

Stribild a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

David Jilich

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Důsledkem širokého používání antiretrovirové terapie v léčbě HIV infekce byl významný pokles morbidity i mortality infikovaných osob. Tato léčba v posledních dvou desetiletích zásadním způsobem zvýšila svou účinnost i bezpečnost. Za hlavní limity antiretrovirové terapie je i nadále považována toxicita a riziko vzniku virové rezistence. Klíčový faktor ovlivňující vznik virové rezistence je léková adherence. Vysoká míra lékové adherence klade poměrně vysoké nároky na nasazení a sebekázeň ze strany pacienta. Vzhledem k nutnosti užívat antiretrovirotika trvale je chronická medikace jedním z hlavních prvků snižující kvalitu života pacientů s HIV infekcí. V současné době jsou tak na moderní terapii kromě vysoké účinnosti kladeny velké nároky i na uživatelské pohodlí. Trendem posledních let jsou tzv. fixní kombinace, tablety obsahující více než jednu účinnou látku. Aktuálně jsou vrcholem této strategie tzv. single-tablet režimy (STR), integrující do jedné tablety kompletní denní dávku lékové kombinace. Samozřejmostí je její užívání ve 24hodinovém intervalu.

Klíčová slova: HIV, Stribild, antiretrovirová terapie, integrázové inhibitory, single-tablet režim.

Stribild and its current position in HIV therapy

Due to the wide use of antiretroviral therapy in the treatment of HIV infection there was a significant decrease in morbidity and mortality of infected persons. This kind of treatment has significantly improved its effectiveness and safety, in the last two decades. The main remaining limits of antiretroviral therapy are the toxicity and viral resistance. A key factor affecting the emergence of viral resistance is drug adherence. The drug adherence puts relatively high demands on patient's self-discipline. Fortunately, in the current period are available treatment options reflecting the need of comfort therapy schemes. Trend of the last years are so-called fixed-dosed combinations, tablets containing more than one active substance. The top of this strategy are single-tablet regimens (STR), integrating all active substances of patient's antiretroviral therapy into one single tablet, which is used once daily.

Key words: HIV, Stribild, antiretroviral therapy, integrase inhibitors, single-tablet regimen.

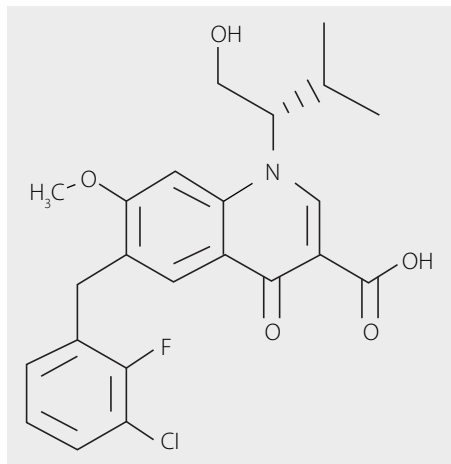
Příkladem single-tablet režimu je i Stribild, fixní kombinace 4 účinných látek, z nichž 3 mají antivirovou aktivitu. Tableta Stribild obsahuje 150 mg integrázového inhibitoru elvitegraviru (6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-metoxo-4-oxo-1,4-dihydrochino-lin3-karboxylová kyselina), 200 mg nukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy emtricitabinu (5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosin), 245 mg nukleotidového inhibitoru reverzní transkriptázy tenofoviru disoproxil (9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxycarbonyl]oxy]methoxy]

phosphinyl] methoxy]propyl]adenine fumarát) a 150 mg cobicistatu (1,3-thiazol-5-ylmethyl-[(2R,5R)-5-[[[(2S)-2-[(methyl[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl] amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-difenylohexan-2-yl] karbamát), který slouží jako farmakokinetický booster (1, 2).

Elvitegravir je v ČR dostupný pouze ve formě Stribild. Cobicistat je selektivní inhibitor cytochromu P-450, konkrétně izoenzymu 3A4 a na rozdíl od elvitegraviru je součástí několika fixních kombinací s různými antiretroviroty. Je nejčastěji kombinován s proteázovými

inhibitory. V současné době často nahrazuje dříve za stejným účelem používaný ritonavir. Emtricitabin a tenofovir disoproxil jsou tradiční a hojně užívané molekuly, které nevyžadují větší představování. Unikátní je ale kombinace všech čtyř účinných látek.

Stribild byl pro použití v klinické praxi v USA schválen FDA (Food and Drug Administration) 27. 8. 2012 a poté i EMEA (European Medicines Agency) 21. 3. 2013 pro použití v Evropě. Je indikován pro léčbu infekce HIV-1 u osob starších 18 let. Užívá se v dávce jedna tableta Stribild v intervalu 24 hodin s jídlem. Podmínkou zahá-

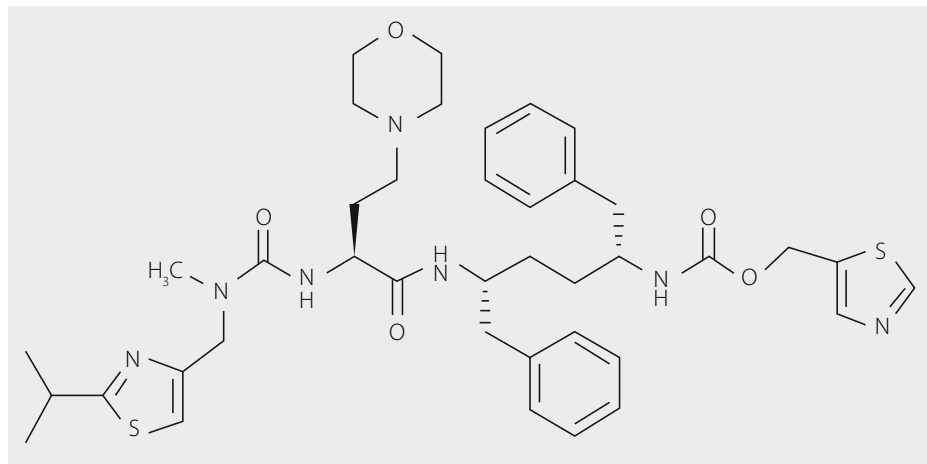
Obr. 1. Elvitegravir – C₂₃H₂₃ClFNO₅

jení léčby je hodnota clearance kreatininu vyšší než 90 ml/min. V případě poklesu clearance kreatininu u již léčených osob pod hodnoty 70 ml/min je nezbytné zvážit pokračování terapie. Při poklesu pod 50 ml/min je třeba léčbu přerušit. V případě jaterního postižení Child-Pugh A a B není nezbytné provádět úpravu dávkování, pro Child-Pugh C nejsou dosud dostupná data (1).

Účinnost

Za zásadní klinické studie dokládající účinnost přípravku Stribild jsou považovány studie 102 a 103 (GS-US-236-0102, GS-US-236-0103) publikované v roce 2012. Tyto studie fáze 3 měly shodný design, tj. byly dvojitě zaslepené, randomizované v poměru 1:1 a sledovaly dosud neléčené osoby s HIV RNA v době zařazení vyšší než 5000 kopií/ml. V případě obou studií bylo zařazeno přibližně 700 osob. Hlavním cílem studií bylo zjistit počet osob s virologickým selháním ve 48. týdnu sledování. V ideálním případě by měla být splněna kritéria non-inferiority ve vztahu ke komparátoru. Obě studie se lišily pouze srovnávanou lékovou kombinací, kdy osoby v jednom rameni užívaly vždy elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir + placebo, vše 1x denně. Ve druhém rameni v případě studie 102 užívali fixní kombinaci emtricitabin/tenofovir/efavirenz + placebo 1x denně (3). Ve studii 103 byl v kontrolní skupině užíván emtricitabin/tenofovir + atazanavir/ritonavir 1x denně + placebo 1x denně (4).

Studie 102 prokázala non-inferioritu Stribild při porovnání se standardní léčebnou kombinací. Kompletní potlačení virové replikace bylo ve 48. týdnu zjištěno u 87,6 % osob užívajících Stribild vs. 84,1 % v kontrolní skupině. Zásadní

Obr. 2. Cobicistat – C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

rozdíl účinnosti nebyl zjištěn ani při podrobnější analýze osob s vyšší virovou náloží (nad 100 000 kopií/ml). Signifikantní rozdíl ve prospěch Stribildu byl patrný pouze ve větší rychlosti útlumu výšky virové nálože (3). Tento aspekt je charakteristický pro celou skupinu inhibitorů integrázy. V navazující analýze hodnotící virologické selhání v 96. týdnu byl dostatečný virologický efekt zjištěn u 84 % resp. 82 % osob (5).

V případě studie 103 k virologickému selhání ve 48. týdnu nedošlo u 89,5 % osob léčených Stribildem a 86,8 % osob v kontrolní skupině (4). Podobně srovnatelných výsledků bylo dosaženo i při navazujícím sledování a následné analýze v 96. týdnu s 83 % resp. 82 % efektivně léčených osob v kontrolní skupině (6).

Výsledky obou těchto studií sloužily jako podklady pro žádost předkládanou lékovým agenturám, FDA ve Spojených státech a EMEA v Evropě. Na základě těchto přesvědčivých dat bylo schváleno použití Stribildu u terapeuticky naivních osob.

Za nejdůležitější studie zaměřené na předléčené osoby jsou považovány v nedávné době publikované STRATEGY-PI, označovaná také jako Studie 115, a STRATEGY-NNRTI, označovaná jako Studie 121 (7, 8). V obou případech se jedná o multicentrické, randomizované, nezaslepené studie fáze 3 klinického výzkumu. Do obou bylo zařazeno více než 430 osob, které byly dosud úspěšně léčeny ritonavirem boostovaným proteázovým inhibitorem (PI/r) nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI). V poměru 2:1 byli randomizováni ti, kteří začali užívat Stribild. Zbýlé osoby užívaly i nadále původní lékovou kombinaci. Sledována a hodnocena byla nejen účinnost, ale i snášenlivost užívané terapie. V roce 2014 byly publikovány výsledky

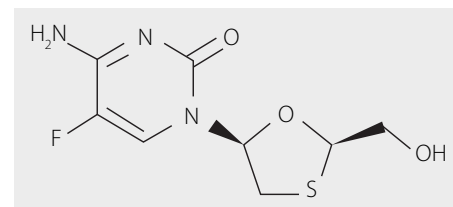
za 48 týdnů sledování, v roce 2015 pak výsledky za 96 týdnů sledování.

Ve studii 121 byla prokázána non-inferiorita jak ve 48., tak i v 96. týdnu. Ve 48. týdnu bylo virologického účinku dosaženo u 93 % užívajících Stribild vs. 88 % s NNRTI (8). V 96. týdnu byl tento poměr 82 % resp. 77 % (9).

Ve studii 115 bylo dosaženo ještě přesvědčivějších výsledků. Ve 48. týdnu byla rovněž splněna kritéria non-inferiority. Virologická účinnost osob na Stribild dosáhla 94 %, u osob na PI/r 87 % (7). V 96. týdnu bylo dokonce dosaženo superiority, kdy 86 % osob na Stribild dosáhlo virologického efektu, u osob na PI/r to bylo pouze 69 % (10).

Nežádoucí účinky

Ve studii porovnávající výskyt nežádoucích účinků u osob užívajících Stribild a Atripla (fixní kombinace tenofovir/emtricitabin/efavirenz) byla míra výskytu srovnatelná v obou ramenech za dobu 144 týdnů sledování. V rameni se Stribildem to bylo konkrétně 6 %, v rameni s Atriplou 7,4 %. V jednom případě bylo důvodem přerušení léčby významnější zvýšení hladiny sérového kreatinu, které se ale ihned po přerušení léčby normalizovalo. Proximální renální tubulopatie byla v tomto případě vyloučena. Pouhá 4 % osob přerušila léčbu v důsledku nežádoucích účinků (11).

Obr. 3. Emtricitabin – C₈H₁₀FN₃O₃S

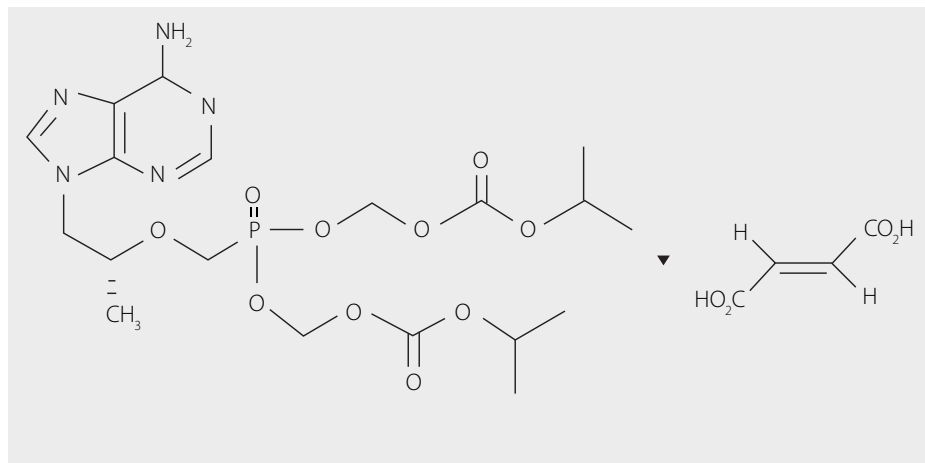
Výskyt neuropsychiatrických nežádoucích účinků, mezi které byly řazeny abnormální sny, deprese a nespavost, byl významně nižší v rameni se Stribildem, konkrétně 38 % ve srovnání s 58 % v rameni s Atriplou z celkového počtu nežádoucích účinků. Výskyt exantému byl zaznamenán u 7 %, u osob na Atriple to bylo 14 %. Mezi relativně častější nežádoucí účinky v obou skupinách léčených osob patřil průjem, žaludeční nevolnost (5). Převážná většina nežádoucích účinků byla mírná nebo středně závažná (stupeň 1 a 2). Stejně tak i odhalené laboratorní abnormality byly pouze lehčího charakteru, tedy stupně 1 a 2 (12). Ze sledovaných laboratorních hodnot to byla pouze hladina kreatininu, která byla o něco vyšší v rameni se Stribildem, konkrétně 20 $\mu\text{mol/l}$ vs. 16 $\mu\text{mol/l}$ ve skupině užívající Atriplu (11). Ve 48. týdnu byl také zjištěn určitý pokles glomerulární filtrace přítomný v obou porovnávaných ramenech. Tento pokles ale nebyl nikterak dramatický (12).

Virová rezistence

V již zmiňované studii 102 byl sledován i výskyt virové rezistence. Její výskyt v rameni se Stribildem byl velmi nízký, konkrétně u 8 osob (2 %). U všech z nich byla prokázána rezistence na nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a u 7 osob byly zjištěny mutace způsobující rezistenci k elvitegraviru. Nejčastěji se vyskytovala mutace na pozici 92, konkrétně E92Q. V navazující analýze sledující výskyt rezistence v 96. týdnu byla rezistence zjištěna u dvou dalších osob, tedy celkem u 10 osob. U 9 z nich se vyskytovaly integrázové mutace, především E92Q. Všem 10 osobám byly diagnostikovány mutace i proti nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy (3, 5).

V případě studie 103 byla rezistence odhalena pouze u 5 osob (1 %). U 4 z nich byly prokázány mutace způsobující rezistenci k elvitegraviru, konkrétně Q148R, E92Q, N155H a T66I. U třech z nich byla rovněž odhalena rezistence k nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy. V na-

Obr. 4. Tenofovir disoproxil fumarát – $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$



vazující analýze v 96. týdnu přibyla pouze 1 další osoba s rezistencí, tato ale bez rezistence k integrázovým inhibitorům (4, 6).

Lékové interakce

Vzhledem k častým komorbiditám vyskytujícím se u osob s HIV infekcí je třeba při výběru vhodných antiretrovirov vzít v úvahu již podávanou medikaci popř. s nasazením nových antiretrovirov stávající terapii správným způsobem upravit. Lékové interakce popř. kontraindikace jsou nejčastějším důvodem k podobným úpravám.

Cíleně uvádíme seznam léčivých látek kontraindikovaných při užívání elvitegraviru nebo cobicistatu. Kontraindikace u tenofoviru disoproxil a emtricitabinu se nijak neliší od jejich užívání v mono- či dvojkombinaci.

U osob koinfikovaných virovou hepatitidou B resp. C je kontraindikováno současné podávání tenofoviru (mimo dávku obsaženou ve Stribildu), lamivudinu a adefoviru dipivoxylu. V případě léčby virové hepatitidy typu C je kontraindikován simeprevir.

Z antiinfektiv jsou kontraindikovány aminoglykosidy, amfotericin B, cidofovir, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, rifampicin a vankomycin.

Další kontraindikované účinné látky uvádíme v abecedním pořadí. Některé z nich nejsou v České republice běžně používány nebo nejsou registrovány. Jedná se o alfuzosin, amiodaron, as-

temizol, cisaprid, dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, fenobarbital, fenytoin, halofantrin, chinidin, ivabridin, karbamazepin, lercanidipin, lovastatin, midazolam, pimoizid, quetiapin, quinidin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, terfenadin, ticagrelor, triazolam a v neposlední řadě stejně jako u velké části antiretrovirov mezi kontraindikované patří i třezalka tečkovaná (13).

Naše zkušenosti se Stribildem

Stribild je v České republice k dispozici od dubna 2015. Byl dosud používán výhradně u dosud neléčených osob. Z řad mých pacientů byl zatím použit u 26 osob. U žádného pacienta se dosud nevyskytly žádné závažnější nežádoucí účinky stejně jako větší laboratorní abnormality. Tyto jsou pečlivě sledovány při pravidelných kontrolách, které jsou u nově léčených osob častější, než je tomu u osob, které jsou stabilní na antiretrovirové terapii již delší dobu.

Závěr

Většina publikovaných dat stejně jako naše relativně krátká klinická zkušenost potvrzuje, že využití Stribildu v léčbě HIV infekce představuje vysoce účinnou, bezpečnou a pro pacienty velmi atraktivní variantu. Významný limit dosud představovala jeho úhrada omezující se na dosud neléčené osoby. Úhrada u předléčených pacientů vstoupila v platnost 1. 4. 2016.

LITERATURA

1. SPC Stribild (<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194184&tab=texts>).
2. www.drugs.com.
3. Sax PE, a kol. Co-formulate delvite gravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulate defavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; 379: 2439–2448.

4. De Jesus E, a kol. Co-formulate delvite gravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxilfumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulate demtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 2429–2438.
5. Zolopa A, a kol. A Randomized Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Teno-

6. Rockstroh JK, a kol. A Randomized, Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Coformulated Emtricitabine and Tenofovir DF for Initial Treatment of

HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 483–486.

7. Arribas JR, a kol. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 581–589.

8. Pozniak A, a kol. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults

with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 590–599.

9. Pozniak, a kol. Switch to STRIBILD from NNRTI plus FTC/TDF regimens maintains HIV suppression and is well-tolerated: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI (Study 121). Poster # P5, British HIV Association Meeting: Brighton, April 21–24, 2015.

10. Arribas JR, a kol. Simplification to the STRIBILD single tablet regimen from PI + RTV + FTC/TDF multi-pill regimens maintains durable HIV suppression: Week 96 results of STRATEGY-PI (Study 115). Poster #P1; British HIV Association Meeting: Brighton, April 21–24, 2015.

11. Wohl DA, a kol. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 118–121.

12. Cohen C, a kol. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011; 25: 7–12.

13. www.hiv-druginteractions.org.