

PRACA POGLĄDOWA

INHIBITORY INTEGRAZY – TOLERANCJA NEUROPSYCHIATRYCZNA

INTEGRASE INHIBITORS – NEUROPSYCHIATRIC TOLERABILITY

✉ GRAŻYNA CHOLEWIŃSKA

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie



Grażyna Cholewińska
Wojewódzki Szpital Zakaźny
ul. Wolska 37,
01-201 Warszawa
Tel.: 22 33 55 205
Fax: 22 33 55 204
cholegra@zakazny.pl

Wpłynęło: 23.04.2018
Zaakceptowano: 22.05.2018
Opublikowano on-line: 01.06.2018

Cytowanie: Cholewińska G. Inhibitory integrazy – tolerancja neuropsychiatryczna Zakażenia XXI wieku. 2018;1(2):51–58. doi: 10.31350/zakazenia/2018/2/ZZ2018016

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Inhibitory integrazy (INSTIs) są rekomendowanymi lekami pierwszej linii terapii przeciwretrowirusowej, podawane razem z dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Ogólnie INSTIs są dobrze tolerowane, ale najczęstszymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy i bezsenność. Aktualne dane wskazują na potencjalne różnice pomiędzy wynikami badań klinicznych a badaniami kohortowymi w „prawdziwym życiu”, tzw. real-life. W niniejszym artykule opisano wskaźniki częstości oraz przyczyny przerywania schematów terapeutycznych opartych na raltegrawirze, elwitegrawirze i dolutegrawirze w kilku dużych kohortach pacjentów zakażonych HIV. Najczęstszą przyczyną prowadzącą do odstawienia leku były objawy neuropsychiatryczne definiowane jako działania niepożądane INSTIs. Objawy kliniczne zgłaszane przez pacjentów to: bezsenność, zawroty i bóle głowy, objawy lękowe, rzadziej depresja, psychoza i myśli samobójcze. Toksyczność neuropsychiatryczna prowadząca do przerywania leczenia była częstsza w przypadku dolutegrawiru w porównaniu z innymi inhibitorami integrazy. Przerwanie terapii z powodu oddziaływania neuropsychiatrycznego występuje rzadziej wśród leczonych elwitegrawirem. W wielu kohortach widać, że starszy wiek wiąże się z większą częstością występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych i zwiększoną ekspozycją na osoczowe stężenia niektórych leków, zatem starszy wiek jest niezależnym czynnikiem związanym z wyższym ryzykiem przerywania leczenia inhibitorami integrazy z powodu działań niepożądanych.

SŁOWA KLUCZOWE: inhibitory integrazy, tolerancja neuropsychiatryczna, neurotoksyczność

ABSTRACT:

Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) are recommended components of initial antiretroviral therapy with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Overall, INSTIs are well tolerated but headache and insomnia were the most frequently reported adverse events. Currently, the data have suggested potential differences between clinical trials and cohort studies in “real-life”. In this

paper we described the rates of frequency and reasons for discontinuation of raltegravir, elvitegravir and dolutegravir-based regimen, in a few large cohorts of HIV-infected patients. The most common reason for discontinuation was neuropsychiatric symptoms, defined as INSTIs adverse effects. Clinical manifestations reported at drug discontinuation were insomnia, dizziness, headache, anxiety, and rare - depression, psychosis and suicidal ideas. Neuropsychiatric toxicity leading to discontinuation was more frequent with dolutegravir compared to other INSTIs. Discontinuations due to neuropsychiatric reason are less common among patients treated with elvitegravir. Increasing age is associated with higher incidence of neuropsychiatric disorders and with increased plasma exposure to some drugs, so older age is an independent factor associated with a higher risk of discontinuation of integrase inhibitors due to adverse effects.

KEY WORDS: integrase inhibitors, neuropsychiatric tolerability, neurotoxicity

WSTĘP

Inwazja ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez HIV-1 następuje już w pierwszych dniach po zakażeniu, w wyniku uszkodzonej bariery krew – mózg. Wirus atakuje szczególnie makrofagi, komórki mikrogleju oraz astrocycy, uruchamiając mechanizmy immunologiczne, które w efekcie długotrwałego procesu zapalnego prowadzą najpierw do uszkodzenia, a potem obumierania komórek nerwowych. Sytuacja ta jest uwarunkowana z jednej strony przewlekłą aktywnością zapalną i stresem oksydacyjnym, z drugiej zaś słabą penetracją leków antyretrowirusowych do OUN, które osiągają niskie stężenia hamujące w płynie mózgowo-rdzeniowym, a jeszcze niższe w tkance mózgowej. Wcześniejsze badania Antinori i wsp. (2002 r.) dostarczyły dowodów, że dobór trzech leków neuroaktywnych, dobrze penetrujących do OUN, redukuje wiramię RNA-HIV-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym [1, 2]. Zauważono przy tym poprawę w zakresie pamięci i szybkości psychomotorycznej. Obecnie w wyniku wieloletnich i pogłębionych badań za pomocą baterii testów neuropsychologicznych oraz badania stężeń leków zdania ekspertów co do znaczenia penetracji leków ARV do ośrodkowego układu nerwowego są zróżnicowane na tyle, że nie można z nich wysunąć jednoznacznych wniosków [2]. Wiadomo, że HIV-1 pozostaje w ośrodkowym układzie nerwowym do końca życia pacjenta, stanowiąc aktywny rezerwuuar wirusa. Obecność patogenu w OUN wywiera bezpośrednio negatywny wpływ nie tylko na wybiórcze zjawiska neuropoznawcze, ale także na ogólne funkcjonowanie mentalne. Manifestuje się to jako zaburzenia nastroju, niepokój, zwiększona pobudliwość nerwowa, niekiedy depresja lub psychoza. Z analiz badawczych wynika, że na funkcje mózgowe w zakażeniu HIV-1 mają wpływ dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak długość zakażenia, stan ściany tętnic mózgowych, wiek i płeć pacjenta, integralność mechanizmów bariery krew–mózg, aktywność immunologiczna w kompartmentcie nerwowym,

choroby oportunistyczne z zajęciem OUN itp. Niemniej u osób HIV(+) stwierdza się widoczne zaburzenia neuroradiologiczne i szerokie spektrum neuropatologii.

W erze przed cART występowały często powikłania neuropsychiatryczne, zwłaszcza w fazie zaawansowanego AIDS. Najczęściej był to stan określany jako HAD (HIV-associated dementia) i dystalna sensoryczna polineuropatia, których doświadczało w tamtym czasie 15–35% chorych [3]. Stan sprawności układu nerwowego zmienił się radykalnie pod wpływem terapii antyretrowirusowej. Odsetek pacjentów z HAD wynosi obecnie 2–5%, a obwodowa polineuropatia została praktycznie wyeliminowana dzięki poprawieniu właściwości farmakologicznych leków [3].

Po wielu latach stosowania skutecznej terapii antyretrowirusowej zaczęło się wyłaniać kolejne zjawisko, tj. neurotoksyczność leków ARV, definiowane jako działanie niepożądane w wyniku przewlekłego leczenia. We wcześniejszym okresie terapii cART, podczas stosowania pierwszych leków przeciwwirusowych klasy NRTIs (np. dydanozyna), obserwowano neuropatię obwodową, która była spowodowana uszkodzeniem mitochondriów, a w efekcie powodowała retrakcję neurytów. Wiele badań klinicznych z NNRTIs – dotyczących efawirenzu (EFV) dostarczyło dowodów na jego neurotoksyczny charakter [4]. U pacjentów leczonych EFV to właśnie objawy neuropsychiatryczne były powodem odstawienia lub zmiany terapii pomimo niewątpliwie dużego potencjału przeciwwirusowego tego leku. Pacjenci zgłaszali najczęściej niepokój, zaburzenia koncentracji, różnego rodzaju zaburzenia snu, a także szeroki przekrój objawów psychotycznych wymagających interwencji specjalistycznej psychiatrii. Symptomy pojawiały się wkrótce po rozpoczęciu leczenia efawirenzem i ustępowały w ciągu kilku tygodni po odstawieniu [4]. Objawy te były na tyle silnie wyrażone i miały tak istotny wpływ na jakość życia pacjentów, że pomimo skutecznej redukcji wiramii HIV-1 trzeba było lek odstawić. Robertson i wsp. (2010 r.) w badaniach

na szczurach potwierdzili umiarkowaną neurotoksyczność w odniesieniu do abakawiru, dydanozyny, etrawiryny i n-wirapiny [5]. U zwierząt obserwowano zaburzenia koncentracji, bezsenność i deficyty psychoruchowe. Leki antyretrowirusowe należące do klasy inhibitorów proteazy (PIs), zwłaszcza wzmocnione rytonawirem (lopinawir/r, darunawir/r), wykazują wyższą koncentrację w płynie mózgowo-rdzeniowym, a co za tym idzie, powodują większą redukcję wirerii w OUN, ale też nie są pozbawione neurotoksycznego działania [6]. Inhibitory integrazy (INSTIs) wywołują dokuczliwe parestezje oraz relatywnie wyższe ryzyko udaru mózgu z powodu zaburzeń lipidowych w wyniku długiej historii leczenia antyretrowirusowego [7].

Dobór leków przeciwwirusowych w złożonej, trójlekowej terapii wymaga bardzo dokładnej analizy stanu pacjenta, z uwzględnieniem wieku i płci, chorób towarzyszących, wcześniejszej predyspozycji do występowania dysfunkcji neuropoznawczych i objawów psychotycznych, zwłaszcza depresji i zaburzeń snu. Wielu chorych ma takie stany, które wcześniej były leczone, albo znajdują się na poziomie utajonym lub umiarkowanym. Włączenie terapii cART może te zaburzenia ujawnić lub nasilić.

INHIBITORY INTEGRAZY W LECZENIU INFEKCJI HIV

Współczesne leki antyretrowirusowe charakteryzują się wysokim potencjałem hamowania replikacji wirusa, ogólnie dobrą tolerancją i coraz bardziej dogodną formą leczenia w postaci małych tabletek, schematów uproszczonych, najlepiej jednotabletkowych. Dowody naukowe potwierdzają największą skuteczność przeciwwirusową przy zastosowaniu terapii trójskładnikowej złożonej z leków ARV należących do różnych klas mających różne miejsce i mechanizm oddziaływania na cykl replikacyjny wirusa.

Inhibitory integrazy są najmłodszą klasą leków antyretrowirusowych. Działają poprzez blokowanie transportu i wbudowywania prowirusowego DNA do genomu limfocytu-T gospodarza, hamując dalsze etapy procesu replikacji. Obecnie w grupie inhibitorów integrazy dysponujemy trzema lekami: raltegrawir (RAL), elwitegrawir w połączeniu z kobicystatem (EVG/c) i najmłodszy w tej grupie, dolutegrawir (DTG). Wszystkie INSTIs w schematach cART komponowane są z dwoma lekami innej klasy, najczęściej z abakawirem/lamiwudyną lub z tenofowirem/emtrycytabiną. Raltegrawir był pierwszym inhibitorem integrazy zarejestrowanym przez FDA w 2007 r., a przez EMA w styczniu 2008 r., i zapoczątkował nową epokę w terapii antyretrowirusowej. Elwitegrawir wzmocniany kobicystatem, w połączeniu z dizoproksylem tenofowiru i emtrycytabiną, był następnym lekiem klasy INSTIs zatwierdzonym przez FDA w sierpniu 2012 r., a przez EMA w maju 2013 r.

Dolutegrawir jest najmłodszym lekiem tej klasy zatwierdzonym przez FDA i EMA w 2013 r. Następnie dolutegrawir z abakawirem i lamiwudyną, jako jedna tabletkowa STR (single-tablet regimen), został wprowadzony do terapii cART w sierpniu 2014 r. Odkrycie alafenamidu tenofowiru, który charakteryzuje się większym bezpieczeństwem nerkowym, pozwoliło na udoskonalenie produktu złożonego zawierającego elwitegrawir. Każda tabletkowa zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 10 mg alafenamidu tenofowiru w postaci fumaranu. INSTIs bardzo szybko weszły do wytycznych terapeutycznych infekcji HIV jako leki rekomendowane, zarówno do leczenia pacjentów dotychczas nieleczonych (naive), jak i pacjentów wcześniej leczonych (experienced) [8].

Oprócz niekwestionowanej skuteczności przeciwwirusowej INSTIs, w opinii wielu specjalistów HIV istnieje przekonanie o występowaniu działań niepożądanych w postaci objawów neuropsychiatrycznych, które prowadzą do przerwania lub zmiany skutecznego leczenia. Zaczęto bardziej intensywnie przyglądać się temu zjawisku w dużych badaniach kohortowych, niestety w większości retrospektywnych, oraz obserwować ten trend w praktyce, czyli w tzw. real-life.

Publikacja ta ma dostarczyć Czytelnikowi informacji, jak często zdarzają się neuropsychiatryczne działania niepożądane po INSTIs, jakich populacji pacjentów one dotyczą oraz jakie są ograniczenia i trudności w interpretacji wyników. W poniższej publikacji zebrano wyniki wielu analiz, które ukazały się w ostatnich latach w 17 artykułach dotyczących problemu zaburzeń neuropsychiatrycznych po INSTIs.

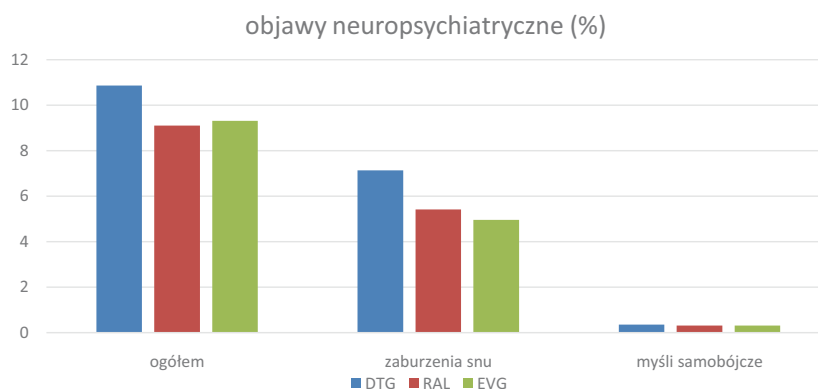
NEUROPSYCHIATRYCZNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM INHIBITORÓW INTEGRAZY W LECZENIU INFEKCJI HIV

W praktyce klinicznej „real-life” obserwuje się ostatnio coraz więcej incydentów działań niepożądanych, takich jak zaburzenia snu, depresja, myśli samobójcze, zaburzenia pamięci i koncentracji oraz spowolnienie psychoruchowe wśród pacjentów leczonych dolutegrawirem, w porównaniu z pozostałymi INSTIs [9]. Trendy te zostały potwierdzone w badaniach klinicznych na kilku dużych kohortach „real-life” oraz w kilku podwójnie zaślepionych badaniach prospektywnych.

David Wohl i wsp. z University of North Carolina, USA (2017 r.) przeprowadzili analizę porównawczą wybranych neuropsychiatrycznych działań niepożądanych na dużych próbach pacjentów leczonych różnymi inhibitorami integrazy [10]. Z dużej bazy 318 797 rekordów wybrano pacjentów HIV(+) leczonych RAL (n=24 661), DTG (n=13 840),

Ryc. 1. Objawy neuropsychiatryczne wśród leczonych DTG, RAL, EVG.

Adaptacja z publikacji Wohl D i wsp. Selected CNS Outcomes Among a Large Sample of Patients Treated with INSTI Antiretrovirals [10].



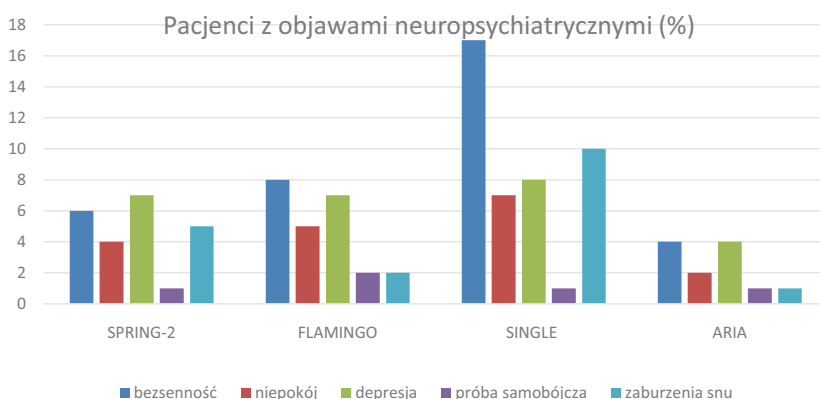
EVG (n=15 650) w latach 2006–2016 [1]. Wśród działań niepożądanych wyłoniono takie, które w międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 są interpretowane jako zaburzenia snu, depresja, myśli/próby samobójcze. Wyniki tego badania obrazuje rycina 1.

Autorzy zauważyli, że przykra dla pacjenta dolegliwość, jaką jest bezsenność i zaburzenia snu, występowała znacząco częściej wśród leczonych dolutegrawirem w porównaniu z elwitegrawirem (Incidence Rate per 100; PY: 7,14 vs 4,96). Tę samą prawidłowość potwierdzono w analizie myśli i prób samobójczych, choć ogólnie takich działań było bardzo mało w grupie leczonych INSTIs. W tym samym badaniu, w analizie porównawczej INSTIs z inhibitorem proteazy, tj. z darunawirem (DRV), nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie zaburzeń snu i depresji pomiędzy klasą INSTIs vs PIs (P value odpowiednio 0,26 vs 0,19). Autorzy podkreślali, że ograniczeniem w tym badaniu był brak dokładnej informacji na temat występujących wcześniej depresji i zaburzeń snu. Wydaje się, że zaburzenia snu i depresja nie są działaniami niepożądanymi typowymi wyłącznie dla klasy INSTIs.

W prospektywnej, szwajcarskiej kohorcie wykorzystano bazę z 15 szpitali i wyłoniono do porównania grupę osób leczonych raltegrawirem i dolutegrawirem [9]. Uznając za fakt niepodważalny, że INSTIs charakteryzują się ogólnie bardzo dobrą tolerancją, niskim poziomem interakcji z innymi lekami oraz dobrą penetracją do OUN, skoncentrowano się tylko na analizie tej grupy pacjentów, u której doszło do przerywania/zmiany terapii z powodu zaburzeń neuropsychiatrycznych. Celem tej pracy było porównanie częstości występowania i analiza ryzykownych czynników specyficznych prowadzących do przerywania/zmiany terapii u 4 041 pacjentów leczonych INSTIs. Działania niepożądane definiowano jako bóle i zawroty głowy, różne zaburzenia ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, zaburzenia snu, objawy sfery psychiatrycznej. DTG w większości terapii był kojarzony z abakawirem i lamiwudyną w leczeniu jednodawkowym, RAL zaś najczęściej kojarzono z tenofowirem i emtrycytabiną. W całej badanej grupie u 14,1% chorych w ciągu pierwszego roku dokonano

modyfikacji terapii z różnych powodów, przy czym wskaźnik zdarzeń wynosił 15,5 (95% CI/100; PY: 14,5–16,5). Głównym powodem zmiany terapii było przede wszystkim uproszczenie schematu. Na drugim miejscu znalazła się toksyczność i nietolerancja (n=181). Tylko 10 pacjentów (0,48%) leczonych RAL i zaledwie dwóch leczonych DTG (0,10%) miało niepowodzenie wirusologiczne, co potwierdziło wysoką skuteczność antyretrowirusową leków klasy INSTIs. W analizie wieloczynnikowej jako istotne czynniki ryzyka odstawienia/modyfikacji leczenia wymieniono: płeć żeńską ($p=0,009$), starszy wiek ($p=0,011$) oraz wysoką wyjściową wiremę HIV-1 RNA ($p=0,011$). Wśród ciężarnych kobiet, które rozpoczynały terapię cART od dolutegrawiru, częściej przerywano leczenie w porównaniu z tymi, które otrzymywały raltegrawir, chociaż ta różnica nie była istotna statystycznie. Objawy neuropsychiatryczne rejestrowano w kohorcie szwajcarskiej rzadko – u 2% leczonych INSTIs. Neurotoksyczność występowała częściej wśród leczonych DTG vs RAL (DTG: 95%; IC-1,83: 1,30–2,57 vs RAL: 95% IC-0,70: 0,44–1,21), a statystyczna różnica pomiędzy grupami była znamienna ($p=0,002$). Podobnie jak w innych opracowaniach, także i to badanie potwierdziło wysoką skuteczność i dobrą ogólną tolerancję inhibitorów integrazy w leczeniu infekcji HIV. W przypadku obydwu leków odstąpienie lub zmiana terapii nie były częste, chociaż wyraźnie więcej objawów neuropsychiatrycznych dotyczyło leczenia dolutegrawirem. We wnioskach autorzy podkreślają wagę szczegółowego wywiadu na temat zaburzeń neuropsychiatrycznych przed terapią antyretrowirusową oraz konieczność dokładnego monitorowania działań niepożądanych, w celu wczesnego wykrywania neurotoksyczności INSTIs.

Na konferencjach dedykowanych HIV/AIDS pojawiają się doniesienia przedstawiające różnorodne, czasem zupełnie odmienne dane na temat neurotoksyczności w związku z terapią dolutegrawirem. Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów wskazujących na wyższe wskaźniki przerywania leczenia DTG z powodu toksyczności. Wcześniejsze badanie STRIVING open label study, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo „przełączania” terapii ze wzmacnianego PI na dolutegrawir u pacjentów niewykrywalną wiremą



Ryc. 2. Odsetki pacjentów ART-naive z neuropsychiatrycznymi działaniami niepożądanymi w 4 badaniach klinicznych.

Adaptacja z publikacji Quercia R, Roberts J, Murungi A i wsp. Psychiatric Adverse Events from the DTG ART-naive, Phase III Clinical Trials [14].

także pokazało, że niektórzy leczeni wymagali odstawienia DTG z powodu objawów neuropsychiatrycznych w ciągu pierwszych tygodni leczenia [11]. Dla kontrastu, w innych badaniach pokazano „przełączenie” z efawirenzu na dolutegrawir u osób, które musiały przerwać EFV z powodu wpływu toksycznego na OUN. Okazało się, że u pacjentów „przełączonych” z NNRTI na DTG nastąpiła poprawa w zakresie przykrych objawów; zredukowana została częstość depresji, zawrotów głowy, bezsenności, poprawiła się jakość snu. Jednocześnie została utrzymana wysoka skuteczność przeciwwirusowa [12]. W tym badaniu dolutegrawir okazał się mniej neurotoksyczny w porównaniu z efawirenzem.

Chociaż neuropsychiatryczne działania niepożądane mogą prowadzić do przerwania terapii cART przy zastosowaniu każdego z trzech inhibitorów integrazy, to istnieją już wystarczające dowody statystyczne, że częściej dotyczy to leczonych dolutegrawirem w porównaniu z pozostałymi INSTIs. Te statystyki nie do końca można wyjaśnić tylko mechanizmami farmakologicznymi. Przedstawiona na konferencji CROI 2016 (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) kohorta holenderska dotyczyła oceny wskaźników wczesnego (tj. w pierwszym roku terapii) przerwania leczenia, dla poszczególnych leków klasy INSTIs [13]. Wykazano, że dla RAL było to 12,7%, dla EVG – 8,1% i dla DTG – 12,3%. Najmniej epizodów wczesnego przerwania terapii było w grupie leczonej elwitegrawirem. U pacjentów z niewykrywalną wiremą HIV-1 incydenty przerwania leczenia z powodu toksyczności ogólnie dotyczyły 4,9% w populacji pacjentów naive i 2,3% u pacjentów experience, bez względu na stosowany lek. Dwukrotnie częściej obserwowano działanie neurotoksyczne, jeśli w schematach cART dolutegrawir był łączony z abakawirem plus lamiwudyna (4,7%) vs z innymi lekami (2,4%). Wśród klinicznych manifestacji dominująca była bezsenność, następnie zawroty i bóle głowy. Zarówno objawy neuropsychiatryczne, jak i działania niepożądane o innym charakterze w kohorcie holenderskiej potwierdziły większą częstość występowania wśród leczonych DTG w porównaniu z EVG i RAL [13].

Ciekawą analizą porównawczą jest retrospektywne badanie przedstawione na konferencji HIV Drug Therapy, Glasgow 2016 [14]. Badanie dotyczyło tylko pacjentów naive (n=2634). Zestawiono porównawczo cztery osobne badania kliniczne – SPRING-2, FLAMINGO, SINGLE i ARIA, gdzie 1315 pacjentów było leczonych DTG [4]. Wybrane objawy neuropsychiatryczne porównano z terapiami raltegrawirem, wzmocnionym darunawirem, efawirenzem i wzmocnionym atazanawirem. Wyniki przedstawia rycina 2.

Ogólna liczba zdarzeń działań niepożądanych była niska i zwykle dotyczyła 1. i 2. stopnia toksyczności. Wyższe wskaźniki, nieporównywalne z wynikami w pozostałych badaniach, dotyczyły bezsenności w badaniu SINGLE. We wszystkich badaniach nie zarejestrowano jednego charakterystycznego profilu zaburzeń neuropsychiatrycznych, tak samo jak nie ma jednakowego wzorca czasu pojawienia się pierwszych objawów.

Rozbieżność wyników badań i zróżnicowane dane o manifestacjach neuropsychiatrycznych w trakcie terapii antyretrowirusowej sugerowały potrzebę dokładnego zbadania tego zjawiska w warunkach „real-life”. Retrospektywna analiza w badaniu pod nazwą HIVCENTER z Frankfurtu (2017) zakładała obserwację 48-tygodniową pacjentów HIV(+) leczonych dolutegrawirem (n=411) [15]. Czterdziestu pacjentów (9,7%) przerwało terapię przed 48. tygodniem z różnych powodów. Dolegliwości neuropsychiatryczne jako powód odstawienia DTG podawało 10 pacjentów. W prezentowanym badaniu mężczyźni doświadczali większej liczby działań niepożądanych w porównaniu z populacją kobiet. Brak motywacji, apatia i zespół przewlekłego zmęczenia dotyczył 22% mężczyzn vs 2% kobiet. Ból głowy jako powód przerwania leczenia zgłaszało 19% mężczyzn i 4% kobiet, a zaburzenia snu odpowiednio 15% vs 2%.

Inne badanie typu „real-life” dotyczyło zarówno pacjentów naive, jak i experienced (Amsterdam, 2016) [16]. W dokumentacji pacjentów sprawdzano retrospektywnie przyczynę oraz czas, w którym nastąpiło odstawienie dolutegrawiru. Bezsenność i zaburzenia snu stwierdzono u 5,6% leczonych, a łącznie niepokój, psychozę i depresję – u 4,3%. Średni czas utrzymywania się w terapii DTG to 225 dni.

Schematy ARV z abakawirem wymagały częściej odstawienia/zmiany DTG.

Menard i wsp. (2017) przedstawił swoje doświadczenia w „real-life” na grupie HIV(+) pacjentów (n=2260) i skupił się zwłaszcza na obserwacji tych osób, które przerwały leczenie z powodu incydentów neuropsychiatrycznych [11]. Wśród 517 pacjentów leczonych DTG w publicznym szpitalu w Marsylii u 55 (10,6%) obserwowano działania niepożądane prowadzące do odstawienia leku, a w tej grupie u 28 osób (51%) były to objawy neuropsychiatryczne. U prawie wszystkich chorych objawy wystąpiły w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia, średnio po 4 miesiącach. W żadnym przypadku działania niepożądane nie wymagały hospitalizacji i ustąpiły bardzo szybko po odstawieniu leku (średnio w ciągu 1 mies.). Najczęstsze dolegliwości zgłaszane przez pacjentów to zwiększona pobudliwość nerwowa i zaburzenia snu różnego typu. U 12/55 badanych oceniano stężenie DTG w surowicy oraz Ctrough. Było ono ponad dwa razy wyższe u pacjentów, u których wystąpiły objawy neurotoksyczne. W całej marsylskiej kohorcie przerwanie terapii z powodu działań neuropsychiatrycznych wystąpiło u 5,4% pacjentów leczonych DTG. Nie obserwowano związku ze stosowaniem abakawiru w terapiach cART. Natomiast w analizie wieloczynnikowej zauważono związek pomiędzy występowaniem objawów a płcią i wiekiem. Kobiety przerywały terapię częściej, tak samo jak osoby starsze (średni wiek 52 lata, zakres: 44–66 lat) i wartości te były statystycznie znamienne ($p=0,03$).

Podobne wyniki zarejestrowano w niemieckim badaniu dwuosiłkowym, na podstawie analizy leczenia INSTIs w latach 2007–2016, gdy badano częstość i przyczyny przerywania leczenia [17]. Także tutaj odstawianie leku ARV występowało częściej w grupie leczonej dolutegrawirem (tab. 1).

Podobnie jak w innych badaniach najkorzystniej wypadł tutaj elwitegrawir, w przypadku którego dolegliwości neuropsychiatryczne były przyczyną odstawienia leku w najmniejszym odsetku leczonych INSTIs. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to bezsenność i różnego typu zaburzenia snu, zawroty głowy, uogólnione i niecharakterystyczne bóle oraz parestezje. Nie wymagały one hospitalizacji. U 32 spośród 37 pacjentów wszystkie dolegliwości ustąpiły w ciągu 3 miesięcy po odstawieniu leku. Jednak u 6 osób po przejściowej poprawie dolegliwości neuropsychiczne powróciły w późniejszym czasie i wymagały konsultacji wielu specjalistów. Analiza zależności wykazała, że płeć żeńska i starszy wiek (>60 lat) oraz schematy zawierające abakawir

są czynnikami podwyższonego ryzyka neuropsychiatrycznych objawów niepożądanych.

Wśród specjalistów HIV istnieją nie do końca potwierdzone spekulacje, czy konieczność odstawienia niektórych INSTIs jest uwarunkowana specyficzną kondycją psychiczną pacjentów z HIV/AIDS, co potwierdzają osobne badania, czy może za zaburzenia neuropsychiatryczne odpowiedzialny jest podwyższony poziom leku w surowicy w populacjach szczególnych, np. u osób w starszym wieku. Analizą tego zjawiska zajęła się grupa badaczy z Hamburga, która przeprowadziła jednoosiłkowe badanie retrospektywne na pacjentach, którzy rozpoczęli cART od dolutegrawiru [18]. Oceniano wywiad chorobowy, zwłaszcza choroby układu nerwowego i zaburzenia psychiczne oraz analizowano wartości stężeń DTG w surowicy u pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi. W badanej grupie (n=155) 18% leczonych DTG miało zdiagnozowaną wcześniej depresję, a 6,4% miało w wywiadzie inną diagnozę neurologiczną lub psychiatryczną. W tej kohorcie przerwanie terapii na skutek nasilenia dolegliwości neuropsychicznych wykazywało 6% leczonych DTG. Odstawienie leku nie było związane z faktem, czy pacjent wcześniej chorował na depresję, czy nie, ale występowało znacząco częściej u kobiet i osób starszych. U większości tych pacjentów, którzy przegrali leczenie DTG, nie było problemu z tolerancją następnych schematów terapeutycznych, np. z raltegrawirem lub elwitegrawirem. Znalezione natomiast statystycznie istotny związek pomiędzy podwyższonym stężeniem leku w surowicy a ryzykiem odstawienia DTG z powodu neuropsychiatrycznych działań niepożądanych.

Dowodów znaczącej wagi dostarczają zwykle badania prospektywne. Badanie zaprojektowane w celu określenia znaczenia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego i sfery psychicznej oraz ich wpływ na decyzję o odstawieniu leku przedstawiono na konferencji CROI 2017, Seattle, USA [19]. W prospektywnym badaniu porównawczym oceniano odstawienie/modyfikację terapii z powodu toksyczności u pacjentów leczonych dolutegrawirem, elwitegrawirem wzmocnianym kobicystatem oraz raltegrawirem. Uwzględniono dolegliwości zgłaszane przez pacjentów, tj. niepokój, nasilenie objawów depresji, bezsenność, zawroty głowy, sny o treściach koszmarnych, somnolencja, drżenie (tremor) oraz parestezje. Nie znaleziono statystycznie istotnej różnicy dotyczącej liczby odstawień DTG ani u pacjentów naive, ani u „przełączanych” z inhibitorów proteazy i innych leków ARV na DTG, RAL i EVG/c. Dwa schematy – EVG/c/TDF/FTC i DTG/TDF/FTC – wykazywały mniejszą liczbę działań niepożądanych o typie neuropsychiatrycznym w porównaniu z pozostałymi schematami. Nie zauważono wzrostu liczby zgłaszanych dolegliwości u pacjentów powyżej 60. roku życia w grupach leczonych abakawirem vs tenofowir, choć autorzy podkreślają, że były to relatywnie małe grupy. Działania niepożądane w związku z leczeniem

 Tab. 1. Przerwanie terapii INSTIs z powodu neurotoksyczności.

Przerwanie leczenia	DTG	EVG	RAL
w ciągu 12 miesięcy	5,6%	0,7%	1,9%
w ciągu 24 miesięcy	6,7%	1,5%	2,3%

INSTIs ogólnie występowały częściej u kobiet, ale nie dotyczyło to typowych zjawisk neuropsychiatrycznych. Tylko w pojedynczych przypadkach obserwowano toksyczność 3. i 4. stopnia. Autorzy podkreślali potrzebę dalszych badań, a zwłaszcza obserwacji długoterminowej.

W czasopiśmie „AIDS” w 2017 r. ukazał się artykuł, w którym podjęto polemikę, czy działania niepożądane w wyniku stosowania inhibitorów integrazy są spowodowane reakcjami farmakokinetycznym pod wpływem interakcji z lekami uzupełniającymi terapię cART, głównie z abakawirem i z tenofowirem [20]. Hipoteza, że być może dolutegrawir wykazuje szczególną podatność na interakcje i zmienia swoje właściwości farmakologiczne, nie znalazła potwierdzenia. Autorzy uznali, że zjawiska interakcji INSTIs nie zostały dobrze zbadane w szerokich, randomizowanych badaniach. Zakładanej tezy nie udało się potwierdzić.

Rivero i wsp. (2015) w swoim artykule stwierdzili, że u pacjentów z HIV/HCV i cechami umiarkowanego uszkodzenia wątroby nie występuje więcej incydentów działań niepożądanych z OUN po leczeniu inhibitorami integrazy vs u pacjentów bez infekcji HCV [6]. Ciężki zespół nadwrażliwości na DTG znaleźli tylko w jednym przypadku.

PODSUMOWANIE

Populacja osób zakażonych HIV jest szczególnie ekspozowana na zaburzenia psychiczne oraz dolegliwości ze strony układu nerwowego. Wynika to z samej infekcji HIV i aktywności zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednocześnie widać, że na ogólne funkcjonowanie mentalne składa się wiele czynników, takich jak choroby oportunistyczne w OUN, styl życia i używki, wiek, płeć oraz neurotoksyczne działanie leków antyretrowirusowych. Klasa inhibitorów integrazy wyznaczyła nowy etap w terapii HIV. Leki te są wysoce skuteczne w efektywnej, szybkiej i długotrwałej supresji HIV-1. Wysoka bariera genetyczna INSTIs nowej generacji sprawia, że rzadko indukują powstawanie lekoopornych mutacji wirusa zależnych od leczenia. Charakteryzują się dobrą tolerancją i sprawdzają się w schematach uproszczonych, jednotabletkowych. Korzystne właściwości farmakokinetyczne przesądziły o umieszczeniu inhibitorów integrazy w pierwszej linii terapeutycznej dla pacjentów naive oraz jako kolejną klasę wykorzystywaną w przypadku zmiany terapii u pacjentów experienced. Badania kliniczne, zwłaszcza badania rejestracyjne, podkreślały ogólnie bardzo dobrą tolerancję leków grupy INSTIs. Niemniej po kilku latach stosowania inhibitorów integrazy zauważono w codziennej praktyce, że niektórzy pacjenci leczeni INSTIs zaczynają ujawniać objawy natury neuropsychiatrycznej. Problem ten stał się na tyle istotny klinicznie, że rozpoczęto dokładniejsze badania naukowe, aby ocenić częstość, charakter i czynniki ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych.

Duże badania kohortowe dostarczyły dowodów naukowych, że największym ładunkiem działań niepożądanych ze strony OUN obciążony jest dolutegrawir, w porównaniu z pozostałymi INSTIs. Natomiast elwitegrawir najrzadziej bywa przyczyną odstawienia/zmiany leku z powodu neurotoksyczności. W przypadku wszystkich inhibitorów integrazy dolegliwości ustępują w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu leku. Tylko w niektórych kohortach potwierdzano, że kobiety częściej wymagają zmiany terapii w związku z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Jedynym relatywnie stałym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń neuropoznawczych i neuropsychiatrycznych był starszy wiek. Prawdopodobnie starsi pacjenci posiadają mniej sprawne mechanizmy metabolizowania, zatem leki osiągają wyższe stężenia w surowicy, co może się przekładać na większą toksyczność.

Istotnym ograniczeniem wszystkich badań naukowych był retrospektywny charakter większości analiz, mała liczebność grup pacjentów z dolegliwościami neuropsychiatrycznymi oraz przede wszystkim nieprecyzyjny wywiad dotyczący przebytych lub utajonych chorób psychicznych i neurologicznych.

Pacjenci przerywają leczenie inhibitorami integrazy, ponieważ ich dolegliwości wiążą się z dużym cierpieniem, dyskomfortem i zaburzeniami w codziennym funkcjonowaniu. Często towarzyszą im dysfunkcje neuropoznawcze, takie jak zaburzenia pamięci, koncentracji uwagi, a także przewlekłe zmęczenie. Objawy lękowe, tak samo jak uczucie napięcia, poczucie zagrożenia uniemożliwiają odpoczynek i regenerację sił, bywają tak przykre, że skuteczność terapii zaczyna odgrywać drugoplanową rolę. Z kolei lekarz monitorujący infekcję HIV, oprócz zebrania dokładnego wywiadu, przy wyborze terapii antyretrowirusowej bardzo często sugeruje się tylko wysoką skutecznością przeciwwirusową leków INSTIs, zwłaszcza że pacjent nie od razu zgłasza objawy z obszaru psychiatrii i neurologii. Doceniając wysoki potencjał antyretrowirusowy inhibitorów integrazy, należy bardzo dokładnie monitorować przebieg leczenia i częściej kontrolować funkcjonowanie mentalne pacjenta. W praktyce pomocne stają się konsultacje i interwencje farmakologiczne specjalistów psychiatrii oraz neurologii, tak samo jak ważne jest wykluczenie i leczenie innych patologii odpowiedzialnych za objawy z OUN. U wielu skutecznie leczonych pacjentów HIV/AIDS, z niewykrywalną wiremią RNA HIV-1, decyzja o odstawieniu INSTIs musi być bardzo ostrożnie rozważona. Warto utrzymać skuteczną terapię, jeśli uda się zredukować przykre objawy niepożądane. Czasami zamiana jednego leku na inny z tej samej klasy INSTIs, ale o niskim potencjale neuropsychiatrycznym, pozwoli rozwiązać problem z najmniejszym obciążeniem pacjenta. Zamiana dolutegrawiru na elwitegrawir może być taktiką, która zabezpieczy zarówno trwałą supresję HIV-1, jak i ograniczy dokuczliwe dla pacjenta objawy niepożądane.

KONFLIKT INTERESÓW: artykuł powstał przy wsparciu firmy Gilead Sciences Polska Sp. z o.o., jednakże prezentowana w nim tematyka ma charakter obiektywny.

PIŚMIENICTWO

1. Antinori A, Perno CF, Giancola M i wsp. Efficacy of Cerebrospinal Fluid (CSF) – Penetrating Antiretroviral Drugs Against HIV in the Neurological Compartment: Different Patterns of Phenotypic Resistance in CSF and Plasma. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(12):1787–1793 [doi: 10.1086/498310].
2. Lettendre S, Capparelli E, Marquie-Beck J i wsp. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65(1):65–70 [doi: 10.1001/archneurol.2007.31].
3. Vivithanaporn P, Gill MJ, Power Ch. Impact of current antiretroviral therapies on neuroAIDS. *Exp. Rev of Anti Infect Ther* 2011;9(4):371–374 [doi: 10.1586/eri.10.179].
4. Lennox JP, DeJesus E, Lazzarin A i wsp. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9692):796–806 [doi: 10.1016/S0140-6736(09)60918-1].
5. Upton Ch, Taiwo B, Robertson KR i wsp. Neurotoxicity of Antiretroviral Therapy. *Future Virology*. 2013;8(5):469–475 [doi: 10.1586/eri.10.179].
6. Rivero A, Domingo P. Safety profile of dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(Suppl. 1):9–13 [doi: 10.1016/S0213-005X(15)30003-3].
7. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antiretroviral Drugs. *CNS Drugs* 2014;28(2):131–135 [doi: 10.1007/s40263-013-0132-4].
8. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.0, October 2017; pp. 36–41.
9. Elzi L, Erb S, Furrer H i wsp. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS* 2017;31(13):1853–1858 [doi: 10.1097/QAD.0000000000001590].
10. Wohl D, Mills A, Mera R i wsp. Selected CNS Outcomes Among a Large Sample of Patients Treated with INSTI Antiretrovirals. Oral presentation on: IDWeek 2017/IDSA. October 4–8 2017, San Diego, USA [doi: 10.1093/ofid/ofx162.094].
11. Menard A, Montagnac C, Solas C i wsp. Neuropsychiatric adverse effects on dolutegravir; an emerging concern in Europe. *AIDS* 2017;31(8):1201–1203 [doi: 10.1097/QAD.0000000000001459].
12. Kandel ChE, Walmsley SL. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy safety and the treatment of HIV. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3547–3555 [doi: 10.2147/DDDT.S84850].
13. Panafel J, Lazzari E, Podilla M i wsp. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J. Antimicrob Chemother* 2017;72(6):1752–1759 [doi: 10.1093/jac/dkx053].
14. Quercia R, Roberts J, Murungi A i wsp. Psychiatric Adverse Events from the DTG ART-Naïve Phase III/IIIb Clinical Trials. *HIV Drug Therapy*, Glasgow October 23–26 2016. Poster P-210 [doi: 10.7448/IAS.19.8.21487].
15. Habert A, Kopavnik S, De Leuw P i wsp. Dolutegravir: sex differences in Adverse Events Data from the HIVCENTER Frankfurt. 16th EACS Conference, Milan. 2017, Abstr. Nr BPD 3/09.
16. De Boer MG, van den Berk G, van Holten N, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS* 2016;30(18):2831–2834 [doi: 10.1097/QAD.0000000000001279].
17. Hoffman C, Welz T, Sabranski M i wsp. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine* 2017;18(1):56–63 [doi: 10.1111/hiv.12468].
18. Hoffman C, Wolf E, Schewe K i wsp. CNS Toxicity of Dolutegravir Is Not Associated with Psychiatric Conditions of Higher Plasma Exposure. 25th CROI 2018, Boston, USA Abstract Nr 424, P-E3.
19. Llibre JM, Esteve A, Miro JM i wsp. Discontinuation of DTG EVG/c and RAL due to toxicity in a prospective cohort. 24th CROI, Seattle USA, 2017. Poster Nr 651.
20. De Boer MG, Brinkman K i wsp. Recent observations on intolerance of dolutegravir: differential causes and consequences. *AIDS* 2017;31(6):868–870 [doi: 10.1097/QAD.0000000000001395].