

# Atsparumas antiretrovirusinei terapijai. Kas svarbiau: antivirusinių vaistų skaičius ar jų kokybė?

Parengta pagal Dr. Jose Gatell. *ART Barrier to Resistance: Is it quantity or quality of ARVs that counts?*



Straipsnį vertė

gyd. rez. **Monika Valentaitė**

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Infekcinių ligų klinika, Kauno klinikinė ligoninė

## Įvadas

Šiandien ŽIV-1 infekcijai gydyti turime daug efektyvių ir gerai toleruojamų vaistų.

Nors ir galima nuspėti vaisto poveikį, tačiau jo atsparumas (pagal tai, kiek ilgai antiretrovirusinis gydymas išlieka veiksmingas atsižvelgiant į greitą ir į klaidas linkusį ŽIV replikavimą), kurį lemia atsparumo barjeras, tarp antiretrovirusinių vaistų skiriasi [1–3].

Pirmos kartos integrazės inhibitoriai elvitegraviras (EVG) ir raltegraviras (RAL) pasižymi mažu atsparumo barjeru ŽIV virusui. Norint pagerinti EVG veikimą, reikia sustiprinti jo farmakokinetinį poveikį [2, 4–7]. Antros kartos integrazės inhibitoriai dolutegraviras (DTG) ir biktegraviras (BIC) sukurti taip, kad jų poveikio sustiprinti nereikia ir kartu šie vaistai pasižymi dideliu atsparumo barjeru virusams [1, 2, 8, 9]. Palyginti pirmos ir antros kartos proteazės inhibitorius (PI), antros kartos PI (darunaviras) yra veiksmingesni ir pasižymi didesniu atsparumo barjeru nei pirmos kartos PI be farmakokinetinio sustiprinimo (pvz., SQV ir NFL) [10, 11].

## Atsparumas antiretrovirusinei terapijai

Pagrindiniai veiksniai, lemiantys virusų atsparumą antiretrovirusinei terapijai, yra šie:

- vaisto veiksmingumas, kuris pasireiškia tuo, kad virusas negali daugintis, genetiškai pakisti ir tapti atspariu gydymui;
- farmakokinetika;
- genetinis barjeras (arba mutacijų skaičius, reikalingas pasiekti fenotipinį efektą, ir koks tas efektas yra) ir šių veiksmių tarpusavio ryšys.

Sprendžiant pagal vaisto stiprumą ir farmakokinetiką, tas vaistas, kurio minimali koncentracija plazmoje gerokai viršija IC90 laukinio tipo viruso, kuriame nepasireiškė mutacijos per visą gydymo laikotarpį, turės didesnę atsparumo barjerą – šis suvokimas iš dalies atsiranda įvertinus inhibitorių koeficientą (tai vaisto kiekis, reikalingas sumažinti viruso replikaciją daugiau nei 90 proc.). Be šių, susijusių su vaisto koncentracija, parametru, įtaką geresniam vaisto efektyvumui gali turėti ir

laikas, per kurį susijungama su taikiniu, bei vaisto atsparumo barjeras [13]. *In vitro* integrazės inhibitorių veikimo trukmė siejama tiek su vaisto stiprumu, tiek su atsparumu jam [13].

## Mutacijų reikšmė

Genetinės mutacijos yra esminis pokytis, lemiantis atsparumo išsivystymą, nes didesnis vaisto IC90 sumažina farmakologinį atsparumą, taip sumažindamas inhibitorių koeficientą [12]. Jei fenotipinis atsparumas vaistui yra paskatinamas vienos mutacijos, tai nulems, kad vaistas pasižymės mažu atsparumo barjeru. Jeigu reikalingos kelios mutacijos, kad išsivystytų atsparumas, tuomet vaistas turės didelį atsparumo barjerą, ypač jei mutacijos kaupsis lėtai. Tačiau mutacijos ne tik nulemia jautrumą vaistui, bet ir gali paveikti viruso gebėjimą replikuotis, todėl virusas tampa silpnesnis [14].

## DTG atsparumo barjeras

Gerai žinomas antiretrovirusinis vaistas DTG, pasižymintis dideliu atsparumo barjeru, yra pripažįstamas daugelyje gydymo gairių (1, 2, 7). DTG yra veiksmingas antiretrovirusinis vaistas. Nors DTG nerekomenduojamas monoterapijai klinikinėje praktikoje, vartojant DTG po 50 mg 10 dienų, viruso kiekis sumažėja 2,46 log<sub>10</sub> [15]. DTG poveikis yra sustiprintas dėl didelio inhibitorių koeficiento (IQ). Praėjus 24 val. po vaisto išgėrimo, DTG koncentracija plazmoje išlieka 19 kartų didesnė už IC90 vartojant 1 k./p. Praėjus 72 val. po vaisto išgėrimo, 94 proc. pacientų DTG koncentracija plazmoje išlieka didesnė nei IC90 [16, 17]. Be to, nustatytos tik kelios DTG ir kitų vaistų tarpusavio sąveikos, kurios gali sumažinti vaisto kiekį plazmoje [18, 19].

Norint, kad įvyktų fenotipinis atsparumas DTG, reikia mažiausiai dviejų mutacijų, kurios paprastai įvyksta G140S/Q148R/H lokacijose.

Atsparumas RAL ar EVG išsivysto dėl vienos ar dviejų mutacijų, kurios gali įvykti iš karto per tris (N155H±E92Q; Q148H/R/K±G140S/A ir Y143C/R) ar du (N155H±E92Q ir Q148H/R/K±G140SA) atsparumo išsivystymo kelius [20, 21].

*In vitro* vykstančios DTG atsparumą nulemiančios mutacijos yra lėtos, palyginti jas su EVG ir RAL mutacijų išsivystymo greičiu [22].

Kaip ir galima tikėtis, DTG stiprų veikimą ir genetinį atsparumo barjerą nulemia jo struktūros ypatybės.

Metalo-chelatinės DTG jungtys, kurias turi ir BIC, yra paprastesnės formos nei RAL ir EVG struktūra, turinti išsikišančias funkcines grupes [13, 20, 23].

Būtent dėl šios savybės DTG geba tvirtai prisijungti prie ŽIV integrazės aktyvaus centro, todėl pailgėja vaisto veikimo trukmė (atsiskyrimo pusperiodis nuo laukinio tipo DNR integrazės

yra 71 val., RAL atsiskyrimas trunka 8,8 val., o EVG – 2,7 val.).

### Gydymo planų atsparumo barjeras

Klinikiniai duomenys patvirtina didelio atsparumo barjero svarbą.

DTG stiprumas įrodytas anksčiau negydytų ŽIV sergančių pacientų klinikiniais tyrimais, kuriuose nenustatyta DTG, vartojamo kartu su dviem nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, atsparumo mutacijų (SPRING 2, SINGLE, FLAMINGO ir ARIA) [24, 27]. Taip pat yra tik keletas pranešimų apie su DTG susijusį atsparumą realioje klinikinėje praktikoje [28, 33].

Praktikoje šie duomenys rodo DTG stiprumą, kai gydymas yra paremtas būtent DTG, ypač skiriant trigubą terapiją, kuri buvo tirta aukščiau išvardytuose tyrimuose. Kas apibrėžia atsparumo gydymui lygį? Ar tai yra vaistų skaičius? Mes žinome, kad net toks stiprus ir tvirtas vaistas kaip DTG nėra pakankamas gydymui monoterapija. Žinoma, kad triguba terapija yra veiksmingesnė nei monoterapija, bet ar vaistų skaičius yra svarbiausias veiksnys? Galbūt du tinkamai parinkti vaistai taip pat gali sudaryti pakankamą antiretrovirusinį gydymą ir pasižymėti dideliu atsparumo barjeru?

Galima pagrįstai manyti, kad bendras gydymo plano, kuriame yra mažiau pasirinktų agentų (du vaistai), atsparumo barjeras gali būti toks pat arba didesnis, kaip ir gydymo plano, apimančio daugiau komponentų (trys vaistai).

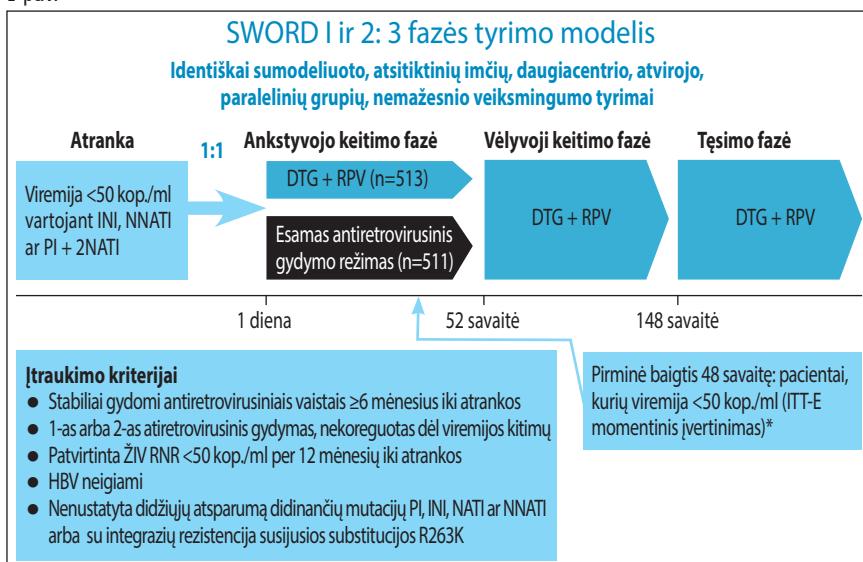
### Klinikiniai tyrimai SWORD 1 ir SWORD 2

Pastaruoju metu gydymui DTG pagrįsti dviejų vaistų gydymo planai buvo įvertinti dviejuose didelės apimties klinikuose tyrimuose SWORD 1 ir SWORD 2 bei GEMINI 1 ir GEMINI 2. SWORD 1 ir SWORD 2 tyrimuose lyginti pacientai, kuriems buvo tęsiamas jau prieš tyrimą skirtas efektyvus gydymas triguba terapija, su tiriamaisiais, gydytais dviguba terapija DTG ir rilpivirinu (RPV) [34].

SWORD tyrime dalyvavo dvi tiriamųjų grupės: pirmosios grupės pacientams (513) prieš tyrimą vartoti antivirusiniai vaistai buvo pakeisti į DTG ir RPV, antroje grupėje buvę 511 pacientų toliau tęsė nuolatinį gydymą triguba terapija [34]. Pacientai buvo iširti 48 tyrimo savaitę, norint įvertinti gydymo efektyvumą. Nustatyta, kad gydymas DTG ir RPV buvo toks pats efektyvus kaip ir nuolatinis gydymas triguba terapija. Du pacientai, kurie buvo gydyti DTG ir RPV, atitiko patvirtintos virusologinės nesėkmės kriterijus (virusų kiekis  $\geq 50$  kop./ml ir antras patvirtinantis viruso krūvio tyrimas 200 kop./ml). DTG ir RPV pacientų grupėje nebuvo nustatyta mutacijų, kurios sukeltų atsparumą integrázės inhibitoriams. Vienam tiriamųjų, kuris vartojo vaistus nereguliariai, buvo nustatyta mutacija (K101K/E), susijusi su atsparumu nukleozidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI), tačiau tai nesumažino jautrumo RPV [34].

Palyginimui: keli kiti tyrimai paskelbė duomenis apie pacientų, sėkmingai gydytų triguba terapija, gydymo pakeitimą

1 pav.



\*8 proc. nemažesnio efektyvumo riba surinktiems duomenims. –10 proc. nemažesnio efektyvumo riba atskiriems tyrimams. HBV – hepatito B virusas, INI – integrázės inhibitorius, ITT-E – įtraukti į tyrimą ir gavę bent 1 vaisto dozę, NATI – nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, PI – proteazių inhibitorius, VN – virusologinė nesėkmė, VL – viremija.

į gydymą, kurio vienas iš trijų vaistų buvo RPV. Pavyzdžiui, viename tyrime EFV / FTC / TDF gydyti 438 ŽIV sergantys pacientai, kuriems gydymas buvo pakeistas į gydymą RPV / FTC / TAF. Tyrimo metu 6 pacientams buvo patvirtintas viremijos padidėjimas per 48 savaites, tačiau nė vienas atvejis nebuvo susietas su vaisto atsparumu [35]. Dar vienas pavyzdys – SPIRIT tyrimas. Jame 469 pacientams, sėkmingai gydytiems sustiprintu PI ir dviem nukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI), gydymas buvo pakeistas į gydymą RPV / FTC / TDF, septiniams tyrimo dalyviams buvo nustatytas atsparumas 48 tyrimo savaitę [36]. Keturiems pacientams buvo nustatyta NATI atsparumą sukelianti mutacija M18V/I, iš jų trims pacientams taip pat nustatytos NNATI atsparumą sukeliančios mutacijos (E138E/K; L100I + K103N su jau egzistavusia V90V/I mutacija; V108V/I + E138K su jau egzistavusiomis K103N ir V179V/I mutacijomis) [36].

Grįžtant prie SWORD 1 ir SWORD 2 tyrimo, per pirmąsias 48 tyrimo savaites abiejose grupėse (DTG + RPV ir jau esamas trijų vaistų gydymas) buvo nustatytas panašus skaičius pacientų, kurių kraujyje nenustatyta ŽIV-1 RNR [37]. Tyrimui vykstant toliau, antrosios grupės tiriamiesiems 52 savaitę nuo tyrimo pradžios gydymas buvo pakeistas į gydymą DTG ir RPV, ir toliau abi grupės buvo gydomos vienodai [38]. Abiejose tiriamųjų grupėse viremijos padidėjimas (bent vienas įvykis, kai viruso krūvis nustatytas  $>50$  kop./ml, bet  $<200$  kop./ml) buvo retas, panašus išliko per 48 tyrimo savaites gydant DTG ir RPV (6 proc., 34/513) ir triguba terapija (5 proc., 28/511) [39]. 100-ąją tyrimo savaitę keletui pacientų nustatyta patvirtinta virusologinė nesėkmė (1 proc., 10/990, pirmo patikrinimo metu viremija  $\geq 50$  kop./ml, antrojo patvirtinančio patikrinimo metu –  $\geq 200$  kop./ml). Pacientams, kuriems patvirtinta virusologinė nesėkmė, nebuvo nustatyta mutacijų, kurios sukeltų atsparumą integrázės inhibitoriams (atsparumo rezultatai buvo gauti 6 pacientams), o patvirtinta virusologinė nesėkmė su NNATI mutacijomis buvo reta (0,3 proc., 3/990 100-ąją tyrimo savaitę) ir darė mažą įtaką ateities gydymo galimybėms [38].

Remdamasi SWORD 1 ir SWORD 2 tyrimų rezultatais, 2017 metais Jungtinės Amerikos Valstijos ir 2018 metais Europos Sąjunga patvirtino naują vaistą *Juluca*, sudarytą iš

DTG ir RPV, kuriuo galima pakeisti nuolatinį antiretrovirusinį gydymą pacientams, kurių viremija jau yra nuslopinta [3]. Svarbu nepamiršti, kad visi SWORD 1 ir SWORD 2 tyrimuose dalyvavę pacientai, prieš pakeičiant gydymą į DTG ir RPV, jau buvo gydyti įprastine antiretrovirusine terapija mažiausiai 6 mėnesius, be to, jiems nebuvo nustatytas antivirusinio gydymo nepakankamumas, jie neturėjo atsparumo kuriems nors NATI, NNATI, PI ar integrinės inhibitoriams. [3, 42–44]. Reikia nepamiršti, kad klinikinėje praktikoje interpretuoti archyvuotos provirusinės DNR atsparumo tyrimų rezultatus yra sunku ir todėl nerekomenduojama.

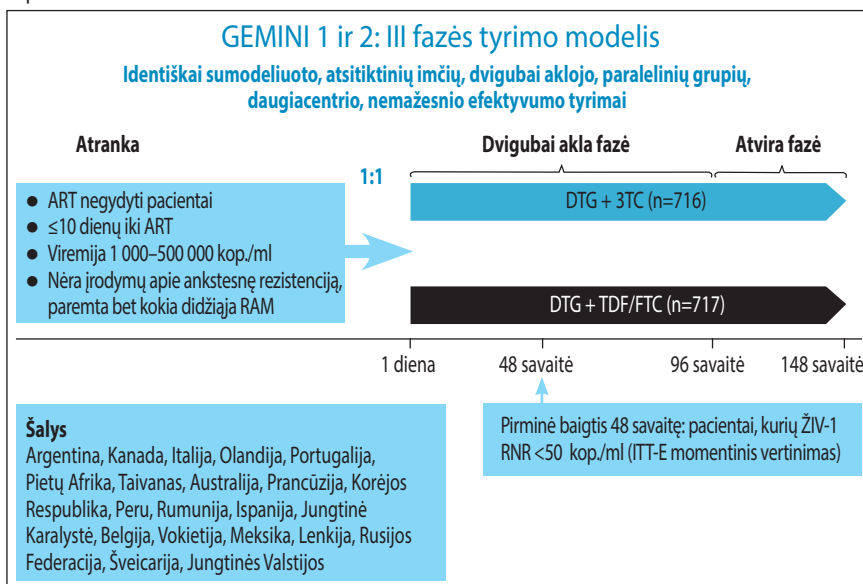
### Klinikiniai tyrimai GEMINI 1 ir GEMINI 2

Didelis ŽIV kopijų kiekis nustatomas tiems ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems niekada nebuvo skirtas infekcijos gydymas. Taigi jų gydymo valdymas skiriasi nuo pacientų, kuriems gydymas jau taikomas, o viremija yra mažesnė. Buvo atliktas didelis atsitiktinių imčių tyrimas GEMINI 1 ir GEMINI 2 klinikiniai tyrimai, kuriuose tirti ŽIV infekuoti (viremija 1 000–500 000 kop./ml) anksčiau negydyti žmonės, kuriems niekada nebuvo nustatytas atsparumas gydymui NATI, NNATI, PI ir kurie nesirgo hepatitu B. Tyrimo tikslas buvo palyginti DTG ir lamivudino (3TC) (EPIVIR) ir DTG ir emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio (TDF / FTC) efektyvumą [3, 42–44].

Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: 716 tiriamųjų skirtas gydymas dviguba, o 717 tiriamųjų – triguba terapija. Tiriant niekada negydytus pacientus, pirmas klausimas turi būti toks: ar gydymas DTG ir 3TC yra pakankamai stiprus, kad greitai sumažintų didelę viremiją? 48 tyrimo savaitę gauti duomenys atskleidė, kad atsakymas į klausimą yra teigiamas. 48 tyrimo savaitių pirminių baigčių rezultatai patvirtino, kad gydymas DTG ir 3TC yra toks pat efektyvus kaip ir gydymas DTG ir TDF / FTC – virusų kiekiu ir virusų dauginimosi greičio mažėjimas buvo panašus abiejose grupėse, nepriklausomai nuo pradinio viremijos kiekio [42, 45]. Patvirtintos virusologinės nesėkmės abiejose grupėse buvo panašios: <1 proc. (6/716 DTG ir 3TC grupėje, 4/717 DTG ir TDF / FTC grupėje), taip pat nenustatyta naujų mutacijų, lemiančių atsparumo integrinės inhibitoriams ar NATI išsivystymą [42]. Pacientų, kuriems nenustatyta viremija, kiekis 48 savaitę abiejose grupėse buvo panašus: DTG ir 3TC – 77 proc. 553/716; DTG ir TDF / FTC – 73 proc. 525/717) [46].

Taigi gydymas DTG ir 3TC yra ypač įdomus vaistų derinys, kuriuo galima pasiekti daugiau, o ne tik sustabdyti dvi ŽIV gyvenimo ciklo fazes, ką būtų galima pasiekti ir tradicine trijų vaistų terapija. DTG koncentracija plazmoje ir tarpląstelinė 3TC koncentracija mažėja panašiu greičiu [47–49]. Kaip minėta, DTG, susijungęs su baltymu, išlieka per IC90 koncentracijos apie 72 val. [16, 17]. Tarpląstelinė 3TC fosfato koncentracija, vartojant 300 mg 1 k./d., išlieka tokia pati, kaip ir vartojant 150 mg 2 k./d. [47–49]. Kadangi DTG plazmos koncentracija ir ląstelinė 3TC koncentracija mažėja panašiu greičiu, abiejų vaistų farmakokine-

2 pav.



\*–10 proc. nemažesnio efektyvumo riba atskiroms studijoms.

Pradiniai atrankos kriterijai: plazmos ŽIV-1 RNR (≤100 000 vs. >100 000 kop./ml) CD4+ ląstelių skaičius (≤200 ląst./mm<sup>3</sup> vs. >200 ląst./mm<sup>3</sup>).

tika yra gerai suderinama, tai labai naudinga, nes sumažinamas tikėtinas neveiksmingas monoterapijos poveikis [18, 47–49].

3TC turi mutaciją M184V, ši mutacija dažnai pasireiškia vartojant 3TC (ir FTC) ir sumažina ŽIV jautrumą 3TC poveikiui daugiau nei 100 kartų [50, 51]. Kita vertus, M184V padidina ŽIV-1 atvirkštinės transkriptazės tikslumą, todėl sumažėja spontaniųjų ŽIV mutacijų, sumažėja galimybė daugintis virusui [50, 52]. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad viruso atsparumą NATI vaistams sukeliančios mutacijos, įskaitant M184V, antagonistiškai veikia ŽIV-1 atsparumo vystymąsi DTG (bet ne RAL ir EVG). Atsparumą gydymui DTG sukeliančios mutacijos gali vėlinti ŽIV-1 atsparumo vystymąsi prieš 3TC, todėl šių vaistų derinys yra pagrįstas abipuse nauda [53].

Ši idėja kilo iš klinikinių tyrimų, kuriuose buvo rinkti duomenys apie ŽIV-1 RNR kiekį gydant vien tik 3TC ir DTG ir 3TC. 1995 metais buvo tiriama 3TC monoterapijos veiksmingumas, tačiau dėl greitai (4 vartojimo savaitę) išsivysčiusio atsparumo nebuvo galima tiksliai įvertinti vaisto maksimalaus antivirusinio poveikio. GEMINI 1 ir GEMINI 2 tyrimuose DTG ir 3TC derinys sumažino ŽIV-1 RNR plazmoje 4 vartojimo savaitę beveik trimis logaritmais (log<sub>10</sub> skalė), toks viremijos slopinimas išliko iki 48 savaitės [45, 55]. Remiantis šiais rezultatais, galima daryti išvadą, kad DTG apsaugo nuo atsparumo 3TC išsivystymo, tokiu būdu 3TC sustiprina DTG antivirusinį veikimą [45].

### Ateities vizija

Darant prielaidą, kad gydymas naudojant mažiau antiretrovirusinių vaistų su dideliu atsparumo barjeru gali lemti didesnį atsparumo barjerą, palyginti su gydymu didesniu skaičiumi antiretrovirusinių vaistų, pasižyminčių mažesniu atsparumo barjeru, kyla klausimas, koks yra pakankamas atsparumo barjeras ir kiek mums jo reikia? Atsakymas priklauso nuo konkretaus paciento, kurį gydome. Galbūt neverta svarstyti dėl trigubos ir dvigubos terapijos atsparumo barjero naudos, o įvertinti paciento poreikius.

### Literatūros sąrašas redakcijoje



© 2019 GSK įmonių grupė arba licencijos turėtojas PM-LT-DLM-PRSR-190001. Parengimo data 2019 10