

nější NNRTI, který je aktivní i proti rezistentním kmenům HIV k NNRTI starší generace (3). Duální kombinace CAB/RPV reprezentuje kompletní léčebný AR režim pro již léčené dospělé pacienty s infekcí HIV, kteří dosáhli trvalé virové suprese s počtem kopií RNA HIV-1 < 50/ml po dobu 3–6 měsíců (optimální trvání nebylo stanoveno), mají výbornou adherenci k léčbě, v minulosti u nich nikdy nedošlo k selhání léčby a nebyla zjištěna žádná rezistence ke CAB ani RPV. Kombinace není schválena pro ženy těhotné nebo ženy, které plánují těhotenství. Rovněž není schválena pro pacienty, kteří jsou současně infikováni virem hepatitidy B, protože ani jedno léčivo není současně aktivní proti HIV a viru hepatitidy B. Léčivé přípravky jsou aplikovány intramuskulárně do gluteálního svalu v intervalu 1× za 4 týdny (5, 28). Na základě výsledků studií ATLAS (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression) a FLAIR (First Long-Acting Injectable Regimen) byla kombinace CAB/RPV v injekční formě schválena v březnu 2020 v Kanadě, v prosinci téhož roku Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (European Medicines Agency, EMA) a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) v lednu 2021.

V současné době probíhají další studie, kde je sledován efekt obou léčiv samostatně nebo v kombinaci, a to v indikaci léčebné i preventivní v rámci preexpoziční profylaxe (pre-exposure prophylaxis, PrEP), například pro partnery pacientů s PLWH, kteří dosud nedosáhli AR léčbou nedetekovatelného počtu kopií RNA HIV-1/ml v plazmě. Dávka léčiva je ve studiích aplikována ve 4 a 8týdenních intervalech. Limitem širší dostupnosti první generace injekčně aplikované LASER ART je skladování a uchovávání při teplotě 2–8 stupňů Celsia. Stabilita léčiv při různé teplotě a vlhkosti je však mimo jiné také podmínkou úspěšnosti nových generací LASER ART (3).

Kromě nových generací starších antiretrovirotik jsou vyvíjena léčiva se zcela **novými mechanismy účinku**, jako například nukleosidové inhibitory translokace reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, NRTTI), inhibitory virové kapsidy HIV a inhibitory maturace HIV. Cílem léčiv nových skupin je paralelní inhibice více kroků replikačního cyklu HIV (16, 29).

První NRTTI **islatravir (ISL)** inhibuje několika mechanismy účinku virovou reverzní transkriptázu a současně ukončuje syntézu provirové DNA (28, 30, 29, 31). Má velmi dlouhý intracelulární poločas, 10× vyšší účinnost než ostatní antiretrovirotika, je aktivní proti některým rezistentním kmenům HIV a má potenciál uplatnění pro léčbu i prevenci HIV (3). Látka byla testována v perorální i intramuskulární formě a jako implantát v indikaci PrEP (28, 30, 29, 31). Klinické studie 1. fáze ukázaly extrémně dlouhý poločas při subkutánní aplikaci implantátu obsahujícího léčivo, který by mohl umožnit intervaly podání 1× ročně (3).

Na podzim minulého roku však bylo zjištěno, že u pacientů, účastnících se 3. fázi klinických studií, došlo k poklesu absolutního počtu CD4+ lymfocytů. Na základě toho 13. prosince 2021 FDA rozhodl o dočasném pozastavení všech probíhajících studií. V současné době je prováděna detailní analýza dostupných dat, hledání možných příčin tohoto zatím nevysvětlitelného jevu a v pravidelných intervalech jsou pacienti nadále klinicky i laboratorně sledováni. Pokud se potvrdí, že problémem byla vysoká dávka léčiva při dlouhých intervalech podání, budou s velkou pravděpodobností klinické studie znovu obnoveny s jiným dávkovacím schématem (32).

Dalším léčivým přípravkem s novým mechanismem účinku je **lenacapavir (LEN)**. Jde o první inhibitor virové kapsidy HIV. Struktura virové kapsidy je považována za velmi perspektivní cíl, protože její pozice je pro virovou replikaci naprosto zásadní (29, 33). LEN vykazuje vícečetnou aktivitu v časně i pozdní fázi replikačního cyklu HIV, která je ve srovnání s ostatními antiretrovirotiky unikátní. V pikomolárních koncentracích má více než desetinásobnou aktivitu než ostatní antiretrovirotika, vysokou genetickou bariéru ke vzniku rezistence a extrémně dlouhý poločas, který umožňuje aplikace až v šestiměsíčních intervalech (29, 33–35). Rezistentní mutace jsou odlišné od mutací, které ovlivňují citlivost k ostatním léčivům, což významně snižuje možnost zkřížené rezistence s dalšími antiretrovirotiky, která je častým problémem současných AR léčiv (28, 34). Nikdy nebyla zjištěna preexistující

rezistence u pacientů již léčených jakýmkoli AR režimy či vícečetnými režimy (33–35). Vysoká míra virologické suprese a výborná tolerance LEN v kombinaci s jinými antiretrovirotiky byla potvrzena 3. fázemi klinických studií jak u pacientů naivních, tak také u pacientů multirezistentních. LEN je testován v různých intervalech podání v aplikační formě orální, intramuskulární a subkutánní (33, 34). V prosinci 2021 bylo FDA oznámeno dočasné pozastavení všech studií s parenterálně aplikovaným LEN z důvodů možné inkompatibility jeho roztoku s lahvičkami vyrobenými z borosilikátového skla. Klinické studie s perorální formou LEN pokračují bez omezení nadále (36).

Imunoterapie – tzv. „funkční léčba“

Představa ideální léčebné strategie spočívá v navození trvalé virové suprese a dosažení úplné clearance HIV z lidského organismu (13). Předpokládá se, že cestou ke snížení počtu a eventuálně likvidaci poolu latentně infikovaných buněk, které jsou nejvýznamnější bariérou eradikace HIV, jsou imunitní mechanismy.

Strategie **tzv. „funkční léčby“** je zaměřena na posílení vlastní imunity hostitele, která udrží virologickou remisi bez nutnosti supresivního tlaku ART (18). Významnější uplatnění specifické imunity komplikuje rozsáhlá diverzita a rychlý evoluční vývoj HIV (37). Přesto v průběhu řady let trvající infekce a virové diverzifikace u jednoho hostitele vznikají neutralizační protilátky (neutralizing antibodies, NABs) (18). První generace NABs s velmi omezeným funkčním potenciálem byly detekovány v 90. letech minulého století (38). V posledních letech bylo novými technikami a technologiemi izolováno několik stovek NABs, z nichž některé se ukázaly jako extrémně silné a výkonné. Tyto protilátky jsou asi 10–100× silnější a jsou schopny blokovat replikaci širokého spektra různých sérotypů HIV, což jim dalo označení **široce neutralizační protilátky** (broad neutralizing antibodies, bNABs) (2, 18, 38–40). Přesné imunogenní stimuly, které generují jejich tvorbu, jednoznačně patofyziologicky objasněny nejsou (38). Podle studií in vitro je pravděpodobné, že jejich tvorbu ovlivňují regu-