

Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri Nonnükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitorleri

Dr. Dilek Yıldız Sevgi

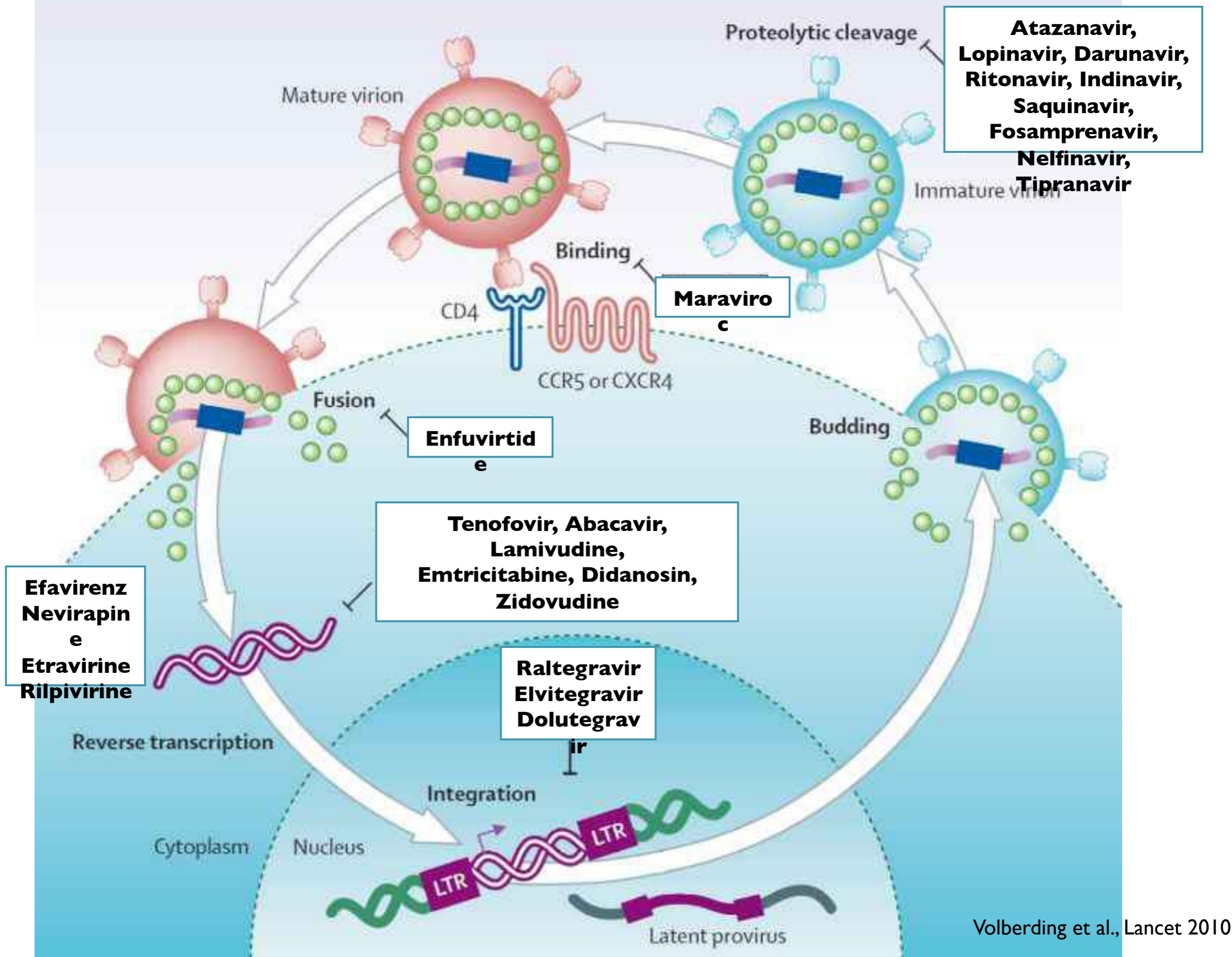
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

HIV Tedavisi

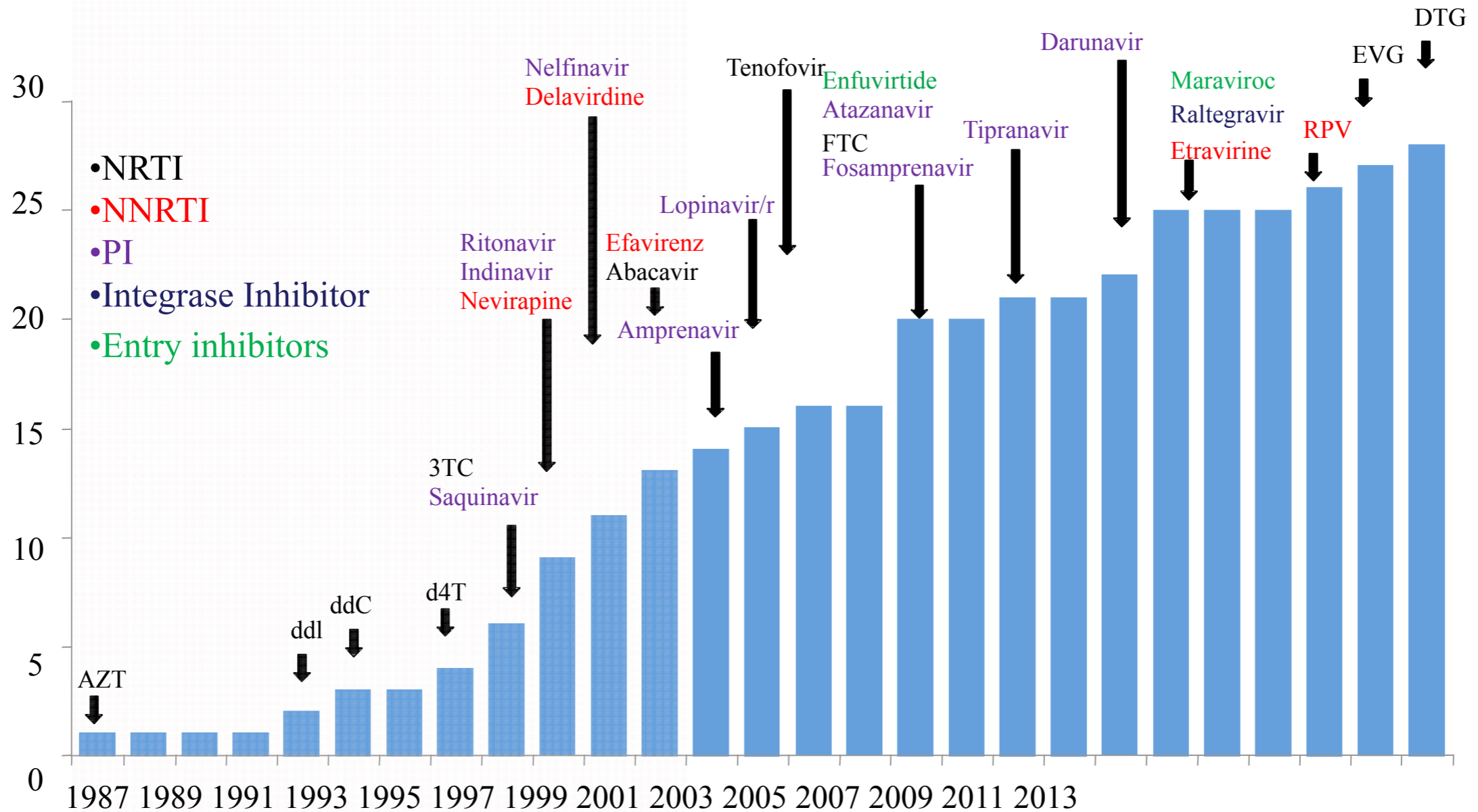
Güünümüzde antiretroviral tedavi sınıfları:

- Nükleozid/Nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
- Nonnükleozid reverse transkriptaz inhibitorleri (NNRTI)
- Proteaz inhibitorleri (PI)
- Füzyon ya da giriş inhibitörleri
- İntegraz inhibitorleri



HIV ilaç gelişimi (1987-2013)

Off Patent by 2014-15



NNRTI

NRTI-I

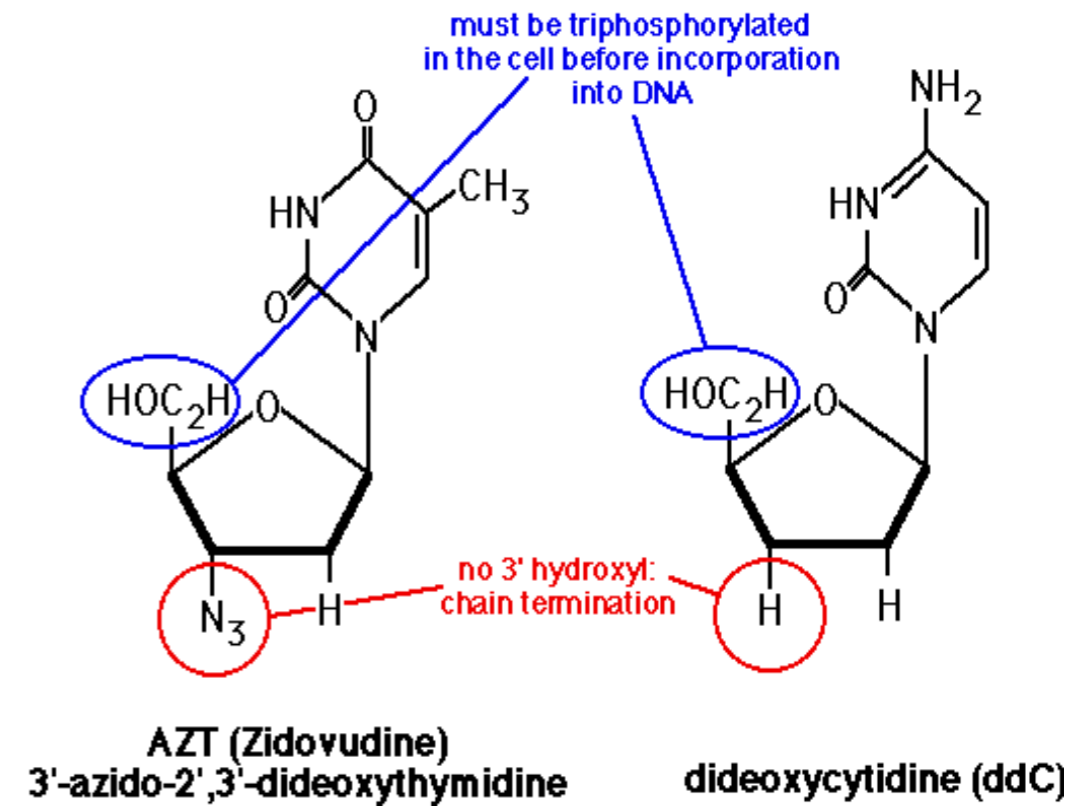
Nükleozid Analogları (Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, NRTI)

- Hedefi HIV revers transkriptaz inhibitör enzimidir
- İlk antiretroviral ilaç grubudur
- Zidovudin 1987'de HIV tedavisi için onaylanmış
- NRTI kombinasyon tedavisinin omurgası "backbone" olarak isimlendirilir
- HIV-1 ve HIV-2 etkili

NRTI-2

Etki mekanizması:

- Farmakolojik aktif kısım hücre içi 5'-trifosfat bileşiği
- Hücre içi fosforilasyon çeşitli konak enzimleri ile olur (sitoplazmik ya da mitokondriyal kinaz, fosfotransferaz)
- Ana ilaç sırası ile monofosfat, difosfat ve aktif trifosfata dönüşür

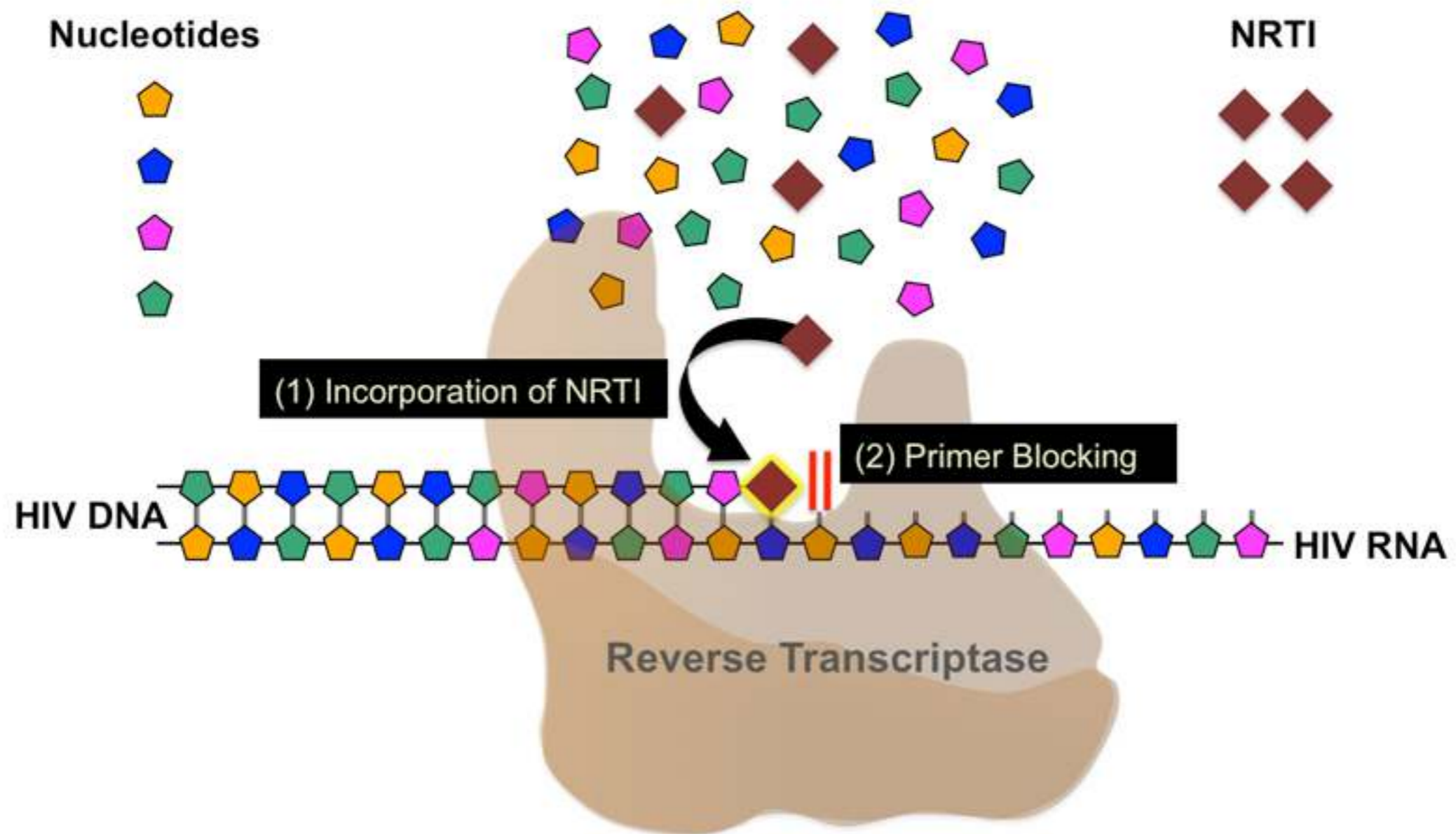


NRTI-3

- Yapı olarak tüm NRTI nükleozid, tenofovir ana molekülde bir fosfat grubu içeren nükleotid
- Aktif forma dönüşmesi için iki fosfat eklenir: tenofovir-difosfat
- Revers transkriptaz enzimine yarışmalı bağlanarak viral replikasyonu inhibe eder
- NRTI fosfat dahil olması ile DNA uzaması sonlanır
- Bazı bileşiklerde trifosfat anabolit mitokondriyal DNA polimerazı inhibe eder, toksisitenin potansiyel kaynağı

NRTI-4

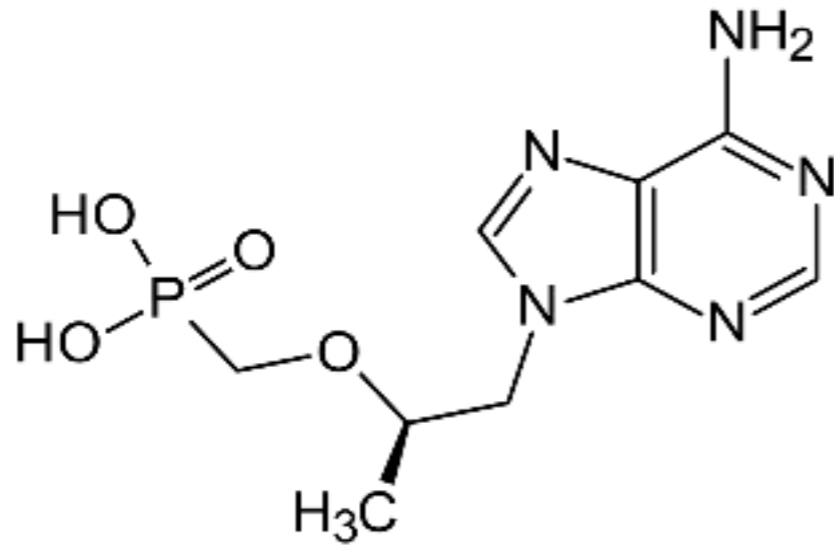
- Hücre içi NRTI düzeylerini ölçmek zor ve pahalı
- Serum ve plazma proteinlerine minimum bağlanma
- Böbrekten atılım, böbrek yetmezliğinde doz ayarı
- Abacavir ve zidovudin karaciğerde metabolize
- İlaç ilaç etkileşimleri az
- NRTI sınıfı mitokondriyal toksisite ile karakterize
- Periferik nöropati, pankreatit, lipoatrofi, hepatik steatoz
- Laktik asidoz



NRTI-5

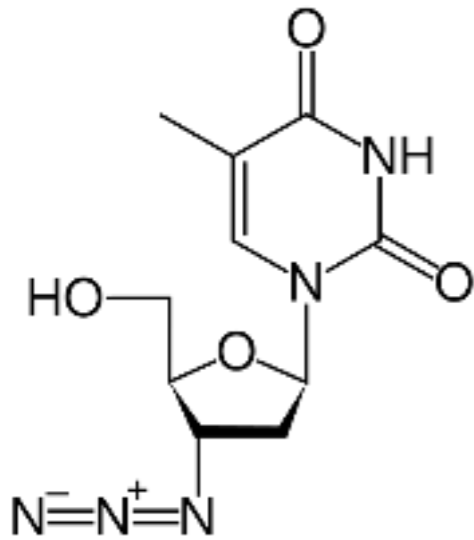
Nukleoz(t)id	Analog
Adenosine (A)	Tenofovir (TDF)
Cytosine (C)	Lamivudine (3TC) Emtricitabine (FTC)
Thymidine (T)	Stavudine (d4T) Zidovudine (AZT)
Guanine (G)	Abacavir (ABC)
Inosine (I)	Didanosine (ddI) Zalcitabine (ddC)

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



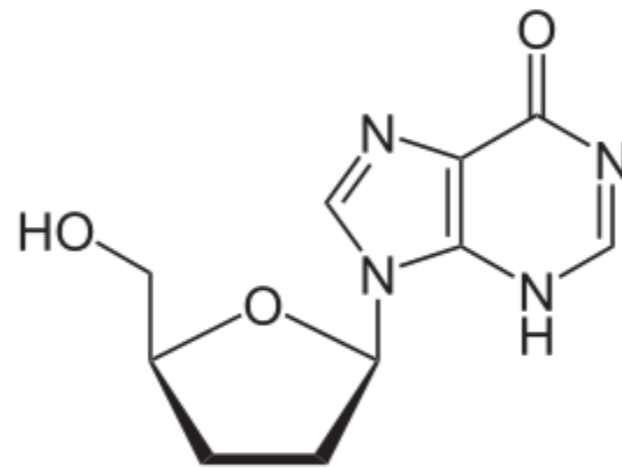
Tenofovir disoproxil fumarate
(TDF)

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



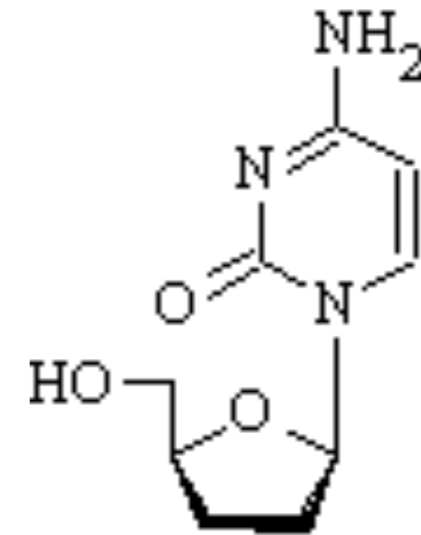
Zidovudine

Retrovir (AZT, ZDV)



Didanosine

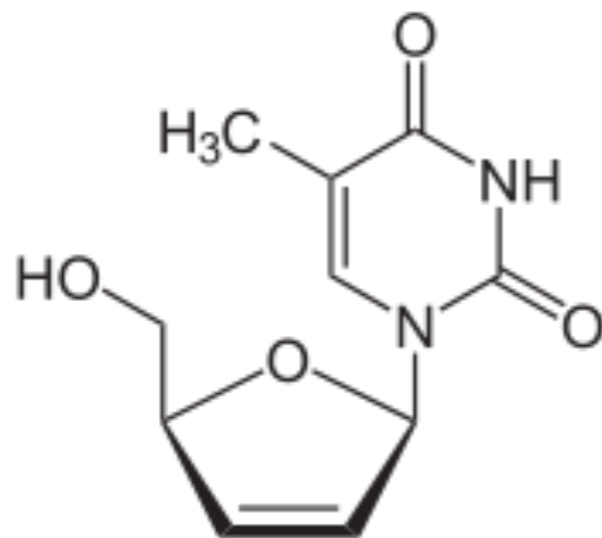
Videx (ddI)



Zalcitabine

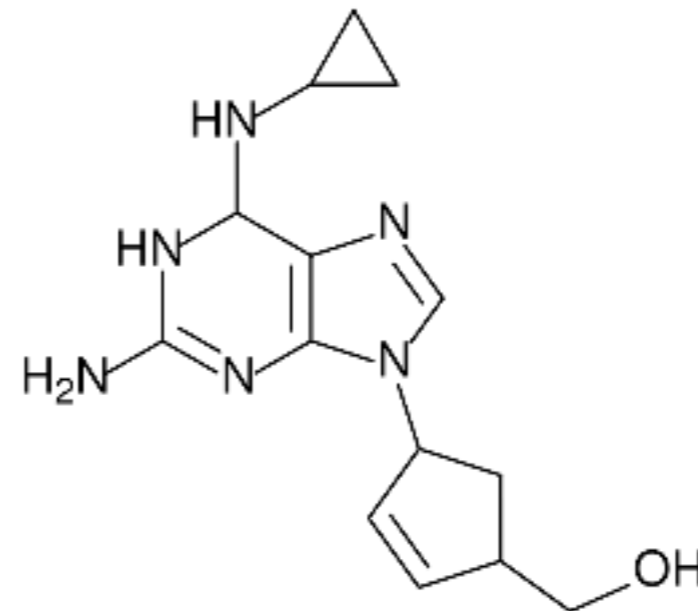
Hivid (ddC)

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



Stavudine

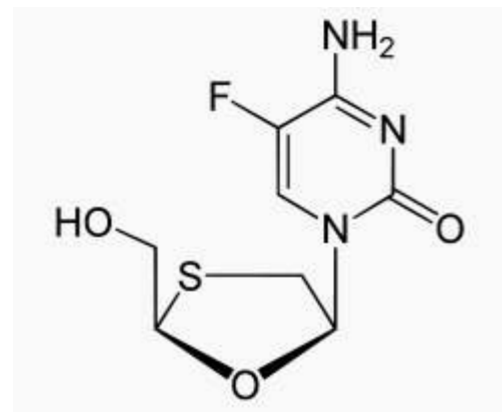
Zerit (d4T)



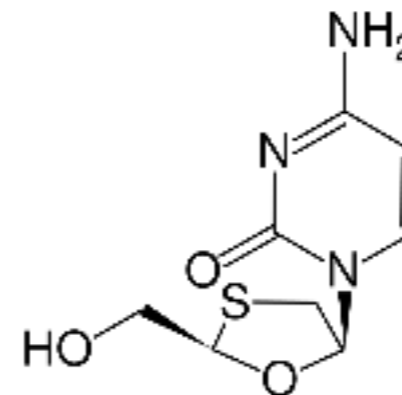
Abacavir

Ziagen (ABC)

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



Emtricitabine
Emtriva (3TC)



Lamivudine
Epivir (3TC)

Abacavir (ABC)

- Yan etki düşük, mitokodrial toksisite
- Hastaların %4-6'sında hipersensitivite reaksiyonu
- İlaç başlanmasından sonraki 6 hafta içinde
- Ateş, döküntü, gastrointestinal şikayetler, halsizlik, yorgunluk, solunum yolu belirtileri
- Genetik yatkınlık: Vakaların %80'i HLA B 5701 allel
- Abacavir ile artmış myokard infarktüs riski? İki yeni metaanaliz ile gösterilememiş

ORIGINAL ARTICLE

Abacavir–Lamivudine versus Tenofovir–Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy

Paul E. Sax, M.D., Camlin Tierney, Ph.D., Ann C. Collier, M.D., Margaret A. Fischl, M.D., Katie Mollan, M.S., Lynne Peeples, M.S., Catherine Godfrey, M.D., Nasreen C. Jahed, M.P.H., Laurie Myers, M.S., David Katzenstein, M.D., Awny Farajallah, M.D., James F. Rooney, M.D., Belinda Ha, Ph.D., William C. Woodward, M.D., Susan L. Koletar, M.D., Victoria A. Johnson, M.D., P. Jan Geiseler, M.D., and Eric S. Daar, M.D., for the AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

The use of fixed-dose combination nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) with a nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor or a ritonavir-boosted protease inhibitor is recommended as initial therapy in patients with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection, but which NRTI combination has greater efficacy and safety is not known.

METHODS

In a randomized, blinded equivalence study involving 1858 eligible patients, we compared four once-daily antiretroviral regimens as initial therapy for HIV-1 infection: abacavir–lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate (DF)–emtricitabine plus efavirenz or ritonavir-boosted atazanavir. The primary efficacy end point was the time from randomization to virologic failure (defined as a confirmed HIV-1 RNA level ≥ 1000 copies per milliliter at or after 16 weeks and before 24 weeks, or ≥ 200 copies per milliliter at or after 24 weeks).

RESULTS

A scheduled interim review by an independent data and safety monitoring board showed significant differences in virologic efficacy, according to the NRTI combination, among patients with screening HIV-1 RNA levels of 100,000 copies per milliliter or more. At a median follow-up of 60 weeks, among the 797 patients with screening HIV-1 RNA levels of 100,000 copies per milliliter or more, the time to virologic failure was significantly shorter in the abacavir–lamivudine group than in the tenofovir DF–emtricitabine group (hazard ratio, 2.33; 95% confidence interval, 1.46 to 3.72; $P < 0.001$), with 57 virologic failures (14%) in the abacavir–lamivudine group versus 26 (7%) in the tenofovir DF–emtricitabine group. The time to the first adverse event was also shorter in the abacavir–lamivudine group ($P < 0.001$). There was no significant difference between the study groups in the change from the baseline CD4 cell count at week 48.

CONCLUSIONS

In patients with screening HIV-1 RNA levels of 100,000 copies per milliliter or more, the times to virologic failure and the first adverse event were both significantly shorter in patients randomly assigned to abacavir–lamivudine than in those assigned to tenofovir DF–emtricitabine. (ClinicalTrials.gov number, NCT00118898.)

From the Division of Infectious Diseases and the Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School (P.E.S.), and the Harvard School of Public Health (C.T., K.M., L.P.) — all in Boston; the University of Washington and Harborview Medical Center, Seattle (A.C.C.); the University of Miami School of Medicine, Miami (M.A.F.); the Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda (C.G.), and Social and Scientific Systems, Silver Spring (N.C.J.) — both in Maryland; Frontier Science and Technology Research Foundation, Amherst, NY (L.M.); Stanford University, Palo Alto (D.K.); Gilead Sciences, Foster City (J.F.R.); University of Southern California, Los Angeles (P.J.G.), and Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–UCLA Medical Center and the University of California, Los Angeles (E.S.D.) — all in California; Bristol-Myers Squibb, Plainsboro, NJ (A.F.); GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC (B.H.); Abbott Laboratories, Abbott Park, IL (W.C.W.); Ohio State University, Columbus (S.L.K.); and the Birmingham Veterans Affairs Medical Center and University of Alabama School of Medicine at Birmingham, Birmingham (V.A.J.). Address reprint requests to Dr. Sax at Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, or at psax@partners.org.

*Participating centers and investigators are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org.

N Engl J Med 2009;361:2230-40.
Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

Zidovudine (AZT)

- İlk kez 1987'de ileri evre hastalarda monoterapi çalışmaları var
- Günümüzde rehberlerin çoğunda önerilmiyor
- Myelotoksisite, anemi, nötropeni, gastrointestinal şikayetler, lipoatrofi
- Diğer dezavantaj günde iki kez kullanılması
- Kurtarma rejimi: K65R ya da M184V mutasyonu, BOS penetrasyonu
- HIV ile infekte gebe kadında perinatal geçiş azaltılması

Zalcitabine (ddC)

- Piyasadaki üçüncü NRTI, 1992
- Sınırlı etkinlik, uygunsuz farmokokinetik, istenmeyen etki
- 2006'da pazardan çekilmiş

Didanosine (ddl)

- Lisanslı ikinci NRTI, 1991
- Günümüzde kullanım çok sınırlı
- Gastrointestinal şikayetler , polinöropati, pankreatit
- Doz hastanın kilosuna göre ayarlanmalı
- Her zaman aç kullanılmalı
- d4T, TDF, ribavirin ile kullanılmamalı

Stavudine (d4t)

- Zidovudinden sonra gelişen ikinci timidin analogu
- Zidovudine göre daha iyi tolere edilir
- Günümüzde kullanım çok sınırlı
- Laktik asidoz, Gullian Barre benzeri sendrom, lipoatrofi

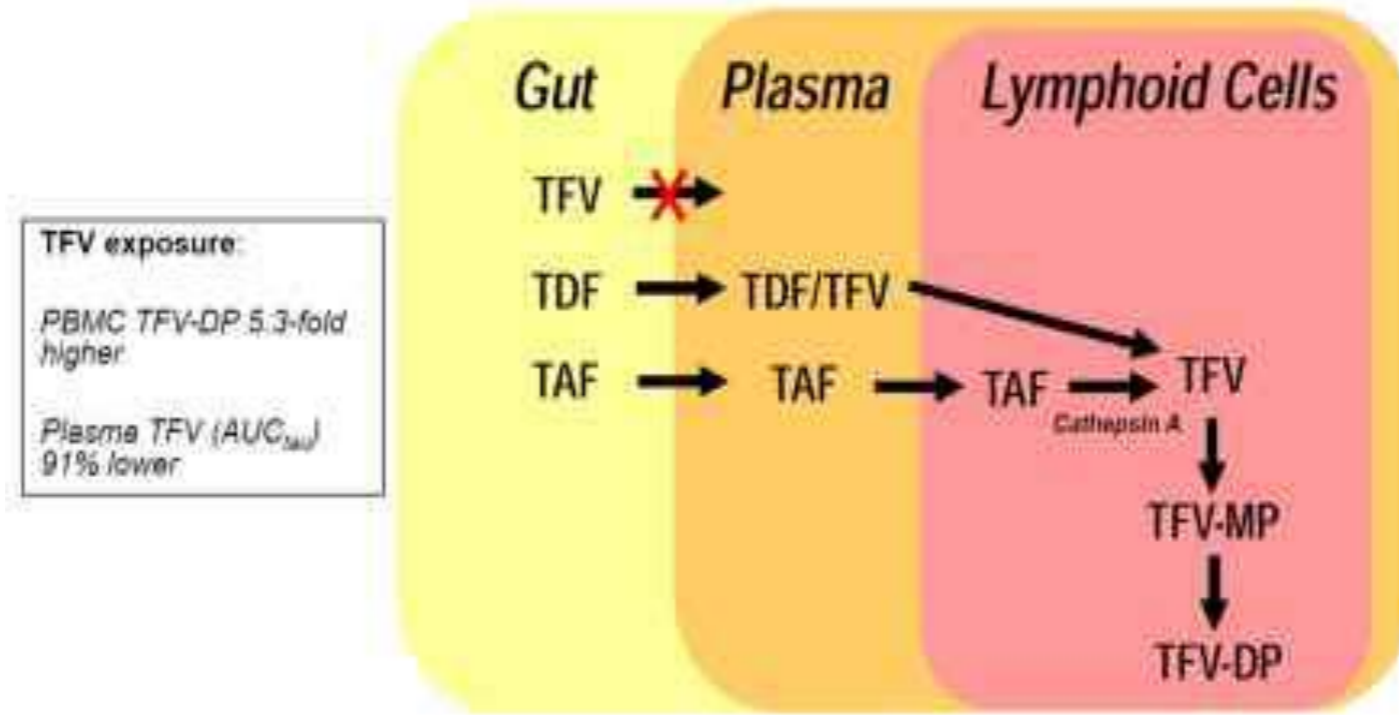
Lamivudine (3TC) Emtricitabine (FTC)

- Farmakokinetik ve farmakodinamik olarak benzer
- İkisi kombine edilemez
- Genellikle iyi tolere edilir
- Dezavantaj: Hızlı direnç gelişimi, nokta mutasyon M184V
- Diğer NRTI ile kombine edildiğinde tam etki
- Tek doz kullanılabilir
- HBV etkili

Tenofovir (TDF)

- İyi tolere edilir, yan etki düşük
- HBV'e etkili
- Tek doz kullanılabilir
- Tüm dünyada en yaygın kullanılan ART ajanı
- Nefrotoksisite (yaşlı, düşük kilodaki kişiler, düşük CD4 hücre sayısı, DM, PI ile birlikte kullanım)
- Kemik: osteomalazi

Tenofovir Alafenamide (TAF)



- TDF (300mg), TAF (25mg)
- Böbrek ve kemik yan etki gösterilmemiş

NNRTI KOMBINASYONLARI

HIV TEDAVİ

NNRTI

PI

NRTI

Abacavir (ABC)
Didanosine (DDI)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Stavudin (D4T)
Tenofovir (TDF)
Zidovudine (ZDV)

Efavirenz (EFV)
Nevirapine (NVP)
Etravirine (ETV)
Ralpivirine (RPV)

Amprenavir (APV)
Atazanavir/r (ATV)
Indinavir (IDV)
Lopinavir/r (LPV)
Saquinavir/r (SQV)
Ritonavir (RTV)
Nelfinavir (NFV)
Tipranavir (TPV)
Darunavir/r (DRV)

Integrase Inh.

Raltegravir (RGV)
Elvitegravir (EVG)
Dolutegravir (DGV)

2 NRTI + 1 NNRTI

2 NRTI + 1 PI

2 NRTI + 1 Int-Inh

NNRTI KOMBİNASYONLARI

	3TC	ABC	ddl	d4T	FTC	TDF	AZT
3TC		+++	++	+	-	++	++
ABC	+++		0	0	0	0	+
ddl	+	0		-	0	-	0
d4T	+	0	-		0	0	-
FTC	-	0	0	0		+++	0
TDF	++	0	-	0	+++		0
AZT	++	+	0	-	0	0	

+++ tercih edilen backbone, ++ alternatif, + alternatif, 0 yetersiz veri, - kullanılmamalı

NNRTI KOMBİNASYONLARI



3TC/AZT (*Combivir*)



3TC/AZT/ABC (*Trizivir*)



ABC/3TC/DTG (*Triumeq*)



3TC/ABC (*Kivexa*)



FTC/TDF (*Truvada*)



FTC/TDF/EFZ (*Atripla*)



FTC/TDF/ELV/c
(*Stribild*)



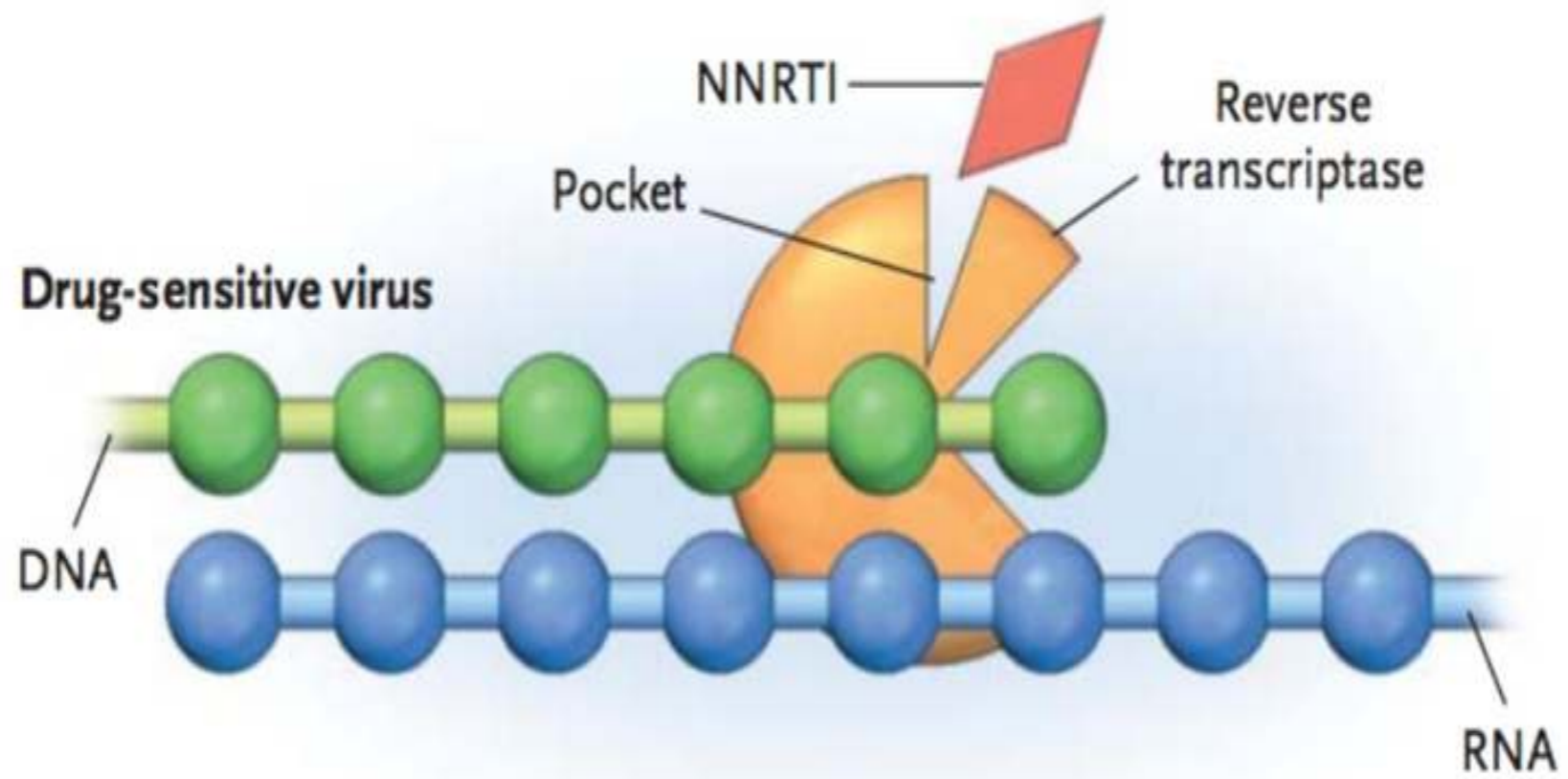
FTC/TDF/RPV
(*Complera*)

NNRTI

NNRTI-I

Non-Nükleozid Analogları (Non-Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, NNRTI)

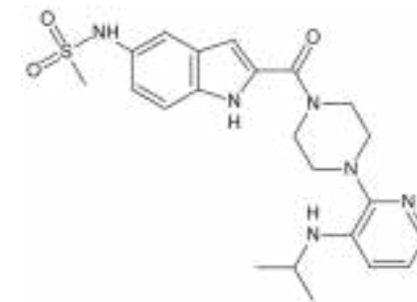
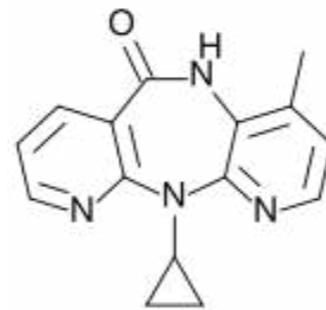
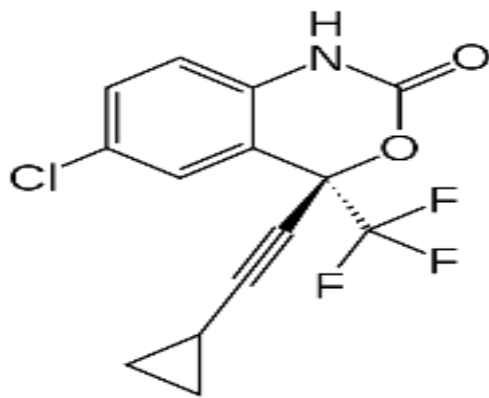
- 1997'de HIV tedavisi için onaylanmış
- HIV-1 etkili, HIV-2 için etkisiz
- Hedefi NRTI'da olduğu gibi HIV revers transkriptaz inhibitör enzimidir
- Enzime yarışmasız ve direkt olarak bağlanır
- NNRTI direnç gelişimi hızlı



NNRTI-2

- NNRTI direnç gelişimi hızlı
- Bir kez direnç geliştiğinde diğer NNRTI çapraz direnç
- Randomize ve büyük kohortlu çalışmalarda NRTI ve NNRTI kombinasyonlarının son derece etkili olduğu gösterilmiş
- Tedavi naif hastalarda immunolojik ve virolojik gücü en az PI kadar
- Tedavi deneyimlilerde PI ile karşılaştığında zayıf olabilir
- Tüm NNRTI sitokrom p450 sistem ile metabolize edilir

Non-nukleozid revers transkriptaz inhibitörleri

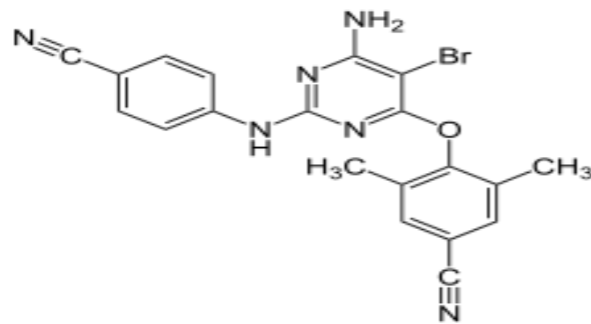


Efavirenz/ Stocrin
Sustiva (EFV)

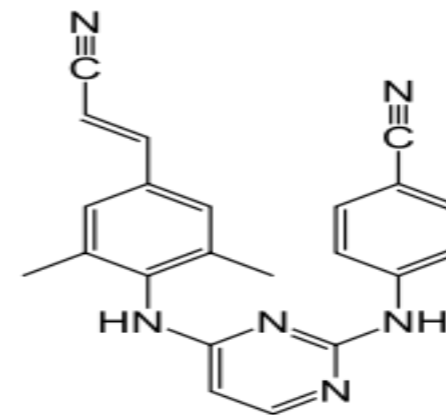
Nevirapine
Viramune (NVP)

Delavirdine
Rescriptor (DLV)

Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



Etravirine Intelence
(ETV)



Rilpivirine
Edurant (RPV)

Efavirenz (EFV)-I

- Tedavi naif hastalarda hala en sık tercih edilen ajanlardan biri
- Yarı ömür uzun 40-55 saat
- SSS yan etkisi önemli bir problem
- Nedeni tam bilinmiyor, yüksek plazma seviyesi ?
- Yemek plazma seviyesini artırır
- Yatmadan önce, yemeklerden iki saat sonra alınmalı

Efavirenz (EFV)-2

- Baş dönmesi, uyuşma, canlı rüyalar, kabuslar
- Tedavi sırasında kaybolabilir, hastaların beşte birinde devam
- Döküntü, jinekomasti, lipid bozuklukları
- Hepatotoksisite, D vitamin eksikliği
- Teratojenik, doğurganlık dönemindeki kadınlarda kullanılmamalı
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez

Nevirapine (NVP)-I

- Lisans alan ilk NNRTI, 1997
- AZT+ddI ile kombinasyonu en eski üçlü kombinasyon
- ARTEN, NEWART çalışmalarında virolojik etkinlik atazanavir ile benzer
- Bazı çalışmalarda lopinavir ile karşılaştırıldığında virolojik başarısızlık yüksek
- Özellikle uzun dönemde iyi tolere edilir
- Lipid profili üzerine olumlu etkisi var

Nevirapine (NVP)-2

- Hipersensivite reaksiyonu: Döküntü %15-20, ateş, halsizlik , grip benzeri sendrom
- Karaciğer enzimlerinde yükselme %20 hastada
- Risk artışı: kronik hepatit, düşük kilo, kadın hasta, immun statünün iyi olması
- Tedavi naif hastalarda CD4 T hücre sayısı kadınlarda $>250/\text{mm}^3$, erkeklerde $>400/\text{mm}^3$ üzerinde ise kullanılmaz

Delavirdine (DLV)

- Tablet sayısı ve günde üç kez kullanımı nedeni ile nadir kullanılan bir ajan

Etravirine (ETV)

- Diarylpyrimidine (DAPY) analogu
- İkinci jenerasyon NNRTI
- 2008'de tedavi deneyimli hastalar için onay almış
- K103N gibi NNRTI mutasyonu olan dirençli suşlara etkili
- Genetik bariyeri diğer NNRTI'dan yüksek
- Genellikle iyi tolere edilir
- Döküntü

Rilpivirine (RPV)-I

- DAPY NNRTI, 2011'de onay almış
- Genellikle iyi tolere edilir
- İki kontrollü çalışma: ECHO ve THRIVE
- HIV RNA <100.000 kopya/mL olan hastalar ile sınırlı
- Yiyecekleri ile alınmalı, protein içecekler ile alınmamalı
- Lipid değişikliklikleri minimum

Rilpivirine (RPV)-2

- SSS yan etkisi, EFV'den daha az
- QT uzaması
- Lipid deęişiklikleri minimum

Teşekkür ederim...