

**dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapała**

**Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM w Białymstoku**

## **Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczące rozpoczynania leczenia arv, leczenia kobiet ciężarnych, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia arv.**

Szybko zmieniający się stan wiedzy dotyczący leczenia antyretrowirusowego (arv) u osób zakażonych HIV jest powodem częstych aktualizacji rekomendacji tej terapii. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w 2006 r. opracowało aktualne zalecenia stosowania leków arv oraz monitorowania skuteczności leczenia. Zalecenia te opracowano na podstawie rekomendacji EACS, IAS-USA panel, rekomendacji IAS dla kobiet ciężarnych. [1, 2, 3] oraz wielośrodkowych doświadczeń krajowych. Zalecenia te wstępnie dyskutowano w gronie ekspertów, a następnie przedstawiono i ponownie dyskutowano na warsztatach zorganizowanych przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w maju b.r.

Celem leczenia antyretrowirusowego jest poprawa funkcji układu immunologicznego wyrażona wzrostem limfocytów T CD4, maksymalna i długotrwała supresja replikacji HIV, a przez to zmniejszenie częstości występowania chorób związanych z zakażeniem HIV, zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa jakości życia zakażonych HIV.

Przedstawione zalecenia stosowania arv dotyczą rozpoczynania HAART, oceny skuteczności leczenia oraz leczenia kobiet ciężarnych wraz z profilaktyką zakażeń wertykalnych.

### **Rekomendacje dotyczące rozpoczynania HAART zakażonych przewlekle, dotychczas nieleczonych**

Za chorych zakażonych przewlekle przyjmuje się osoby, u których zakażenie trwa dłużej niż 6 miesięcy lub czas zakażenia nie jest znany. Przed włączeniem leczenia niezbędne jest wykonanie oznaczeń liczby limfocytów CD4, liczby kopii HIV-RNA w surowicy oraz określenie ewentualnie występujących mutacji (genotypowanie). Wskazane jest wykonanie profilu lipidowego oraz glikemii. Należy dokonać oceny funkcji nerek i określić występowanie koinfekcji wirusami hepatotropowymi, co jest pomocne w indywidualnym doborze zestawu terapeutycznego. Podstawowym kryterium włączania HAART jest stan kliniczny chorego. Terapia antyretrowirusowa jest rekomendowana u wszystkich zakażonych z objawami AIDS. Leczenie należy rozpocząć bezwzględnie u chorych bez objawów, u których stwierdza się liczbę limfocytów T CD4 < 200 kom/ $\mu$ L. Zalecenie rozpoczynania HAART w poszczególnych sytuacjach klinicznych i laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

**Tabla1. Zalecenia rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego w różnych fazach zakażenia HIV**

kategoria kliniczna	liczba CD4	HIV RNA	Rekomendacje
AIDS	każda wartość	każda wartość	leczyć
Niezależnie od kategorii klinicznej	<200 kom/ $\mu$ L lub <15%	każda wartość	leczyć
Bez objawów	200-350 kom/ $\mu$ L	każda wartość	decyzja lekarza (leczyć przy szybkim spadku CD4 (80/kom/rok) leczyć z koinfekcją HCV
Bez objawów	>350 kom/ $\mu$ L	>100 000	decyzja lekarza (leczyć przy szybkim spadku CD4 (80/kom/rok)
Bez objawów	>350 kom/ $\mu$ L	<100 000	monitorować

**Czynniki wpływające na decyzje o wyborze terapii arv (indywidualizowanie terapii)**

Właściwy dobór leków zastosowany w terapii pierwszorazowej jest niezbędny dla długotrwałego efektu terapeutycznego. Wybór opcji terapeutycznych powinien być indywidualnie dobrany dla każdego pacjenta. Wiele czynników ma wpływ na zastosowany schemat leczenia, a najważniejsze z nich to: współistnienie innych chorób (gruźlica, choroby psychiczne, choroby wątroby, nerek, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej) lub podwyższone ryzyko ich wystąpienia, interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta, możliwość ciąży, współpraca lekarz-pacjent, potencjalne działania uboczne, płeć, liczba CD4, wynik testu genotypowania, dogodnie dawkowanie. Istotnym czynnikiem wpływającym na decyzje o wyborze opcji terapeutycznych jest dostosowanie terapii do trybu życia zakażonego, co ma istotny wpływ na systematyczne zażywanie leków. Możliwość zastosowania terapii jeden raz dziennie może w istotny sposób wpłynąć na systematyczne zażywanie leków. W 2006 r FDA zaaprobowало nową formę 3 leków (Tenofovir, Emtricitabine, Stocrin) w postaci jednej tabletki podawanej jeden raz dziennie.

**Rekomendacje dotyczące wyboru opcji terapeutycznych**

Obecnie znanych jest ponad 20 leków antyretrowirusowych należących do czterech grup: inhibitory odwrotnej transkryptazy: nukleozydowe (NRTI) i nienukleozydowe (NNRTI), inhibitory proteazy (PI) oraz inhibitor fuzji (FI). Do oceny skuteczności poszczególnych kombinacji przeprowadzono wiele badań klinicznych. Klasycznie stosuje się trzy leki: dwa NRTI łączone z NNRTI lub PI wzmocnione (boostowane) ritonavirem (PI/r).

Dotychczas nie potwierdzono przewagi zastosowania ani NNRTI ani PI/r we wszystkich stadiach klinicznych i immunologicznych choroby. Niektórzy eksperci preferują zastosowanie PI/r w zaawansowanym stadium choroby z bardzo niską liczbą CD4 i wysoką wiremią ze względu na wysoką barierę genetyczną i wolniejsze powstawanie mutacji. Nie jest to jednak potwierdzone badaniami klinicznymi. Również nie wykazano większej skuteczności zastosowania 4 leków w porównaniu z 3 lekami, u pacjentów nie zakażonych szczepami opornymi. Rekomendowane NRTI w terapii pierwszorazowej są TDV i EMC, ZDV i LMV, lub ABV i LMV. Preferowane zestawy zamieszczono w tabeli 2. Należy zwrócić uwagę, że EFV ze względu na możliwość działania teratogennego nie powinien być stosowany u kobiet w okresie rozrodczym, planujących ciążę lub będących w pierwszym trymestrze ciąży. Nevirapina z kolei, ze względu na działanie hepatotoksyczne, nie powinna być

stosowana u kobiet z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 kom/μL i mężczyzn większą niż 400 kom/μL. Z inhibitorów proteazy wzmocnianych ritonawirem poleca się: lopinawir (LPV) atazanawir (ATV), fosamprenawir (FVP) i saquinawir (SQV). Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne wykazały, że LPV/r częściej powoduje zaburzenia lipidowe w porównaniu z ATV/r. Z kolei ATV/r jest znanym induktorem bezobjawowej hiperbilirubinemii. Potwierdzono skuteczność SQV/r oraz FVP/r. Ograniczone dane dotyczą ATV/r oraz IDV/r w terapii pierwszorazowej.

**Tabela 2**

**Preferowane zestawy w pierwszorazowej terapii HAART (należy zastosować po jednym leku z kolumny:**

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>Uwagi</b>
EFV*	ABC	3TC	p/wskazany u kobiet ciężarnych
NVP**	TDF	FTC ZDV	NVP p/wskazany u kobiet z CD4 >250 kom/mL i mężczyzn z CD4 > 400 kom/mL. Nie działa u zakażonych HIV-2 i HIV-1 subtyp O. Konieczne monitorowanie enzymów wątrobowych przez pierwsze 18 tyg., większe ryzyko hepatotoksyczności przy podawaniu 1xdz
<b>ATV/r* (300/100)1xdz</b> FVP/r (700/100 2xdz lub 1400/200 1xdz) LPV/r (400/100 2xdz) SQV/r hgc (1000/100 2xdz)	ddI		
Alternatywne zestawy			
**IDV/r**(400/100) 2xdz			mniej działań niepożądanych w porównaniu z dawką 800/100, ograniczone dane kliniczne

### **Monitorowanie terapii i ocena skuteczności leczenia**

Dla prawidłowego procesu terapeutycznego niezbędne jest systematyczne monitorowanie parametrów immunologicznych i HIV–RNA w surowicy krwi. Obecnie zaleca się wykonywanie HIV RNA przed włączeniem do leczenia a następnie po 4 tyg., 3 i 6 miesiącach, następnie co 3-6 miesięcy. Skuteczna terapia powinna doprowadzić do obniżenia HIV RNA o 2 log w 4 tygodniu leczenia, poniżej 400 kopii w 12 tyg., a poniżej 50 kopii w 24 tyg. Liczbę limfocytów CD4 zaleca się oznaczać co 3-6 miesięcy lub ze wskazań klinicznych. Konieczne jest systematyczne badanie kliniczne oraz monitorowanie morfologii, glikemii oraz profilu lipidowego. Inne badania laboratoryjne należy wykonywać w zależności od stosowanych leków np. badanie wydolności nerek u leczonych tenofoviem.

Za niepowodzenie terapeutyczne przyjmuje się, jeżeli w 6 miesiącu leczenia HIV RNA jest wyższe niż 50 kopii w dwukrotnie powtarzanych badaniach. Nie ma wskazań do zmiany terapii przy supresji wirusologicznej przy jednoczesnym braku odpowiedzi immunologicznej.

## **Niezalecane terapie**

W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano że terapia trójlekowa NRTI jest mniej skuteczna w porównaniu z połączeniem z NNRTI lub PI/r co ogranicza zastosowanie takiej kombinacji do sytuacji wyjątkowych: Trójlekowe terapie NRTI ( ABC+ ZDV+3TC/FTC) można zastosować jedynie w przypadku przeciwwskazań do NNRTI i PI; u pacjentów z VL < 10 000 kopii/μL. Nie powinno się stosować połączenia ZDV i stawudine z powodu działań antagonistycznych, tawudyny z didanozyną z powodu działań toksycznych, tenofoviru z didanozyną z powodu działań toksycznych i niszczenia CD4, abacaviru z tenofovirem z powodu wrażliwości genetycznej.

## **HAART u ciężarnych**

Terapia HAART stosowana u kobiet ciężarnych ma dwa zasadnicze cele: leczenie zakażonej HIV kobiety oraz zapobieganie transmisjom wertykalnym. Celem terapii antyretrowirusowej u kobiet ciężarnych jest uzyskanie pełnej supresji wirerii do porodu. Monitorowanie parametrów laboratoryjnych u ciężarnych zakażonych HIV jest zbliżone do zaleceń w populacji ogólnej (co 3-4 miesiące), najlepiej w każdym trymestrze. Ważne jest oznaczenie wirerii w 34-36 tygodniu, co powinno stanowić podstawę dotyczącą sposobu rozwiązania. Kryteria włączenia HAART u kobiet w ciąży są takie same jak w populacji ogólnej, jednak wybór opcji terapeutycznych powinien uwzględniać działanie teratogenne leków arv. W miarę możliwości poleca się odroczenie terapii w pierwszym trymestrze ciąży. U wszystkich kobiet w ciąży z wykrywalną wirerią należy wykonać genotypowanie. Jeżeli pacjentka otrzymywała HAART przed ciążą zaleca się utrzymanie leczenia, unikając leków o działaniach teratogennych (Efavirenz, Videx, Zerit).

U wszystkich ciężarnych, nie wymagających leczenia arv, niezależnie od liczby CD4 w trzecim trymestrze ciąży należy włączyć HAART w celu prewencji transmisji wertykalnych. Z grupy leków NRTI preferowane są AZT wraz z 3TC lub Emtricitabiną. Inne leki z grupy NRTI powinny być stosowane wyłącznie w przypadku wykazania oporności na powyższe. Wykazana hepatotoksyczność Nevirapiny ogranicza jej zastosowanie u kobiet, u których liczba limfocytów CD4 jest wyższa niż 250 kom/μL. Konieczne jest kliniczne i laboratoryjne (aktywność enzymów wątrobowych) monitorowanie pacjentek otrzymujących Nevirapinę, zwłaszcza w pierwszych 18 tygodniach. Z grupy PI poleca się NFV lub SQV/r. Jako alternatywne PI zaleca się LPV/r, ale zastosowanie tego leku wymaga ścisłego monitorowania wirerii i ewentualnego zwiększania dawki. Wstępne badania sugerują, że dla uzyskania pełnej supresji wirerii mogą być niezbędne wyższe dawki, choć dotychczas rekomendacje te nie są ustalone. Inne leki powinny być stosowane jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Brak jest również doświadczenia w stosowaniu inhibitora fuzji (Enfuviritide) u kobiet ciężarnych. U kobiet, u których rozpoznano zakażenie HIV w późnym okresie ciąży należy włączyć HAART w zestawie którego znajdzie się AZT, NVP. U kobiet ciężarnych, u których włączenie HAART miało na celu zapobieganie transmisjom wertykalnym, po porodzie można przerwać HAART, o ile pacjentka nie spełnia kryteriów włączenia leczenia. Należy jednak pamiętać o długim okresie półtrwania Nevirapiny. Przerwanie wszystkich leków jednocześnie, może skutkować funkcjonalną monoterapią z powodu długiego utrzymywania się stężenia NVP, a przez to narastaniem ryzyka powstania lekooporności na ten lek. Aktualnie brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu przerywania HAART zawierającego NVP u kobiet po porodzie.

Mimo 10 letniego doświadczenia HAART na świecie, przeprowadzenia wielu badań klinicznych i ponad tysiąca publikacji klinicznych wciąż istnieje wiele niepotwierdzonych jednoznacznie zasad stosowania

leków arv. Doświadczenie lekarza zajmującego się leczeniem zakażonych HIV jest najlepszą rekomendacją, a przedstawione zalecenia powinny jedynie ułatwiać podejmowanie indywidualnych dla każdego pacjenta decyzji.

**Piśmiennictwo:**

1. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults 2005  
<http://www.eacs.ws/guide/index.htm>
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents May 4, 2006  
(<http://AIDSinfo.nih.gov>).
3. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006,  
(<http://AIDSinfo.nih.gov>).
4. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA; Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006 Aug 16;296(7):827-43.