

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2007; 16(4): 181– 183.

## Rezistence HIV-1 na antiretrovirové preparáty

### *HIV-1 Resistance to Antiretroviral Drugs*

**(Dvě konference: 3rd EuropeHIVResistance Meeting a 5th European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais, Portugalsko, 26.3. – 30. 3. 2007)**

**Marie Brůčková**

Od prvního popsání onemocnění AIDS v r. 1981 a identifikace jeho vyvolavatele retroviru HIV v r.1983 se snažily vědecké týmy různých odborností vyvinout a poskytnout infikovaným a nemocným lidem účinné terapeutické prostředky ve formě antiretrovirových preparátů. První používaná monoterapie přípravkem AZT (azidotymidin-zidovudin), který inhibuje virový enzym reverzní transkriptázu, se brzy ukázala nedostatečnou a proto byly vyvíjeny další prostředky, které měly zasahovat v různých fázích virové replikace.

V současné době jsou k dispozici antiretrovirové preparáty, zhruba řazené do 3 tříd podle inhibičního účinku na různé virové enzymy:

- nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)
- proteázové inhibitory (PI)

K velkému převratu v léčbě HIV/AIDS došlo v r. 1995, kdy bylo vypracováno schéma léčby označené jako HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) a začalo být celosvětě užívaným léčebným postupem. Jedná se v podstatě o kombinovanou léčbu antiretrovirovými preparáty různých tříd.

V poslední době přibýly terapeutické přípravky, které by měly inhibovat další HIV virový enzym, virovou integrázu. Nejnovější antiretrovirotika se prezentují jako antagonisté buněčných produktů, které ve formě koreceptorů umožňují vazbu virionu HIV na vnímavou buňku a jeho následný průnik do buněčné cytoplazmy.

V odborných kruzích panují velké obavy z možného šíření rezistentních variant viru HIV u primoinfekcí HIV a omezených možností jejich léčby, která je i tak velmi náročná a komplikovaná. Proto také byl přijat multinárodní program EU „EuropeHIVResistance“ a jsou pořádány mezinárodní konference s touto tematikou.

Po krátkém úvodu do problematiky HIV rezistence dále referujeme o dvou recentních konferencích s touto tematikou.

#### **1) 3<sup>th</sup>EuropeHIVResistance Meeting, 26. - 27.3.2007**

Jednalo se o třetí setkání řešitelů projektu EU s názvem „EuropeHIVResistance“.

Česká republika byla oficiálně zařazena mezi řešitele projektu od r.2006. Funkci národního koordinátora programu vykonává M. Brůčková, která je také nositelkou grantu EU, určeného podle kontraktu na financování cestovního na setkávání řešitelů projektu a na mezinárodní konference s tematikou HIV rezistence. Další účastník cesty, MUDr. L. Machala (IPVZ), vykonává v organizační struktuře projektu funkci českého klinického koordinátora. Funkcí virologického koordinátora je pověřen Mgr. M. Linka, který se z osobních důvodů konference nemohl zúčastnit.

Projekt je multinárodní, určený pro země EU, schválená doba řešení je období 2006 - 2010.

**Program dvoudenního Meetingu:**

- Přehled dosavadní práce a výsledků projektu za rok 2006 připravili koordinátoři projektu Annemarie Wensing a Charles Boucher. Oba zastupují koordináční pracoviště, kterým je University Medical Centre, Utrecht, Holandsko. Zdůraznili nutnost zapojení „nových členských zemí“ do řešení projektu, který v jiné podobě existuje již řadu let. ČR se na řešení problematiky HIV rezistence podílí již 4 roky, teprve od r. 2006 je oficiálním spolupracovníkem s nárokem na hrazení cestovného na schůzky národních koordinátorů.
- Uvedení vedoucí projektu podali také přehled v současné době probíhajících studií a celé řady „substudií“, souhrnně spadajících do dřívějšího programu SPREAD. Tento program byl nyní uzavřen a od března 2006 je veden jako nový projekt EU (se starými prvky) pod názvem „EuropeHIVResistance“. Některé z dosavadních studií se zabývaly výskytem a vývojem rezistence u dlouhodobě HIV infikovaných a opakovaně vyšetřovaných pacientů, jiné sledovaly a analyzovaly rezistentní mutanty u „naivních pacientů“ (neléčených antiretrovirovými preparáty) s cílem objasnit výskyt a šíření rezistentních kmenů v populacích nově HIV infikovaných.
- V dalším programu byly diskutovány také některé technické záležitosti, např. testování HIV provirové DNA (nutné? užitečné? doporučené?), jednotný systém kontroly kvality testování HIV RNA atd. NRL AIDS je zapojena do systému QA (Quality Assurance) řadu let, vždy prošla se 100% skóre. Účast v tomto systému bude pro spolupracující země prakticky závazná, hrazena bude z prostředků grantu vedoucím holandským pracovištěm.
- Vybrané „nové země“ (Rumunsko, Slovinsko) byly vybědnuty k prezentaci a diskusi svých výsledků. Zástupci obou zemí, jedné s vysokým výskytem HIV/AIDS a neobvyklým subtypem F (Rumunsko), druhé s daleko nižším výskytem, ale velmi dobře epidemiologicky zpracovanými údaji (Slovinsko), se zhostili svého úkolu velmi dobře. Popsali charakteristiky epidemie HIV/AIDS ve svých zemích a nastínili své představy o zapojení do programu EuropeHIVResistance.
- O. Hamouda (Robert Koch Institut, Berlín) byl vyzván organizátory k vypracování přehledu o epidemiologické situaci HIV/AIDS v Evropě. Vycházel z údajů programu EU „EuroHIV“, na kterém participuje také ČR. Konstatoval, že epidemie HIV/AIDS je v současné době v některých západoevropských zemích opět na vzestupu (UK, Německo, Portugalsko), je víceméně stabilizovaná v centrální Evropě a prochází vzestupnou epidemickou vlnou ve státech východní Evropy.

Závěrem bylo konstatováno, že práce na multinárodním programu EU EuropeHIVResistance pokračují podle stanoveného harmonogramu a jeho plnění je uspokojivé. Do projektu byly přijaty některé nové dílčí studie, na kterých participují jen některé státy.

## 2) 5<sup>th</sup> European HIV Drug Resistance Workshop

Třídenního návazného Workshopu, pořádaného organizací Virology Education, se zúčastnilo na 400 nejen evropských odborníků. Byla diskutována celá oblast vzniku, vývoje a šíření rezistence HIV na známé i nové antiretrovirové preparáty. Prezentováno bylo celkem 121 sdělení, přibližně polovina z nich ve formě posterů.

Sdělení byla rozdělena do 8 tématických sekcí a 2 diskusí okolo kulatého stolu. (M. Brůčková předsedala spolu s dr. J. Schapiro z Tel Avivu sekci s názvem Resistance to Current Antiretroviral Drugs). Po všech sděleních následovala velmi živá a odborně fundovaná diskuse. Pro úplnost uvádíme názvy jednotlivých sekcí i když nemůžeme rozebírat jednotlivé přednášky (abstrakty přednášek jsou publikovány ve sborníku abstraktů, který je k dispozici u účastníků konference).

**1. Sekce – Epidemiology of HIV resistance** (předsedající A. M. Geretti, J. Lundgren). V této sekci bylo předneseno 6 sdělení a vystaveno 21 posterů. Některá sdělení referovala o snižujícím se výskytu MDR (Multidrug Resistance) na základě výsledků získaných v dlouhodobých kohortových studiích ve kterých byla antiretrovirová léčba přísně kontrolována a přizpůsobována podle laboratorních nálezů tak, aby se vhodnou kombinací antiretrovirových preparátů předešlo vývoji

rezistence. Jiné práce naopak upozorňovaly na snadnou možnost vzniku a šíření multirezistentních mutant viru HIV při nedostatečné kontrole nebo adherenci pacienta k léčbě.

**2. Sekce – HIV-1 Subtypes & HIV Resistance** (předsedající R. Camacho, J. Kostrikis) – 3 sdělení a 13 posterů. Přednášky portugalských, belgických a řeckých autorů rozebíraly výskyt HIV-2 a různých subtypů HIV-1 převážně ve svých regionech. Výskyt HIV-2 zůstává v Evropě omezen především na Portugalsko a Španělsko, kde je původcem až 50% všech případů infekce HIV, v ostatních částech Evropy se jedná o spíše o sporadické případy. Belgičtí autoři uzavírají, že antiretrovirové preparáty licencované pro terapii HIV-1 vykazují různé účinky na replikaci HIV-2. Zatím je k dispozici omezené množství údajů o selekci rezistentních mutant k inhibitorům reverzní transkriptázy a virové proteázy během léčby. Algoritmy pro sledování ARV rezistence u HIV-2 nejsou dosud dostatečně propracovány. Někteří autoři tvrdí, že rezistentní mutanty jak k inhibitorům reverzní transkriptázy tak k proteázovým inhibitorům vznikají u kmenů HIV-2 rychleji než u kmenů HIV-1. Všechny tyto údaje je nutno dále ověřovat a sledovat.

**3. Sekce – Resistance to Current Antiretroviral Drugs** (předsedající J. Schapiro a M. Brůčková) – 3 sdělení a 7 posterů. Ústní sdělení i postery vesměs pojednávaly o vzniku rezistence na poslední na trh uvedený proteázový inhibitor s komerčním názvem DARUNAVIR a jeho kombinacemi s dalšími proteázovými inhibitory, eventuálně v kombinaci s inhibitory reverzní transkriptázy.

Tato sekce byla doplněna velmi dobře zpracovaným oddílem „Clinical case“. Znamená to, že byl prezentován případ dlouhodobě léčeného HIV pozitivního pacienta, u kterého byly uvedeny jeho klinické a laboratorní parametry v jednotlivých obdobích léčby. Publikum pak mělo pomoci hlasovacího zařízení volit ze tří navržených léčebných kombinací tu, kterou by preferovalo. Výsledky procentuálně zpracované se krátce po hlasování objevily na obrazovce s tím, že posléze byl uveden přístup, který zvolilo pracoviště dr. Schapiro. Zajímavé bylo, že ani v jednom ze tří uváděných období u sledovaného pacienta nebyl výsledek hlasování jednoznačně v souladu s postupem prezentujícího autora. Dokumentuje to důležitou roli ošetřujícího lékaře ve volbě terapie. Jedná se o ryze individuální přístup (jako ostatně u každé terapie), kdy lékař hodnotí laboratorní výsledky u daného pacienta a se svým umem a intuicí pak volí optimální léčebný postup.

**4. Sekce – Resistance to New Antiretroviral Drugs** (předsedající B. Clotet, J. Este) – 2 ústní sdělení, 2 postery. Sdělení podala charakteristiku nové třídy antiretrovirových preparátů, inhibitorů virové integrázy. Jedná se o slibný preparát, zdá se však, že i u něj lze očekávat výskyt rezistentních mutant. Preparát se ověřuje v praxi v kohortových studiích.

I tuto sekci končilo předvedení klinického případu, prezentovaného A. M. Vandamme z Utrechtu. Názory na kombinace antiretrovirových preparátů v jednotlivých fázích infekce a onemocnění se tentokrát dost výrazně lišily. Platí totéž co v předchozím případě.

**5. Sekce – Diagnostic Technology & Interpretation Approaches** (předsedající C. Nielsen, R. Schuurman) – 5 ústních sdělení, 30 posterů. V této sekci se diskutovaly především nové ultrasensitivní laboratorní technologie, otázky genotypizace versus fenotypizace, validace laboratorních zkoušek, interpretace získaných dat, techniky modelingu pro předpověď reakce pacienta na antiretrovirovou léčbu, otázky použití antagonistů koreceptorů zejména CCR5 jako nového přístupu k antiretrovirové léčbě a řada dalších otázek spojených se sledováním virového tropismu. Velmi široké téma, mnoho různých přístupů +bez jednoznačných závěrů.

**6. Sekce - Resistance to Hepatitis B and C** (A. De Luca, D. Paraskevis) – 5 ústních sdělení, 26 posterů. Ústní sdělení i postery pojednávaly o vzniku, mechanismu a detekci mutant viru HBV rezistentních k různým druhům terapeutických prostředků. I zde byl demonstrován klinický případ chronické hepatitidy s možností různých léčebných přístupů.

**7. Sekce - Clinical Implication of HIV Resistance** (předsedající AM.Vandamme, A.Sonnerborg) - 6 ústních sdělení, 11 posterů. Klinická sekce, která rozebírala různé terapeutické přístupy, kombinace léčiv zasahujících v různých fázích virové replikace, s konečným cílem získání nulových

hodnot kopií HIV-1 RNA v periferní krvi.

**8. Sekce – Mechanism of Resistance** (předsedající J.C.Schmit, J.Gerstoft) – 3 ústní sdělení, 10 posterů. Rezistence k různým antiretrovirovým preparátům má zřejmě rozdílné mechanismy pro různé třídy těchto preparátů a výsledky některých prezentovaných studií to jasně ukazovaly. Zejména nově uváděné terapeutické prostředky jsou po této stránce pečlivě studovány.

## **ZÁVĚR**

Uspořádání dvou na sebe navazujících konferencí na jednom místě bylo velmi dobrým nápadem, který ušetřil mnoho času jejich účastníkům, dovolil sladit programy obou konferencí a samozřejmě snížil organizátorům i ekonomické náklady.

Zatímco EuropeHIVResistance Meeting se soustředil na prezentaci dosavadních výsledků získaných v rámci multinárodního projektu EU a jeho další perspektivy, druhá konference, určená širšímu okruhu odborníků, se věnovala obecné problematice rezistence HIV na antiretrovirová léčiva různých tříd. Obě setkání přinesla velmi užitečné poznatky v oblasti teoretické i praktické, které oba účastníci cesty aplikují ve své každodenní práci při diagnostice a léčbě HIV infekce a onemocnění AIDS a to nejen v rámci řešení projektu EU.

*Marie Brůčková,*

*SZÚ - CEM*

*Národní referenční laboratoř pro AIDS*