

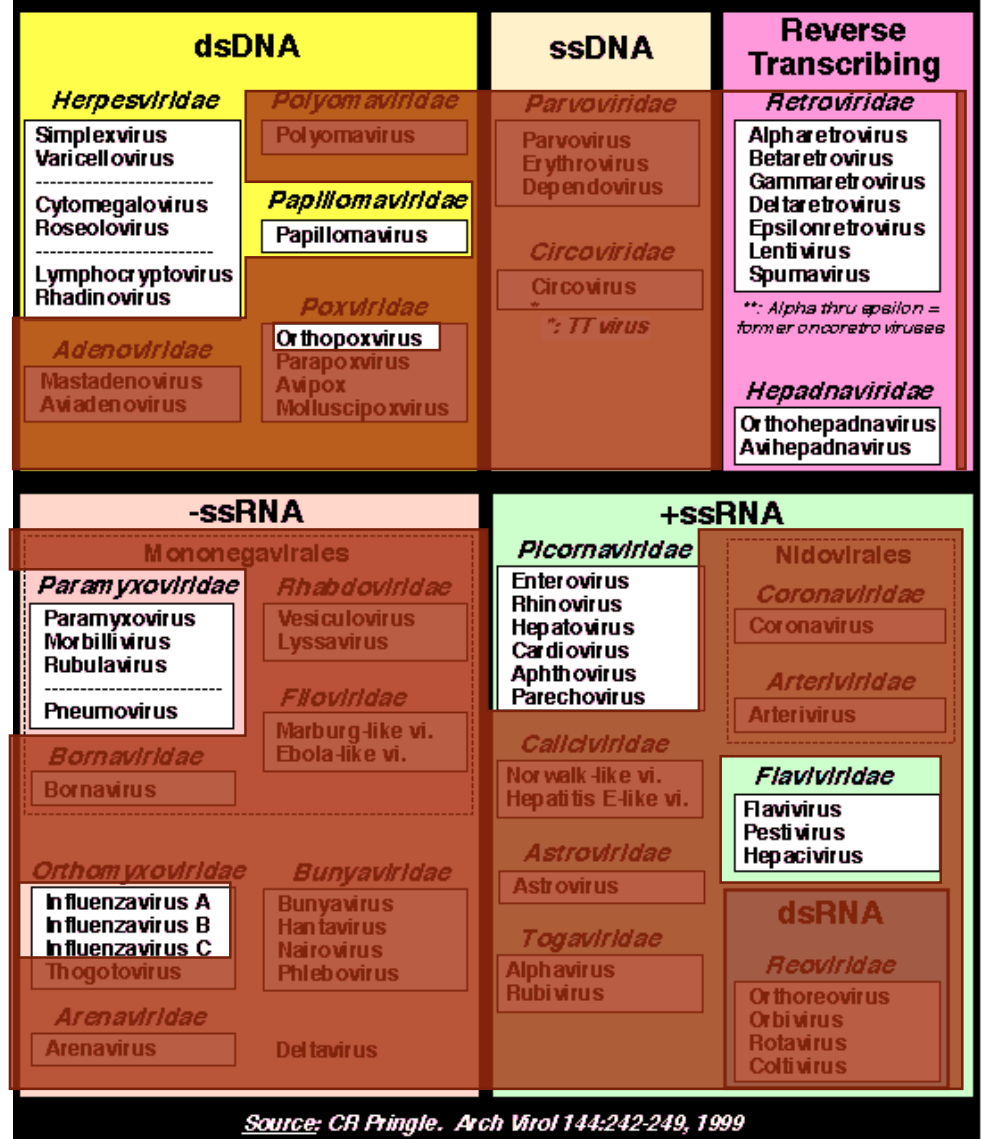
# Antivirális farmakológia

*Dr. Giricz Zoltán*

*2018. december 14.*

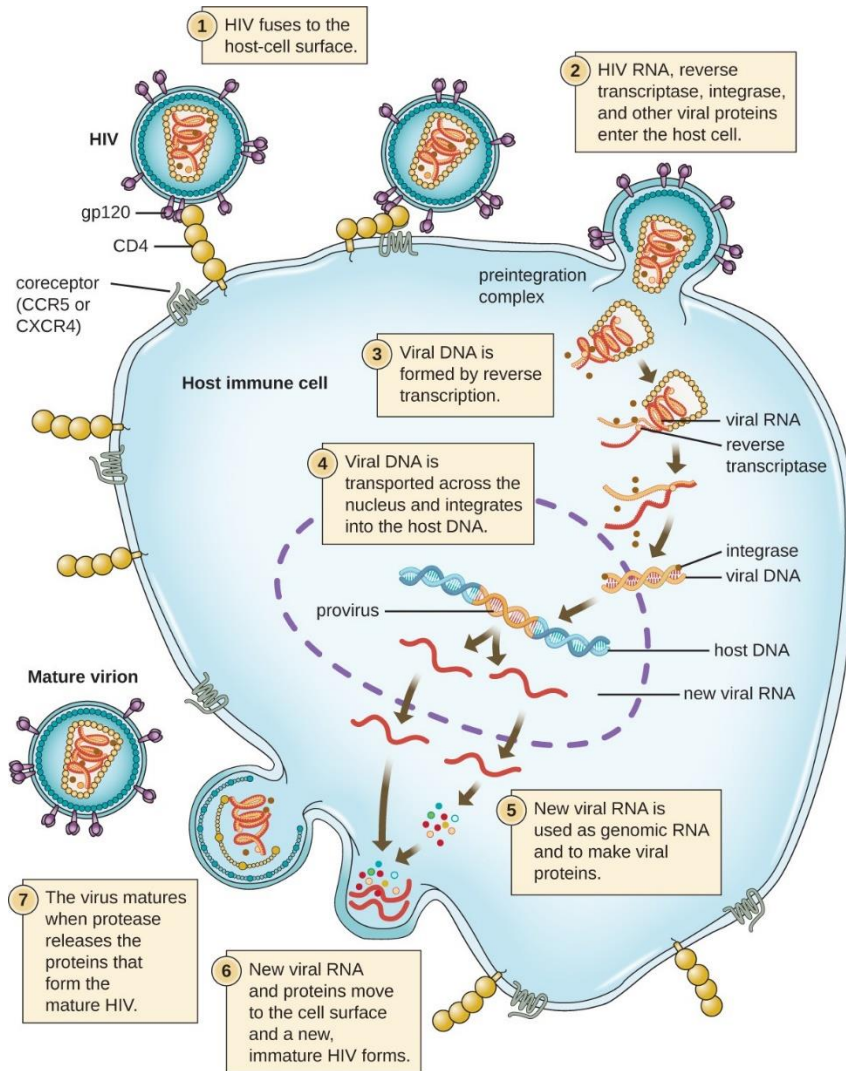
# Vírusok osztályozása – kezelési utak

- megelőzés
  - vakcinázás
  - roborálás
  - higiénia
- oki terápia
  - farmakológiai
  - gyógynövény készítmények
- tüneti, kiegészítő kezelés
  - hidrálás, volumenpótlás
  - lázcsillapítás
  - fájdalomcsillapítás
  - GI: probiotikumok
  - légzéztámogatás
  - másodlagos fertőzések megelőzése
- másodlagos betegségek kezelése



Source: CR Pringle. Arch Virol 144:242-249, 1999

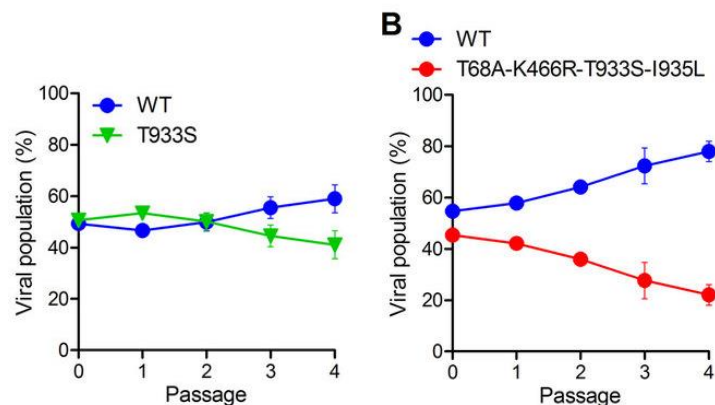
# A vírusok szaporodási ciklusa, antivirális támadáspontok



- Bejutás gátlása (maraviroc, enfuvirtid)
- Kicsomagolás gátlása (amantadin)
- DNS/RNS szintézis gátlása
  - Nukleozid/nukleotid analógok
  - Nem-kompetitív inhibitorok (NNRTI, foscarnet, HCV)
- Más enziminhibitorok
  - Kináz inhibitorok (DNS szintézis, CMV)
  - Termináz inhibitorok (DNS érés, CMV)
  - Proteáz inhibitorok (fehérjeérés, HIV, HCV)
  - Integráz inhibitorok (HIV)
  - Neuraminidáz inhibitorok (kijutás, influenza)
- Immunológiai szerek
  - Interferon- $\alpha$
  - Imiquimod
  - Palivizumab

# Antivirális hatóanyagok hatásának változása - rezisztencia

- Mutáció
- „Viral fitness”
  - Mutáns vírusok lassabban replikálódnak
  - A hatóanyagok a mutánsok szaporodását elősegíthetik
  - Egy további mutáció visszaállíthatja

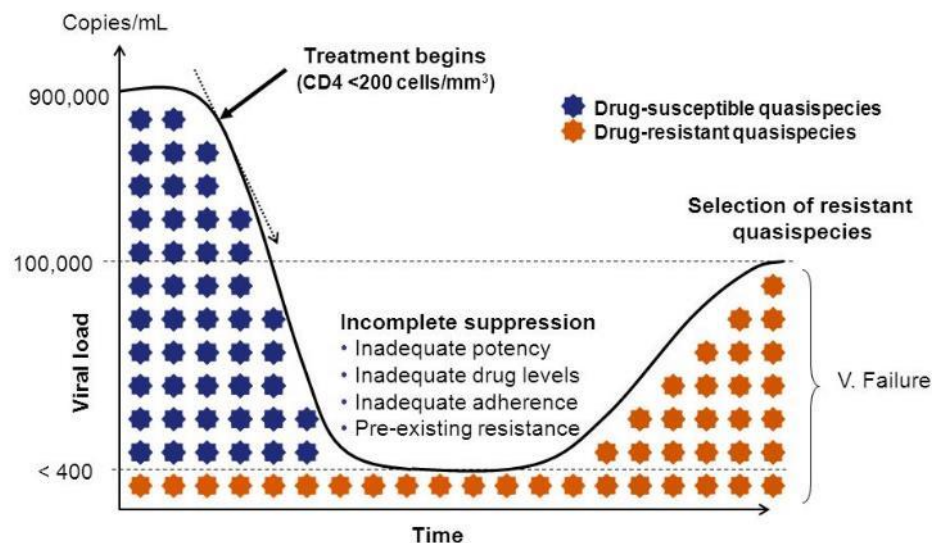


DOI: [10.1128/JVI.02082-16](https://doi.org/10.1128/JVI.02082-16)

- „Antivirális Potenciál”
  - alacsony potenciál: minimális nyomás, nincs rezisztencia
  - magas potenciál: nincs mutáció, replikáció, rezisztencia
  - közepes potenciál: problémák

- „Genetikai barrier”: a rezisztencia kialakulásához mennyi mutáció szükséges

## Selective Pressures of Therapy

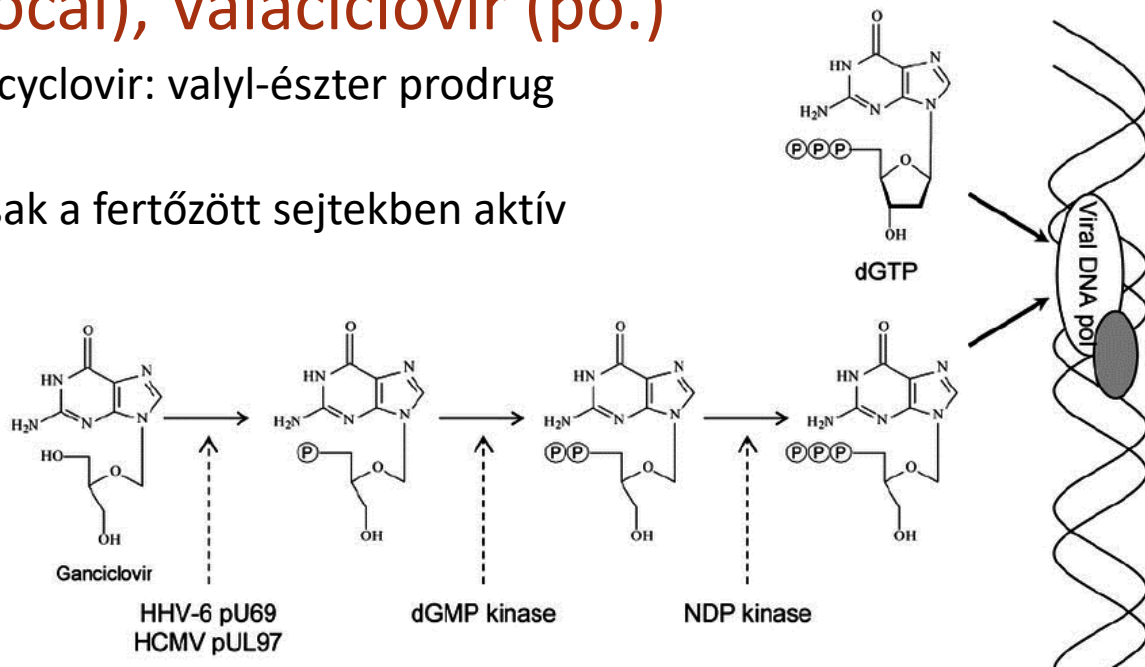


# Herpes vírus ellenes szerek I.

Herpes simplex 1, 2, Varicella zoster, Epstein-Barr vírusok

- **Aciclovir (iv., po., local), Valaciclovir (po.)**

- Guanozin analógok, valacyclovir: valyl-észter prodrug
- Foszforiláció szükséges
- Virális timidilát-kináz – csak a fertőzött sejtekben aktív



Clinical Microbiology Reviews 18(1):217-45

- **Penciclovir (local), Famciclovir (po.)**

- Penciclovir: ACV analóg, de nem okoz DNS terminációt
- Famciclovir: diacetil-prodrugja a penciclovirnek

# Herpes vírus ellenes szerek: guanozin analógok II.

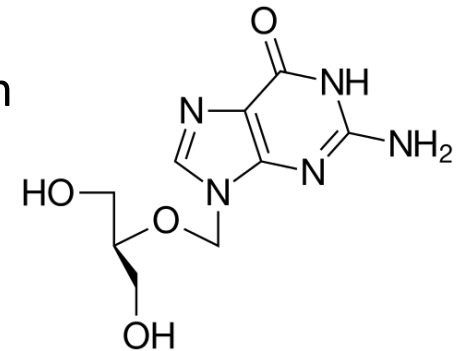
- Indikációk:
  - HSV és VZV infekció immunszuppresszált betegekben
  - herpes encephalitis, neonatális herpes (iv.),
  - genitális herpes
  - disszeminált és ophtalmikus zoster,
  - profilaxis immunszuppresszióban : val(ACV)
- ACV nem irtja ki a látens kolóniákat
- Kinetika:
  - secretumba, CNS-be penetrál
  - elimináció: vese
  - $T_{1/2}$  2,5-3h
- Mellékhatások:
  - jól tolerált
  - folyadékpótlás fontos: crystaluria

# Herpes vírus ellenes szerek: guanozin analógok III, egyéb

- Acyclovir rezisztencia
  - 1% alapesetben,
  - 3,5-10% immunszuppresszáltakban
- Mutáns vírusok a szenzoros ganglionokban
  - Teljes keresztrezisztencia: penciclovir
  - rezisztencia foscarnet-re
  - Nincs keresztrezisztencia cidofovir-rel
- **Docosanol**
  - 22 szénatomos alkoholszármazék
  - 10% krém a recidív herpes simplex labialis fertőzés kezelése
  - A HSV bejutását gátolja: alkalmazás a fertőzés korai stádiumaiban (prodroma vagy erythemás fázis)

# Herpes vírus ellenes szerek IV.: cytomegalovírus

- **Ganciclovir (iv.), Valganciclovir (po.)**
  - nem annyira specifikus, mint az ACV, széles spektrum
  - **Indikációk**
    - CMV retinitis, CMV pneumonia, oesophagitis, colitis immunhiányos betegeknél
  - toxicitás magasabb, mint az ACV-nél
  - hasonló rezisztencia mint ACV
    - előfordulás: 5-12% transzplantáció után, HIV betegek: 20%
  - **Mellékhatások: Neutropenia, teratogenitás**
  - **Kinetika**
    - CNS penetráció
    - vese
- **passzív immunizálás**
  - Hiperimmun globulin (HIG) termékek: terhességben

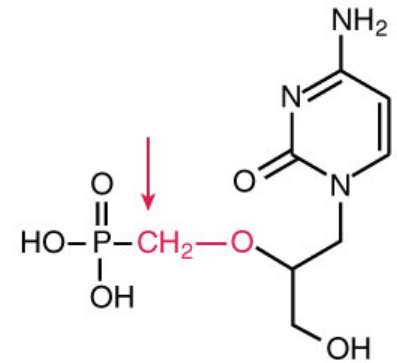




# Herpes vírus ellenes szerek V. CMV

- **Cidofovir**

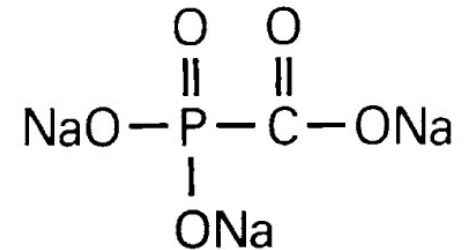
- dCMP analóg
- széles spektrum:
  - herpes virus,
  - adeno-, polioma-, pox- és papilloma virus
  - ACV és GCV rezisztenseken is hat
- Indikációk: CMV retinitis HIV betegekben, rezisztens HSV és CMV fertőzések
- Mellékhatások: nefrotoxikus, neutropenia, teratogenitás



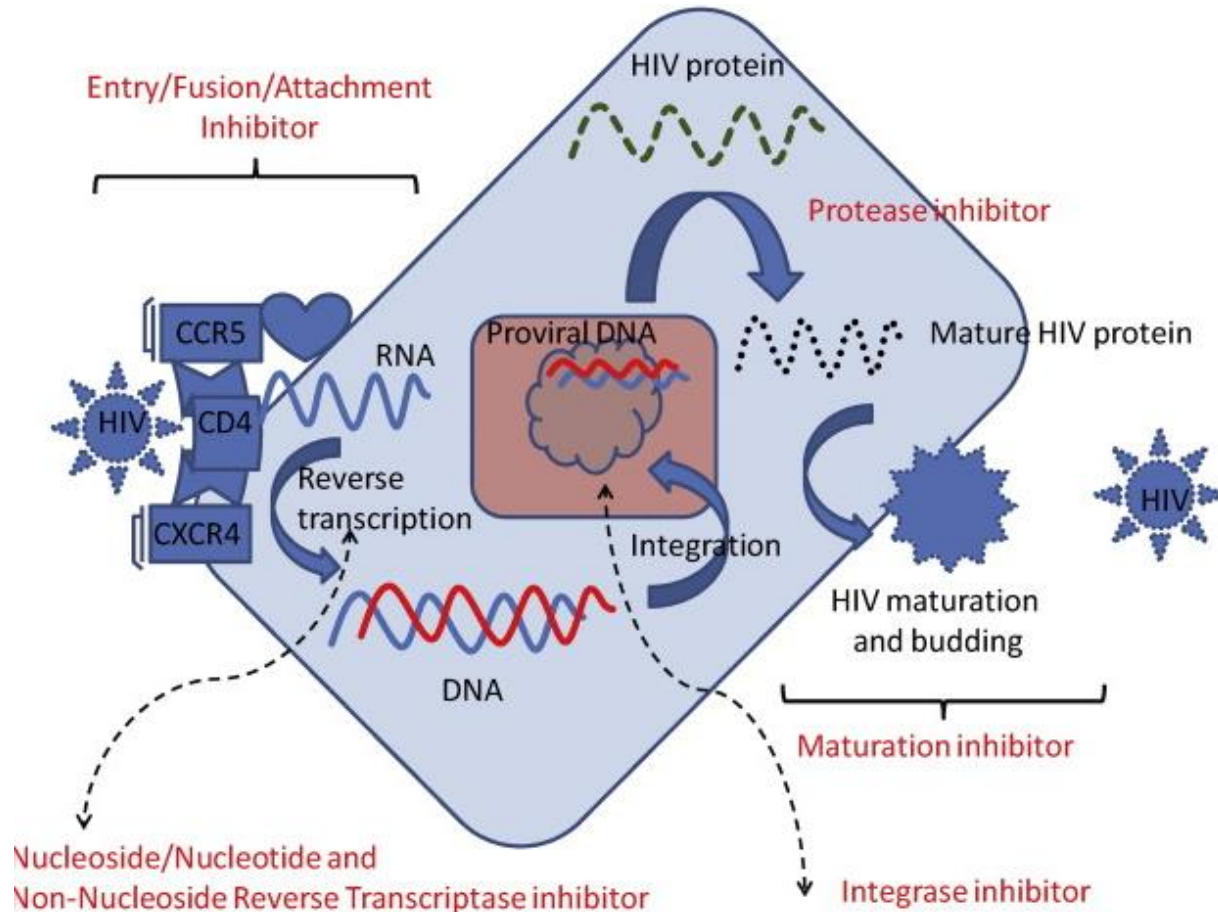
# Herpes vírus ellenes szerek VI. CMV

- **Foscarnet**

- Pirofoszfát analóg
- DNS polimeráz enzimek nemkompetitív inhibitora
- Indikációk:
  - CMV retinitis
  - aciklovir-rezisztens HSV fertőzés
- Humán herpeszvírusok ellen is, HBV, HIV
- Szinergia: ganciclovir
- Kinetika:
  - iv.
  - CNS,
  - csontban halmozódik,
  - vesén ürül
- Mellékhatások: nefrotoxicitás, csonttritkulás



# Retrovírusok élelciklusa, terápiás célpontok



# Retrovírus ellenes hatóanyagok - NRTI

- Nukleozid / nukleotid RT inhibitorok: NRTI

- Timidin analógok: zidovudin
- Citidin analógok : lamivudin, emtricitabin
- Purin analógok: abacavir, tenofovir, didanosin

- HIV-1 és HIV-2

- Lamivudin, emtricitabin és tenofovir: HBV

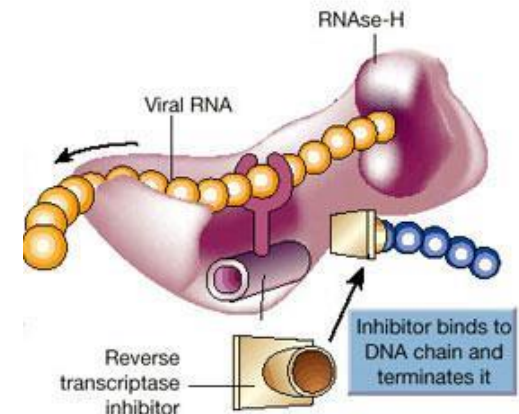
- Magas genetikai barrier: teljes rezisztenciához több mutáció szükséges

- nincs keresztrezisztencia

- különböző kinetika

- mellékhatások:

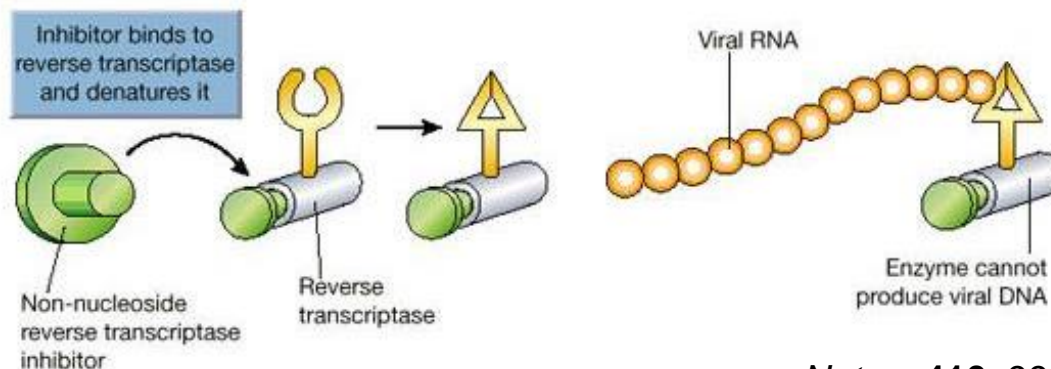
- Mind: GI panaszok, laktacidózis, hepatitisz (mitokondriális toxicitás)
- Egyesek: pancreatitis, neuropátia



*Nature* **410**, 995-1001

# Retrovírus ellenes hatóanyagok - NNRTI

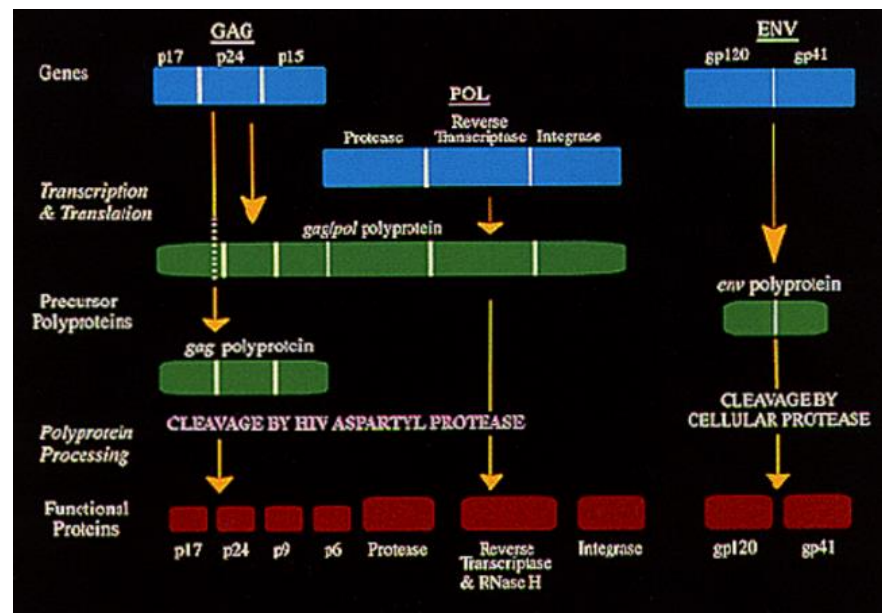
- Nem nukleozid RT inhibitorok: **Nevirapin, Efavirenz**,  
**2. generáció: Etravirin, Rilpivirin**
  - Csak HIV-1
  - g1: teljes keresztrezisztencia egy mutációtól
  - g2: potenciál magasabb, hosszabb hatás, jobb mellékhatásprofil
  - metabolizmus: máj, nevirapin: CNS
  - Mellékhatások:
    - Stevens-Johnson syndroma
    - Efavirenz: teratogén



# Retrovírus ellenes hatóanyagok - Proteáz inhibitorok

- Ritonavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Tipranavir, Asunavir, stb.

- HIV proteáz: vírusérés
- Mellékhatások:
  - inzulin-rezisztencia (5%),
  - hiperlipidémia
  - perifériás lipodistrophia
  - transzamináz emelkedés,
  - GI és neurológiai tünetek,
  - allergia
- Nincs keresztrezisztencia PI-k között
- Kinetika:
  - CNS penetráció nincs
  - CYP3A4 (nelfinavir: CYP2C19).
  - Ritonavir gátolja a CYP3A4-t (indukálja a CYP1A2-t) és a P-glycoproteineket: más PI-k hatását emeli: “booster”
  - $t_{1/2}$  változatos



June 1996 *HIV Newslines*

# Retrovírus ellenes hatóanyagok - Integráz inhibitorok

- **Raltegravir**

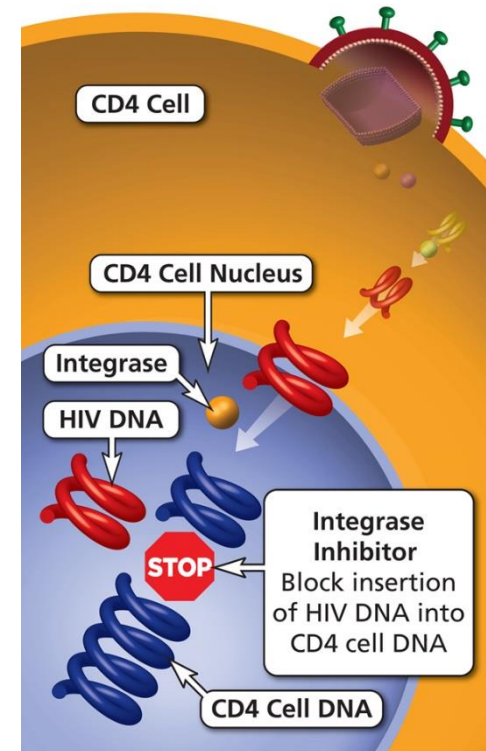
- a vDNS humán DNS-be integrálódását gátolják.
- PO
- jól tolerált
- gyors rezisztencia

- **Elvitegravir**

- PO naponta 1x „booster”-rel (cobicistat, ritonavir)
- keresztrezisztencia raltegravir-rel

- **Dolutegravir**

- alacsonyabb keresztrezisztencia, magasabb genetikai barrier
- MH: hiperszenzitivitás



aidsinfo.nih.gov

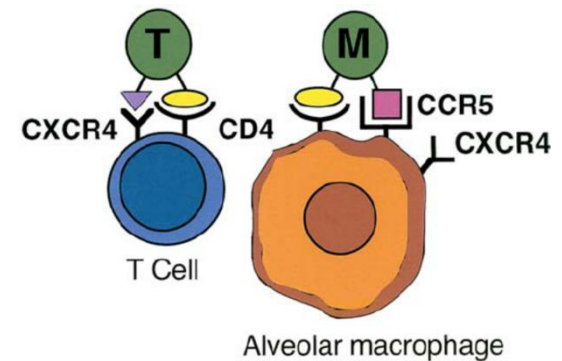
# Retrovírus ellenes hatóanyagok- Vírusbejutást gátlók

## • Enfuvirtid

- Gp41 HIV fehérjét köti
- Polipeptid (36AA), sc
- jól tolerált

## • Maraviroc

- CCR5 coreceptor antagonist
- makrofág-fertőző HIV vírusok
- a fertőzés korai szakaszaiban
- érzékenységi teszt szükséges
- Mellékhatások: allergiás májbetegség, daganatok veszélye
- PO (CYP3A4 – interakciók: rifampicin mellett tilos)



[The American review of respiratory disease](#)  
142(3):516-22



# A HIV fertőzés kezelési útvonalai

- cART: combined antiretroviral therapy
  - kombináció: különböző támadáspontok
    - pl: Lamivudine, abacavir, dolutegravir, vagy sofosbuvir (NS5B inhibitor), velpatasvir (NS5A inhibitor), voxilaprevir (NS3/4A proteáz inhibitor)
  - ritonavir vagy cobicistat booster-ként
  - HAART: highly active antiretroviral therapy
- hosszú távú kezelés, vírustiter csökkentése
- vakcina fejlesztés alatt: fázis 3 vizsgálatok befejezve.

# A vírusos hepatitis kezelése I.

- HAV: nincs specifikus kezelés, vakcinázás
- HBV infekció:  $\text{INF}\alpha$  származék **vagy** egy nukleozid/nukleotid származék
  - Célok:
    - vírus replikáció teljes visszaszorítása
    - enzimeltérések és szöveti elváltozások helyreállítása
    - teljes eradikáció nem lehetséges
    - vakcinázás, passzív immunizálás
- HCV: Kombinációk:  $\text{INF}\alpha$  származék + ribavirin
  - genotipizálás
  - aviremia elérhető
- **Interferon  $\alpha$  ( $\text{INF}\alpha 2a$ ,  $\text{INF}\alpha 2b$ ) - rekombináns**
  - Komplex hatás (több mint 20 antivirális fehérje indukciója) tirozin-kináz receptorokon keresztül
  - SC; PEGylation: heti egyszer
  - Mellékhatások: Influenza-szerű tünetek, vérképzés, vese-, májfunkció, stb.
  - HBV: gyorsabb, mint a nukleozid analógok, de kevésbé tolerált

# A vírusos hepatitis kezelése II. - HBV

- Nukleozid / nukleotid analógok Hepatitis B kezelésben
  - Lamivudin, Emtricitabin
  - Entecavir
    - Guanozin analóg, jól tolerált
    - kevés primer rezisztencia
  - Telbivudin
    - Timidin analóg, jól tolerált, nincs keresztrezisztencia citidine analógokkal
    - gyors primer rezisztencia
  - Adefovir (dipivoxil)
    - AMP analóg. Nefrotoxicitás, nincs keresztrezisztencia
    - sok primer rezisztencia

# A vírusos hepatitis kezelése III. - HCV

## • Ribavirin

- Guanozin analóg
- Széles spektrum – HCV és RSV. (Lassa, Hanta, Krim-Kongo láz)
- PO, IV. RSV: aerosol (csak immunszuprimáltaknál indokolt).
- Mellékhatások: anémia, csontvelő szuppresszió, karcinogén, teratogén.
- HCV: 12 - 48 hétig PO, interferon származékkal kombinálva.

# A vírusos hepatitis kezelése IV. - HCV

- NS3(/4A) Proteáz inhibitorok:

**Simeprevir, Voxilaprevir, Paritaprevir, Glecaprevir**

- PO, CYP3A (interakciók)
- Mellékhatások:
  - Fotoszenzitivitás (Simeprevir)
- gyors rezisztencia

- NS5a inhibitorok: **Elbasvir, Daclatasvir, Velpatasvir**

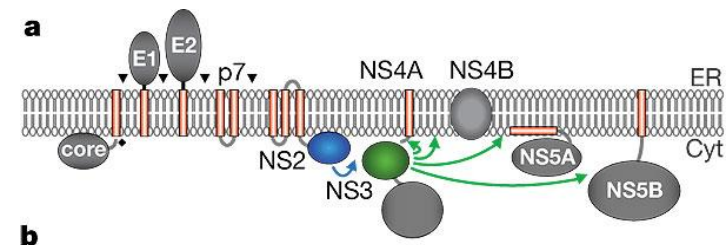
- leghatékonyabb HCV kezelés: sofosbuvir + velpatasvir (21M HUF)

- NS5B polimeráz inhibitor **Sofosbuvir (Ribavirin)**

- TMP analóg, láncterminálás
- Nincs rezisztencia
- Alacsony toxicitás

- Non-nucleozid NS5B poimeráz inhibitor **Dasabuvir**

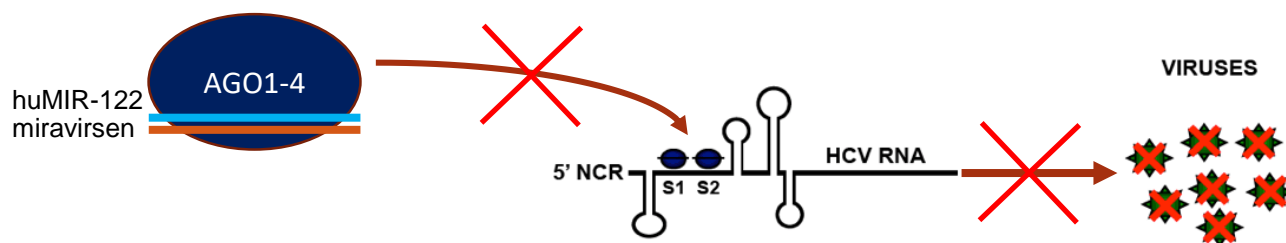
- kombinációban Type1 HCV Paritaprevir (+ ritonavir) szerekekkel



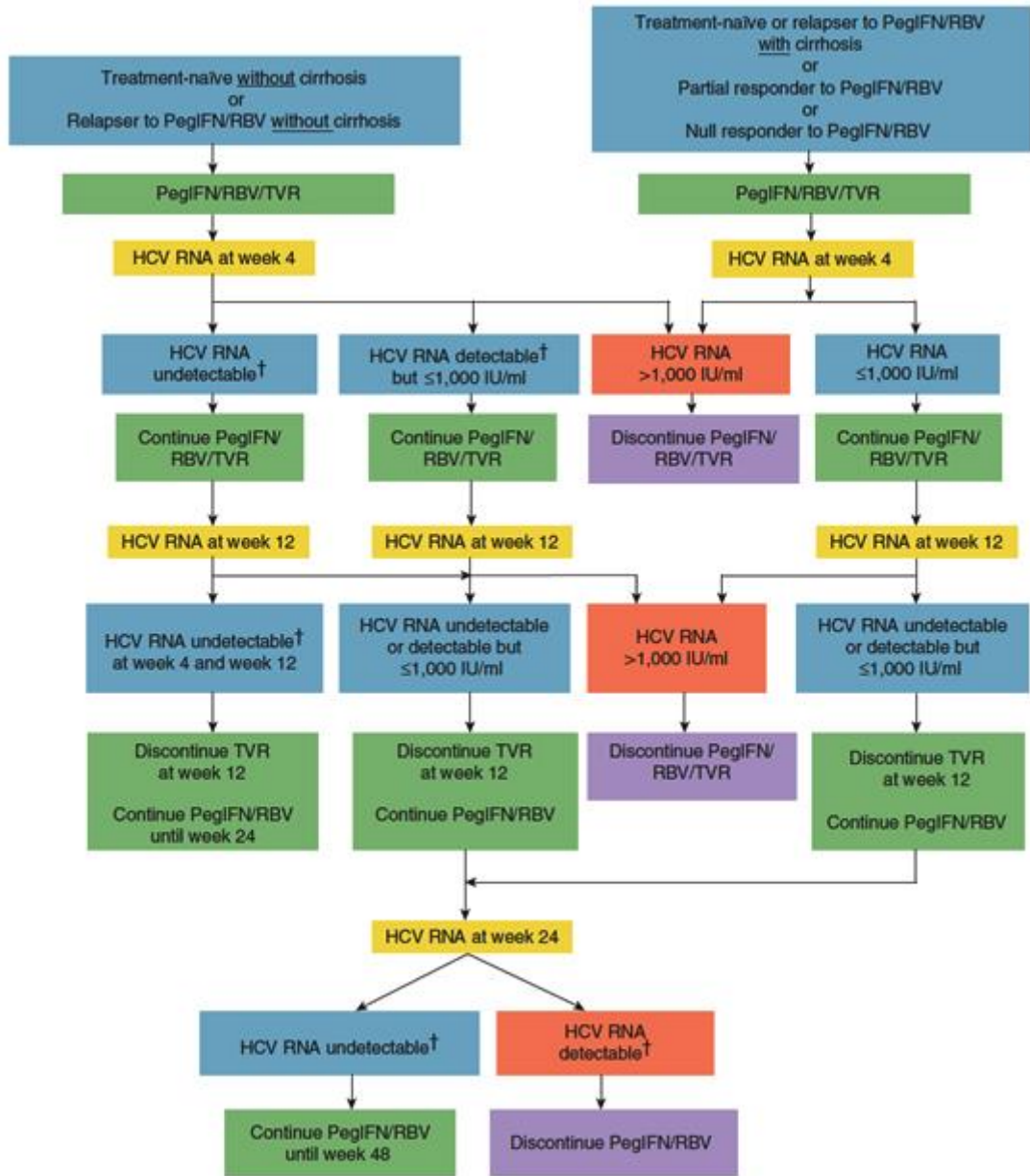
*Nature* **442**, 831-835

# A vírusos hepatitis kezelése – új terápiás célpont

- mikroRNS-122 inhibitor **Miravirszen**
  - locked-nucleic acid mikroRNS analóg
  - INF-rezisztens HCV, Fázis II. klinikai vizsgálatok elvégezve
  - kombinációban: telaprevir, interferon  $\alpha$
  - mikroRNS targetálás: a megcélzott mikroRNS-ek szerteágazó hatásúak: mellékhatások?



62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases San Francisco 2011 Nov 6-9



# Magyar Gasztroenterológiai Társaság ajánlása

Ribavirin		
Interferonok		
Interferon alfa 2a*	Interferon alfa 2b*	
Pegilált interferon alfa 2a†	Pegilált interferon alfa 2b†	
Direkt ható antivirális szerek#		
Proteáz-gátlók	Polimeráz-gátlók	NS5A-gátlók
Paritaprevir/r <sup>1</sup>	Dasabuvir	Ombitasvir <sup>1</sup>
	Sofosbuvir	Ledipasvir <sup>2</sup>
Simeprevir		Daclatasvir
Grazoprevir <sup>2</sup>		Elbasvir <sup>2</sup>
	Sofosbuvir <sup>2,3,4</sup>	Velpatasvir <sup>3</sup>
Asunaprevir* <sup>&amp;</sup>		
Boceprevir*		
Telaprevir*		

Támogatott
  Átmenetileg támogatott
  Nem támogatott

2018:

RBV-t tartalmazó kombinációk kerülendők.

\* Az ajánlásban nem szereplő készítmények.

† Csak első kezelésként adható arra alkalmas beteg esetében.

# Sikertelen IFN-alapú kezelés után, vagy – egyes esetekben – első kezelésként.

& Az Európai Unióban és az USA-ban nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel.

<sup>1</sup> Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (/r) fix dóziszú kombinációban.

<sup>2</sup> Grazoprevir/elbasvir fix dóziszú kombinációban.

<sup>3</sup> Sofosbuvir önmagában.

<sup>4</sup> Sofosbuvir/ledipasvir fix dóziszú kombinációban.

<sup>5</sup> Sofosbuvir/velpatasvir fix dóziszú kombinációban.

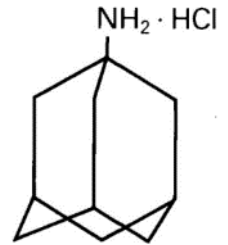


# European Association for the Study of the Liver: Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018: interakciók

**Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and antiretroviral drugs.**

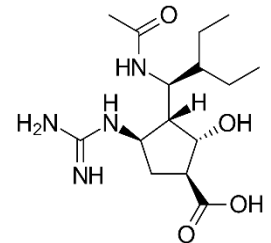
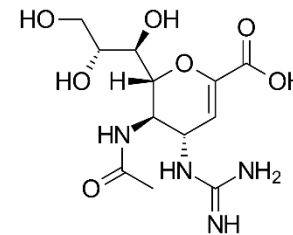
		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir disoproxil fumarate	◆	■	■	◆	◆	■	◆
	Tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	■	◆	■	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	●	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	●	●
	Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Protease inhibitors	Atazanavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	●	●
	Atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
	Darunavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	■	●	■*	●
	Darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	●	●	◆*	●
	Lopinavir/ritonavir	◆	◆*	◆*	●	●	●	●
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■*	■*	●	●	■*	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	●	◆	◆
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

# Influenza ellenes hatóanyagok



- Adamantinok – **Amantadin, Rimantadin**
  - kicsomagolás gátlása- M2 protonpumpa blokkolása
  - megelőzés, korai kezelés
  - csak influenza A – rezisztencia
  - mellékhatások: rémálom, palpitacio, szédülés
  - vese, májfunkció ellenőrzés után, központi idegrendszerre ható készítmények együttes adása kerülendő

- Neuraminidáz inhibitorok – **Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir**
  - neuraminidáz: virion kibocsátása
  - a fertőzés első napjaiban hatásos
  - influenza A és B



# Egyéb

- **Imiquimod**

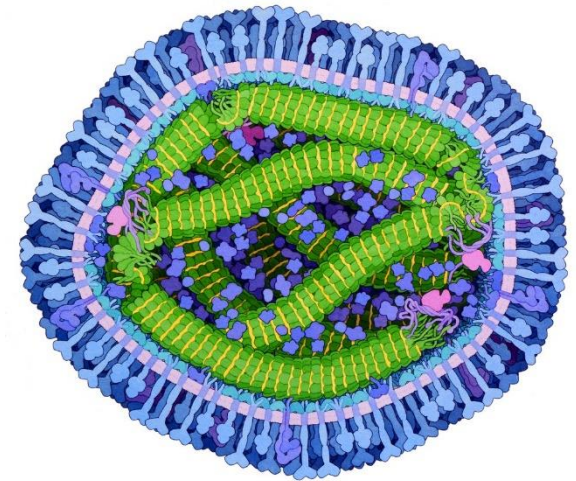
- $\text{INF}\alpha$ ,  $\text{TNF}\alpha$  indukálása
- lokális injekció
- condyloma accuminatum (HPV), kis kiterjedésű basalsejtes karcinóma, aktinikus keratosisok megfelelően működő immunrendszerű felnőtt betegekben, aciclovir-rezisztens genitális HSV.

- **Palivizumab**

- Monoklonális ellenanyag RSV ellen
- im. havonta
- rizikócsoportokban, pl. immunkompromittált gyerekek, RSV szezonban megelőzésére.

# Kanyaró

- Morbilli virus
  - Paramyxoviridae
  - egy, negatív szálú RNS virus
- Vakcináció
  - oltásellenesség: nyáj-immunitás veszélyeztetett
    - morbiditás emelkedik
- Antivirális terápia nem elérhető
- Tüneti kezelés: hidrálás, fájdalomcsillapítás, A-vitamin



[https://en.wikipedia.org/wiki/Measles\\_morbillivirus#/media/File:231-Measles-virus-proteins.tif](https://en.wikipedia.org/wiki/Measles_morbillivirus#/media/File:231-Measles-virus-proteins.tif)

# Antivirális készítmények engedélyezési eljárása, információforrások

- EMA: centralizált eljárás
  - össz-európai érvényű, egységesen elfogadott eredményű értékelés
  - centralizált post-marketing szabályozás
  - a forgalmazó dönt a tagországokban való piacralépésről (forgalombahozatali engedély)
- Adatok elérhetősége
  - EMA: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human)
  - Nemzeti hatóságok: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorized-medicines>
    - <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>
    - <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>
    - <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>
    - <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/sideeffects/find-medicines/summaries-of-product-characteristics/#>
- Nem hatósági, független források, példák:
  - <https://www.medicines.org.uk/emc>
  - <https://www.pharmindex-online.hu/>
- ajánlások
  - EMA: [Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus \(RSV\) disease](#): 2019-től hatályos
  - Szakmai szervezetek: [Hepatitis C-vírus fertőzésszűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás](#). Magyar Gasztroenterológiai Társaság; 2016-tól, frissítve [2018](#), [2019-ben](#)

# 2018-2019-ben engedélyezett új antivirális készítmények

Név	Összetevők, hatásmechanizmus	indikációk
<b>EMA (and FDA)</b>		
<b>Maviret</b>	<u>glecaprevir</u> (NS3/4A proteáz inhibitor) és <u>pibrentasvir</u> (NS5A inhibitor)	Krónikus HCV fertőzés kezelése felnőttekben
<b>Ietermovir (orphan drug)</b>	CMV DNA termináz komplex inhibitor	CMV profilaxis CMV-szeropozitív felnőttekben
<b>peramivir</b>	neuraminidáz inhibitor	Akut, komplikáció mentes influenza fertőzés kezelése 2 év felett
<b>Vosevi</b>	sofosbuvir (NS5B inhibitor), velpatasvir (NS5A inhibitor), <u>voxilaprevir</u> (NS3/4A proteáz inhibitor)	Krónikus HCV fertőzés kezelése felnőttekben
<b>doravirine</b>	NNRTI	HIV-1 fertőzés kezelése felnőttekben
<b>Delstrigo</b>	<u>doravirine</u> (NNRTI), lamivudine (nucleozid analóg), tenofovir disoproxil (adenozin analóg)	HIV-1 fertőzés kezelése felnőttekben
<b>Biktarvy</b>	<u>bictegravir</u> (integráz szál transzfer inhibitor), emtricitabine (NRTI), tenofovir alafenamide (NtRTI)	HIV-1 fertőzés kezelése felnőttekben
<b>only FDA</b>		
<b>tecovirimat</b>	orthopoxvirus-specifikus p37 köpeny protein inhibitor	Feketehimlő kezelése
<b>ibalizumab-uiyk</b>	CD4-irányított HIV-1 megkötődés utáni folyamatok inhibitora	Multidrog-rezisztens HIV-1 fertőzés kezelése felnőttekben
<b>baloxavir marboxil</b>	polimeráz savas endonukleáz inhibitor	Influenza fertőzés kezelése 12 év felett