

„Innowacyjne metody w profilaktyce i leczeniu AIDS na bazie Narodowego Programu Leczenia Antyretrowirusowego”



Wojciech Matuszewicz

Sylwia Chylak

Rafał Rdzany

Dział Programów Zdrowotnych

Agencja Oceny Technologii Medycznych

Warszawa, 10.02.2012 r.

Problem zdrowotny



- wirusy HIV: HIV-1 oraz HIV-2, posiadają w 40–60% homologiczne sekwencje aminokwasów. Należą do rodziny *Retroviridae*;
- na podstawie analizy filogenetycznej wśród izolatów HIV-1 - 3 grupy: M, O i N. Większość szczepów HIV-1 odpowiedzialnych za pandemię - grupa M. Badania sekwencji genomu HIV-1 w tej grupie ujawniły istnienie podtypów/genotypów oznaczonych A, B, C, D, F, G, H, J oraz K;
- występowanie podtypów umożliwia śledzenie dróg rozprzestrzeniania się zakażenia. W Europie Środkowej i Wschodniej występują podtypy A i B, w Zachodniej – B, w Ameryce Północnej – B, a największe zróżnicowanie dotyczy obszarów Afryki Subsaharyjskiej: A, C, D, F, G, H, J, K. W skali globalnej dominuje podtyp C (około 60%).
- Zakażenia HIV-2 występują głównie w Afryce Zach.; infekcyjność 5-8 razy mniejsza w porównaniu z HIV-1; rzadko przenosi się wertykalnie; mniejsza wiremia i wolniejsza dynamika zmniejszania się liczby CD4+; o wiele wolniej doprowadza do rozwoju AIDS; nie wykazuje wrażliwości na NNRTI i może mieć wiele mutacji powodujących oporność na PI.

Problem zdrowotny

- Liczba zakażeń, ciężki przebieg chorób, nawroty oraz oporność na terapię wzrastają, kiedy liczba limfocytów CD4 zbliża się do 200/ μ l. W ciągu roku od obniżenia się liczby CD4 do 200/ μ l ryzyko wystąpienia choroby wskaźnikowej przekracza 20%, a rok później 60%.
- Dzieci z HIV częściej zapadają na choroby wieku dziecięcego. U zakażonych niemowląt objawy częste w przebiegu chorób wieku dziecięcego (gorączka, biegunka, zmiany skórne) trwają dłużej i mają bardziej nasilony przebieg. U większości dzieci-powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, ślinianek, zaburzenia neurologiczne (wynikające m.in. z zajęcia przez HIV UN), małopłytkowość, anemia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego. W miarę postępującego upośledzenia układu odpornościowego, pojawiają się zakażenia oportunistyczne i inne choroby związane z HIV.

Statystyka...światowa

- 2008 r. – 39,5 mln osób w świecie było zarażonych HIV
- w tym 95 % w najbardziej ubogich krajach Afryki
- 2,7 mln osób zaraża się rocznie
- 2 mln osób umiera rocznie

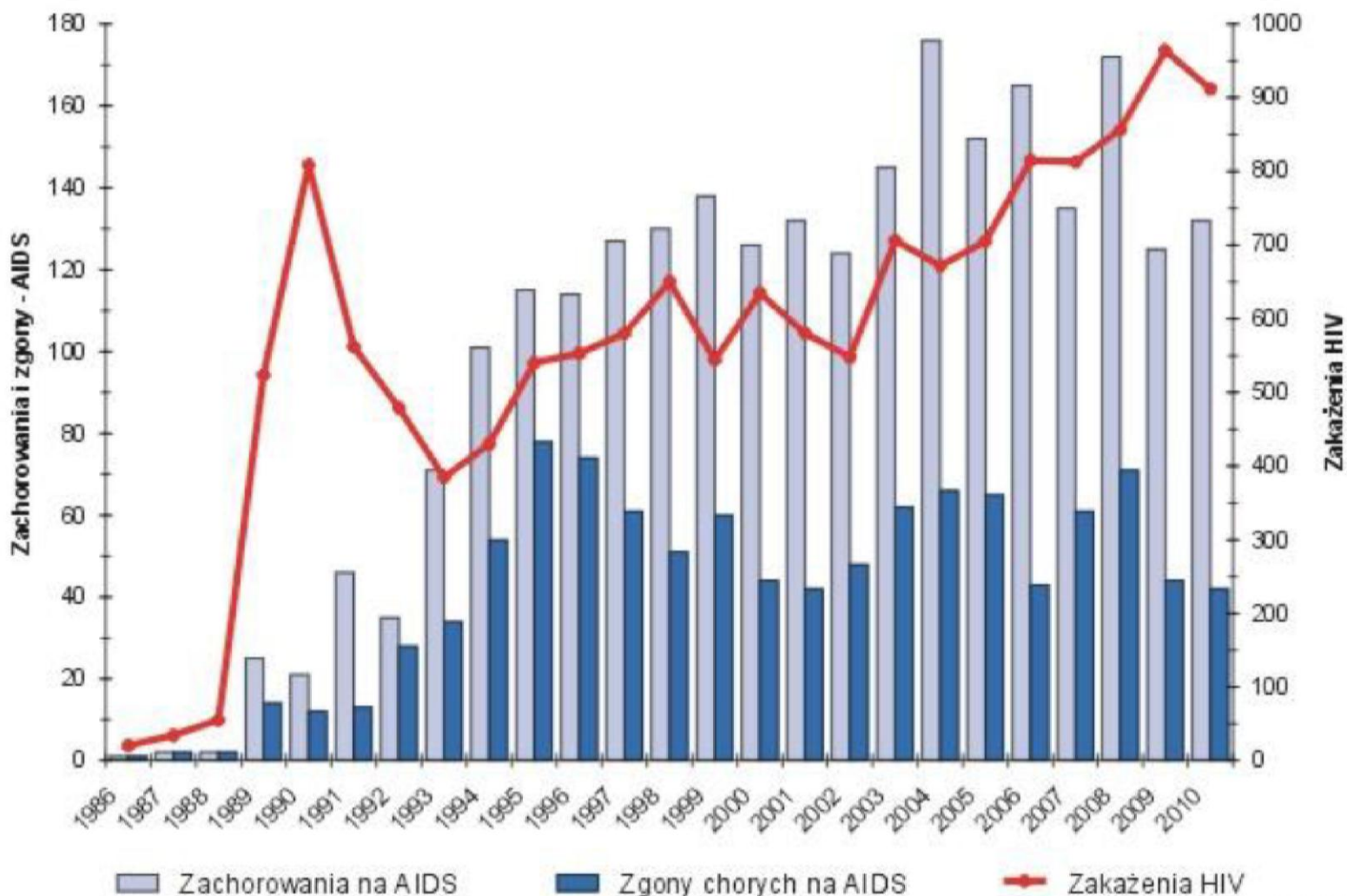
Od czasu identyfikacji HIV w 1983 r.

- Stosuje się obecnie 31 leków antyretrowirusowych
- Wg CDC (Centres of Disease Control and Prevention):
 - Od 2003-2007 r. spadek zgonów wyniósł 17% - dzięki nowym lekom innowacyjnym
- Najnowsze leki dają nawet 30 letnie przeżycie...a nawet do naturalnej śmierci

Epidemiologia -Polska

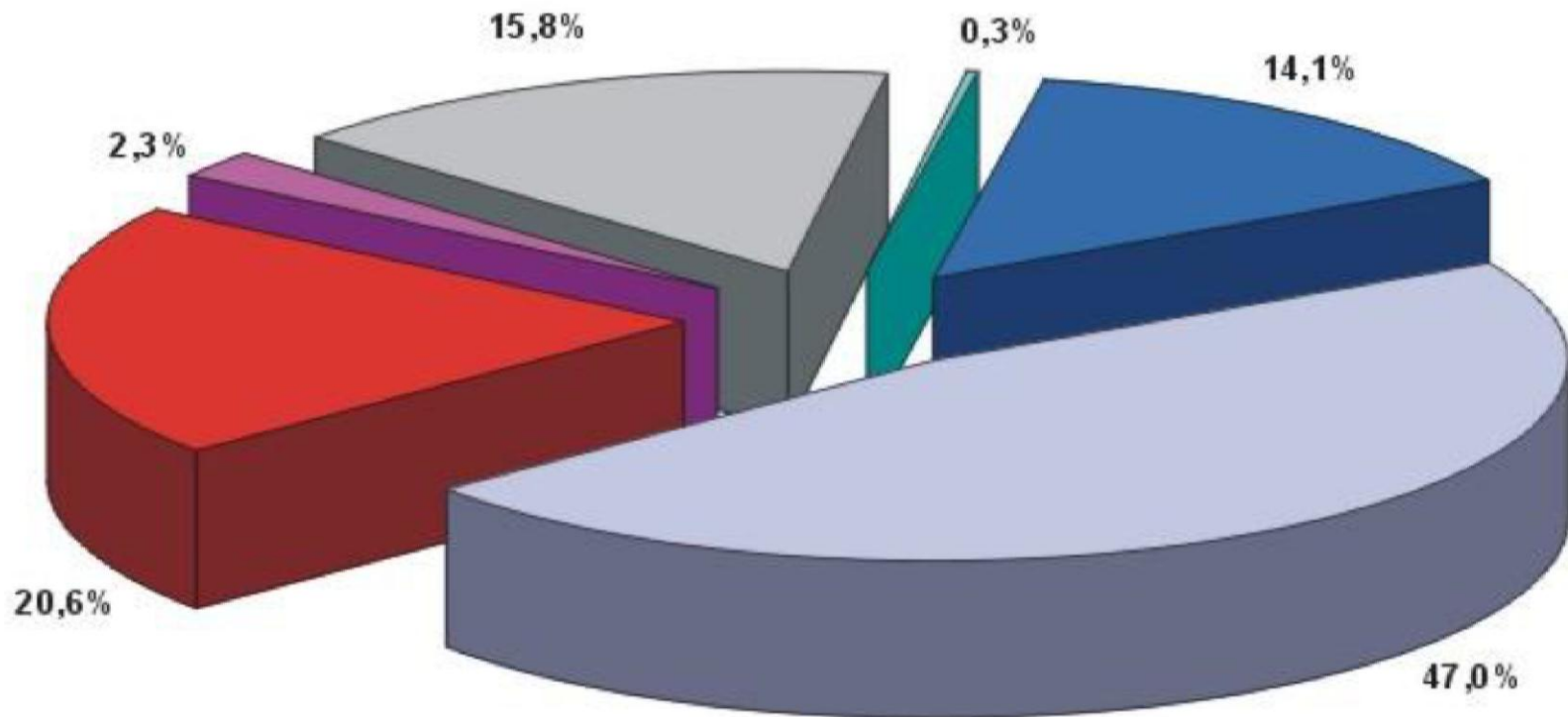


Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS i zgony chorych na AIDS w latach 1986-2010, dane wg stanu w dniu 28.06.2011 r. (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny)



Epidemiologia

Zachorowania na AIDS rozpoznane w latach 2006-2010, według grupy ryzyka, dane wg stanu w dniu 28.06.2011 r. (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny)



- kontakty homoseksualne (mężczyźni)
- ryzykowne kontakty heteroseksualne
- brak danych

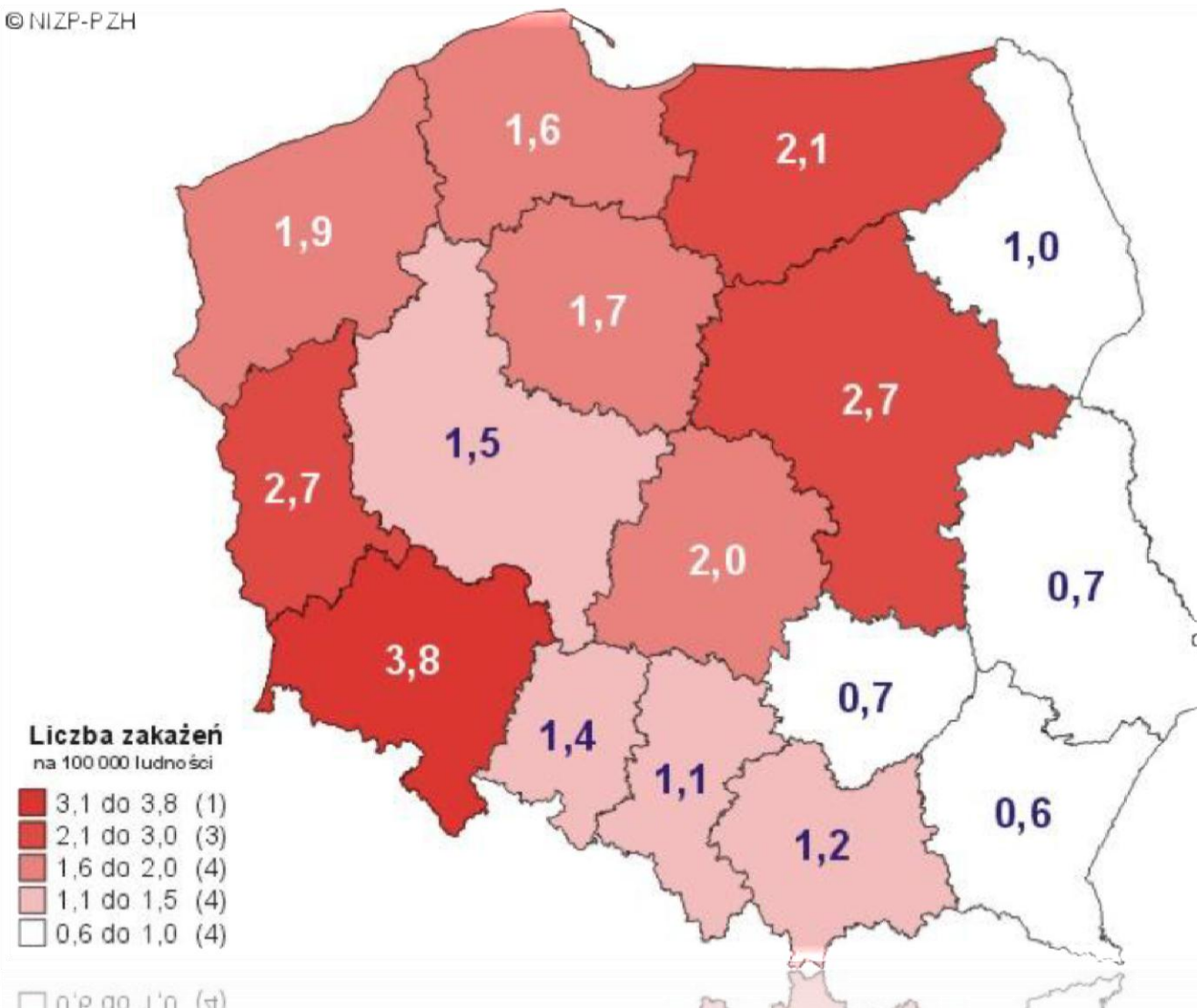
- dożylnie wstrzykiwanie narkotyków
- dzieci matek zakażonych HIV
- zakażenie jatrogenne

Epidemiologia

Średnia roczna liczba nowo wykrywanych zakażeń HIV w latach 2006-2010, według województw, dane wg stanu w dniu 28.06.2011 r. (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny)



© NIZP-PZH

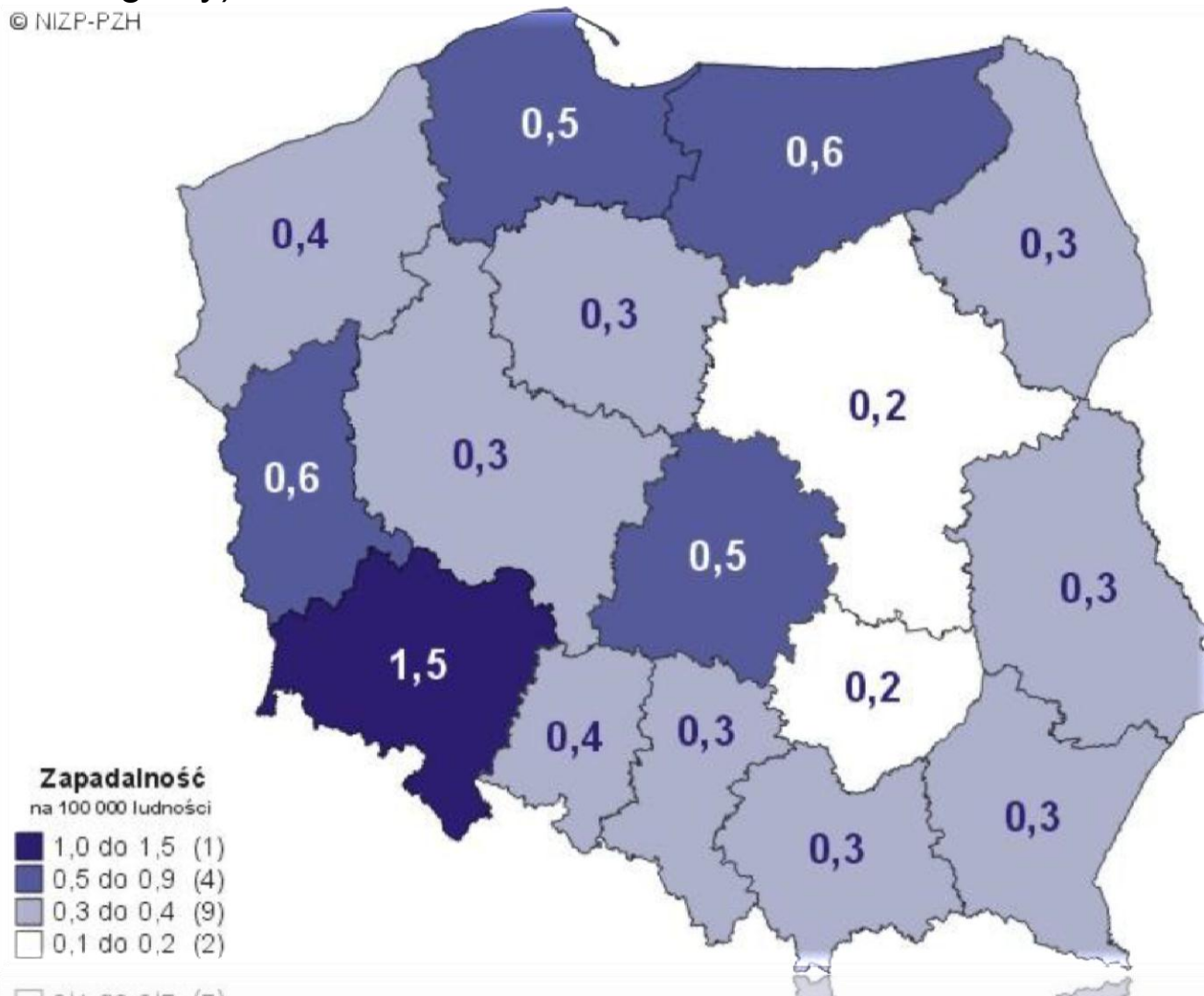


Epidemiologia



Średnia zapadalność na AIDS w latach 2006-2010, według województw, dane wg stanu w dniu 28.06.2011 r. (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny)

© NIZP-PZH



Aktualny stan finansowania/aktualna praktyka



- Rezolucja Sejmu RP z dnia 6 stycznia 1995 r.- na Radę Ministrów został nałożony obowiązek przygotowania krajowego programu zwalczania i zapobiegania zakażeniom wirusem HIV.
- Pierwszy Krajowy Program był realizowany w latach 1996–1998.
- Od 1999 r. „Krajowy Program Zapobiegania Zakażeniom HIV, Opieki nad Żyjącymi z HIV i Chorymi na AIDS na lata 1999-2003; 2004-2006; 2007-2011”.
- Następnie podstawą prawną działań było m. in. *rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2005 r. w sprawie Krajowego Programu Zwalczania AIDS i Zapobiegania Zakażeniom HIV* (Dz. U. Nr 189, poz. 1590). Zadania realizowane były zgodnie z *Harmonogramem realizacji Krajowego Programu Zwalczania AIDS i Zapobiegania Zakażeniom HIV opracowanym na lata 2007-2011*, zaakceptowanym przez Radę Ministrów na posiedzeniu w dniu 31 października 2006 r.
- W chwili obecnej podstawę prawną działań stanowi *rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 lutego 2011 r. w sprawie Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS* (Dz. U. Nr 44, poz. 227).

- Dotychczas udało się jedynie opracować preparaty, które zapobiegają namnażaniu się wirusa lub utrudniają jego wnikanie do komórek
- Trzy enzymy decydują o łączeniu się wirusa HIV z komórką
 - Proteaza
 - Odwrotna transkryptaza
 - Integraza

Wytyczne kliniczne –przykłady leków i schematów leczenia



NRTI	PI	NNRTI	Inhibitor fuzji	Bloker CCR5	Inhibitor integrazy
ABC-Abacavir FTC-Emtricitabine 3TC-Lamivudina d4T-Stavudine TDF-Tenofovir AZT-Zidovudine	ATV-Atazanavir Darunavir Fosamprenavir IDV-Indinavir LPV-Lopinavir NFV-Nelfinavir RTV-Ritonavir TPV-Tipranavir	EFV-Efavirenz Etravirine NVP-Nevirapine Ralpivirine	T-20- Enfuvirtide	MVC- Maraviroc	RAL- Raltegravir

	PTN AIDS 2011	WHO 2010	Department of Health and Human Services DHHS 2011
Ogólne zalecenia	2 NRTI+1NNRTI 2 NRTI+1PI	2 NRTI (AZT, TDF)+1NNRTI	2NRTI+1NNRTI lub 1PI lub 1II lub antagonistą CCR5
II rzut		2NRTI (AZT, TDF)+1PI (ATV, LPV)	
III rzut		II, NNRTI i PI drugiej generacji	

System HAART (cART)

HIGHLY
ACTIVE
ANTIRETROVIRAL
THERAPY



STANDARD LECZENIA 3-4
p-wirusowe jednocześnie

1 miesięczna terapia - ok 1000 Euro

Najniższa cena terapii w krajach UE została osiągnięta w Polsce

System HAART

Zalety HAART

- zahamowanie replikacji wirusa, aż do stanu niewykrywalności (dostępny obecnie testami)
- umożliwienie odbudowy układu immunologicznego, wzrost liczby limfocytów CD4.
- zmniejszenie ryzyka infekcji innych osób w przypadkach ekspozycji

Wady HAART

- brak możliwości całkowitej eliminacji wirusa
- pojawienie się lekooporności HIV
- koszty

System HAART

Krótkoterminowe działania niepożądane HAART

- biegunka
- ogólne złe samopoczucie
- przewlekłe zmęczenie
- Bezsenność

Długoterminowe działania niepożądane HAART

- zespół lipodystrofii
- kwasica mleczanowa
- oporność na insulinę
- dyslipidemia
- uszkodzenie wątroby

Kryteria nieskuteczności HAART

- Niewystarczające zmniejszenie wirerii w okresie 4-8 tygodni od początku leczenia
- Utrzymanie się wykrywalnego poziomu RNA HIV w osoczu po upływie 4- 6 miesięcy od początku leczenia
- Ponowne pojawienie się RNA HIV w osoczu po początkowej supresji wirerii do wartości niewykrywalnych
- kliniczny postęp choroby

Co to są CCR5 /CxCr4 – są receptorami beta-chemokin

- Komórki mogą wykazywać ekspresję odmiany białka CCR5-delta32 i nie posiadają zarówno receptorów CCR5 i CXCR4 na swoich powierzchniach i dają odporność na różne odmiany wirusa HIV (HIV X 4)
- U ludzi gen CCR5 jest położony na chromosomie 3 .
- W niektórych populacjach delecja (mutacja genowa) w obrębie genu CCR5 i CXCR4 powoduje oporność na zakażenie HIV -1.

Stąd poszukiwania blokerów tych białek !

Antagoniści CCR5 /CXCR4

UWAGA:

- CCR5 znajduje się na powierzchni makrofagów limfocytów T. Na limfocytach spoczynkowych ekspresja CCR5 jest niewielka i zwiększa po wpływie aktywacji tych komórek
- CXCR4 - występuje wyłącznie na powierzchni limfocytów T
- Zablokowanie CCR5 i/lub CXCR4 hamuje wnikanie HIV do komórki

Inhibitory Fuzji

- Blokujące wejście HIV do limfocyту CD4
- T-20 – ENFUWIRTYD
- T-1249- II generacja(kilkakrotnie wyższa aktywność w hamowaniu namnażania się wirusa niż T-20)

Milowy krok w innowacji leczenia AIDS

- 2008 –rejestracja pierwszego leku tzw.
INHIBITORA INTEGRAZY – RALTEGRAVIR

Integraza to jeden z enzymów niezbędny do replikacji wirusa HIV

wytyczne kliniczne



Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS 2011

British HIV Association BHIVA 2010

Department of Health and Human Services DHHS 2011

World Health Organization 2010

Konieczność wdrożenia ART, gdy liczba CD4 mniejsza niż 350 kom/mm³; u wszystkich dzieci poniżej 12 m.ż., 12-24 m.ż. niezależnie od poziomu CD4; 24-59 m.ż. CD4≤750; powyżej 5 r.ż. jak u dorosłych.

Decyzja o rozpoczęciu ART powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza doświadczonego w prowadzeniu takiego leczenia. Poinformowanie pacjenta, że leczenie powinno być kontynuowane do końca życia.

Wybór schematu powinien być zindywidualizowany, oparty na wirologicznej skuteczności, toksyczności, częstotliwości podaży leku, potencjalnych interakcji i lekooporności.

Zmiana raz ustalonej ART następuje tylko, gdy jest niezbędnie konieczna.

- Badanie wirerii RNA HIV co najmniej 2 razy/rok u pacjentów nieleczonych oraz leczonych, częstsze badanie u dzieci, pacjentów źle tolerujących leczenie; wirurgia >50 kopii/mL stwierdzona w 2 kolejnych badaniach-wirusowe niepowodzenie leczenia.
- Oznaczanie lekooporności u osób z noworozpoznaniem zakażeniem i gdy nie planuje się rozpoczęcia leczenia.

wytyczne kliniczne cd.

- Oznaczanie subtypu,
- Oznaczanie tropizmu-wprowadzenie marawiroku MVC (lek z nowej grupy koreceptorów-koreceptora CCR5),
- Analiza profilu genetycznego pacjenta co najmniej alleli układu HLA (HLA B*5701)-przed włączeniem abakawiru w celu zmniejszenia występowania reakcji nadwrażliwości.
- Badanie CD4-przed ART, w momencie rozpoczęcia, w trakcie i w przypadku niepowodzenia klinicznego.
- Rutynowe łączenie małych dawek RITONAWIRU z innym Inhibitorem proteazy np. Indinavir lub

Jest osiągalny lek ,który jest połączeniem Ritonawiru i Liponawiru (Kaletra –w bogatych krajach Aluvia –w ubogich Krajach)

wytyczne kliniczne



British HIV Association BHIVA 2010

Leczenie antyretrowirusowe osób zakażonych HIV-2:

- nie powinno się stosować leków NNRTI;
- nie zaleca się stosowania inhibitorów fuzji (ang. *fusion inhibitors*);
- nie rekomenduje się stosowania kombinacji potrójnych leków nukleozydowych;
- zaleca się stosowanie inhibitorów integrazy (ang. *Integrase inhibitors*)- raltegravir;
- nie wszystkie leki z grupy inhibitorów proteazy można stosować- nelfinavir, amprenavir nie są rekomendowane, tipranavir i atazanavir powinny być stosowane z ostrożnością;
- brak jednoznacznych dowodów do stosowania antagonistów CCR5.

DHHS 2011, British HIV Association BHIVA 2010, WHO 2010

Postępowanie z zakażeniem HIV u kobiet ciężarnych:

- Wszystkie kobiety powinny mieć wykonywany test w kierunku zakażenia HIV na wczesnym etapie ciąży;
- Należy zbalansować ryzyko transmisji wirusa HIV z toksycznością terapii;
- Zydowudyna AZT stosowana w monoterapii, która powinna być podawana od 28 tygodnia pozostaje aktualną opcją dla kobiet: z HIV RNA $<10\ 000$ /mL, zakażonych dzikim typem wirusa, nie wymagających HAART dla zdrowia matki, nie chcących otrzymywać HAART w trakcie trwania ciąży, chcących urodzić poprzez cięcie cesarskie;
- Nie należy przepisywać terapii zawierającej 2 leki NRTI;
- Należy przepisać skuteczną terapię, tzn. składającą się z 3 lub więcej leków: jeśli zgodnie z wytycznymi dla dorosłych jest wskazana ze względu na stan zdrowia matki; rozpoczynając podawanie leczenia po ukończeniu I trymestru; jeśli poziom matczynej wirerii jest wyższy niż $10\ 000$ mL i nie ma wskazań do stosowania HAART; zaczynając od 20-28 tygodnia, jako alternatywa do AZT i cięcia cesarskiego; jeśli wykryto oporność genotypową lub fenotypową;

wytyczne kliniczne cd.

DHHS 2011, British HIV Association BHIVA 2010, WHO 2010

Postępowanie z zakażeniem HIV u kobiet ciężarnych cd.:

- Krótkoterminowa ART (START) stosowana jako prewencja transmisji wirusa z matki na dziecko powinna: zostać przerwana po porodzie, idealnie kiedy poziom wirerii będzie niższy niż 50 kopii/mL; zostać przerwana z ostrożnym uwzględnieniem okresu półtrwania każdego z komponentów, aby uniknąć nieplanowanej monoterapii po zaprzestaniu leczenia, w szczególności dla leków, na które łatwo powstaje oporność;
- HAART rozpoczęta przed poczęciem, powinna być zazwyczaj kontynuowana przez całą ciążę; dla ciężarnych należy stosować takie same dawki jak dla dorosłych.
- Prawidłowe leczenie ciężarnych daje dzisiaj 100% szansę na urodzenie zdrowego dziecka !!!

wytyczne kliniczne



PTN AIDS 2011, BHIVA 2010, WHO 2010

Profilaktyka zakażeń HIV u noworodków:

- zydowudyna ZDV jest podstawowym lekiem z grupy NRTI, który powinien być zastosowany u ciężarnej HIV(+) w sytuacji, gdy ART ma zostać zastosowana z powodu profilaktyki zakażenia płodu i noworodka;
- w ciągu 4h od urodzenia rozpocząć profilaktyczne podawanie leków ARV;
- jeśli kobieta była leczona ART i w 34-36 t.c. miała wiremię <50 kopii/mL, nie miała głębokiego niedoboru odporności, to noworodek powinien otrzymać tylko ZDV przez 4 tyg.
- jeśli rozpoznanie HIV u matki postawiono w momencie porodu lub tuż po, brakuje informacji o VL HIV i CD4 z 34–36 tygodnia ciąży u matki, lub pomimo ART utrzymuje się stale wykrywalna wiremia – VL HIV >50 kopii/mL, noworodek powinien otrzymać 3 leki-ZDV (4 tyg.) + lamiwudyna 3TC (4 tyg.) + newirapina NVP (2 tyg.);
- do wykluczenia zakażenia konieczne są 2 wyniki badań wykonanych powyżej 30 dnia życia, jeśli są wątpliwości, że matka mogła karmić piersią, ostatnie badanie należy wykonać w wieku 6 miesięcy. Badanie z okresu noworodkowego nie jest podstawą do wykluczenia zakażenia.

wytyczne kliniczne

PTN AIDS 2011, *BHIVA 2011*

Leczenie dzieci:

- dzieci wertykalnie zakażone HIV powinny otrzymać leczenie ARV przed ukończeniem wieku 3 miesięcy;
- przed rozpoczęciem terapii należy oznaczyć oporność na leki ARV oraz allele HLA B5701. Jeśli doszło do zakażenia HIV pomimo profilaktyki transmisji wertykalnej i jednym z leków była newirapina, to w terapii dziecka nie należy stosować NNRTI;
- u dzieci w wieku poniżej 3 lat w I schemacie z wyboru pozostają: 2NRTI + LPV/r (PI) (lopinawir/ritonavir) lub 2NRTI + NVP (NNRTI);
- powyżej 3 lat lekiem z wyboru z NNRTI jest EFV (nie u dziewcząt ≥ 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera);
- dzieci powyżej 6 lat: 2NRTI+EFV (NNRTI) lub 2NRTI+LPV/r (PI);
- u nastolatków (od 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera): TDF (tenofowir) (NRTI) + 3TC (lamiwudyna) (NRTI) lub FTC (emtricitabine) (NRTI).

Badania kliniczne

- Obecnie w badaniach klinicznych (I/II i III faza) w AIDS znajdują się:
- Leki przeciwnowotworowe – 2 leki (hamujące angiogenezę)
 - (Mięsak Kaposiego wywołuje HHV-8 –obecnie Daunorubicyna liposomalna+Paklitaksel
- Leki przeciwwirusowe – 56 leków
- Terapia genowa – 3 leki
- Immunomodulatory – 4 leki
- Szczepionki – 33 leki
- Inne – 2 leki

P-wirusowe leki innowacyjne

- Interferon-alpha-n3
- Antagonista receptora CXCR4
- P-ciało monoklonalne anti-CD8mAb , KD-247
- Żel waginalny z grupy NNRTI (dapivirine)
- Inhibitory integrazy (nowe- GSK 1247303, 1265744)
- Antagoniści CCR5 (nowe- TBR -220, TBR-652)

Leki immunomodulujące i Szczepionki

- Rekombinowana ludzka Interleukina 7

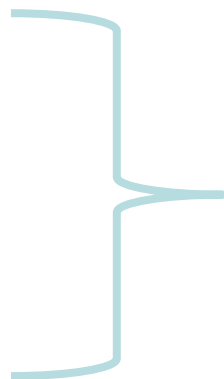
- Szczepionki:

Francuska

Amerykańska

Kanadyjska

Włoska



Najbardziej zaawansowane badania kliniczne

Inne

Pregabalina – w HIV skojarzonym z neuropatią

Terapia Genowa

1. HIV- replication inhibitor (LEXGENLEUCEL-T)
2. SB-728-T
3. STEALH VECTOR (HGTV-43TM)
Antisense gene medicine

Walka z lekoopornością wirusa

- Całkowita zmiana leków na inne
- Tzw. MEGA-HAART – dodatkowe podanie 2-3 leków i/lub zwiększenie dawki
- „WAKACJE LEKOWE” – chyba nieskuteczna metoda.....

Medycyna komplementarna i alternatywna



- Zioła-brak dowodów
- Akupunktura- leczenie objawowe
- Selen –pewne, mało przekonujące dowody
- Multiwitaminy –pewne korzyści u ciężarnych i wygłodzonych dzieci i ciężarnych w Tanzanii
- Witamina A , Cynk , Żelazo -wg.WHO wprost szkodliwe w suplementacji w leczeniu AIDS

Wpływ na budżet systemu ochrony zdrowia Narodowego Programu "walki z AIDS " w Polsce



- Program finansowany będzie z budżetu ministra właściwego do spraw zdrowia z części 46 – Zdrowie, dział 851 – Ochrona Zdrowia, rozdział 85 149 – Programy Polityki zdrowotnej.
- Wydatki na realizację Programu w latach 2012–2016 zostały oszacowane na kwotę **1 030 390 841,00 zł**. W roku 2012 wydatki wyniosą 191 000 000 zł, jednak w pozostałych latach mogą ulec zmianie, gdyż budżet na programy zdrowotne z rozdziału 85149 – Programy Polityki zdrowotnej planowany jest na okres jednego roku i ostateczna wysokość środków finansowych uzależniona jest corocznych decyzji Kierownictwa Ministerstwa Zdrowia.



Priorytety WHO

- Walka z lekoopornością
- Szeroki dostęp do leków antyretrowirusowych w krajach ubogich

Stąd tak ważne porozumienie TRIPS z 12.07.2007
w Strasburgu !!!

Porozumienie w sprawie Handlowych Aspektów Praw Własności Intelektualnej



- Integralna część porozumienia WTO - Polska w TRIPS
Od 2000 r.

Parlament Europejski (17.05.06) w sprawie udzielania licencji przymusowych na patenty dotyczące wytwarzania produktów farmaceutycznych przeznaczonych na wywóz do krajów , w których występują problemy związane ze zdrowiem publicznym

-