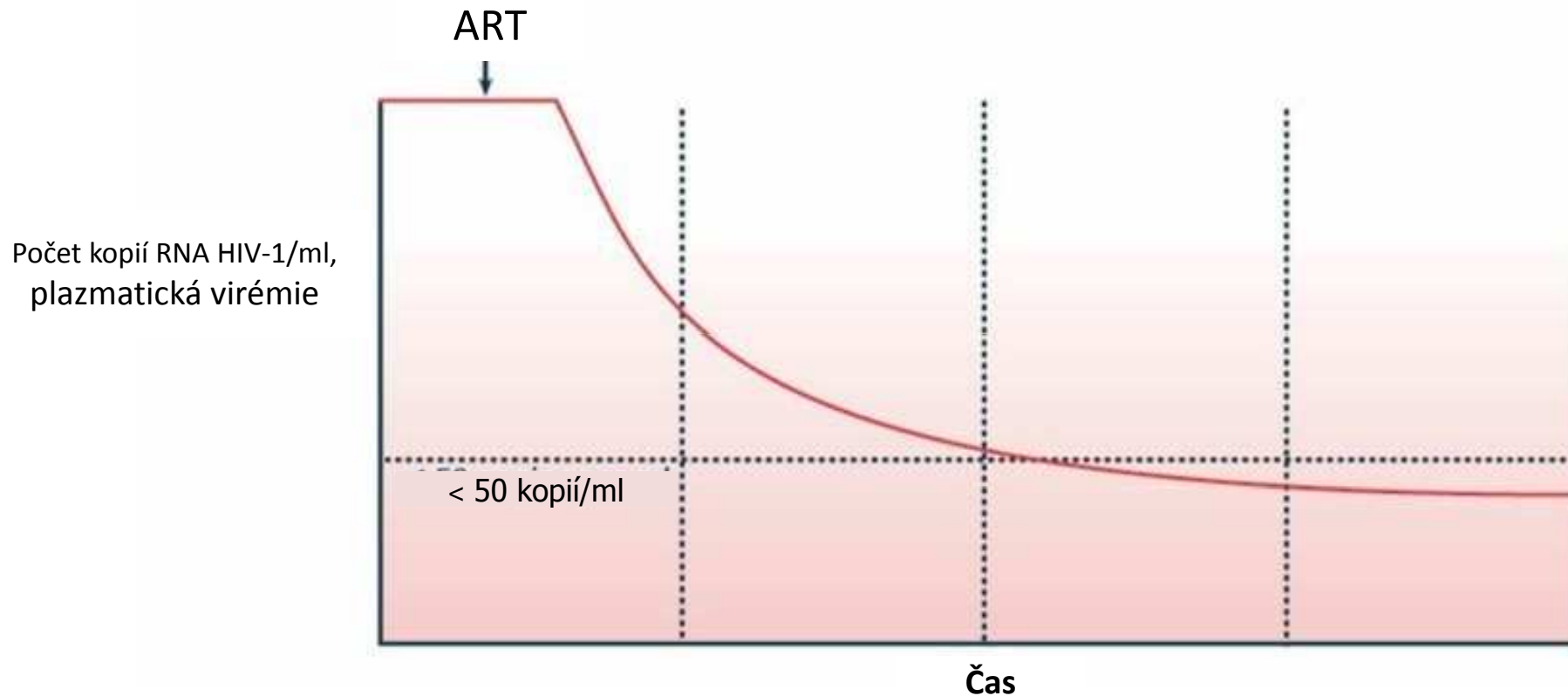
Počet úmrtí v důsledku HIV



Source: UNAIDS/WHO estimates

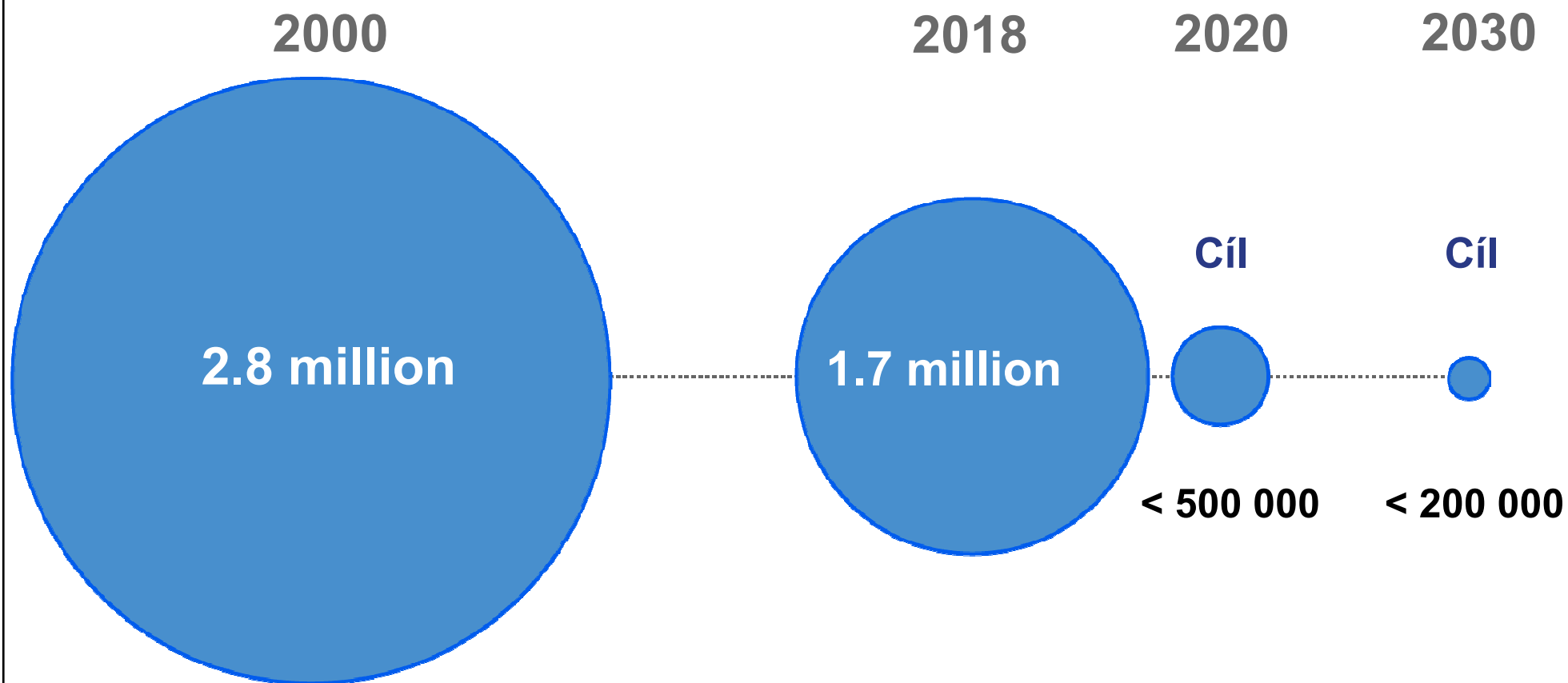
Sekundární cíl ART

- ↓ rizika přenosu HIV na jiného jedince



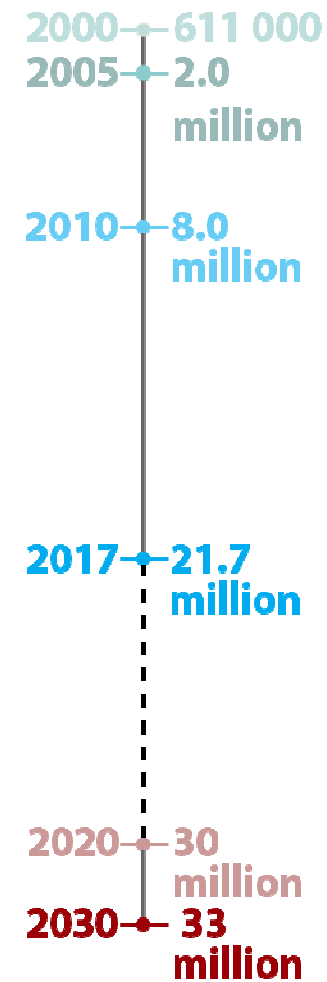
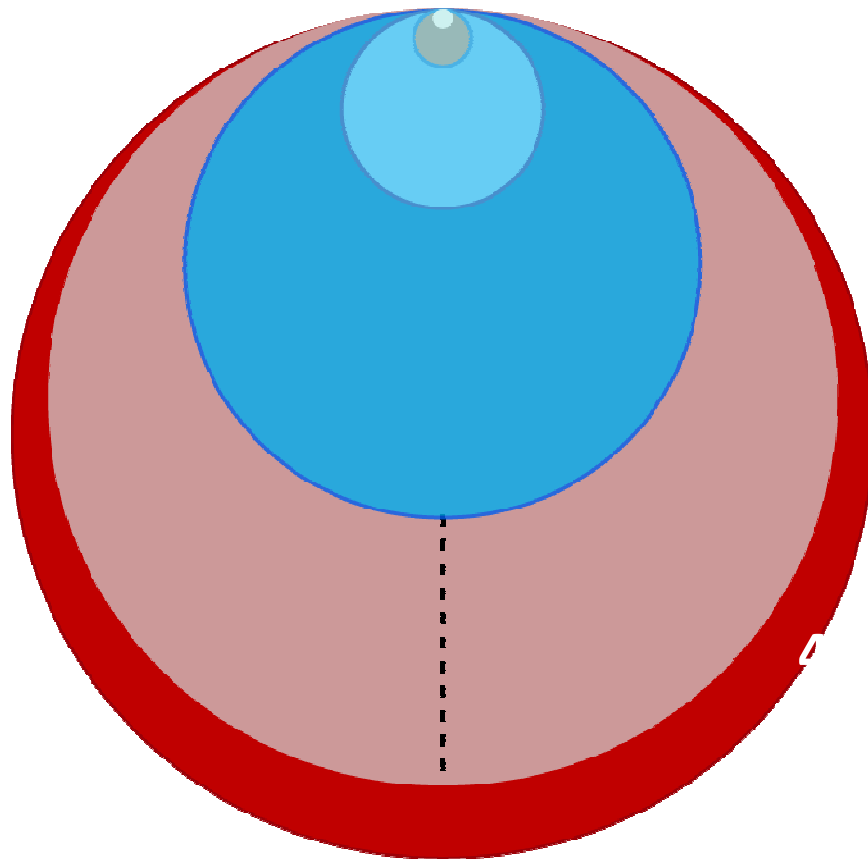
- Vysoký počet kopií RNA HIV-1 = hlavní rizikový faktor přenosu infekce
- Léčený pacient
 - HIV nedetekovatelný v periferní krvi PCR metodami
 - Přenos infekce HIV na jiného jedince vysoce nepravděpodobný

Počet nově infikovaných HIV



Source: UNAIDS/WHO estimates

Počet lidí žijících s HIV, pro které je dostupná AR léčba



Source: UNAIDS/WHO estimates

Budoucí cíl

Co nejčasnější zahájení ART

- Míra regenerace imunitního systému a počtu CD4+ lymfocytů je v přímé korelaci s počtem CD4+ lymfocytů v době zahájení ART.
- Časnější zahájení ART zvyšuje pravděpodobnost restaurace nejen normálního počtu CD4+ lymfocytů, ale také normální hodnoty **poměru CD4/CD8** lymfocytů a tím **nižší míry perzistující imunitní aktivace a zánětu**, které jsou považovány za bezprostřední příčiny předčasného vzniku **neinfekčních non-AIDS onemocnění** (KVO, metabol. syndrom, DM, endokrinní poruchy, osteoporózu, neurokognitivní onemocnění, nádory, chronická onemocnění jater a ledvin etc.)

27 látek s AR aktivitou

1. **NRTI/NtRTI**

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** inhibitory proteinázy

4. **INSTI** inhibitory integrázy

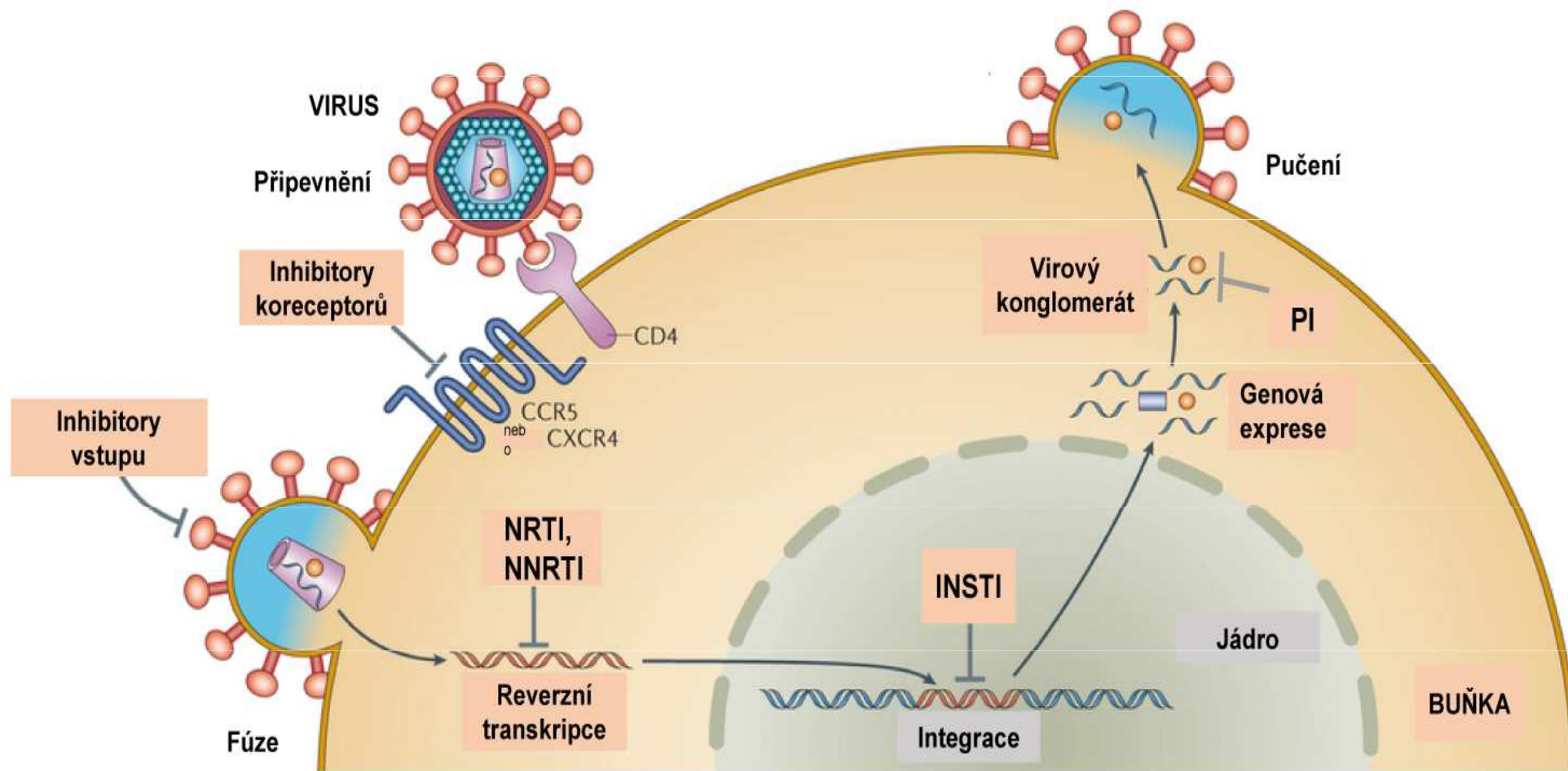
5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze

Cílová vazebná místa AR léčiv

- **Enzymy kódované virem** (intracelulárně)
 - Virová:
 - Reverzní transkriptáza
 - Integráza
 - Proteáza
- **Receptory hostitelské buňky** (extracelulárně)
 - Diferenciační povrchové glykoproteiny CD4
 - Chemokinové koreceptory CCR5

Životní cyklus HIV



27 látek s AR aktivitou

1. **NRTI/NtRTI**

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** proteázové inhibitory

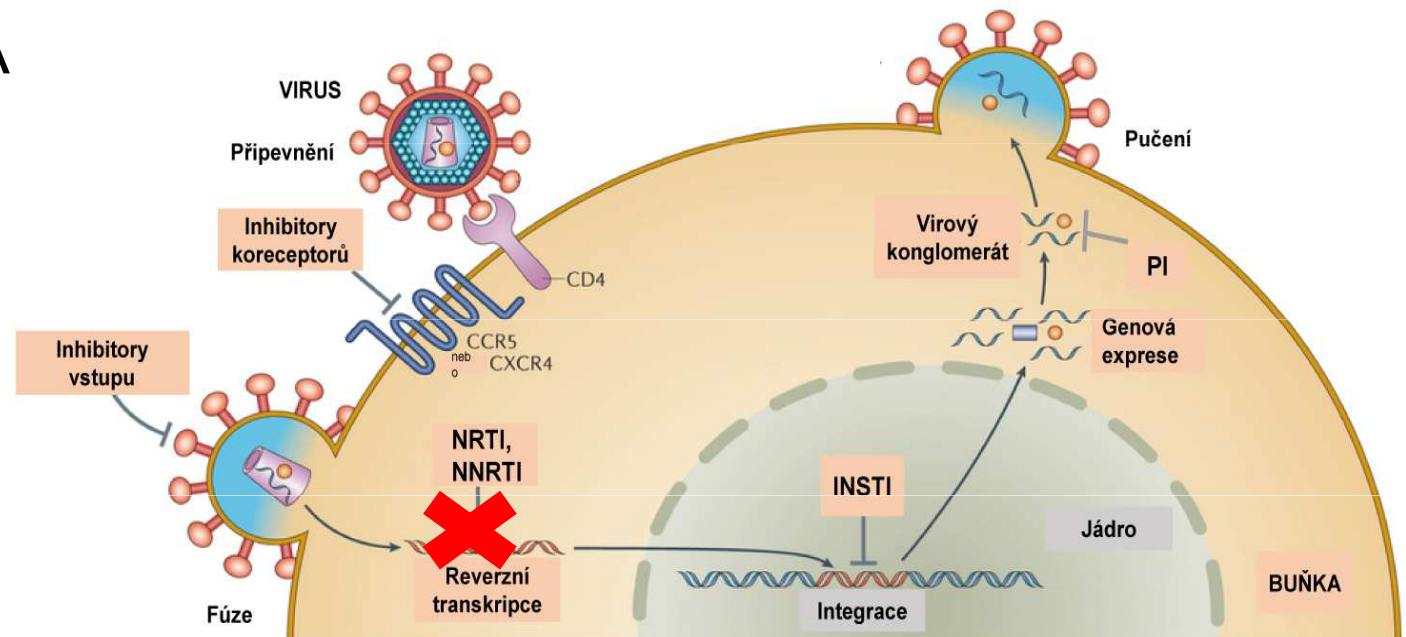
4. **INSTI** integrázové inhibitory

5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze
- Inhibitory koreceptorů CCR5

NRTI

- Vazebné místo – RT (reverzní transkriptáza)
- Virová RNA → DNA
- Přirozené nukleové báze – nositelé informace
 - Purinové – adenin, guanin
 - Pyrimidinové - thymin, cytosin
- Nukleotid – nukleosid + kysl. fosforečná (fosfát – mono, di, tri)
- **„falešná báze“ – léčivo**
- Blokáda syntézy DNA



NRTI

Generický název	Obchodní název
Zidovudine (ZDV), azidothymidine (AZT)	Retrovir [®] , Azitidin [®]
Didanosine (ddl)	Videx [®] , Videx EC [®]
Zalcitabine (ddC)	Hivid [®]
Stavudine (d4T)	Zerit [®]
Lamivudine (3TC)	Epivir [®]
Abacavir (ABC)	Ziagen [®]
Emtricitabine (FTC)	Emtriva [®]
Tenofovir disoproxil fumarát (TDF)	Viread [®]
Tenofovir alafenamid (TAF)	Vemlidy [®]

NRTI

Generický název (koformulace)	Obchodní název
ZDV/3TC	Combivir®
ZDV/3TC/ABC	Trizivir®
3TC/ABC	Kivexa®
FTC/TDF	Truvada®
FTC/TAF	Descovy®

27 látek s AR aktivitou

1. **NRTI/NtRTI**

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** proteázové inhibitory

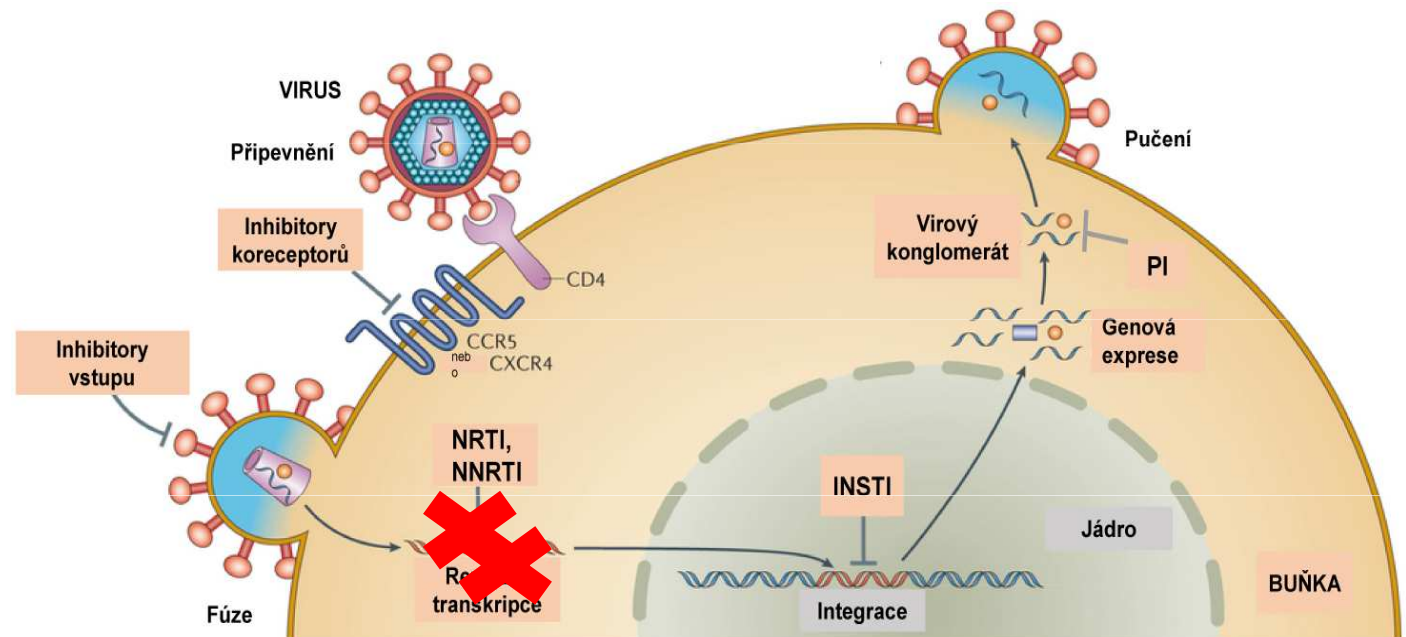
4. **INSTI** integrázové inhibitory

5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze
- Inhibitory koreceptorů CCR5

NNRTI

- Vazebné místo – RT
- **Vazba (RT + NNRTI)**
- Blokáda syntézy DNA (Virová RNA → DNA)
- Nejsou účinné na HIV-2



NNRTI

Generický název	Obchodní název
Nevirapine (NVP)	Viramune®
Delavirdine (DLV)	Rescriptor®
Efavirenz (EFV)	Stocrin®, Sustiva®
<ul style="list-style-type: none">• EFV/FTC/TDF	Atripla®
Etravirine (ETV)	Intelence®
Rilpivirine (RPV)	Edurant®
<ul style="list-style-type: none">• RPV/FTC/TDF	Eviplera®
<ul style="list-style-type: none">• RPV/FTC/TAF	Odefsey®
<ul style="list-style-type: none">• RPV/DTG	Juluka®

27 látek s AR aktivitou

1. **NRTI/NtRTI**

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** proteázové inhibitory

4. **INSTI** integrázové inhibitory

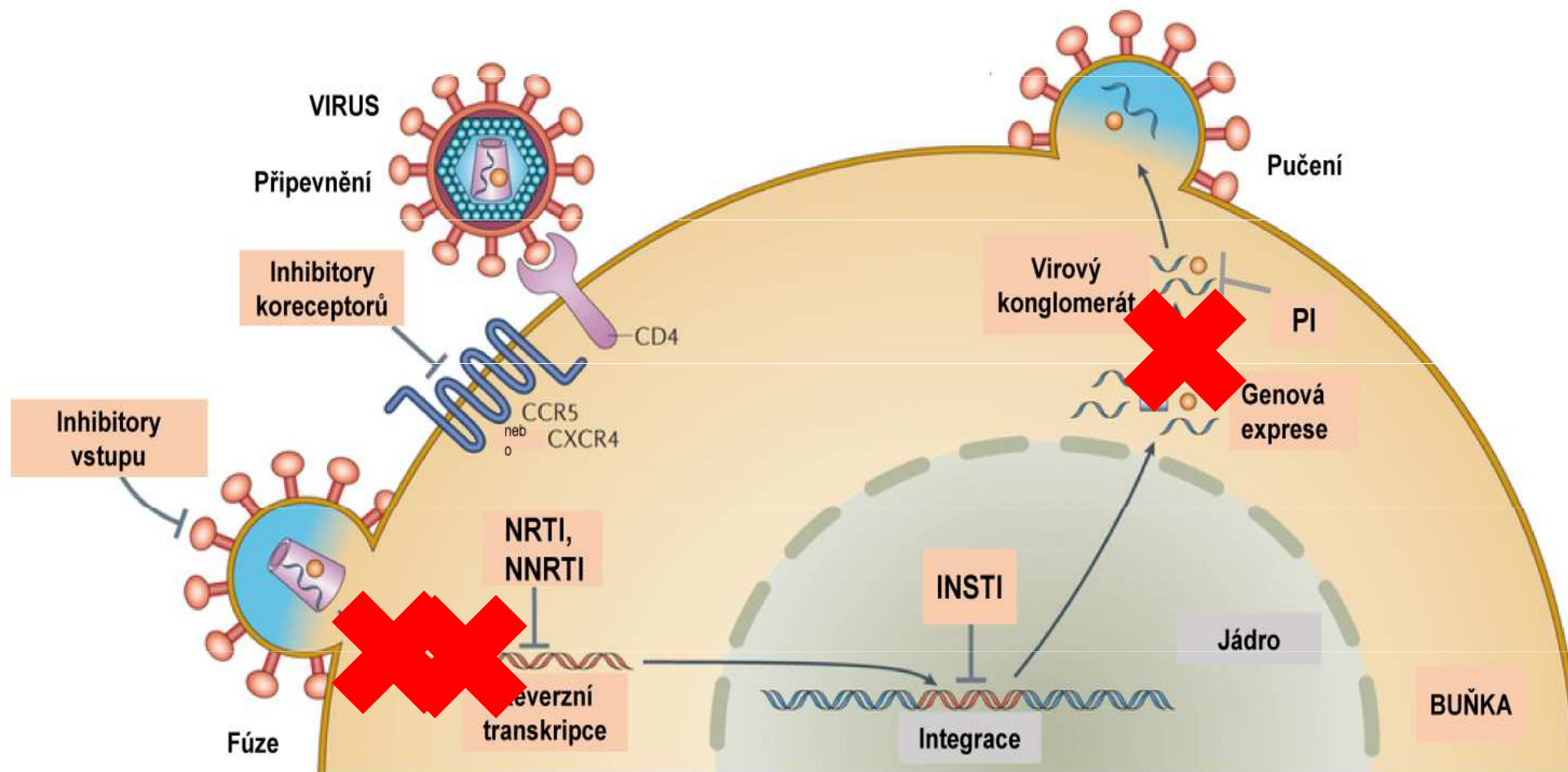
5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze
- Inhibitory koreceptorů CCR5

PI

- Vazebné místo – virová proteáza
- Na vnitřní straně plazmatické membrány hostitelské buňky inhibují konečnou fázi syntézy polyproteinového konglomerátu nového virionu
- Zabíjejí tvorbu náležitě prostorové konformace, nezbytné pro aktivaci virové proteázy, která umožní
konečnou fázi vyžívání infekčního virionu
- Mechanismus účinku neovlivňuje DNA hostitelské

Životní cyklus HIV



PI – proteázové inhibitory

Generický název	Obchodní název
Saquinavir (SQV-hgc)	Invirase [®]
Saquinavir (SQV-sgc)	Fortovase [®]
Ritonavir (RTV)	Norvir [®]
Indinavir (IDV)	Crixivan [®]
Nelfinavir (NFV)	Viravept [®]
Amprenavir (APV)	Agenerase [®]
Fosamprenavir (FPV)	Telzir [®]
Tipranavir (TPV)	Aptivus [®]

PI – proteázové inhibitory

Generický název	Obchodní název
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra[®]
Atazavir (ATV)	Reyataz [®]
<ul style="list-style-type: none">• ATV/cobi	Evotaz [®]
Darunavir (DRV)	Prezista [®]
<ul style="list-style-type: none">• DRV/cobi	Rezolsta
<ul style="list-style-type: none">• DRV/c/FTC/TAF	Symtuza

27 látek s AR aktivitou

1. **NRTI/NtRTI**

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** proteázové inhibitory

4. **INSTI** integrázové inhibitory

5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze
- Inhibitory koreceptorů CCR5

Inhibitor integrázy

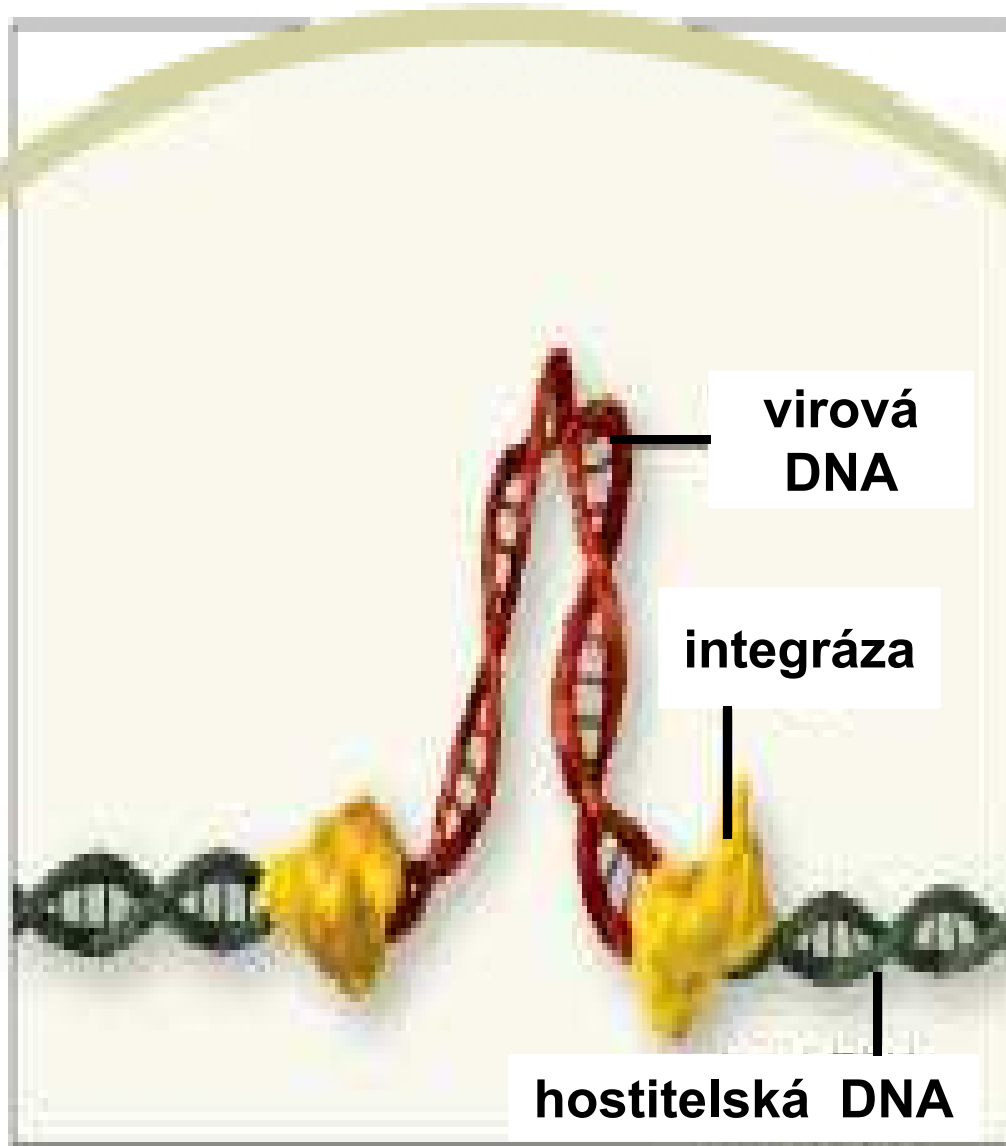
- Vazební místo – virová integráza
- **Blokuje integraci provirové DNA do hostitelské DNA**
- Inaktivuje katalytickou aktivitu virové integrázy
 - Nedojde ke kovalentní inserci či integraci provirové DNA do genomu hostitelské buňky

INSTI ⇒ **ztráta katalytické aktivity**

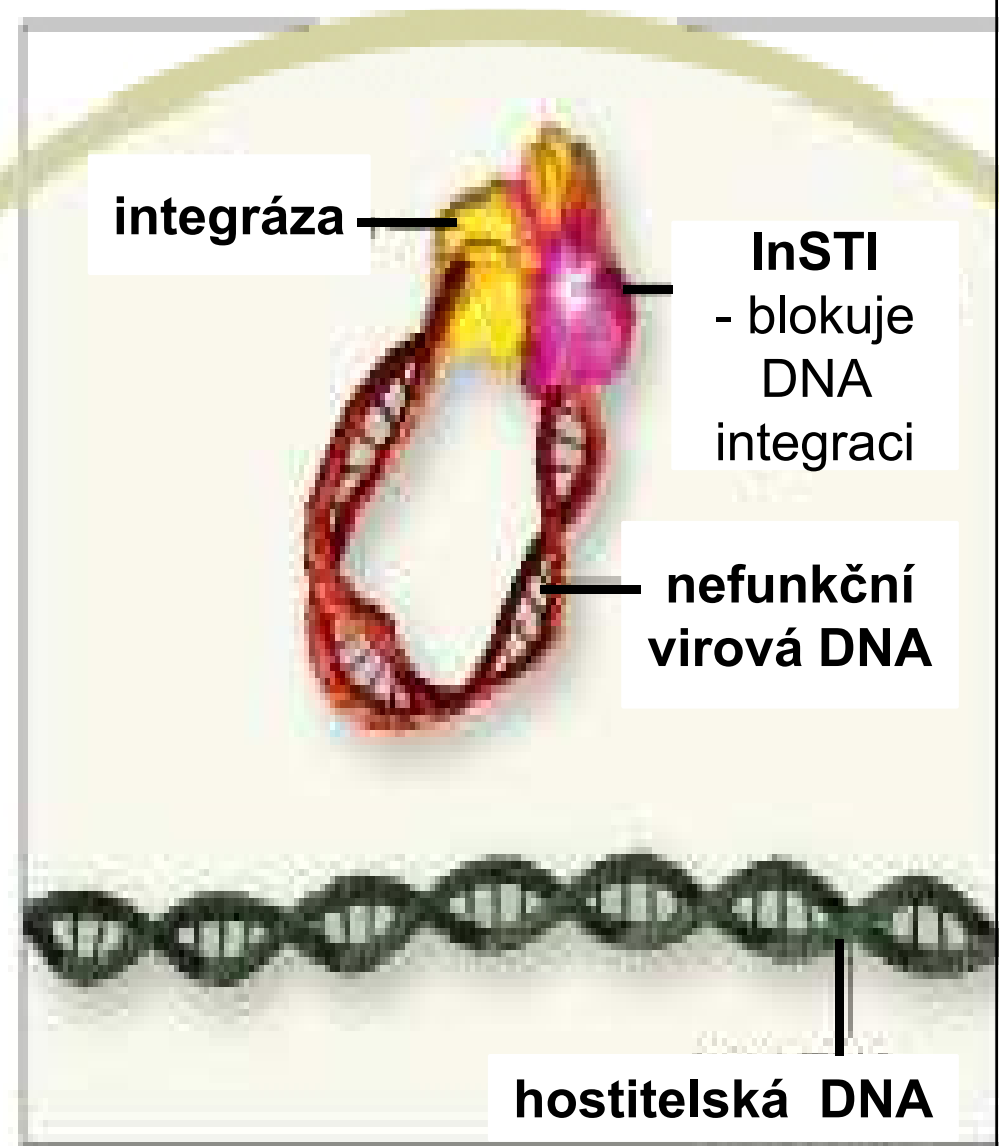
virové integrázy,

neporušená hostitelská DNA

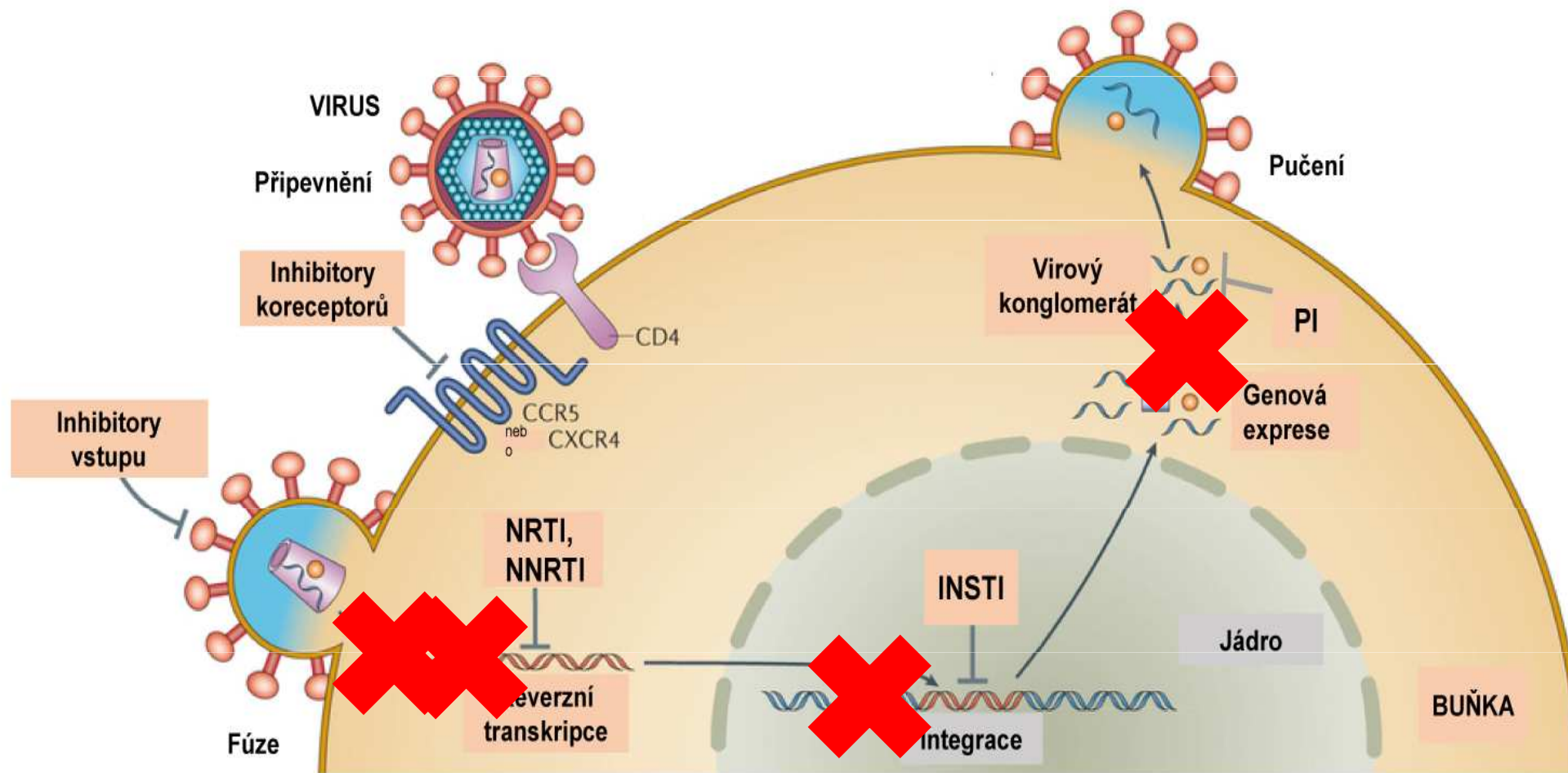
DNA integrace



Vazba InSTI – integráza = blok DNA integrace



Životní cyklus HIV



INSTI – inhibitory integrázy

Generický název	Obchodní název
Raltegravir (RAL) , r. 2007	Isentress [®]
<ul style="list-style-type: none">• RAL HD (2017)	Isentress HD [®]
Dolutegravir (DTG) , r. 2012	Tivicay [®]
<ul style="list-style-type: none">• DTG/ABC/3TC	Triumeq [®]
<ul style="list-style-type: none">• DTG/RPV	Juluka [®]
Elvitegravir (ELV) , r. 2013	Vitekta [®]
<ul style="list-style-type: none">• ELV/c/FTC/TDF	Stribild [®]
<ul style="list-style-type: none">• ELV/c/FTC/TAF	Genvoya [®]
Biktegravir (BIC) , r. 2018	
<ul style="list-style-type: none">• BIC/FTC/TAF	Bictarvy [®]

Farmakologický booster

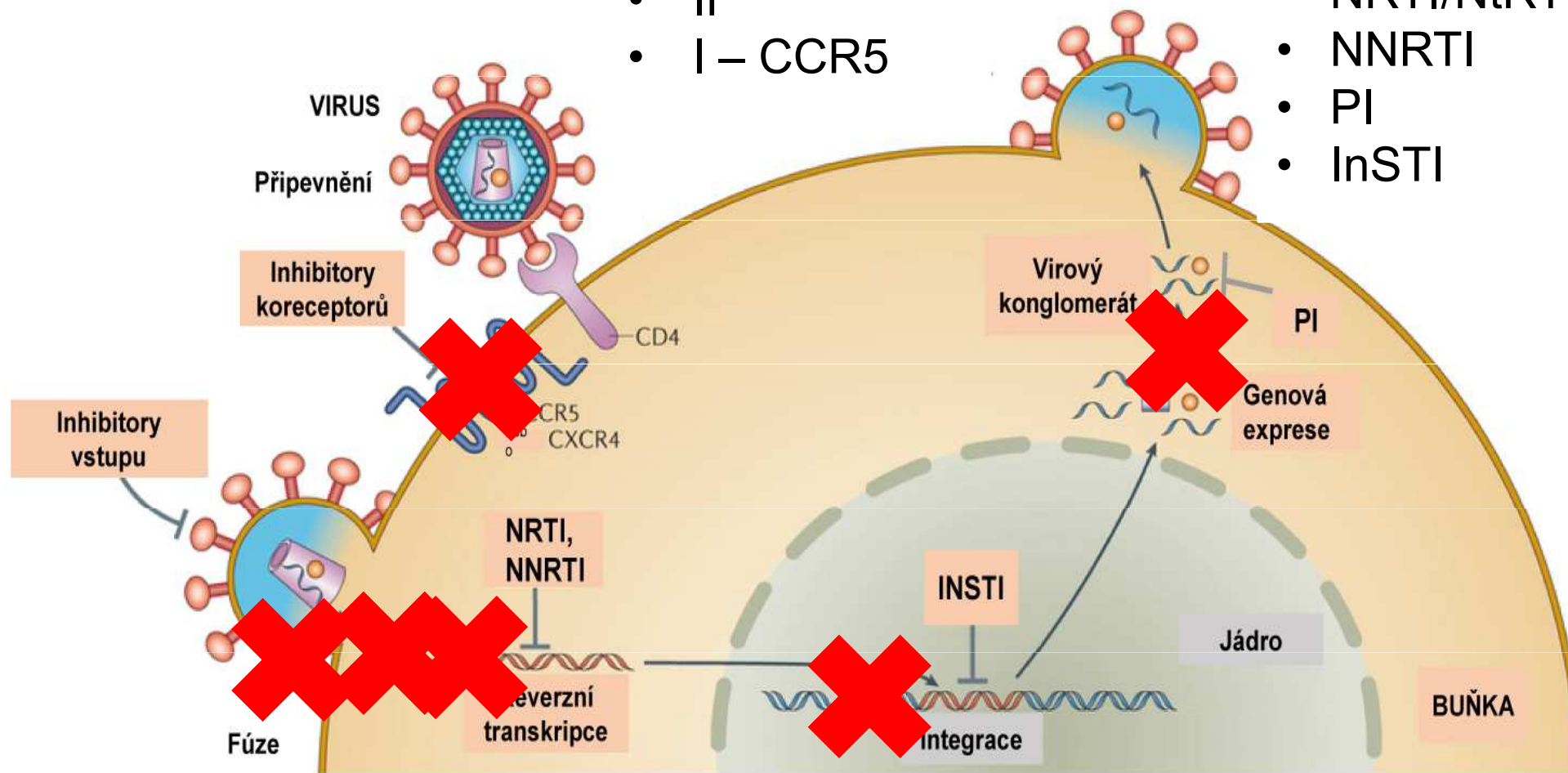
Generický název	Obchodní název
ritonavir	Norvir®
cobicistat	

Aktivita AR léčiv

Extracelulární aktivita léčiv **Intracelulární aktivita léčiv**

- IF
- I – CCR5

- NRTI/NtRTI
- NNRTI
- PI
- InSTI



27 látek s AR aktivitou

1. **NRTI/NtRTI**

Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** proteázové inhibitory

4. **INSTI** integrázové inhibitory

5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze
- Inhibitory koreceptorů CCR5

EI – inhibitory vstupu

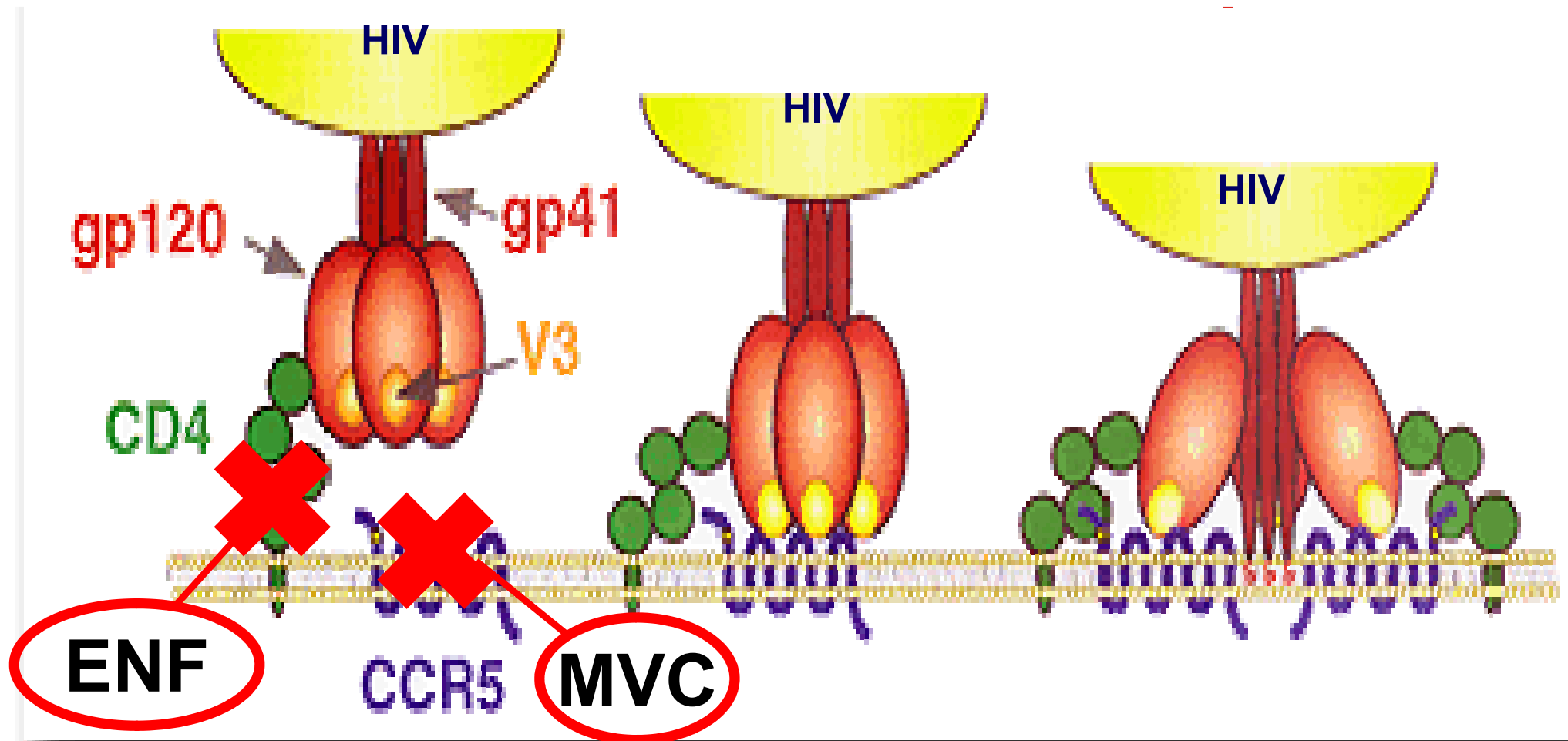
FI – inhibitory fúze

Generický název	Obchodní název
Enfuvirtide (ENF)	Fuzeon®

Inhibitory koreceptorů CCR5

Generický název	Obchodní název
Maravirocum (MVC)	Celsentri®

1. Vazba virový transmembránový glykoprotein gp120 – buněčný povrchový receptor CD4
2. Vazba virový transmembránový glykoprotein gp120 – buněčný chemokinový receptor (CCR5 nebo CXCR4)
3. Změna konformace virového transmembránového glykoproteinu gp120
4. Fúze virové a buněčné membrány



Obvyklý AR režim

([1 NtRTI + 1 NRTI] nebo 2 NRTI)

**+ (InSTI, InSTI/c, NNRTI, PI/r, PI/c
nebo EI)**

ART – celoživotní léčba

- **Vedlejší účinky ART** při dlouhodobém (celoživotním) užívání léčiv nejsou dostatečně definované a nemáme zatím k dispozici náležitě množství relevantních údajů, které by exaktně vysvětlovaly dlouhodobý efekt ART na lidský organizmus.
 - **Mitochondriální toxicita** ...(NRTI, NNRTI – integrace DNA, ART - ↑↑ ROS)
 - **Dlouhodobé inhibice P450**...(NNRTI, PI; II ???)
 - **Blokáda povrchových receptorů** (jako monoklonální protilátky ???)
 - **Podobnost s proteazomy**...(IP, inhibice proteazomů → apoptóza buňky), etc.

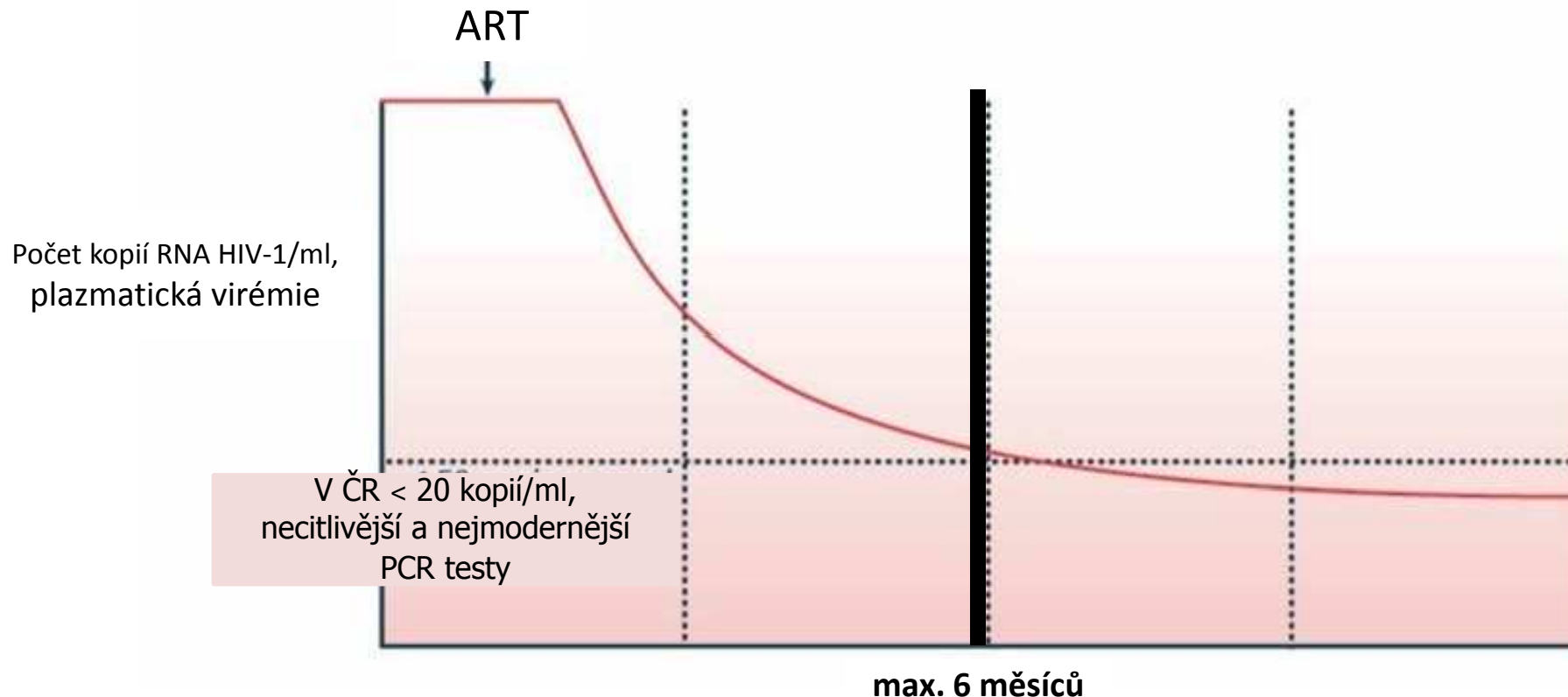
Hodnoce efektu léčby a adherence

1. **Plazmatická virémie (počet kopií HIV-1 RNA/ml, virová nálož)**

a dosažení konstantní virové suprese

- ▣ Nejdůležitější parametr, hodnotící odpověď na ART a efekt ART
- ▣ Cílem efektivní ART je dosažení:
 - za 3 měsíce po zahájení ART - počet kopií HIV-1 RNA < 400/ml
 - za 6 měsíců po zahájení ART - počet kopií HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti
- ▣ **Virová suprese**
je definována jako počet kopií RNA HIV-1 < 20-75/ml
v závislosti

cíl ART – konstantní virová suprese



Maximální inhibice replikace HIV a dosažení konstantní virové suprese

(počtu kopií RNA HIV-1 pod limitem možné kvantifikace komerčně dostupných testů)

- regeneraci imunologických funkcí, \uparrow počtu CD4+ lymf.
- zlepšení kvality života, prodloužení života
- signifikantně nižšímu riziku vzniku AIDS-definujících onemocnění

STR – single tablet regimen

Kompletní jednodenní dávka všech AR léčiv v jedné tabletě

- Nejmodernější způsob léčby
- Nejvyšší stupeň simplifikace AR léčby
- Významná redukce počtu tablet a počtu denních dávek léčiv
- Vysoký komfort pro pacienta
- Vysoká míra adherence (vysoká míra virové suprese)
- Nižší riziko hospitalizace pro komplikace v důsledku progresu onemocnění

STR (koformulace léčiv)	Obchodní název
Efavirens (EFV)	Stocrin[®], Sustiva[®]
<ul style="list-style-type: none"> • EFV/FTC/TDF 	<ul style="list-style-type: none"> • Atripla[®]
Rilpivirine (RPV)	
<ul style="list-style-type: none"> • RPV/FTC/TDF 	<ul style="list-style-type: none"> • Eviplera[®]
<ul style="list-style-type: none"> • RPV/FTC/TAF 	<ul style="list-style-type: none"> • Odefsey[®]
Elvitegravir (ELV)	Vitekta[®]
<ul style="list-style-type: none"> • ELV/c/FTC/TDF 	<ul style="list-style-type: none"> • Stribild[®]
<ul style="list-style-type: none"> • ELV/c/FTC/TAF 	<ul style="list-style-type: none"> • Genvoya[®]
Dolutegravir (DTG)	Tivicay[®]
<ul style="list-style-type: none"> • DTG/ABC/3TC 	<ul style="list-style-type: none"> • Triumeq[®]
<ul style="list-style-type: none"> • DTG/RPV 	<ul style="list-style-type: none"> • Juluka[®]
Bictegravir (BIC)	
<ul style="list-style-type: none"> • BIC/FTC/TAF 	<ul style="list-style-type: none"> • Biktarvy[®]
Darunavir (DRV)	Prezista[®]
<ul style="list-style-type: none"> • DRV/c/FTC/TAF 	<ul style="list-style-type: none"> • Symtuza[®]

Aktuální situace

- ART není schopna kompletně eradikovat virus z lidského organismu
- Infekce HIV nadále zůstává **onemocněním nevyléčitelným, ale léčitelným...**
- Umožňuje plnohodnotný život lidem žijícím s HIV
- **Infekce HIV není limitem**
pro žádný lékařský výkon a zákrok,
ani pro výkon žádného zaměstnání
a umožňuje jakékoli společenské uplatnění...

Aktuální situace

Infekce HIV

- Není kontraindikací pro žádný chirurgický výkon
- Riziko přenosu infekce u léčeného pacienta s konstantní virovou supresí je velmi málo pravděpodobné až nepravděpodobné
- nadále zůstává onemocněním nevléčitelným, ale léčitelným...
- ART není schopna kompletně eradikovat virus z lidského organismu...
- Délka života pacienta s infekcí HIV, který užívá ART – zcela srovnatelná s délkou života všeobecné populace

Postexpoziční profylaxe (PEP)

Riziko přenosu infekce HIV

- 1. Profesionální expozice** – poranění zdravotníků
- 2. Nechráněný sex. styk s HIV+ osobou**
 - Pokud je zdrojová osoba léčena ART a má VL 0, není PEP již indikována
 - Nejde-li o trestný čin znásilnění, hradí klient

Standardní kombinace AR léčiv

- počet AR léčiv v rámci PEP není přesně definován (2-3)

Riziko profesionálního přenosu HIV při chirurgických výkonech

- **Charakter poranění**

- **Vysoce rizikový** – hluboký vpich nebo říznutí při operaci
- **Méně rizikové** – škrábnutí, potřísnění neintaktní kůže, delší kontaminace sliznice
- **Bez rizika** – potřísnění intaktní kůže, krátká kontaminace sliznice

- **Zdrojová osoba**

- Jistá **neléčená** infekce HIV (vysoká virémie) – riziko sérokonverze 0,3 %
- Jistá **léčená** infekce HIV (virémie pod hladinou detekovatelnosti PCR testů) – riziko přenosu infekce extrémně malé až nepravděpodobné

Preexpoziční profylaxe (PrEP)

Pro HIV-negativní osoby

- Doplnková preventivní metoda
- Dvojkombinace AR léčiv TDF + FTC
- Režim:
 - Denní – po dobu trvání rizika
 - „On-demand“ – jen v době vystavení expozici HIV
- S HIV+ partnerem, u kterého není dosaženo ART zatím virové suprese
- Sexuálně aktivní, příslušející k populaci s vysokou incidencí/prevalencí HIV

Závěr

- HIV – výjimečný patogen
- ART – zlepšila kvalitu a očekávanou délku života
 - limity - krátkodobá a dlouhodobá toxicita, vznik rezistence, supresivní nikoli eradikační efekt...
- Přelom tisíciletí – **do r. 2020 léčebná intervence**, která dokáže **definitivně eradikovat** agens z lidského organismu
 - Dosud žádná z potenciálních látek nedošla do finálního stadia klin. studií
 - Pokud by byly současné studie úspěšné – schválení pro klin. praxi by mohlo být nejdříve za 10 let

Závěr

- Stále 2 mil nových infekcí/rok
- Zásadní – prevence
 - 1. Včasné a časté testování**
 - Časná diagnostika a léčba
 - Snížení rizika přenosu infekce na jiného jedince

Farmakologická intervence

1. PEP

2. PrEP – doplňková preventivní metoda

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIRETROVIRŮVÝCH LÉČIV

Svatava Snopková 4/2020

Biologická vlastnost HIV

- Rezervoáry infikovaných buněk
nedotknutelné AR léčivy
- **Latentně infikované buňky v různých tkáňových kompartmentech**
 - Klidové paměťové bb.
 - Hematopoetické kmenové bb.
 - Bb. monocyto-makrofágového systému...
- Buněčné rezervoáry o malém počtu bb.
s nízkou proliferační aktivitou
(velmi stabilní virový rezervoár)

Nežádoucí účinky cART

Dlouhodobé konsekvence ne zcela jasné

1. Akcelerace předčasného stárnutí HIV+
2. Akcelerace předčasné aterosklerozy a zvýšeného KV rizika (stejný potenciál jako u metabol. syndromu u HIV- populace ???)
3. Vyšší výskyt nádorových onemocnění

Moderní ART

- Tlumí floridní zánětlivou odpověď, imunitní aktivaci i dysfunkci vs. supresí replikace HIV
- **Nedochází ke kompletní normalizaci všech biomarkerů** k hodnotám srovnatelným s neinfikovanou populací

Nečekaná konstelace

- **Imunologická regenerace a reparace** AR léčivy **není vs. úplná, pouze částečná**

Současná éra léčby infekce HIV

= Stav perzistujícího zánětu
a tomu odpovídající aktivace koagulace

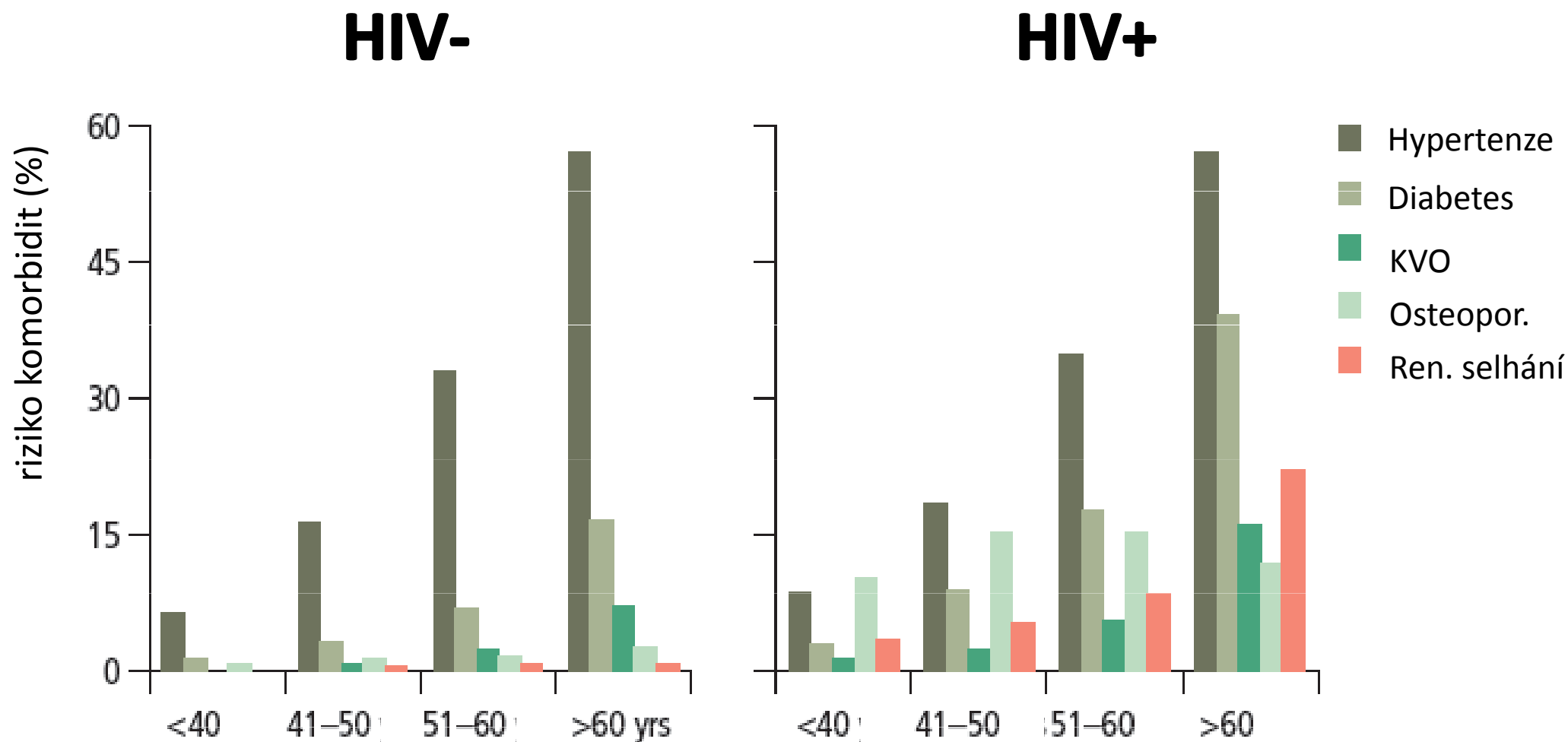
Epidemiologické observační studie

- ↓ incidence AIDS-definujících onemocnění
- **Signifikantně ↑ incidence neinfekčních komplik.**
(KVO, hypertenze, COM, venózní a arteriální trombotické stavy, DM, chronická onemocnění jater a ledvin, neurodegenerativní onemocnění, osteoporóza, nádory....)

Non-AIDS definující onemocnění

- Rozsáhlá skupina chorob, u všeobecné populace spojována s vyšším věkem a stárnutím
- U HIV+ léčených ART, kteří dosáhli **vysokého počtu CD4+ lymfocytů** **při dlouhodobé konstantní virové supresi** (základní charakteristiky a cíle úspěšné ART)
- Prevalence non-AIDS onemocnění u HIV+ odpovídá HIV-negativní populaci, která je **o 10-15 let starší**

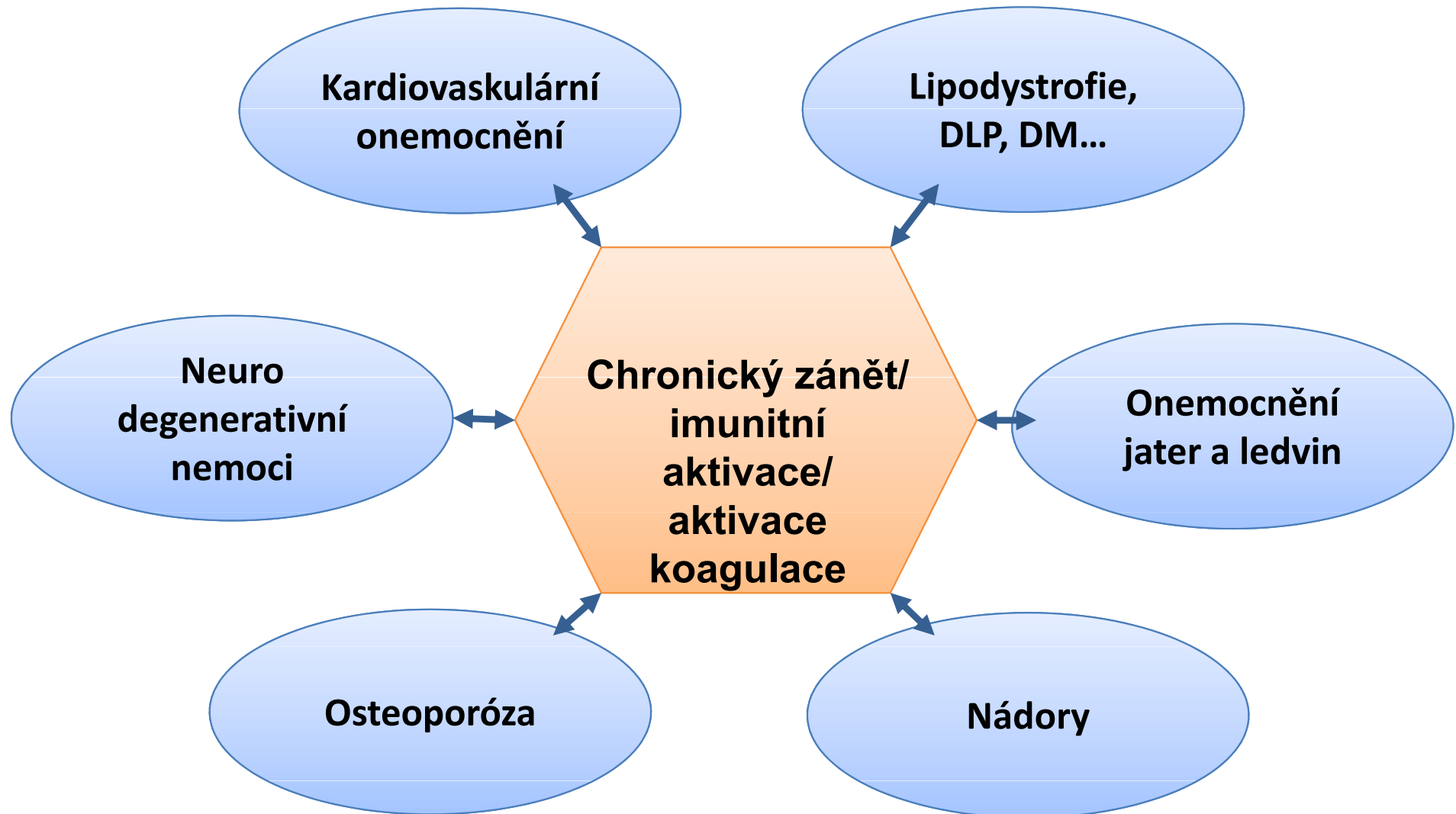
Riziko vzniku komorbidit u HIV+



Nízký poměr CD4/CD8 lymfocytů

- Charakteristický znak imunosenescence
- **Nezávislý prediktor všech příčin mortality i u HIV- všeobecné populace**
- Takový fenotyp korelující s fenotypem stárnutí následně **spustí kaskádu reakcí**, které vedou ke vzniku a klinické manifestaci non-AIDS indikativních onemocnění, které **nemají primární vztah k infekci**

Non-AIDS indikativní onemocnění spojená s věkem a perzistující nízkou mírou zánětu a imunitní aktivace



Závěr

- Podle změny charakteru chronické infekce HIV je zřejmé, že z infekční nemoci se stává choroba vnitřního lékařství
- Za 20 let ART se profil epidemie HIV ve vyspělých zemích změnil
- Dominujícími klinickými projevy HIV-pozitivních **syndromy kardiologické, internistické, geriatrické a onkologické**
- Tyto trendy si vyžadají revizi dosavadní strategie léčby a **multidisciplinární přístup** k dg. i léčbě infekce HIV

Závěr

- Exaktní patofyziologické vysvětlení pro předčasný vznik těchto neinfekčních fenoménů zatím chybí
- Jejich objasnění by bylo také významným přínosem pro léčbu těchto onemocnění u všeobecné populace HIV-negativní populace

Děkuji Vám za pozornost...