



Leczenie choroby wywołanej przez HIV

Anna Parfieniuk-Kowerda

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Leczenie zakażenia HIV

HAART (ang. highly active antiretroviral therapy)

terapia antyretrowirusowa, z zasady w której stosuje się kombinację co najmniej trzech leków antyretrowirusowych, blokujących cykl życiowy wirusa HIV w co najmniej dwóch różnych mechanizmach

Synonimy:

cART (combined antiretroviral therapy)

Wskazania do rozpoczęcia HAART

- Decyzja o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego (cART) powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza doświadczonego w prowadzeniu takiego leczenia.
- Podstawowym celem leczenia
 - jest przedłużenie życia pacjenta uwzględniające
 - poprawę jakości życia.

ZALECA SIĘ ROZPOCZYNANIE LECZENIA ARV W OPTYMALNIE KRÓTKIM CZASIE OD ROZPOZNANIA ZAKAŻENIA HIV U WSZYSTKICH OSÓB ZAKAŻONYCH HIV, NIEZALEŻNIE OD POZIOMU LIMFOCYTÓW CD4 I WIREMII HIV.

Wskazania do rozpoczęcia HAART

Odroczenie leczenia jest celowe jedynie w przypadku, kiedy pacjent nie jest gotowy do przyjmowania leków antyretrowirusowych, a brak adherencji może spowodować szybki rozwój lekooporności.

Wskazówki - kiedy start ART

ART zawsze powinno być zalecane niezależnie od liczby CD4, ale

- im niższa liczba CD4, tym większa potrzeba natychmiastowego rozpoczęcia ART.

Należy również zalecać stosowanie ART niezależnie od liczby CD4:

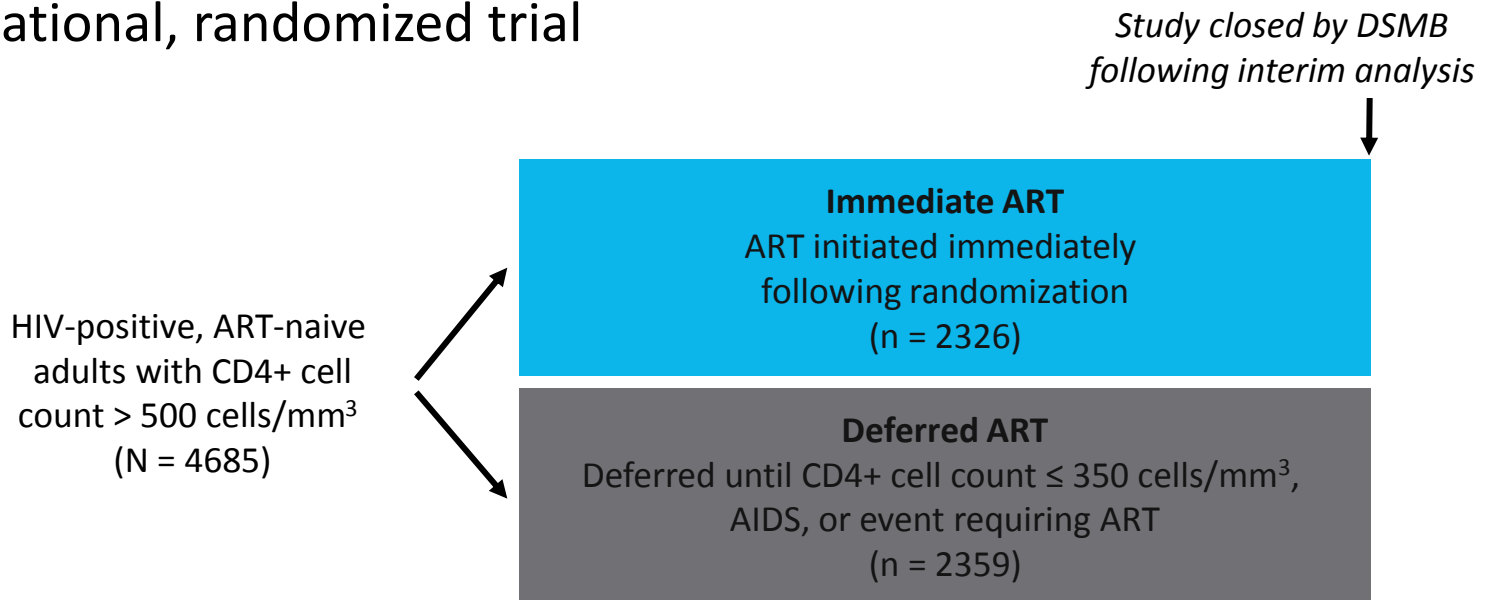
- w celu ograniczenia transmisji seksualnej i**
- przeniesienie HIV z matki na dziecko (przed trzecim trymestrem ciąży).**

Cele terapii

- Terapia antyretrowirusowa (ART) zmniejszyła zachorowalność i śmiertelność związaną z HIV na wszystkich etapach zakażenia HIV
- Zmniejsza ryzyko transmisji wirusa HIV
- Maksymalne i trwale tłumienie wiremii w surowicy opóźnia lub uniemożliwia selekcję mutacji oporności na leki,
- Utrzymuje lub poprawia liczbę komórek limfocytów CD4 (CD4),
- Zapewnia znaczne korzyści kliniczne,
- Supresja HIV za pomocą ART może również zmniejszyć stan zapalny i aktywację układu odpornościowego, która ma związek ze zwiększoną częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych i innych uszkodzeń narządów końcowych u pacjentów zakażonych HIV.

START: Immediate vs Deferred Therapy for Asymptomatic, ART-Naive Pts

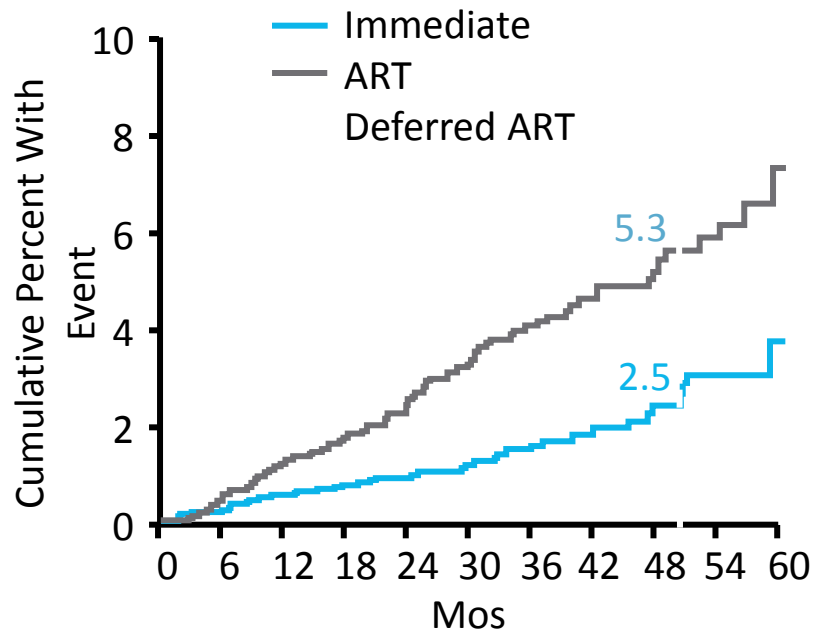
International, randomized trial



Primary composite endpoint (target = 213)

- Serious AIDS or death from AIDS
- Serious non-AIDS events and death not attributable to AIDS
 - CVD, ESRD, decompensated liver disease, non-AIDS–defining cancers

START: Primary Outcome



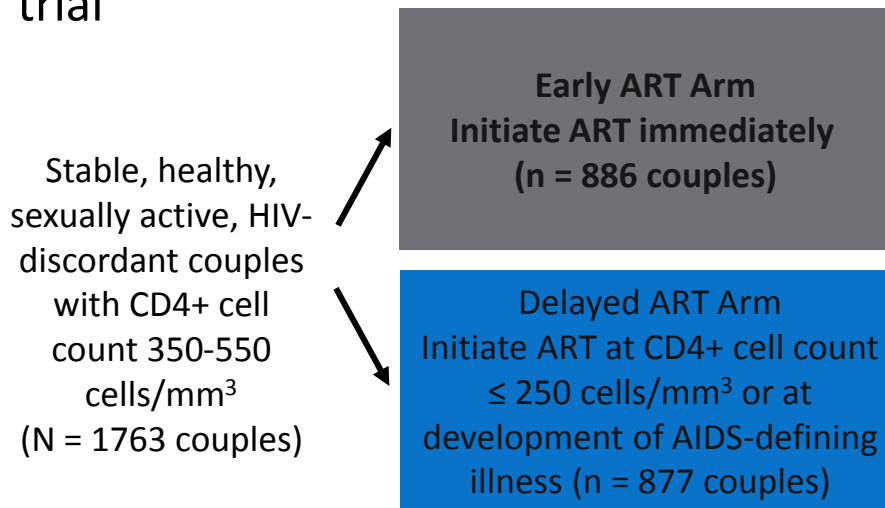
- **57%** reduced risk of serious events or death with immediate ART
- **68%** of primary endpoints occurred in pts with CD4+ cell counts > 500 cells/mm³
- **72%** reduced risk of serious AIDS events with immediate ART
- Reduced risk of cancers with immediate ART

Primary Endpoint	Immediate ART	Deferred ART
No. with event (%)	42 (1.8)	96 (4.1)
Rate/100 PY	0.60	1.38
HR (immediate/deferred)	0.43 (95% CI: 0.30-0.62; $P < .001$)	

HPTN 052: ART for Prevention of HIV Transmission in Serodiscordant Couples

‡

International, randomized, controlled trial



- No linked HIV transmissions observed when index participant stably suppressed on ART

ART offered to all index pts in delayed ART arm from May 2011 after interim results

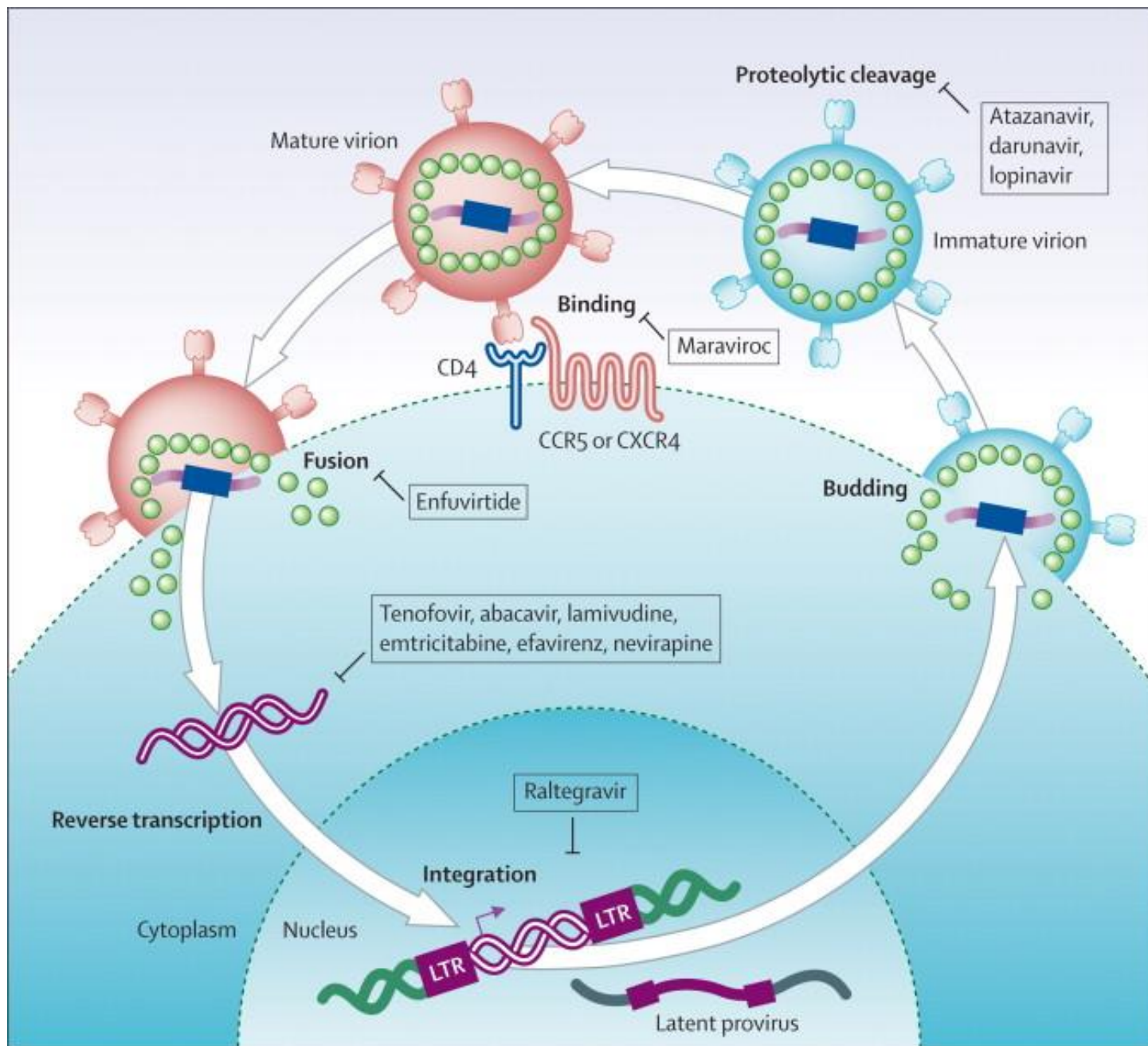
- 83% of pts in delayed ART arm had initiated ART at Yr 1 and 96% by study closure

Partner Infections, n (Rate/100 PY)	Overall (April 2005 - May 2015)	
	Early (4327 PY F/U)	Delayed (4185 PY F/U)
All	19 (0.44)	59 (1.41)
Linked	3 (0.07)	43 (1.03)
Risk Reduction With Early ART, %		
All infections	69	--
Linked infections	93	--

Klasy leków antyretrowirusowych

Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe należą do jednej z 6 grup:

- nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI
(Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors)
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTI
(Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors),
- inhibitory proteazy – PI (Protease inhibitors),
- inhibitory fuzji – FI (Fusion Inhibitors)
- inhibitory integrazy – InI (Integrase Inhibitors)
- inhibitory koreceptora CCR-5.



Klasy leków antyretrowirusowych

<i>NRTI</i>	<i>NNRTI</i>	<i>PI</i>	<i>FI</i>	<i>InI</i>	<i>Inhibitory koreceptora CCR-5</i>
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Azydotymidyna (AZT) Alafenamid tenofowiru (TAF)	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rilpiwiryna (RPV)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Fosamprenawir (FVP) Indynawir (IDV)* Lopinawir (LPV/RTV) Nelfinawir (NFV) * Rytonawir (RTV) Sakwinawir (SQV) Typranawir (TPV)	Enfuwirtyd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG)	Marawirok (MVC)

*IDV oraz NFV nie są już obecnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.

Jednotabletkowe terapie ARV

Agent	Type	Yr of FDA Approval
Efavirenz/tenofovir TDF/emtricitabine (EFV/TDF/FTC)	NNRTI + dual NRTI	2006
Rilpivirine/tenofovir TDF/emtricitabine (RPV/TDF/FTC)	NNRTI + dual NRTI	2011
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir DF/emtricitabine (EVG/COBI/TDF/FTC)*	INSTI + booster + dual NRTI	2012
Dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC)*	INSTI + dual NRTI	2014
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine (EVG/COBI/TAF/FTC)*	INSTI + booster + dual NRTI	2015
Rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine (RPV/TAF/FTC)	NNRTI + dual NRTI	2016
emtricitabine/tenofovir alafenamide /darunavir/cobicistat (FTC/TAF/DRV/COBI)	Booster PI + dual NRTI	2018

Potencjalne zalety i wady schematów jedno tabletkowych

zalety	wady
■ Prostota ■ Wygoda ■ Mniejsza liczba tabletek ■ Zmniejsza selektywny brak adherencji do poszczególnych składników schematu	■ Brak możliwości dostosowania dawek składników w razie potrzeby z powodu interakcji między lekami lub braku tolerancji, np. przy niewydolność nerek ■ Niedostępne dla wszystkich schematach ART ■ Niedostępne dla wszystkich par NRTI

Badania niezbędne przed włączeniem ARV

1. Potwierdzenie obecności przeciwciał antyHIV, test Western Blot
2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym BMI (Body Mass Index), RR, badanie per rectum, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (skala Framingham).
3. Badania laboratoryjne:
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8,
 - wiremia HIV (VL - viral load HIV-RNA),
 - genotypowanie, subtyp HIV,
 - morfologia krwi,
 - ALT, ALP, GGTP, glukoza, lipidy, kreatynina, klirens kreatyniny lub eGFR
 - badania serologiczne w kierunku kiły, toksoplazmozy, HAV, HBV, HCV (PCR HCV RNA), VZV*
 - moczu – badanie ogólne.
4. Badanie ginekologiczne, test na obecność HPV (opcjonalnie), test anty-HSV2 (opcjonalnie)
5. Test IGRA (opcjonalnie)
6. RTG płuc

Czynniki wpływające na decyzje o wyborze zestawu arv

NAJISTOTNIEJSZE PRZY WYBORZE PIERWSZEGO SCHEMATU LECZENIA ARV JEST JEGO SKUTECZNOŚĆ, TZN. ZAPEWNIENIE DŁUGOTRWAŁEJ SUPRESJI REPLIKACJI HIV.

- współistnienie innych chorób (gruźlica, choroby psychiczne, choroby wątroby) lub podwyższone ryzyko ich wystąpienia
- możliwość ciąży,
- interakcje z innymi lekami zażywanych przez pacjenta
- liczba limfocytów CD4
- wynik testu genotypowania**,
- potencjalne działania uboczne,
- płeć
- współpraca lekarz-pacjent, przystawalność do leczenia, tryb życia-praca zawodowa, dogodne dawkowanie

Zalecane zestawy terapeutyczne ARV

Leki z kolumny A powinny być połączone z lekami wyszczególnionymi w kolumnie B

<i>A</i>	<i>B</i>	<i>UWAGI</i>
<i>NNRTI</i>	<i>NRTI</i>	
RPV 1× dz.	TAF/FTC 1× dz.	TAF/FTC 1× dz 25 mg/200 mg TAF/FTC/RPV 1× dz.
<i>PI</i>	<i>NRTI</i>	
DRV(800 mg)+RTV (100 mg) 1× dz. * DRV/COBI*	ABC/3TC 1× dz. lub TAF/FTC 1× dz.	TAF/ FTC/DRV/COBI * (preparat złożony)
<i>InI</i>	<i>NRTI</i>	
DTG 1× dz. EVG 1× dz.* RAL 2× dz. 1 tabl a 400 mg RAL 1× dz. 2 tabl a 600 mg	ABC/3TC 1× dz. lub TAF/FTC 1× dz.*	TAF/FTC 1× dz 25 mg/200 mg TAF/FTC/ /EVG/COBI (preparat złożony) ABC/3TC/DTG (preparat złożony)

* TAF/FTC w połączeniu z lekami zawierającymi RTV lub kobicystat stosować w dawce 1× dz. 10 mg/200 mg

Recommended Regimens for Treatment-Naïve **Adults**

CLASS	RECOMMENDED REGIMEN
2NRTIs + Integrase Inhibitor	ABC/3TC/DTG
	DTG + FTC/TDF DTG + FTC/TAF
	EVG/COBI/FTC/TDF; EVG/COBI/FTC/TAF
	RAL (BID) + FTC/TDF; RAL (BID) + FTC/TAF
2NRTIs + NNRTI	RPV/FTC/TDF; RPV/FTC/TAF
2NRTIs + Boosted PI	DRV/r + FTC/TDF; DRV/c + FTC/TDF DRV/r + FTC/TAF; DRV/c + FTC/TAF

TAF should be considered as a first choice over TDF in individuals with:

- established or high risk of CKD;
- co-medication with nephrotoxic drugs or prior TDF toxicity;
- osteoporosis / progressive osteopenia or risk factors;
- history of fragility fracture.

*** There are limited data on use of TAF with eGFR < 30 mL/min;

Recommended Regimens for Treatment-Naïve **Adults**

CLASS	RECOMMENDED REGIMEN*
2NRTIs + Integrase Inhibitor	ABC/3TC/DTG
	DTG + FTC/TDF or TAF
	EVG/COBI/FTC/TDF or TAF
	RAL (BID) + FTC/TDF or TAF

* All ARV regimens in this table have a rating of AI, which indicates strong recommendation with data from randomized controlled trials

† Subjects need to be HLA-B*5701 negative

** 3TC may substitute for FTC or vice versa

‡ Limited to pre-ART CrCl ≥70 mL/min

Monitorowanie terapii ARV

Terapia skuteczna wirusologicznie oznacza osiągnięcie
HIV RNA <50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia.

Terapia nieskuteczna wirusologicznie to
HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia
lub
HIV RNA > 50 kopii/ml w 2 kolejnych oznaczeniach wykonanych co
4-6 tygodni po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej.

Po 4-8 tyg.	wiremia HIV-Badania laboratoryjne oceniające dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności zastosowanego zestawu leków ARV
1× co 3-6 mc.	liczba limfocytów CD4, CD8 wiremia HIV-morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
1× 12 mc.	HBV, HCV – jeżeli były negatywne USG jamy brzusznej (u pacjentów z koinfekcją HCV/HBV) kobiety: badanie ginekologiczne
Niepowodzenie leczenia	lekooporność (genotypowanie)

Zmiana terapii ARV

- natychmiast w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zagrażających życiu
- uproszczenie terapii (zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek, na życzenie pacjenta)
- poprawa adherencji
- uniknięcie krótkoterminowej toksyczności (działania niepożądane, interakcje lekowe, planowana ciąża)
- uniknięcie długoterminowej toksyczności (wystąpienie chorób układu krążenia, metabolicznych i innych)
- obniżenie kosztów terapii

Leczenie kobiet ciężarnych HIV+ i postępowanie z noworodkiem

- Kryteria włączania HAART- jak w populacji ogólnej
- Konieczna pełna supresja wirerii do porodu
- U kobiet leczonych HAART – utrzymanie leczenia, niezbędna zamiana leków przeciwwskazanych w ciąży

<i>Postępowanie z noworodkiem z ciąży i porodu fizjologicznego</i>	<i>Postępowanie z noworodkiem matki HIV(+)</i>
nie myje się noworodka zapewnienie ≥ 2 godz. kontaktu noworodka z matką (skóra ze skórą) przystawienie noworodka do piersi (jeśli pozwala na to stan ogólny dziecka i matki) w 1. dobie ż. szczepienie p/wzw B i BCG	umycie noworodka natychmiast po porodzie odśluzowanie zaaspirowanej treści z górnych dróg oddechowych, leki ARV w ciągu 4-48 godzin po porodzie, karmienie sztuczne; w 1. dobie ż. – szczepienie p/wzw B, przeciwwskazane szczepienie BCG