

Etravirin v klinické praxi

David Jilich¹, Hanuš Rozsypal², Alena Zjevíková³, Dalibor Sedláček⁴, Svatava Snopková⁵, Ladislav Machala⁶

¹Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí 1. LF UK v Praze a Nemocnice Na Bulovce

²Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí 1. LF UK v Praze

³Infekční klinika, FN Ostrava

⁴Infekční klinika FN Plzeň

⁵Infekční klinika FN Brno

⁶Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí 3. LF UK v Praze a Nemocnice Na Bulovce

Od druhé poloviny devadesátých let minulého století je hlavní léčebnou strategií HIV infekce tzv. kombinovaná antiretrovirová terapie. Jednou z tradičně používaných lékových skupin jsou inhibitory reverzní transkriptázy. Etravirin je zástupcem druhé generace nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI). Vzhledem k nutnosti kombinovat léky z různých terapeutických skupin, je každý nový léčebný přípravek možnou alternativou v případě nesnášenlivosti nebo neúčinnosti předchozí terapie. Etravirin je obecně charakterizován dobrou účinností, menším rizikem vzniku nežádoucích účinků a vyšší odolností proti vzniku rezistence v porovnání se zástupci první generace NNRTI.

Klíčová slova: etravirin, HIV, NNRTI, cART.

Etravirine in clinical practice

Since the mid-nineties of the last century, combination antiretroviral therapy has been the main treatment strategy for HIV. Reverse transcriptase inhibitors are among the traditionally used drug classes. Etravirine is a second-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Due to the need to combine drugs from different classes, each newly approved medicinal product is an option for patients with resistance or intolerance to previous therapy. Etravirine is generally characterized by high efficacy, a low risk of side effects and a higher resistance barrier in comparison with first-generation NNRTIs.

Key words: etravirine, HIV, NNRTI, cART.

Úvod

Infekce HIV v současné době postihuje ve všech oblastech světa více než 35 milionů osob a přibližně stejné množství lidí již v důsledku této infekce zemřelo (1). Antiretrovirová terapie používaná v léčbě HIV infekce s sebou přináší významný pokles mortality i morbidity. Léčba HIV infekce spočívá používání antiretrovirových, synteticky připravených látek zastavujících proces virového množení. Jde o molekuly rozdělené do 6 skupin dle chemického složení a mechanismu působení. Část z nich působí proti činnosti virových enzymů (reverzní transkriptáze, proteáze a integráze), jiné brání vstupu virové částice do cílové buňky (inhibitory vstupu a inhibitory fúze).

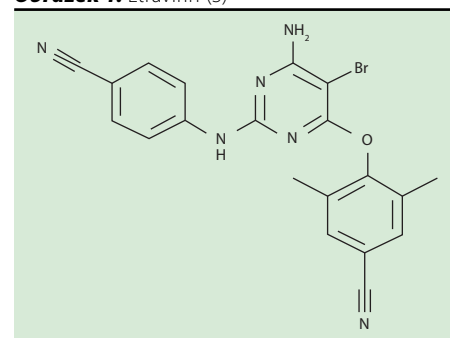
První lék účinný proti HIV infekci byl uveden do praxe v roce 1987. Od té doby do současnosti byly uvedeny do klinické praxe více jak dvě desítky léků. Do poloviny devadesátých let minulého století byly léčebné možnosti velmi omezené. Zpočátku se léky podávaly jednotlivě, nebo se nejčastěji způsobem kombinovaly. Od druhé poloviny devadesátých let se dodržuje princip tzv. „vysoce účinné antiretrovirové terapie“ (HAART – highly active antiretroviral therapy), v posledních letech na-

zývané častěji „kombinovaná antiretrovirová terapie“ (cART – combination antiretroviral therapy), jejímž principem je kombinace třech nebo více léků alespoň ze dvou lékových skupin. Nejčastěji se užívá kombinace dvou nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) spolu s jedním nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI), inhibitorem proteázy (PI) nebo integrázovým inhibitorem (INSTI). Dodržování této strategie umožňuje dlouhodobý terapeutický efekt. Používání jakéhokoliv antiretrovirového preparátu v mono- nebo dvojkombinaci neodpovídá současným terapeutickým standardům.

Aktuálně je k dispozici v léčbě HIV více než 20 různých léčivých přípravků z celkem 6 skupin. Celkový počet je ještě vyšší započteme-li tzv. fixní kombinace, tedy preparáty, které obsahují více jak jednu účinnou látku. Používání fixních kombinací je dominantním trendem posledních let. Největším přínosem fixních kombinací pro pacienta je zmenšování počtu denně užívaných tablet. Kromě zvyšování kvality života pacientů nižší denní počet tablet příznivě ovlivňuje lékovou adherenci, tj. pacientem správně a včas užitou dávku léku. Maximální míra lékové adherence je zcela

Klin Farmakol Farm 2014; 28(2): 68–71

Obrázek 1. Etravirin (3)



nezbytná pro dlouhodobý dobrý efekt léčby a pomáhá zároveň snižovat riziko vzniku lékové rezistence.

Vzhledem k určitým odlišnostem dominantního HIV-1 a minoritně se vyskytujícího HIV-2 nejsou NNRTI včetně etravirinu účinné proti HIV-2. Etravirin je tedy indikován pouze k léčbě HIV-1. Na rozdíl od zástupců I. generace NNRTI, tj. nevirapinu, delaviridinu a efavirenzu, které byly uvedeny do klinické praxe na konci devadesátých let, je etravirin zatím určen výhradně pro již předlčené pacienty (2). Důvodem ke změně původního lékového režimu může být léčebné selhání v důsledku rezistence nebo výskyt závažných nežádoucích účinků. Do druhé generace

NNRTI, které jsou obecně pacienty lépe tolerovány a mají vyšší rezistenční bariéru, patří kromě etravirinu ještě rilpivirin, uvedený do klinické praxe v roce 2011.

Farmakologické vlastnosti

Etravirin (INTELENCE®, Janssen-Cilag), dříve označovaný jako TMC-125, je zástupcem druhé generace nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI). Chemicky se jedná o 4-[6-amino-5-brom-2-[(4-kyanofenyl) amino] pyrimidin-4-yl] oxy-3,5-dimethylbenzoni-tril (obrázek 1). Jednou z vlastností, která ho odlišuje od zástupců první generace NNRTI, je vazebná flexibilita, která mu zajišťuje efekt i v případech, že je vazebné místo změněno mutací. V případech obvyklých bodových nebo dvojitých mutací, především na pozicích 103 a 181, kdy efavirenz a nevirapin – představitelé I. generace selhávají, může efekt etravirinu zůstat zachován (3).

Etravirin byl pro klinické užívání schválen v USA v lednu 2008, v Evropě ve stejném roce v srpnu (3). V České republice je dostupný od dubna 2011. Jeho doporučená dávka je 200 mg každých 12 hodin nejlépe spolu s jídlem (2). Na trhu byly dostupné tablety obsahující 100 mg účinné látky, tj. s denním počtem tablet 4. V nedávné době uvedl výrobce na trh tablety obsahující dvojnásobnou dávku, tj. 200 mg etravirinu, což umožní snížit denní počet tablet na dvě. Nízký počet tablet příznivě ovlivňuje vnímání léčby samotnými pacienty. V případě etravirinu existuje i možnost tablet rozpouštět ve vodě a následně pít roztok bez chuti a zápachu obsahující adekvátní dávku léku. Je to aktuálně jediný antiretrovirový preparát, který lze užívat podobným způsobem. I přes poměrně dlouhý eliminační poločas není doporučeno jeho užívání ve 24hodinovém režimu, tj. 1x denně. Etravirin je určen výhradně pro předléčené HIV pozitivní osoby. Etravirin je přednostně metabolizován jaterním cytochromem P450 cestou methylhydroxylace, méně glukuronidace. Na metabolických procesech se především podílejí isoenzymy CYP3A4, CYP2C 9 a CYP2C19 (2). Z tohoto důvodu může koadministrace významných induktorů P450 vyústit ve snížení plazmatické hladiny etravirinu a tím i terapeutického efektu. V případě jiných antiretrovirových preparátů se jedná především o proteázový inhibitor tipranavir. Mezi další antiretrovirotika, která nejsou doporučována do kombinace, patří fosamprenavir, atazanavir a ostatní NNRTI. Vhodný do kombinace s etravirinem je např. darunavir nebo lopinavir po-

tencované ritonavirem a léky ze skupiny NRTI. Koadministrovat je možno i raltegravir, maraviroc nebo enfuvirtid. Z ostatních lékových skupin je nevhodné spolu s etravirinem podávat rifampicin, carbamazepin, phenobarbital a phenytoin (4).

Bezpečnost a snášenlivost

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léků první generace NNRTI patří kožní projevy, nejčastěji exantém, výrazně méně často Stevens-Johnsonův syndrom. Dále se, především u efavirenzu, vyskytují četné neuropsychiatrické poruchy, jako jsou depresivní stavy nebo poruchy spánku. Výjimečná není ani hepatotoxicita nebo porucha lipidogramu (5, 6).

I v případě etravirinu je nejčastějším nežádoucím projevem exantém. Dle výsledků studie DUET se objevil u 12 % osob, ale pouze 2 % v jeho důsledku přerušily užívání. V kontrolní skupině užívací efavirenz (I. generace NNRTI) se exantém vyskytl ve 21 % ($p < 0,0001$). Exantém při užívání etravirinu bývá většinou lehký nebo středně závažný (stupeň 1–2). Objevuje se nejčastěji v prvních dvou týdnech terapie. Je zajímavé, že kožní reakce na lék z první generace NNRTI nemá prediktivní hodnotu pro vznik exantému po etravirinu (2).

Etravirin není kontraindikován pro podání v těhotenství. Je zařazen dle klasifikace FDA do kategorie B, tj. studie na zvířecí populaci neprokázala jeho teratogenitu, ale nejsou dostupná data prokazující bezpečnost na lidském souboru. Jeho podávání nevyžaduje úpravu dávky při chronickém renálním poškození stejně jako u lehkého nebo středně těžkého jaterního poškození. Pro osoby s Child-Pugh C nejsou dostupná data (3).

Rezistence

Většina publikovaných dat se shoduje, že rezistenční bariéra etravirinu je významně vyšší v porovnání s první generací NNRTI. Mutací nejčastěji způsobující rezistenci na efavirenz je K103N. U nevirapinu je takovou mutací Y181C (3). V případě výskytu těchto, stejně jako i dalších bodových nebo dvojitých mutací zůstává šance na terapeutický efekt etravirinu vysoká. Pokud je množství vyskytujících se mutací větší než 3, je zachování efektu etravirinu ohroženo. U pacientů selhávajících na léčbě etravirinem lze s vysokou pravděpodobností předpokládat zkříženou rezistenci k ostatním NNRTI. Nejčastěji se jedná o mutace: V 90I, A 98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A/G/K/Q, V179D/F/T, G1 90A/S (3). Riziko zkřížené rezistence vůči etravirinu lze

očekávat u pacientů selhávajících na rilpivirinu, nejnovějšímu zástupci NNRTI registrovanému v roce 2011.

Výsledky účinnostních studií

Za nejzásadnější projekty dokládající účinnost a rezistenční odolnost etravirinu u předléčených osob jsou DUET-1 a DUET-2. V těchto randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích s naprosto shodným designem a více než tisícem sledovaných osob byla podávána jedné skupině osob standardní 3-kombinace antiretrovirotik plus 200 mg etravirinu každých 12 hodin. Ve druhé skupině bylo namísto etravirinu podáváno placebo. Hlavním sledovaným parametrem bylo procento virologického selhání (virová nálož HIV RNA < 50 kopií/ml) ve 24., 48. a 96. týdnu sledování. Zde byla jednoznačně prokázána noninferiorita etravirinu, neboť ve 24. týdnu sledování došlo k virologickému selhání u 39 % (56 % v kontrolní skupině), ve 48. týdnu u 44 % (62 % v kontrolní skupině) a v 96. týdnu pouze u 30 % sledovaných osob (57 % v kontrolní skupině). Ve všech třech sledovaných časových bodech bylo dosaženo statistické významnosti ($p < 0,01$) (2, 7).

Zkušenosti s etravirinem v ČR

Etravirin je v ČR dostupný od dubna 2011. V současné době je tímto přípravkem léčeno celkem 38 osob ze 4 specializovaných center, konkrétně v Praze, Plzni, Ostravě a Brně. Někteří z léčených pacientů užívají etravirin již více než 2 roky. U všech léčených osob se jedná o druhou nebo další léčebnou linii. Hlavním důvodem pro zařazení etravirinu do léčebné kombinace bylo selhání předchozí terapie (50 %), dále nedostupnost nevirapinu (25 %) – léku z první generace NNRTI, a třetí nejčastější příčinou byly nežádoucí účinky předchozí antiretrovirové terapie (19 %). Etravirinem byli nejčastěji nahrazováni zástupci I. generace NNRTI (56 %). Efektivita na základě dosažení nedetekovatelné virové nálože byla zjištěna u 73 % sledovaných osob. Nárůst počtu CD4+ buněk po zahájení terapie byl naměřen u 58 % sledovaných osob. V celém souboru se pouze v případě 1 pacienta (2,7 %) vyskytly natolik závažné nežádoucí účinky, které následně vedly k ukončení podávání tohoto léku.

Závěr

Dle většiny publikovaných dat i našich vlastních zkušeností je etravirin vysoce účinný a poměrně bezpečný lék splňující náročná kritéria moderní léčby HIV infekce. Vzhledem k nutnosti

kombinovat antiretrovirotika a stále přítomnému riziku virové rezistence a nežádoucích účinků je lék především novou nadějí pro naše pacienty.

Článek byl podpořen grantem SVV-206 026.

Literatura

1. http://www.who.int/hiv/data/2013_epi_core.ppt.
2. Schrijvers R. Etravirine for the treatment of HIV/AIDS. Expert Opin Pharmacother 2013; 14(8): 1087–1096.
3. Martínez E, Nelson M. Simplification of Nucleoside Therapy with Etravirine. AIDS Rev. 2010; 12: 52–59.
4. <http://www.hivbook.com/>
5. Gazzard B, Duvivier C, Zagler Ch, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. AIDS 2011; 25: 2249–2258.
6. Nelson M, Stellbrink HJ, Podzamczak D, et al. A comparison of neuropsychiatric adverse events during 12 weeks of treatment with etravirine and efavirenz in a treatment-naïve, HIV-1-infected population. AIDS 2011; 25: 335–340.
7. Trottier B, Di Perri G, Madruga JV, et al. Impact of the Background Regimen on Virologic Response to Etravirine: Pooled 48-Week Analysis of DUET-1 and -2. HIV Clin Trials 2010; 11(4): 175–185.

Článek přijat redakcí: 25. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2014

MUDr. David Jilich

*Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
1. LF UK v Praze a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
david.jilich@centrum.cz*
