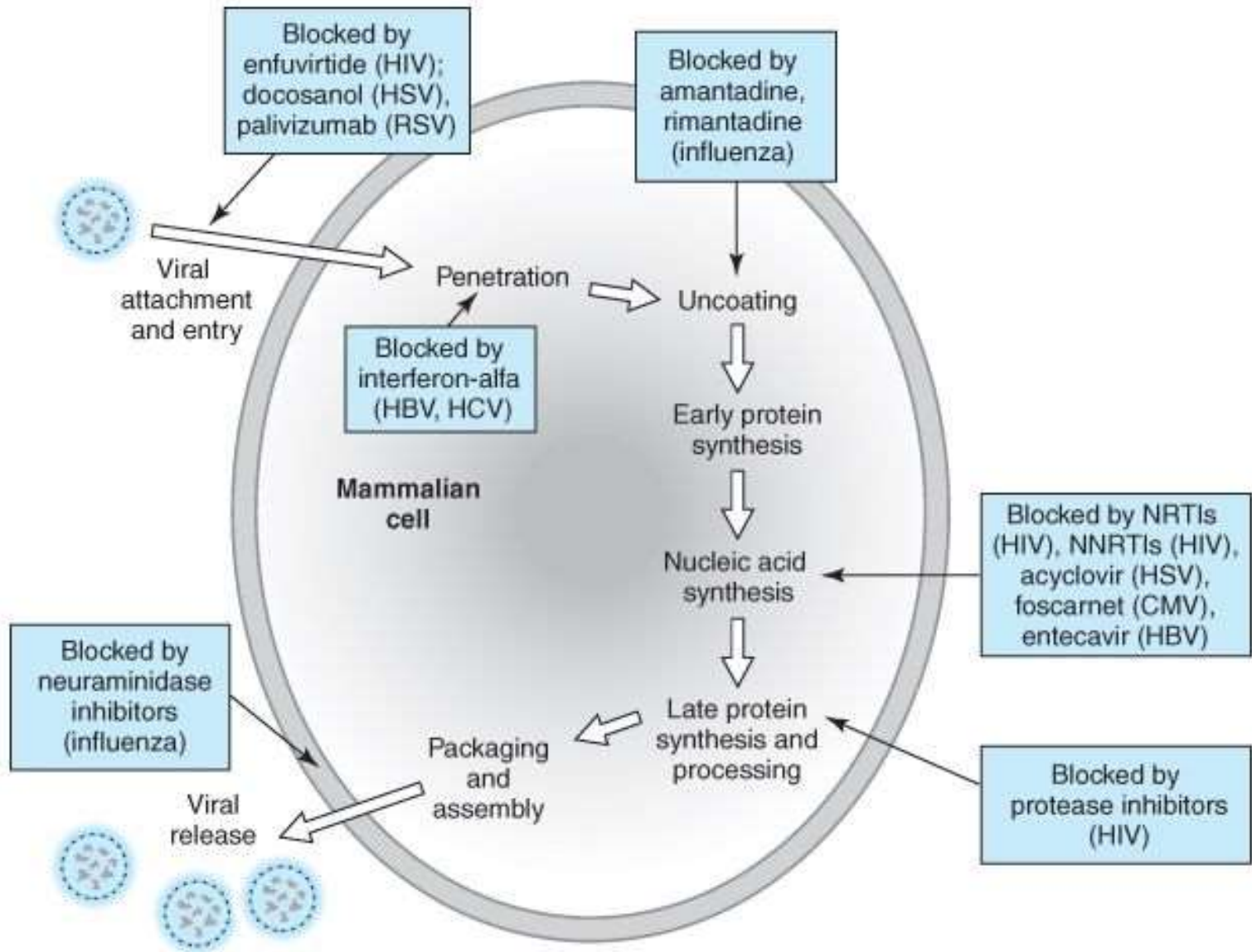


Antivirális kemoterápia: általános jellemzők

- obligát intracellularis paraziták
 - kevés szelektív támadáspont → toxicitás
- későn jelentkező klinikai tünetek
- antimetabolitok
 - gátolnak / beépülnek
- kombinációs terápia
- gyógyszerek → csak néhány víruscsoport ellen
 - védőoltások fontosak, de itt nem tárgyaltak

Antivirális szerek elérhetőek:

- Influenza
- Hepatitis B & C
- HSV és VZV
- CMV
- ***Antiretrovirális (HIV)***
- Egyebek (e.g. RSV, Lassa)

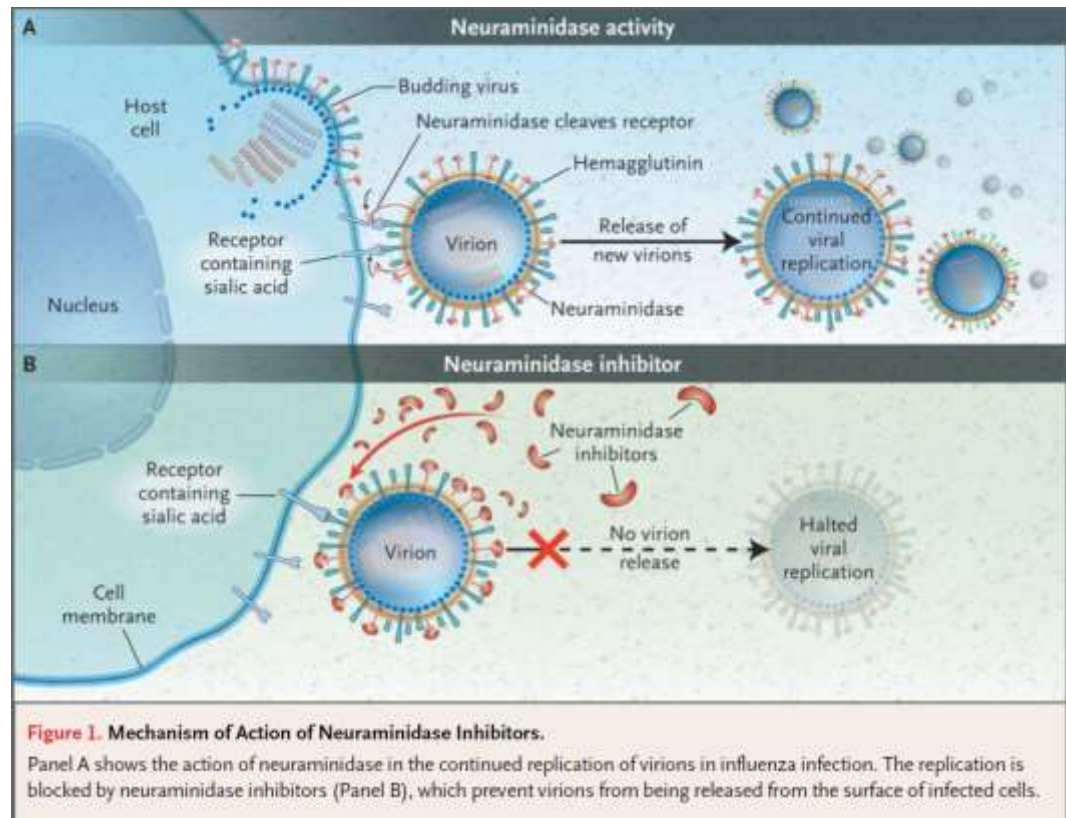


Influenza

- **védőoltás a választandó** DE nem mindig lehetséges
 - allergia / új vírus variáns / járvány zárt közösségben
- elérhető szerek
 - neuraminidáz gátlók
 - oseltamivir & zanamivir
 - vírus dekapsozidáció gátlói
 - amantadin & rimantadin

Influenza elleni szerek hatásmechanizmusa

neuraminidáz gátlók



dekapszidáció gátlók



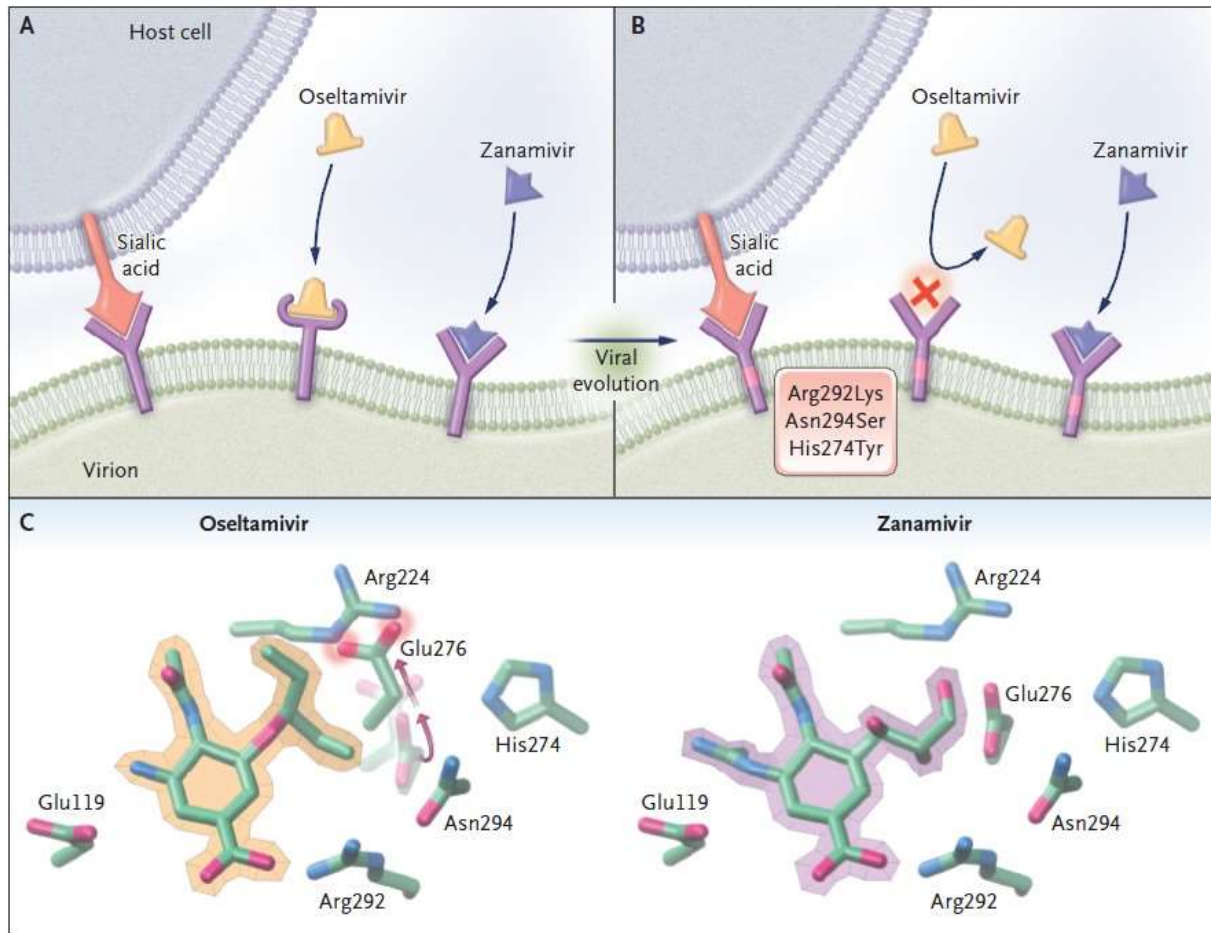
M2 H⁺ ion csatorna fehérjét gátolják

Anti-influenza szerek farmakológiai jellemzői

	AMANTADINE	RIMANTADINE	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Spectrum (types of influenza)	A	A	A, B	A, B
Route/formulations	Oral (tablet/capsule/syrup)	Oral (tablet/syrup)	Inhaled (powder) Intravenous*	Oral (capsule/syrup*)
Oral bioavailability	50%–90%	> 90%	< 5%‡	~ 80%†
Effect of meals on AUC§	Negligible	Negligible	Not applicable	Negligible
Plasma $t_{1/2}$, hours	12–18	24–36	2.5–5	6–10†
Protein binding, %	67%	40%	< 10%	3%†
Metabolism, %	< 10%	~ 75%	Negligible	Negligible†
Renal excretion, % (parent drug)	50%–90%	~ 25%	100%	95%†
Dose adjustments	CL _{cr} < 80%¶ Age > 65 yrs	CL _{cr} < 10 Age > 65 years	None	CL _{cr} < 30

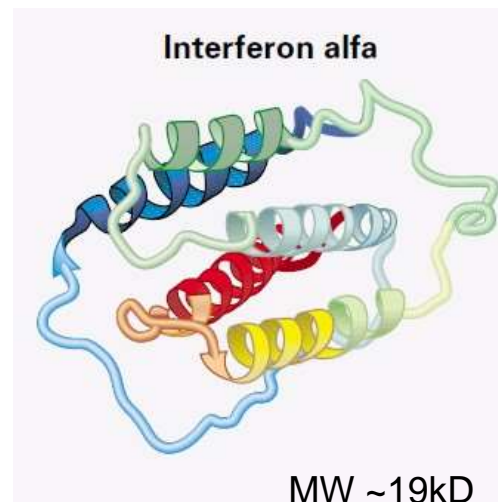
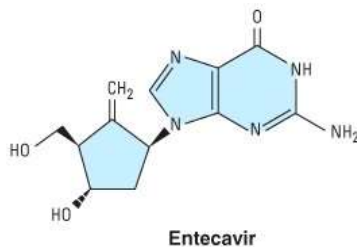
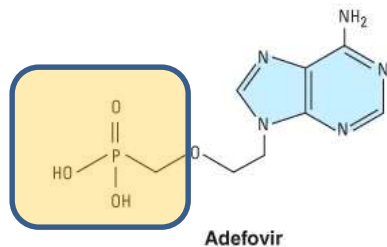
- prophylaxisra vagy kezelésre
- kezdés a tünetek megjelenésétől számított 48 órán belül
- a védőoltásra kialakuló immunválaszt nem zavarja
- rezisztencia
 - neuraminidáz mutációi → virulencia ↓ (?)
 - M2 mutációk – gyors / ugyanolyan patogén
- amantadin – Parkinson kór – KIR mellékhatások

Oseltamivir rezisztencia mechanizmusa



Hepatitis

- **Hepatitis B** – integrálódhat
 - lamivudine / adefovir / entecavir / tenofovir / telbivudine / IF- α
- **Hepatitis C** – nem integrálódik – eliminálható
 - jelenleg (még?) standard: peginterferon- α + ribavirin
 - but see also boceprevir / telaprevir (2011)



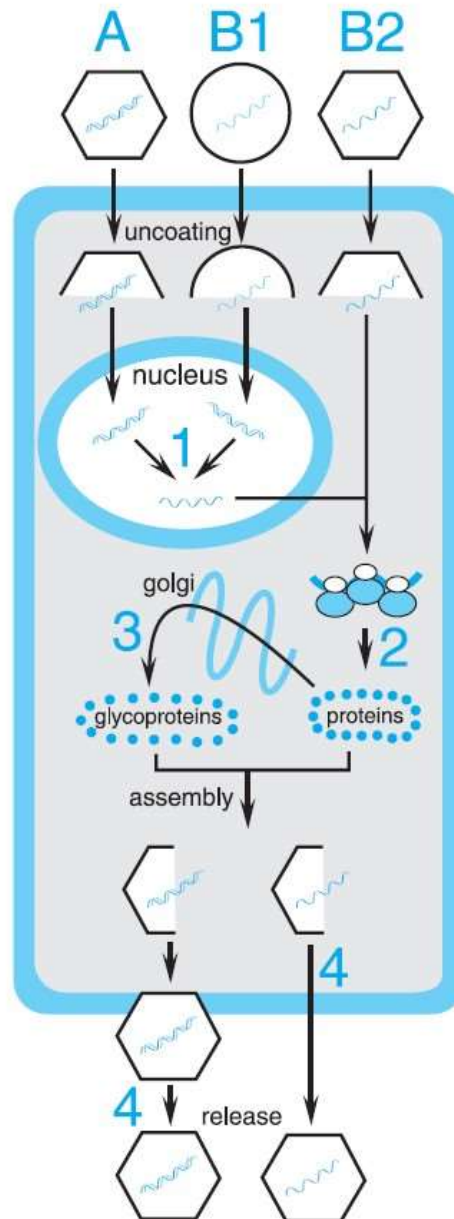
“-fovir”

- **nukleotid** analógok
- vesetoxikusak (tenofovir legkevésbé)
 - adef**ovir** – hepatitis B
 - cido**fovir** – CMV
 - teno**fovir** – hepatitis B / HIV

Anti-hepatitis szerek hatásmechanizmusa

- IF- α – polipeptid (biológiai terápia)
 - **komplex** vírusellenes, immun-moduláló és antiproliferatív hatások / sejtfelszíni receptorokhoz kötődik → vírusellenes fehérjék \uparrow (pl. ribonukleáz)
- ribavirin – guanozin analóg
 - ? – GTP szintézis \downarrow / gátolja a vírus mRNS „capping”-et / gátolja a vírus RNS szintézist
- lamivudin – citozin analóg
 - trifoszfát formában a HBV **DNS-polimerázt** gátolja (és HIV reverz transzkriptázt is) / láncterminációt okoz
- adefovir, tenofovir – adenin *nukleotid* analógok
 - HBV **DNS polimerázt** kompetitíven gátolja / a vírus DNS-be épülve láncterminációt okoz
- entecavir – guanozin analóg
 - trifoszfátja a HBV **DNS polimerázt** kompetitíven gátolja
- telbivudine – timidin analóg
 - trifoszfátja a HBV **DNS polimerázt** kompetitíven gátolja

IFN → gene transcription → antiviral protein synthesis



Viruses

A. DNA

B. RNA

1. orthomyxoviruses and retroviruses
2. picornaviruses and most RNA viruses

IFN Effects

1. Transcription inhibition

activates Mx protein
blocks mRNA synthesis

2. Translation inhibition

activates methylase, thereby reducing
mRNA cap methylation

activates 2'5' oligoadenylate synthetase
→ 2'5'A → inhibits mRNA splicing
and activates RNaseL → cleaves
viral RNA

activates protein kinase P1 → blocks
eIF-2α function → inhibits initiation
of mRNA translation

activates phosphodiesterase → blocks
tRNA function

3. Protein processing inhibition

inhibits glycosyltransferase, thereby reducing
protein glycosylation

4. Virus maturation inhibition

inhibits glycosyltransferase, thereby reducing
glycoprotein maturation

causes membrane changes → blocks
budding

Interferon alfa

- Klinikai jellemzők
 - krónikus HBV
 - INF- α -2b magában vagy lamivudine-nal együtt
 - HCV
 - csak kombinációban ribavirin-nel („pegilált” forma jobb)
 - egyéb indikációk
 - Kaposi sarcoma
 - leukemia (CML, hajas sejtes) / melanoma
 - refrakter condyloma acuminatum
- Farmakokinetika
 - több formában elérhető (INF- α -2a, INF- α -2b)
 - „pegilált” – hosszabb felezési idő, állandóbb cc. → ritkább adagolás (heti egy)
 - im., sc.

Interferon alfa

- Mellékhatások
 - gyakori
 - **influenza-szerű szindróma**
 - gastrointestinalis tünetek: hányinger, hányás, hasmenés
 - dózis korlátozó (ritka)
 - **csontvelő** depresszio: granulocytopenia és thrombocytopenia
 - **neurotoxicitás**: somnolence / behavioral disturbances / mental depression
 - profound fatigue / weight loss
 - autoimmune disorders: e.g. thyroiditis
 - nagyon ritka
 - cardiovascular problems: congestive heart failure
 - acute hypersensitivity reactions
 - hepatic failure
- Cautions
 - pregnancy ?
 - monitor thyroid / liver

Nucleoside / **nucleotide** analogs in hepatitis B

- lamivudine (and emtricitabine)
- **adefovir / tenofovir**
- entecavir
- telbivudine

Lamivudine

- Klinikai jellemzők
 - HIV ellen is használatos
 - dekompenzált májbetegeknél is biztonságosan adható
 - plazma HBV DNS szint és a máj gyulladása ↓
- Farmakokinetika
 - jó oralis felszívódás
 - jórészt renális exkréció (70%, dózis ↓ vesefunkció csökkenésekor)
 - **hosszú intracellularis $t_{1/2}$ HBV-ben** → dózis kisebb, mint HIV esetén
- Mellékhatások
 - HBV esetén alkalmazott dózisok esetén **ritkák** (fejfájás, szédülés)
- Rezisztencia
 - krónikus kezelés során megjelenik - 15–30% at 1 year / 70% at 5 years
 - HBV DNS polimeráz pontmutációi – emelkedő HBV DNS szint
 - adefovir és tenofovir hatásossága megmarad
 - entecavir keresztrezisztencia előfordul
 - emtricitabin keresztrezisztencia pedig általános

Adefovir / Tenofovir

- **Klinikai jellemzők**
 - HBV replikáció ↓, máj hisztológiai képe és a fibrosis javul de csak addig amíg a gyógyszert alkalmazzák
 - lamivudine rezisztens törzsek ellen is hatásos
 - tenofovir tends to provide ↑ rate of complete response
 - tenofovir ↓ resistance emergence
- **Farmakokinetika**
 - adefovir dpipvoxil: jó oralis felszívódás
 - long intracellular half-life → once daily
 - **renalis exkréció** (glomerularis filtráció és tubularis szekréció) - dózis ↓ vesefunkció csökkenésekor
- **Mellékhatások**
 - **nephrotoxicitás**
 - ritkán: laktát acidosis + súlyos hepatomegalia + steatosis
 - lásd HIV NRTI

Entecavir

- **Klinikai jellemzők**
 - effektívebb HBV vírus szuppresszió
 - plazma HBV DNS szint és a gyulladás a májban ↓
- **Farmakokinetika**
 - jó oralis F (~ 100% üres gyomor esetén)
 - **renalis exkréció** (glomerularis filtráció és tubularis szekréció) - dózis ↓ vesefunkció csökkenésekor
- **Mellékhatások**
 - jól tolerált, ritka enyhe - fejfájás, fáradtság, szédülés, hányinger
- **Rezisztencia**
 - primer rezisztencia nincs
 - lamivudine rezisztencia → **csökkent entecavir** érzékenység *lehet*

Telbivudine

- Clinical characteristics
 - ↑ efficacy vs. lamivudine
- Pharmacokinetics
 - good oral bioavailability – food independent
 - renal excretion – no CYP interactions
- Adverse effects
 - **mild non-specific**: headache, fatigue
 - **↑ creatine kinase** – myalgia / myopathy
 - lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis
 - may occur
- Resistance
 - ≈ 20% at 1 year

Ribavirin

(nucleoside analog in hepatitis C)

- Klinikai jellemzők
 - orálisan adva **kombinálva INF- α -val HCV ellen**
 - iv.: vírusos hemorrhagiás láz (pl. Lassa láz)
 - aerosol: súlyos RSV pneumonia újszülöttekben és kisgyermekekben (haszna kérdéses?)
- Farmakokinetika
 - oralis, iv., és aerosol
 - vvt-kben bekonzentrálódik majd lassan felszabadul
 - exkréció a **vesében** (dózis ↓ vesefunkció csökkenésekor)
- Mellékhatások
 - dózisfüggő **hemolítikus anemia**
 - aerosol – bronchus irritáció
 - **terhességben szigorúan kontraindikált**

New protease and polymerase inhibitors in hepatitis C

- **boceprevir / telaprevir / simeprevir**
 - oral, chronic HCV genotype 1
 - inhibitors of NS3/4A serine **protease**
 - resistance → **in combination** only
 - CYP3A4 inhibition and metabolism
 - adverse effects
 - anemia (both)
 - dysgeusia (boceprevir)
 - skin rash (telaprevir)
- **sofosbuvir**
 - nucleotide analog (liver metabol. to active triphosphate)
 - blocks NS5B RNA-dependent RNA polymerase
 - active against genotype 1, 2, 3, or 4
 - used in combination with peginterferon alfa and ribavirin
 - common AEs: headache and fatigue

HSV & VZV

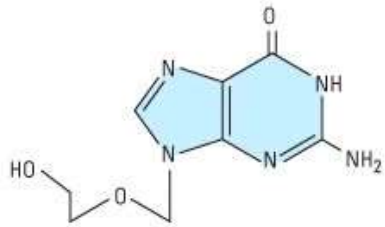
- **Acyclovir** ← Valacyclovir
- *Penciclovir* ← Famciclovir
- *Docosanol*
- *Trifluridine*

dőlt betűs – csak helyileg

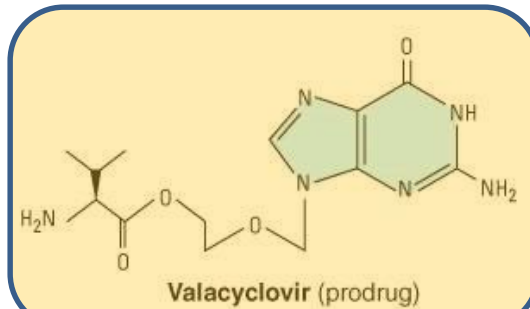
CMV

- **Ganciclovir** ← Valganciclovir
- Foscarnet
- Cidofovir
- Fomivirsen

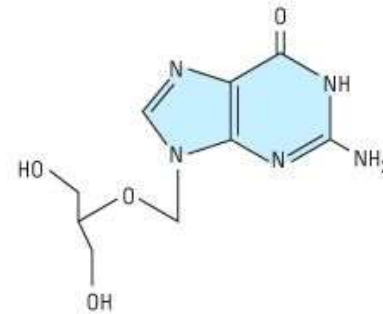
A. Antiherpes agents



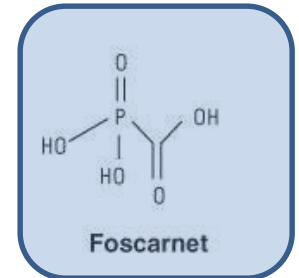
Acyclovir



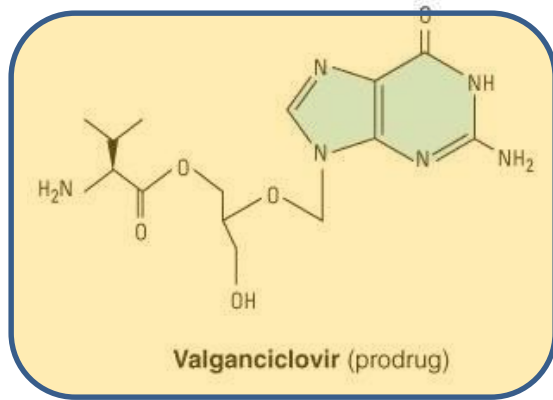
Valacyclovir (prodrug)



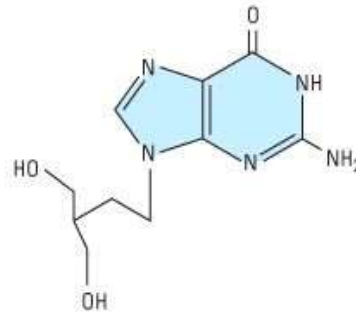
Ganciclovir



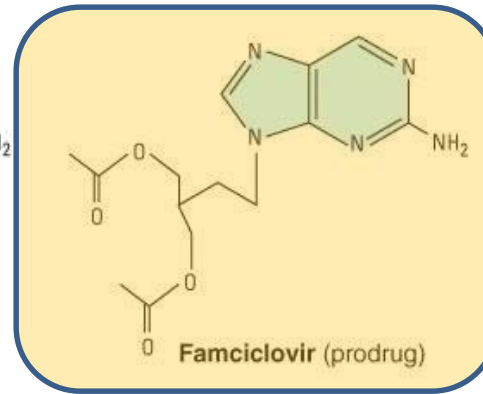
Foscarnet



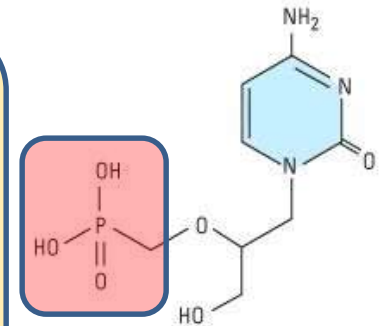
Valganciclovir (prodrug)



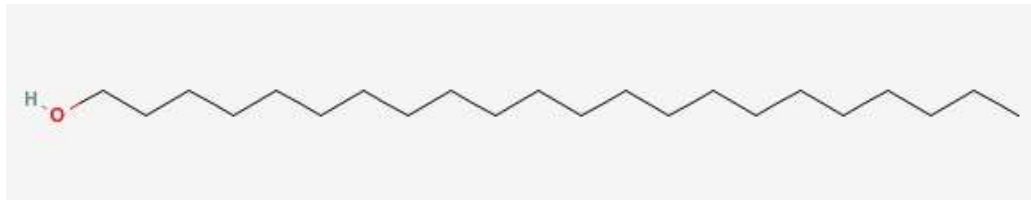
Penciclovir



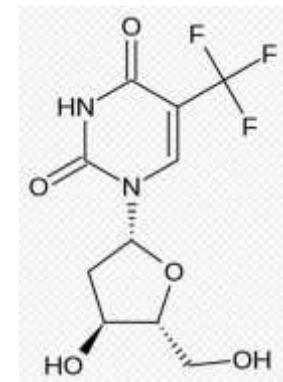
Famciclovir (prodrug)



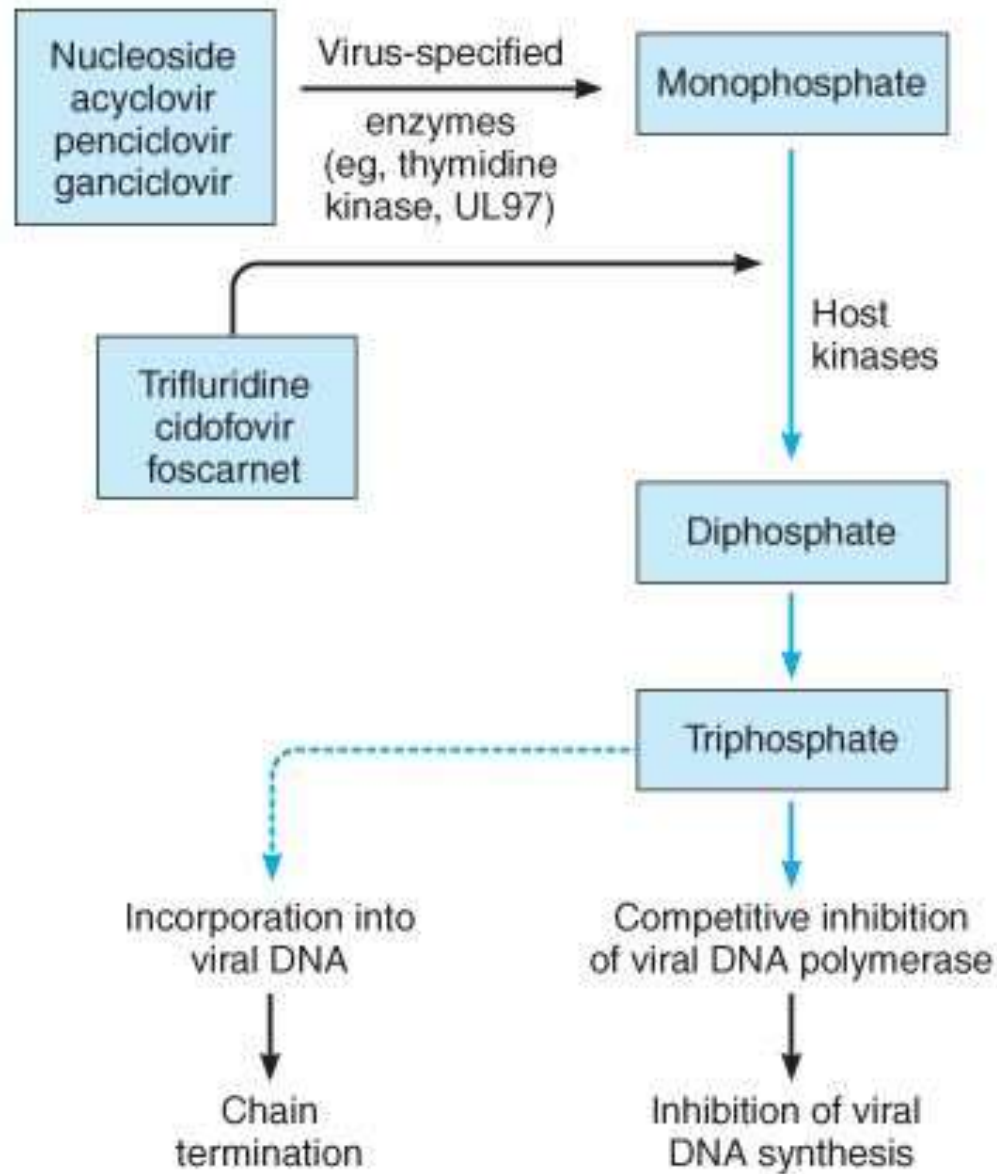
Cidofovir



docosanol



trifluridine



HSV, VZV és CMV infekciók

- látens fertőzésben nem hatékonyak
- purin vagy pirimidin analógok
 - HSV: acyclovir ← valacyclovir, penciclovir ← famciclovir
 - CMV: ganciclovir ← valganciclovir, cidofovir
 - **kivéve** foscarnet, docosanol (és fomivirsen)
- vírus DNS szintézis gátlás
 - kompetál dezoxi-GTP-vel a vírus DNS polimerázért → irreverzibilis komplex
 - vírus DNS-be beépül → lánc termináció

Alkalmazási utak

- HSV/VZV
 - acyclovir – iv., po., lokális
 - valacyclovir, famciclovir – po.
 - penciclovir – lokális
- CMV
 - ganciclovir – iv., po., intraocularis implantátum
 - valganciclovir – po.
 - cidofovir, foscarnet – iv.
 - fomivirsén – intravitrealis inj.

Klinikai alkalmazás

- herpes genitalis, herpes zoster
 - po. acyclovir, valacyclovir vagy famciclovir
- súlyos HSV infekció, herpes encephalitis, neonatalis HSV, varicella vagy zoster immunszupprimált betegben
 - iv. acyclovir
- recurrens herpes labialis
 - lokális penciclovir / docosanol
- CMV prophylaxis
 - iv. ganciclovir vagy po. valganciclovir
- CMV retinitis
 - iv. ganciclovir, cidofovir, foscarnet, po. valganciclovir, intravitrealis fomivirsén

Fontosabb farmakokinetikai tulajdonságok

- acyclovir, ganciclovir
 - bejut a KIR-be
 - csökkent veseműködés esetén plazmaszint ↑
- cidofovir
 - hosszú adagolási intervallum (1-2 hetente)
- valacyclovir, valganciclovir, famciclovir
 - profarmakonok
- fomivirsen
 - lassan eliminálódik az üvegtestből (2-4 hét)

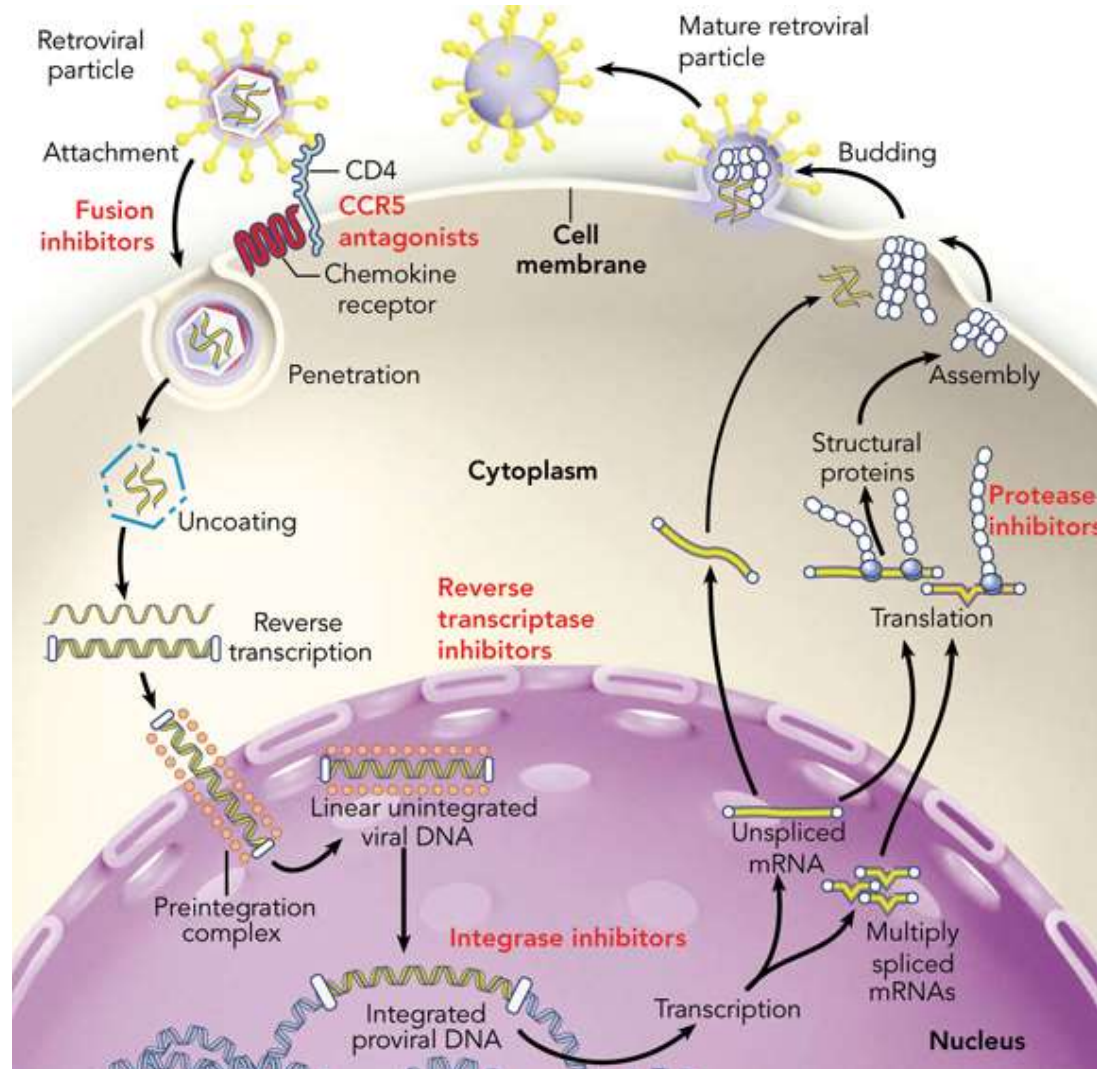
Fontosabb mellékhatások

- nephrotoxicitás
 - **cidofovir**, acyclovir (iv.), foscarnet
- testiculáris toxicitás állatokban
 - acyclovir, famciclovir
- csontvelő depresszió
 - ganciclovir
- iritis, vitreitis
 - fomivirsén, 2-4 hetes szünet cidofovir után

Rezisztencia

- vírus timidin kináz
 - kereszt rezisztencia: acyclovir / valacyclovir / famciclovir / ganciclovir / valganciclovir
- vírus DNS polimeráz
 - kereszt rezisztencia: **cidofovir** / foscarnet
- fomivirsenre nincs kereszt rezisztencia

Life cycle of HIV and site of action of antiretroviral therapy



HIV elleni szerek osztályozása

- Fúzió gátlók¹
- CCR5 antagonisták²
- **Reverz transzkriptáz inhibitorok (RTI)**
 - Nukleoz(t)id RTI (NRTI)
 - Non-nukleozid RTI (NNRTI)
- Integráz gátlók³
- **Proteáz inhibitorok**

¹ Jelenleg csak egy klinikai alkalmazásra elfogadott szer (enfuvirtide, 2003).

² Jelenleg csak egy klinikai alkalmazásra elfogadott szer (maraviroc, 2007).

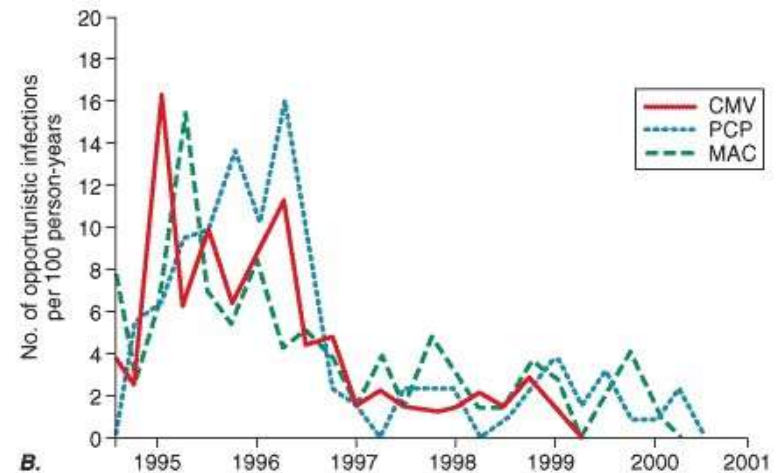
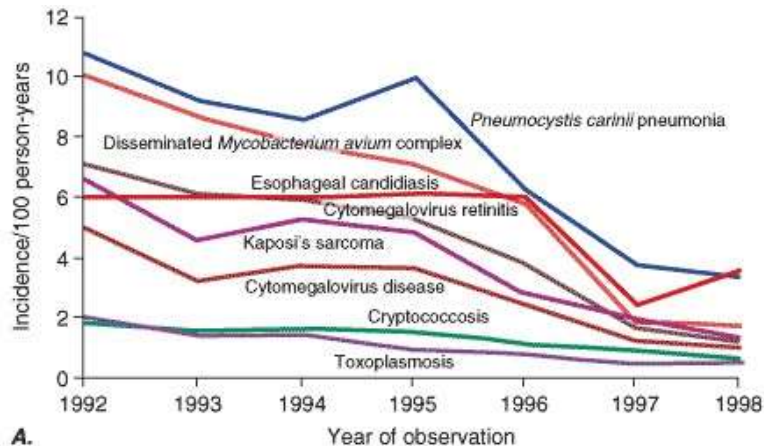
³ Jelenleg csak egy klinikai alkalmazásra elfogadott szer (raltegravir, 2007).

HIV elleni szerek

- **Nucleoz(t)id Reverz Transzkriptáz Inhibitorok**
 - **abacavir** / didanosine / **emtricitabine** / **lamivudine** / stavudine / **tenofovir** / zalcitabine / **zidovudine**
- **NonNucleozid Reverz Transzkriptáz Inhibitorok**
 - delavirdine / efavirenz / etravirine / nevirapine
- **Proteáz Inhibitorok**
 - **fosamprenavir** / **atazanavir** / darunavir / indinavir / **lopinavir+ritonavir** / nelfinavir / ritonavir / saquinavir / **tipranavir**
- **Fúzió gátló**
 - enfuvirtide
- **CCR5 inhibitor**
 - maraviroc
- **Integráz inhibitor**
 - raltegravir

anti-HIV terápia eredményei

- effektív HIV kontroll és jelentősen csökkent morbiditás és mortalitás (nem kuratív!)
- vírus replikáció szupressziója és a CD4+ T sejtek számának növekedése kevés mellékhatás mellett



Antiretrovirális kezelés céljai

- a jelenlegi protokollokkal a HIV eradikációja nem lehetséges
- az elsődleges célok ennek megfelelően:
 - HIV asszociált **morbiditás csökkentése** és a **túlélés hosszának** növelése és **minőségének** javítása
 - **immunfunkció** megőrzése és helyreállítása
 - a **vérben keringő HIV** partikulák számának tartós és jelentős csökkentése
 - **HIV transzmisszó megelőzése**

Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART)

- három antiretroviralis szer kombinációja legalább két osztályból
 - 2 NRTI + PI / 2 NRTI + NNRTI / 2 NRTI + II
- célok / eredmények
 - a HIV vírus partikulák száma a plazmában a kimutathatósági határ alatt legyen
 - az immunfunkciók helyreállítása, CD4+ T sejt szám ↑
 - a HIV-hez kapcsolódó morbiditás és mortalitás jelentős csökkenése
 - opportunisták infekciók incidenciájának csökkenése
 - gyógyszer rezisztens vírus törzsek megjelenésének csökkenése

Kérdések végleges és egyértelmű válaszok nélkül¹

- Mikor kell a terápiát kezdeni?
 - tünetek
 - CD4+ T-sejtek száma
 - plazma „viral load”
- Mi a legjobb kezdő protokoll?
 - HAART de az összetevőket individualizálni kell az egyes betegekben figyelembe véve a gyógyszerek farmakológiai tulajdonságait
- Mikor kell megváltoztatni a protokollt?
- Mire kell változtatni?

¹Több nemzetközi testület is publikál irányelveket/útmutatókat.
pl.: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents



Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for
Adults and Adolescents – A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

What's New in the Guidelines? (Last updated February 12, 2013; last reviewed February 12, 2013)

The following key changes were made to update the March 28, 2012, version of the guidelines. Significant updates are highlighted throughout the revised guidelines.

Jelenleg ajánlott kezdő protokollok még nem kezelt betegekben

- “Preferált”
 - efavirenz/**tenofovir/emtricitabine**
 - ritonavir-boosted atazanavir + **tenofovir/emtricitabine**
 - ritonavir-boosted darunavir + **tenofovir/emtricitabine**
 - raltegravir + **tenofovir/emtricitabine**

Regimens are classified as “Preferred,” “Alternative,” “Acceptable,” “Regimens that may be acceptable but more definitive data are needed,” and “Regimens to be used with caution.”

Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

drug name	analog of	FDA approval
zidovudine	thymidine	1987
stavudine	thymidine	1994
lamivudine	cytosine	1995
emtricitabine	cytosine	2003
zalcitabine	cytosine	1992
didanosine	adenosine	1991
tenofovir	adenosine (nucleotide)	2001
abacavir	guanosine	1998

A NRTI-k általános jellemzői

- intracellularis aktiváció trifoszfáttá
 - gazdasejt kinázok, foszforiláció
- hatásmechanizmus
 - a vírus RNS-dependens DNS polimeráz kompetitív gátlása (= reverz transzkriptáz = RT)
 - beépülés a DNS-be → lánctermináció
- önmagában alkalmazva gyors rezisztencia megjelenés
- nem teljes keresztrezisztencia – pl. lamivudine vs. zidovudine
- mitochondrialis toxicitás – DNS polimeráz γ
 - laktát acidosis, súlyos hepatomegalia steatosis-sal (obesitas, hosszú kezelés, májbetegség elősegíti) – fatális lehet

Zidovudine (AZT)

- első, de még mindig gyakran alkalmazott
- lamivudine-nel kombinálva
- **csontvelő szuppresszió**
- bejut a központi idegrendszerbe
- hatékony
 - intrapartum anya-gyermek transzmisszió megelőzésére (verticalis transzmisszió)
 - „post-exposure prophylaxis”-ra
- **csökkent érzékenység egyéb gyógyszerekre fokozhatja a zidovudine érzékenységet korábban rezisztens törzsekben**

Lamivudine / emtricitabine

- **emtricitabine a lamivudine fluorozott analógja**
- hosszú intracellularis féléletidő
- lamivudine – HBV-ben is
- jó oralis biológiai hozzáférhetőség
- rövid ideig adva biztonságos az anyára és a magzatra nézve is
- ha a HAART nem teljesen szuppresszív – hamar rezisztencia (M184V)
- **nincs jelentős, súlyos mellékhatása**

Abacavir

- jó oralis biológiai hozzáférhetőség
- máj glükuronidáció
- lamivudine-nel kombinációban
- **súlyos hyperszenzitivitás (~4%)**
 - újra alkalmazva fatális
 - HLA-B*5701 vizsgálat ajánlott
- myocardialis események gyakorisága növekedhet
- rezisztencia lassan jelenik meg

Tenofovir

- nukleotid – csak két foszforiláció
- farmakokinetika
 - rossz oralis felszívódás – táplálék növeli
 - hosszú szérum és ic. $t_{1/2}$ – **napi egyszeri adás**
- klinikai alkalmazás
 - **emtricitabine-nel kombinált készítmény**
 - HBV-ben is elfogadott
- mellékhatások
 - gasztrointesztinális mellékhatások a leggyakoribbak
 - **potenciális vesetoxicitás**
- rezisztencia
 - egyéb NRTI-kel nem teljes a keresztrezisztencia

Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI)

- delavirdine / efavirenz / nevirapine / etravirine
- a kötőhely \neq NRTI kötőhellyel – allosztérikus gátlás
- nem-kompetitív gátlás / nincs szükség foszforilációra
- nincs keresztrezisztencia NRTI-kkel / nincs HIV-2 elleni hatás
- monoterápia esetén rendkívül gyorsan megjelenő rezisztencia
- NNRTI-k között keresztrezisztencia – etravirine részben kivétel
- közös MH-k: GI tünetek / bőrkiütések (súlyos is lehet)
- CYP3A4 általi metabolizmus – gyógyszer kölcsönhatások
 - pl. nevirapine – induktor / delavirdine – inhibitor / efavirenz, etravirine – kevert
- efavirenz: KIR mellékhatások / teratogenitás
- nevirapine: hepatotoxicitás (~15%) / bőrkiütés / vertikális transzmisszió ?
- etravirine: a legújabb / rezisztens esetekben is hatásos lehet

Proteáz gátlók (PI)

- **fosamprenavir / atazanavir / darunavir / indinavir / lopinavir+ritonavir / nelfinavir / ritonavir / saquinavir / tipranavir**
- gag/pol gén által kódolt aszpartát proteáz
- rezisztencia – a pol gén többszörös pontmutációja
- változó mértékű keresztrezisztencia
- a HAART igen fontos komponense – az antiretrovirális terápia hatékonyságát jelentősen javította
- HIV-1 és HIV-2 ellen is hatásos / nincs intracellularis aktiváció
- CYP metabolizmus – interakciók (ritonavir – „**boosted PI**”)
- szénhidrát és lipid metabolizmus eltérések (**atazanavir** legkevésbé)
 - lipid-reguláló fehérjék - szerkezeti homológia
 - hyperglycemia, inzulin rezisztencia, megváltozott zsíreloszlás
 - megjelenés 30-50% HAART esetén, ~1 év után

Egyéb antiretrovirális szerek

- enfuvirtide
 - szintetikus 36 aminosavból álló peptid – sc. inj.
 - a vírus külső gp41 alegységéhez kötődik – megakadályozza a vírus és sejtmembrán fúzióját / nincs HIV-2 elleni hatása
 - korábban már kezelt betegekben adják akik nem reagálnak más szerekre (perzisztens vírus replikáció esetén)
- maraviroc
 - CCR5-höz kötődik / egyéb szerek hatástalansága esetén / nem CXCR4
 - orális adagolás / eddig nem írtak le súlyos mellékhatásokat
- raltegravir
 - integráz gátló
 - orális adagolás / CYP450 nem metabolizálja – nincsenek gyógyszerinterakciók
 - antacidumok kötik és gátolhatják a felszívódását