

Paweł Kozłowski, Anna Grzeszczuk, Robert Flisiak

## UZASADNIENIE WCZESNEGO WPROWADZENIA TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ U PACJENTÓW ŻYJĄCYCH Z HIV

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach choroba renowirusowa, wywołana zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), z nieuleczalnej stała się chorobą przewlekłą. Ta istotna zmiana dokonała się dzięki postępowi wiedzy dotyczącej patogenezы i leczenia tego zakażenia. Nadal jednak pozostaje otwarte pytanie co do optymalnego terminu rozpoczęcia terapii. Liczba komórek CD4, która stanowi główny punkt odniesienia co do rozpoczęcia terapii u pacjentów zakażonych HIV, ulega zmianom z tendencją do coraz wcześniejszego wprowadzania terapii antyretrowirusowej. Ma to odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia. Zaleca ona rozpoczęcie HAART już przy liczbie CD4  $\leq 500$  komórek/ $\mu$ l. Tematem pracy jest uzasadnienie wczesnego wprowadzenia leczenia antyretrowirusowego u pacjentów żyjących z HIV.

**Słowa kluczowe:** AIDS, HIV, leki antyretrowirusowe, rozpoczynanie ART, wytyczne

### WSTĘP

W ostatnich latach choroba renowirusowa, wywołana zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), z nieuleczalnej stała się chorobą przewlekłą. Ta istotna zmiana dokonała się dzięki postępowi wiedzy dotyczącej patogenezы i leczenia tego zakażenia. Nadal jednak pozostaje otwarte pytanie co do optymalnego terminu rozpoczęcia terapii. Liczba komórek CD4, która stanowi główny punkt odniesienia co do rozpoczęcia terapii u pacjentów zakażonych HIV ulega zmianom z tendencją do coraz wcześniejszego wprowadzania wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (ang.: *highly active antiretroviral therapy* – HAART). Ma to odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia z 30.06.2013. Zaleca ona rozpoczęcie HAART już przy liczbie CD4  $\leq 500$  komórek/ $\mu$ l.

Pytanie o optymalny termin rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej w przebiegu zakażenia HIV wciąż jednak pozostaje otwarte. Podstawowym efektem leczenia antyretrowirusowego (ART) jest zmniejszenie wirēmii HIV oraz ochrona, ewentualnie rekonstrukcja układu immunologicznego. Prowadzi to do zmniejszenia zaraźliwości oraz ograniczenia śmiertelności i chorobowości związanej z chorobą renowirusową.

Wiemy jednak, iż HAART ma szereg działań niepożądanych. Terapię antyretrowirusową prowadzimy do końca życia, co wiąże się z wysokimi kosztami. Od 1986 roku, kiedy wykryto przeciwwirusowe działanie zydowudyny (AZT), do dzisiaj panowały różne poglądy na temat wyboru optymalnego terminu rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej, od postawy: „*Hit hard, hit now*” do postawy wyczekującej i spadku liczby limfocytów T CD4 do 200 komórek/ $\mu$ l.

### LICZBA LIMFOCYTÓW T CD4 JAKO WSKAŹNIK ROZPOCZYNANIA TERAPII

Liczba komórek CD4 zawsze decydowała o czasie rozpoczęcia leczenia. Według wytycznych Amerykańskiego Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej (DHHS) z 1998 roku, chorzy z liczbą komórek CD4 mniejszą niż 200 komórek/ $\mu$ l wymagali pilnego włączenia ART (ang. *Anti-Retroviral Therapy* - terapia antyretrowirusowa). WHO (ang.: World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia) ustaliła takie wytyczne dopiero w 2002 r. Badania kliniczne w krajach rozwijających się, w tym Haiti, dostarczyły istotnych dowodów na to, że wcześniejsze wprowadzenie leczenia wśród pacjentów z liczbą komórek CD4 większą

od 200 komórek/ $\mu$ l, a mniejszą niż 350 komórek/ $\mu$ l znacząco obniża śmiertelność oraz zapadalność na choroby związane z zakażeniem HIV (1). Wyniki badań klinicznych wpłynęły na kolejną zmianę wytycznych i podniesienie progu, od którego należy włączyć ART. Kolejny raz jako pierwsze zostały zmienione wytyczne DHHS (2007 r.), następnie uległy zmianom wytyczne europejskie (2008 r.), a jako ostatecznie - WHO (2009 r.). Od 2009 r. u wszystkich pacjentów z liczbą CD4 < 350 komórek/ $\mu$ l zalecane było włączenie ART. W 2012 r. DHHS wydał, dość kontrowersyjne wytyczne zalecające terapię antyretrowirusową niezależnie od liczby komórek CD4 (2). Stwierdzono również, że ART należy zaoferować każdemu pacjentowi zakażonemu HIV. Przyjęto strategię opartą na zasadzie: „diagnozuj i lecz” (ang.: „*test and treat*”). Jak pokazują dotychczasowe doświadczenia, to właśnie DHHS wydawał najwcześniej najbardziej radykalne wytyczne, które po kilku latach obowiązywały na całym świecie. Podczas zakończono niedawno kongresu International AIDS Society w roku 2013, WHO zaleciła zmianę progu CD4 od którego należy wprowadzić ART na  $\leq 500$  komórek/ $\mu$ l (3). Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS), podobnie jak Europejskie Kliniczne Towarzystwo AIDS (ang.: *European AIDS Clinical Society* -EACS) zaleca rozpocząć leczenie antyretrowirusowe (w możliwie szybkim czasie) u pacjentów z objawami zakażenia (kategoria B lub C wg klasyfikacji CDC) oraz u wszystkich chorych z liczbą CD4 < 350 komórek/ $\mu$ l (4). W grupie chorych z liczbą komórek CD4 350-500 komórek/ $\mu$ l i powyżej rozpoczęcie leczenia zalecane jest również w szerokiej grupie pacjentów (patrz tab. I).

Środowiska eksperckie apelują o intensyfikację wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych celem ustalenia zalet płynących z wczesnego włączenia terapii ART. Już teraz wiele badań randomizowanych, prospektywnych badań populacyjnych wykazuje korzyści wczesnego wprowadzenia terapii, niezależnie od liczby komórek CD4. Badania takie jak: NA-ACCORD, NA-ACCORD, When to Start Consortium, HIV-CAUSAL, CASCADE, COHERE, ATHENA (tab. II) wykazują, że wdrożenie ART związane jest ze zmniejszoną śmiertelnością i wolniejszą progresją choroby w kierunku AIDS (5-8).

Nadal oczekuje się na wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego badania START, które ma rozstrzygnąć, czy rzeczywiście włączenie leczenia u chorych z większą niż 500 liczbą komórek CD4/ $\mu$ l jest jednoznacznie korzystne. Badanie START, jako jedno z niewielu, zajmuje się również problematyką chorób niezwiązanych z AIDS. Protokół tego programu klinicznego jest tak skonstruowany, że umożliwia uzyskanie danych o potencjalnych korzyściach dla jednostki, a także możliwych szkodach dla organizmu wynikających z wczesnego wprowadzenia ART.

Pacjenci w tym badaniu charakteryzują się niezwykle wysoką adherencją. Do pierwszej fazy START zostało włączonych ponad 1000 chorych z 100 ośrodków w 23 krajach, w tym z Polski, a docelowa liczba badanych to 4000 (9). W badaniach, na których WHO oparło swoje rekomendacje, nie oceniano potencjalnych szkód płynących z wcześniejszego terminu wprowadzenia ART. Zaznacza się także, że większość uczestników badań klinicznych to ludzie młodzi i raczej nieobciążeni chorobami przewlekłymi.

Wielu badaczy sądzi, że zakażenie HIV, niezależnie od wartości komórek CD4 niesie ze sobą ryzyko powikłań niezwiązanych z AIDS. Uważa się również, iż replikacja HIV wpływa na aktywację systemu immunologicznego wyzwalając procesy zapalne, bądź też nieprawidłowe reakcje immunologiczne. Doprowadza to do szybszej progresji w rozwoju miażdżycy, zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nowotworowych, a także może być jednym z patomechanizmów rozwoju chorób centralnego układu nerwowego związanych z zakażeniem HIV (10-13). Badanie SMART, pomimo że jeszcze niezakończone, już wykazało, że pacjenci z odroczonego leczeniem antyretrowirusowym 7-krotnie częściej niż ci na terapii antyretrowirusowej zapadają na ciężkie choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek, wątroby oraz kości (14, 15). Udowodniono także, iż ryzyko zgonu z powodu tych chorób jest znamienne wyższe wśród pacjentów nieleczonych. Wprowadzenie HAART u pacjentów z liczbą CD4 powyżej 350 komórek/ $\mu$ l, zmniejsza ryzyko powikłań niezwiązanych z AIDS, takich jak choroby układu sercowonaczyniowego (dane z badań HOPS Cohort, FIRST, SMART), choroby nowotworowe (French Hospital, Chiao), czy też ośrodkowego układu nerwowego (CHARTER) (16). Również polscy badacze zauważają, że zakażenie HIV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów. W populacji polskiej, wśród osób żyjących z HIV, zwiększa się liczba nowotworów niedefiniujących AIDS (ang.: *non-AIDS-defining malignancies* - NADCs) (17). PTN AIDS rekomenduje bezwzględne rozpoczęcie ART (niezależnie od stwierdzonej liczby komórek CD4) w przypadku rozpoznania NADCs u pacjenta.

## WSPÓŁZAKAŻENIE HIV I HBV LUB HCV

Wielu pacjentów żyjących z HIV jest współzakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV). Wcześniejsze wprowadzenie terapii może zmniejszyć ryzyko progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, szczególnie iż istnieją leki hamujące równocześnie replikację HIV i HBV. Progresja zakażenia HIV w koinfekcji z wirusami hepatotropowymi sprzyja włóknieniu wątroby (18).

Najważniejszym źródłem kolagenu w wątrobie są komórki gwiaździste (ang. *hepatic stellate cells* - HSC). W przebiegu zakażenia HIV/HCV komórki gwiaździste - HSC wykazują ekspresję dla receptorów chemokin, takich jak CCR5 i CXCR4, które odgrywają rolę koreceptorów dla HIV. Samo białko gp 120 HIV może przez receptory dla chemokin CCR5 i CXCR4 bezpośrednio stymulować komórki gwiaździste, co wywołuje zwiększoną chemotaksję oraz sekrecję inhibitorów metaloproteinaz (ang. *tissue inhibitors of metalloproteinases* - TIMP) oraz IL-6 (19). *Inglot* i wsp. zwraca uwagę na to, że zawansowanie włóknienia ściśle koreluje z deficytem immunologicznym związanym z zakażeniem HIV, który klinicznie objawia się spadkiem liczby komórek CD4. Wczesne wprowadzenie ART może zwolnić rozwój włóknienia wątroby poprzez przywrócenie funkcji układu immunologicznego i zmniejszenie związanej z zakażeniem wirusem HIV aktywacji układu immunologicznego (20). Wielu badaczy zauważa, iż w czasie skutecznej terapii antyretrowirusowej dochodzi do zahamowania progresji włóknienia wątroby.

## STARZENIE SIĘ OSÓB ŻYJĄCYCH Z HIV

Ludzie żyjący z HIV stają się coraz starsi. Ich oczekiwana długość życia zbliża się do wieku populacji ogólnej, ale też dochodzi do zakażeń osób w starszym wieku. Dlatego choroby związane ze starzeniem się nie tylko dotyczą coraz większej populacji zakażonych HIV, ale również postępują znacznie szybciej w tej grupie osób. Starszy wiek zwiększa ryzyko rozwoju AIDS, a także zgonu niezwiązanego z AIDS (21, 22). Te fakty znalazły odzwierciedlenie w wytycznych DHHS (2013 r.), które zalecają włączenie ART niezależnie od wartości liczby komórek CD4 u pacjentów powyżej 50 roku życia, a według wytycznych IAS-USA (2012 r.) u pacjentów powyżej 60 r. życia. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w 2012 r. zalecało rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego u pacjentów powyżej 50 roku życia jeżeli liczba CD4  $\leq$  500 komórek/ $\mu$ l. Aktualnie PTN AIDS (2013 r.) rekomenduje wdrożenie leczenia antyretrowirusowego u każdego chorego powyżej 50 roku życia niezależnie od liczby limfocytów T CD4.

## ART JAKO PROFILAKTYKA TRANSMISJI SEKSUALNEJ

Podstawowym celem HAART jest supresja wirerii, co powoduje zmniejszenie zaraźliwości. Leczenie antyretrowirusowe należy traktować jako skuteczny element zapobiegania zakażeniu wśród par niezgodnych serologicznie (ang.: „*serodiscordant couples*”), tzn. takich, w których jeden z partnerów jest HIV

**seropozytywny, a drugi nie jest zakażony HIV.** Badanie HPTN-052 wykazało znamienne mniejsze ryzyko transmisji nawet o 96% zakażenia wśród par, których seropozytywny partner natychmiast rozpoczął terapię ART (23, 24). Dlatego wytyczne WHO zalecają zaproponowanie terapii antyretrowirusowej wszystkim osobom zakażonym HIV, pozostającym w niezgodnych serologicznie związkach. Skuteczność takiej strategii potwierdza między innymi retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w Chinach, gdzie wśród 40 000 par wykazano, iż strategia „*treat-as-prevention*” istotnie obniża ryzyko transmisji zakażenia HIV (25). Także w innych badaniach, z udziałem populacji MSM (ang. *men who have sex with men* - mężczyźni mający seks z mężczyznami) np. kohorta San Francisco, stwierdzono jednoznacznie, iż im mniejsza wiremia, tym mniejsze ryzyko zakażenia partnera.

## REDUKCJA KOSZTÓW LECZENIA ZWIĄZANA Z WCZEŚNIEJSZYM WPROWADZENIEM ART

Wczesne włączenie ART stanowi jedną z najbardziej efektywnych metod zapobiegających szerzeniu się zakażenia HIV w populacji. Pozornie paradoksalnie, wcześniejsze włączenie HAART jest opłacalne finansowo, gdyż zmniejsza rezerwuar wirusa w populacji. Obniżenie kosztów związanych z wcześniejszym wprowadzeniem terapii zaobserwowano nie tylko w krajach uprzemysłowionych, ale także w krajach rozwijających się Afryki, takich jak np.: Uganda (26). W oparciu o modele matematyczne i obserwacje socjoekonomiczne udowodniono, że natychmiastowe wprowadzenie ART niezależnie od liczby CD4 przynosi wymierne korzyści finansowe (26, 27).

## PODSUMOWANIE

Obecnie obowiązujące na świecie wytyczne są rozbieżne. DHHS (2012 r.), IAS-USA (2012 r.) zalecają rozpoczęcie leczenia u wszystkich pacjentów, niezależnie od liczby komórek T CD 4. WHO (2013 r.) zaleca rozpoczęcie ART od liczby CD4  $\leq$  500 komórek/ $\mu$ l. EACS (2013 r.) rekomenduje ART u pacjentów z liczbą CD4  $<$  350 komórek/ $\mu$ l, a w grupie chorych z CD4 powyżej 350 komórek/ $\mu$ l leczenie jest zalecane tylko pacjentom z objawowym zakażeniem HIV (grupa B, C wg CDC) oraz w chorobach prawdopodobnie związanych z HIV, ale tylko takich jak: nefropatia związana z HIV, upośledzenie funkcji poznawczych związanych z HIV, nowotworach związanych z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), ziarnica złośliwa.

W innych przypadkach EACS zaleca jedynie rozważenie terapii (28).

Wydaje się, iż należy dążyć do ujednoczenia wytycznych na świecie. Każdy pacjent powinien mieć prawo do świadomego wyboru terapii. Powinien być poinformowany o zaletach, a także o możliwych działaniach niepożądanych związanych z ART. Jest coraz więcej przesłanek wskazujących na to, że wiele się traci czekając na spadek liczby komórek CD4 do wartości poniżej 350 komórek/ $\mu$ l. Ten okres wydaje się krótki wobec konieczności stosowania ART bezterminowo, czyli do końca życia.

Często spostrzega się pacjenta jako na jednostkę niezależną, skupiając się na jednym pojedynczym przypadku, a zapominając o tzw. dobru społecznym. Liczne badania dostarczają dowodów, że natychmiastowe wprowadzenie terapii na zasadzie „testuj i lecz” minimalizuje ryzyko transmisji zakażenia, zmniejsza naturalny rezerwuuar wirusa HIV w populacji i odgrywa kluczową rolę w zdrowiu publicznym.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że większości badań, na których oparto rekomendacje, to badania kohortowe. Mało jest danych o potencjalnych szkodach dla organizmu płynących z wcześniejszego terminu wprowadzenia ART. Zaznacza się także, że większość uczestników badań klinicznych to ludzie młodzi i raczej nieobciążeni chorobami przewlekłymi. Dane z badań klinicznych wciąż napływają i przemawiają za wcześniejszym wprowadzeniem ART u pacjentów żyjących z HIV. Równocześnie obserwuje się istotny postęp w zakresie uproszczania terapii, co ma istotne znaczenie przy przyjmowaniu leków do końca życia.

Otrzymano: 14.08.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 15.12.2013 r.

**Adres do korespondencji:**

lek. Paweł Kozłowski  
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. Żurawia 14 15-540 Białystok  
Kierownik Kliniki: Prof. Robert Flisiak  
e-mail: pk.kozlowski@wp.pl  
tel.: +48 85 7409479