

PROPONOWANE PRZEZ PTN AIDS SCHEMATY TERAPEUTYCZNE DO STOSOWANIA U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV W CELU OPRACOWANIA PROGRAMU POLITYKI ZDROWOTNEJ PN. „LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE OSÓB ŻYJĄCYCH Z WIRUSEM HIV W POLSCE NA LATA 2017-2021”

Referuje **Brygida Knysz**, Prezes Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS

1. Wstęp

- W dniu 18 marca 2016 spotkała się grupa Ekspertów zajmujących się co roku przygotowaniem Zaleceń PTN AIDS pt. Zasady Opieki nad Osobami Zakażonymi HIV. Ustalone wówczas Zalecenia są w trakcie opracowania redakcyjnego, ale w temacie dotyczącym zasad leczenia antyretrowirusowego zostały zawarte w niniejszym piśmie.
- Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTN AIDS leczenie antyretrowirusowe jest terapią stosowaną ze wskazań życiowych; powinno być rozpoczynane i kontynuowane bez przerwy, przez całe życie u **wszystkich** osób zakażonych HIV.
- Wczesne leczenie antyretrowirusowe przy zastosowaniu nowoczesnych preparatów gwarantuje praktycznie całkowite zahamowanie namnażania HIV oraz obniżenie do niewykrywalnego poziomu wirerii HIV w surowicy krwi. **Jedną z kluczowych korzyści skutecznego leczenia jest 97% redukcja ryzyka transmisji zakażenia** - leczenie pozwala na przerwanie łańcucha epidemiologicznego nowych zakażeń poprawiając bezpieczeństwo populacyjne **Narodu Polskiego**.
- Ponadto wczesne rozpoczynanie leczenia pozwala **zredukować ryzyko powikłań związanych z głębokim niedoborem odporności (AIDS) oraz ciężkich chorób współistniejących niezwiązanych z AIDS: w tym nowotworów, chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek do 0.6%/100 pacjento-lat.**
- Korzyścią z prowadzonego efektywnego leczenia jest również **poprawa jakości życia osób żyjących z zakażeniem HIV oraz redukcja kosztów leczenia chorób współistniejących.**
- Optymalny dobór preparatów pierwszej linii wśród osób nieleczonych pozwala osiągnąć powyższe korzyści przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych i medycznych obciążeń kosztów z nimi związanych.

- Wszystkie proponowane schematy mieszczą się w limicie cenowym, ustalonym przez Ministerstwo Zdrowia i obowiązujące od 2010 roku.

Po dogłębnej analizie danych medycznych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem preparatów antyretrowirusowych **Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS** rekomenduje rozpoczynanie leczenia poniższymi schematami przedstawionymi w tabeli 1 oraz jego zmianę z zastosowaniem leków ARV wymienionych w tabeli 2.

Rozpoczynanie leczenia: kombinowana terapia antyretrowirusowa (*combined antiretroviral therapy- cART*) i działania niepożądane leków

Klasy leków antyretrowirusowych (ARV)

Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe należą do jednej z 6 klas:

- nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI (*Nucleoside reverse transcriptase inhibitors*)
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTI (*Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors*)
- inhibitory integrazy – INSTI (*Integrase Strand Transfer Inhibitors*)
- inhibitory proteazy – PI (*Protease inhibitors*)
- inhibitory koreceptora CCR5
- inhibitor fuzji – FI (*Fusion inhibitor*)

Rytonawir (RTV) - inhibitor proteazy wykazuje działanie przeciwwirusowe jest niezbędny jako preparat wzmacniający działanie innego inhibitora proteazy (PI/r).

Kobicystat (COBI) nie wykazuje działania przeciwwirusowego, jest niezbędny jako preparat wzmacniający działanie inhibitora proteazy lub elvitegraviru. Stosowany przede wszystkim w preparatach złożonych (PI/c).

I. Pacjenci dotychczas nieleczeni antyretrowirusowo

Wybór opcji terapeutycznej - pierwszy zestaw cART

Wszystkie zalecane pierwszorazowe (preferowane) schematy leczenia zawierają:

- dwa analogi nukleozydowe w połączeniu z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy
lub
- dwa analogi nukleozydowe w połączeniu z inhibitorem proteazy wzmocnionym (bustowanym) rytonawirem lub kobicystatem
lub
- dwa analogi nukleozydowe w połączeniu z inhibitorem integrazy.

Pod uwagę mogą być brane jedynie leki zatwierdzone przez EMEA.

Najistotniejsze przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność, tzn. zapewnienie długotrwałej supresji replikacji HIV.

Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę:

- współistniejące choroby (sercowo-naczyniowe, wątroby, nerek, zaburzenia funkcji poznawczych oraz choroby psychiczne, osteopenię i osteoporozę, hiperlipidemie)

- możliwe interakcje lekowe. **Należy zwrócić uwagę na interakcje leków antyretrowirusowych z innymi lekami będącymi inhibitorami lub induktorami enzymów cytochromu P450:** np. niektóre statyny, blokery kanału wapniowego, warfaryna, klarytromycyna, flukonazol, itrakonazol, midazolam, sertralina, paroksetyna, diazepam, ryfampicyna, inhibitory pompy protonowej, antagoniści H₂, leki stosowane w terapii chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

- styl życia pacjenta.

Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany.

Dla uproszczenia leczenia rekomendowane są preparaty złożone.

Tabela 1.

Preferowane schematy leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych
Leki z kolumny A powinny być połączone z lekami wyszczególnionymi
w kolumnie B

A	B	UWAGI
NNRTI		NRTI
rilpivirine RPV stosowana w preparacie złożonym	tenofovir disoproxil/ emtricitabine TDF/FTC	emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil TDF/FTC /RPV 300/200/25 mg 1xdz preparat złożony
PI		
darunavir/ritonavir DRV/r lub darunavir/cobicistat DRV/c	abacavir/lamivudine ABC/3TC lub tenofovir disoproxil/ emtricitabine TDF/FTC	abacavir/lamivudine ABC/3TC 600/300 mg 1xdz (preparat złożony) tenofovir disoproxil/ emtricitabine TDF/FTC 300/200 mg 1xdz (preparat złożony) darunavir/ritonavir DRV/r 800/100 mg 1xdz darunavir/cobicistat DRV/c 800/150 mg 1xdz (preparat złożony)

INSTI		
dolutegravir, DTG	abacavir/lamivudine ABC/3TC	abacavir/lamivudine ABC/3TC 600/300 mg 1xdz (preparat złożony) dolutegravir DTG 50 mg 1xdz
lub		abacavir/lamivudine/dolutegravir ABC/3TC/DTG 1xdz (preparat złożony)
raltegravir RAL	lub	
	tenofovir disoproxil/ emtricitabine TDF/FTC	tenofovir disoproxil/ emtricitabine TDF/FTC 300/200 mg 1xdz (preparat złożony) raltegravir RAL 400 mg 2xdz
lub		elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/te nofovir disoproxil TDF/FTC/EVG/c 150/150/200/300 mg (preparat złożony)
elvitegravir EVG (występuje w preparatach złożonych)		elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir <i>alafenamide</i> TAF/FTC/EVG/c 150/150/200/10 mg (preparat złożony)

W międzyczasie zostały zarejestrowane nowe preparaty złożone, które są zalecane przez PTN AIDS:

tenofovir *alafenamide*/ emtricitabine TAF/FTC
tenofovir *alafenamide*/ emtricitabine /rilpivirine TAF/FTC/RPV

Wybór leków antyretrowirusowych do rozpoczęcia cART

Podjmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI, INSTI lub inny zestaw alternatywny należy uwzględnić zalety i wady

poszczególnych leków.

II. Pacjenci uprzednio leczeni antyretrowirusowo, wymagający zmiany terapii z powodu:

- nieskuteczności wirusologicznej lub immunologicznej,
- bądź też działań niepożądanych i toksyczności
- lub interakcji z innymi lekami

W przypadku osób już leczonych antyretrowirusowo, często od wielu lat, pierwszorzędownym celem jest utrzymanie skuteczności terapii, minimalizacja ryzyka progresji powikłań leczenia przy uwzględnieniu interakcji lekowych z preparatami stosowanych w leczeniu chorób współistniejących. Utrata skuteczności leczenia skutkuje nawrotem wirerii HIV, selekcją oporności na leki oraz, najczęściej szybko, progresją do AIDS.

U pacjentów leczonych nieskutecznie dochodzi do selekcji wirusów opornych na leki oraz znaczącego wzrostu zakaźności - osoby te są źródłem nowych zakażeń wielolekoopornymi wirusami z ograniczoną wrażliwością na leki, co ponownie napędza epidemię HIV/AIDS, tym razem ze znacznie utrudnionym leczeniem.

Należy również podkreślić, że **w przypadku HIV raz nabyta oporność na leki nigdy się nie cofa**, dlatego leczenie jest optymalizowane tak, aby zapewnić jego maksymalną skuteczność.

W grupie pacjentów uprzednio leczonych leki antyretrowirusowe są dobierane indywidualnie z zastosowaniem wielu różnych połączeń preparatów wymienionych poniżej.

Stosuje się najczęściej od 3 do 6 leków, w różnych dawkach w zależności od schematu terapeutycznego oraz leczenia współistniejącego, mogącego indukować/hamować metabolizm leków podstawowych. Leki stosowane w terapii skojarzonej osób uprzednio leczonych (tzw. ang. "treatment-experienced"):

Tabela 2

Leki stosowane w terapii antyretrowirusowej osób uprzednio

leczonych

<i>NRTI</i>	<i>NNRTI</i>	<i>PI</i>	<i>INSTI</i>	<i>FI</i>	<i>Inhibitory CCR5</i>
-------------	--------------	-----------	--------------	-----------	----------------------------

tenofovir disoproxil/ emtricitabine TDF/FTC	efavirenz (EFV)	atazanavir/ ritonavir (ATV)	raltegravir (RAL)	enfuvirtide (ENF)	maraviroc (MVC)
abacavir/ lamivudine ABC/3TC	rilpivirine (RPV) najczęściej w preparacie złożonym,	atazanavir/ cobicistat ATV/c	elvitegravir (EVG)- występuje w preparatach złożonych		
Zidovudine/ lamivudine ZDV/3TC	etravirine (ETV)	darunavir/r (DRV) lopinavir (LPV/r	dolutegravir (DTG) Stosowany również w preparacie złożonym		
abacavir (ABC)		saquinavir/r (SQV)			
lamivudine (3TC)	nevirapine (NVP) 400 mg -preparat o przedłużonym działaniu, lub	tipranavir/r (TPV)			
tenofovir (TDF)	200 mg)	ritonavir (RTV) buster			
zidovudine (ZDV, AZT)					
tenofovir <i>alafenamide</i> / emtricitabine TAF/FTC					

Preparaty złożone, jednotabletkowe zawierające w swoim składzie leki należące do różnych klas:

- *elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil* TDF/FTC/EVG/c
- *abacavir/lamivudine/dolutegravir* ABC/3TC/DTG
- *emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil* TDF/FTC/RPV
- *efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil* TDF/FTC/EFV
- *elvitegravir/cobistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide* TAF/FTC/EVG/c
- *tenofovir alafenamide/ emtricitabine /rilpivirine* TAF/FTC/RPV

LECZENIE DZIECI ZAKAŻONYCH HIV

Autor prof. dr hab. Magdalena Marczyńska

Dzieci ulegają zakażeniu HIV przede wszystkim od swoich matek (90% dzieci). Od 1987 roku w Polsce odmatczyne zakażenie HIV rozpoznano u 185 pacjentów. W 2015 r leczonych było 115 dzieci. Leczenie antyretrowirusowe dziecka powinno być rozpoczęte jak najszybciej i być kontynuowane przez całe życie. Wczesna skuteczna terapia zmniejsza ryzyko HIV encefalopatii, chroni przed uszkodzeniem nerek, mięśnia sercowego, hamuje stan zapalny i jego konsekwencje naczyniowe. Terapia dzieci zakażonych HIV jest bardziej ograniczona niż u osób dorosłych ze względu na brak rejestracji niektórych leków dla młodszych dzieci, poza tym nie wszystkie leki mają postaci umożliwiające przyjmowanie ich przez niemowlęta czy dzieci w wieku przedszkolnym. Schemat terapii ART jest dobierany indywidualnie i zależy od: wieku dziecka, poziomu wirerii HIV, zaawansowania klinicznego i immunologicznego choroby, interakcji lekowych wynikających z równoczesnego leczenia współistniejących infekcji lub profilaktyki pierwotnej i wtórnej zakażeń oportunistycznych.

I schemat terapii w zależności od wieku rozpoznania HIV u dziecka przedstawiono poniżej.

Dla noworodków : ZDV + 3TC + NVP,
 ZDV +3TC +ABC +NVP,

ZDV+3TC +LPV/r (u noworodków donoszonych i po ukończeniu 14 dni życia)

Od 1 – 3 mies. ż. : ZDV +3TC (lub FTC) + LPV/r

Do ukończenia 2 lat : ABC (lub ZDV)+ 3TC (lub FTC) + LPV/r

Od ukończenia 2 lat do 3 lat: ABC (lub ZDV) + 3TC (lub FTC) + LPV/r lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + RAL

W wieku 3- 6 lat : ABC (lub ZDV) + 3TC (lub FTC)+ LPV/r lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + EFV [AI] lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + RAL

≥ 6 lat do 12 lat : ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + ATV/r lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + LPV/r lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + EFV lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + RAL

≥ 12 lat : ABC+ 3TC (lub FTC) + DTG lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + ATV/r lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + LPV/r lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + EFV lub
ABC (lub ZDV) +3TC (lub FTC) + RAL

Nastolatki rozpoczynając samodzielne dorosłe życie, stanowią szczególną grupę pacjentów. W celu utrzymania skutecznego leczenia ARV powinni oni mieć uproszczoną terapię, należy stosować leki złożone w jednorazowej dawce dziennej.