

Преимущества приема антиретровирусной терапии

Стефан Дресслер
Киев, 8 июня 2018



Задачи:

- понять преимущества приема антиретровирусной терапии для каждого отдельного человека;
- определить преимущества приема антиретровирусной терапии на уровне всего населения.



1981-1996

Нет высокоактивной
антиретровирусной
терапии(ВААРТ)/комбинированной
антиретровирусной терапии (КАТ)

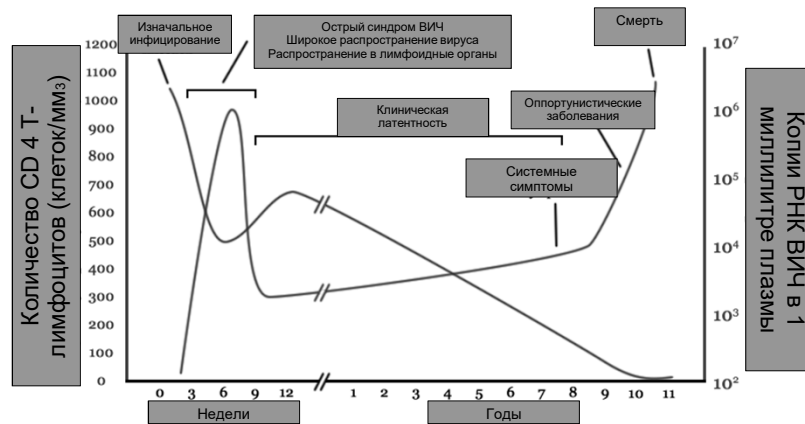


ВИЧ: инкубационный период (= латентный период, бессимптомная фаза) от инфицирования ВИЧ до СПИДА ~10 лет.

СПИД: среднее время выживания 10-13 месяцев (при наличии оппортунистической инфекции ~9 месяцев, при Синдроме Капоши ~13 месяцев).

<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-01-04#S2X>



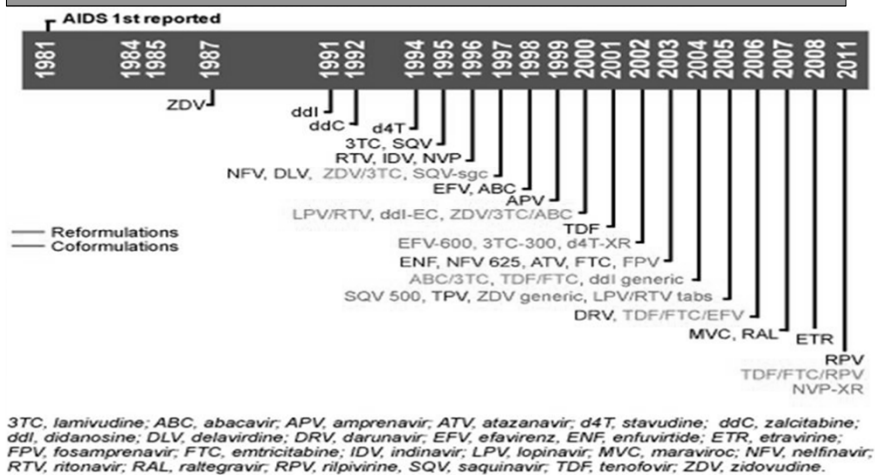


Fauci Ann Intern Med. 1996;124(7):654-663

<http://annals.org/aim/fullarticle/709558/immunopathogenic-mechanisms-hiv-infection>



Рис 1. Хронология изобретения и развития форм антиретровирусных препаратов



A Mohamed <http://slideplayer.com/slide/4375959/>

1996 ВААРТ / комбинированная АРТ

Снижение:

- числа расстройств, спровоцированных СПИДом (особенно оппортунистических инфекций и опухолей)
- уровня смертности в связи со СПИДом
- общего уровня смертности

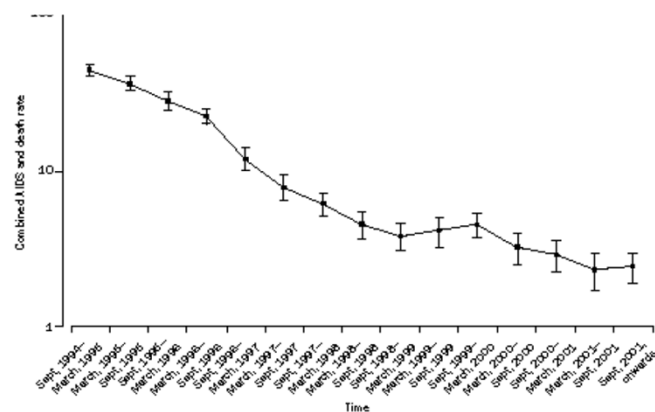


Figure 2: Combined AIDS and death rates

Vertical bars=95% CIs.



Latest CD4	Pre-HAART (95% CI)	Early-HAART (95% CI)	Late-HAART (95% CI)	Test for trend p value*	Test for trend p value†
All deaths					
Latest CD4 (cells μ L)					
≤20	68.9 (62.8–75.0)	80.0 (71.5–88.5)	34.6 (28.6–40.6)	<0.0001	<0.0001
21–50	32.2 (26.9–37.5)	28.1 (22.7–33.5)	25.7 (20.5–30.9)	0.0083	0.52
51–100	21.1 (16.7–25.5)	9.5 (7.1–11.9)	8.3 (6.3–10.3)	<0.0001	0.44
101–200	5.9 (4.2–7.6)	4.0 (3.0–5.0)	4.0 (3.3–4.7)	0.046	0.95
201–350	2.7 (1.7–3.7)	1.4 (0.9–1.5)	1.4 (1.1–1.7)	0.013	0.89
>350	1.4 (0.6–2.5)	1.2 (0.7–1.8)	0.7 (0.6–0.8)	0.008	0.041
Total	19.0 (17.7–20.3)	9.3 (8.6–10.0)	2.6 (2.4–2.8)	<0.0001	<0.0001
HIV-related deaths					
Latest CD4 (cells μ L)					
≤20	53.8 (48.4–59.2)	66.8 (59.1–74.6)	26.2 (20.9–31.4)	<0.0001	<0.0001
21–50	22.9 (18.4–27.4)	21.6 (16.8–26.3)	11.9 (8.4–15.4)	<0.0001	0.002
51–100	16.0 (12.2–19.9)	7.3 (5.2–9.3)	5.5 (3.9–7.2)	<0.0001	0.19
101–200	4.7 (3.2–6.2)	2.5 (1.7–3.3)	2.2 (1.7–2.8)	<0.0001	0.54
201–350	1.8 (1.1–2.7)	1.2 (0.7–1.7)	0.8 (0.5–1.0)	<0.0001	0.048
>350	0.9 (0.4–2.0)	1.0 (0.5–1.6)	0.4 (0.3–0.5)	<0.0001	<0.0001
Total	14.6 (13.4–15.8)	7.4 (6.8–8.1)	1.5 (1.4–1.7)	<0.0001	<0.0001
AIDS					
Latest CD4 (cells μ L)					
≤20	97.9 (88.6–107.2)	103.2 (91.5–114.9)	50.4 (41.5–59.3)	<0.0001	<0.0001
21–50	64.8 (56.0–73.6)	52.7 (44.2–61.2)	23.4 (18.0–28.8)	<0.0001	<0.0001
51–100	42.4 (35.5–49.3)	24.7 (20.6–28.3)	10.5 (8.1–12.9)	<0.0001	<0.0001
101–200	15.9 (13.0–18.8)	7.6 (6.2–9.0)	4.3 (3.5–5.1)	<0.0001	<0.0001
201–350	6.1 (4.6–7.6)	3.8 (2.9–4.7)	1.5 (1.2–1.8)	<0.0001	<0.0001
>350	3.6 (2.2–5.0)	2.6 (1.8–3.4)	0.7 (0.5–0.9)	<0.0001	<0.0001
Total	27.4 (25.7–29.1)	13.4 (12.5–14.3)	2.6 (2.4–2.8)	<0.0001	<0.0001

PYFU=personyears of follow-up. *Pre-HAART vs early-HAART vs late-HAART. †Early-HAART vs late-HAART.

Table 2: Incidence per 100 PYFU of AIDS, all deaths, and HIV 1 related deaths according to treatment era and latest CD4 count



McCrone et al. EuroSida Lancet 2003; 362: 22–29 DC

STEP-UP: Skills Training to Empower Patients

COHERE: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe

- В 1998-2008 уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных взрослых, начавших принимать комбинированную антиретровирусную терапию, был равен уровню смертности обычного населения того же пола и возраста;
- Исключение составили только потребители инъекционных наркотиков или пациенты, инфицированные инъекционным путем;
- Развитие СПИДа до начала приема комбинированной антиретровирусной терапии давало более худшие прогнозы.



STEP-UP: Skills Training to Empower Patients

COHERE: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe

→ аргументы за начало раннего приема
антиретровирусной терапии!

Lewden et al. COHERE Int J Epidemiol 2012;41:433–445
doi:10.1093/ije/dyr164



Стратегическое использование антиретровирусных препаратов (START) 2015

- Масштабное рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого проверялось – правда ли раннее начало приема АРТ улучшало состояние всех ВИЧ-позитивных людей;
- Записалось 4685 человек, до этого никогда не принимавших АРТ.



Стратегическое использование антиретровирусных препаратов (START) 2015

- Число клеток CD4 значительно превышало 500 клеток/мм³;
- Участники исследования были поделены слепым методом – часть начала незамедлительный прием АРТ, а для второй группы прием препаратов откладывали, пока число клеток CD4 не снижалось до уровня 350 клеток/мм³.



Стратегическое использование антиретровирусных препаратов (START) 2015

- Измеренные результаты включали в себя тяжелые случаи СПИДа (такие, как рак, развившийся на фоне СПИДа), серьезные случаи, не связанные со СПИДом (основные сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек и печени, рак) и случаи смерти;
- Были выявлены 41 случай СПИДа, серьезных случаев, не связанных со СПИДом, а также случаев смерти среди тех, кто был в группе пациентов, рано начавших прием АРТ в сравнении с 86 подобными случаями у тех, кто отложил прием терапии.

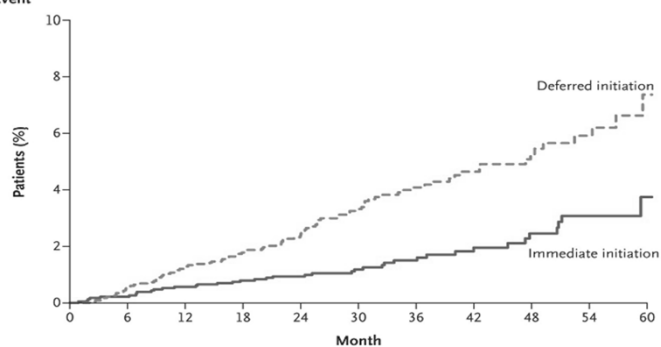
<http://www.aidsmap.com/START-trial-finds-that-early-treatment-improves-outcomes-for-people-with-HIV/page/2972157/>



<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506816>

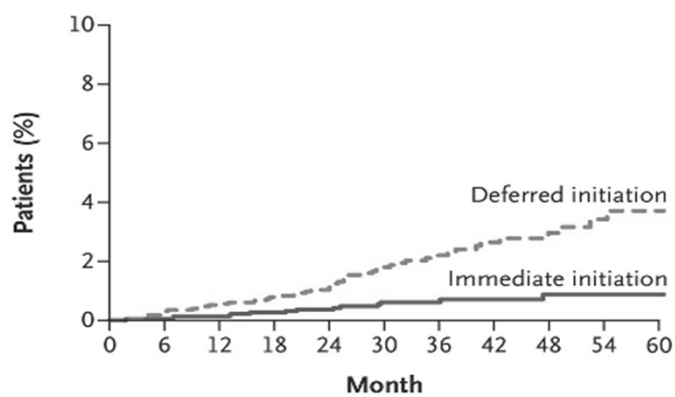
Стратегическое использование антиретровирусных препаратов (START) 2015

A Time to First Primary Event



Стратегическое использование антиретровирусных препаратов (START) 2015

B Serious AIDS-Related Event



Рекомендации касательно начала приема
антиретровирусных препаратов взрослыми

EACS 2017: АРТ рекомендована всем
взрослым с хронической ВИЧ-
инфекцией, вне зависимости от
количества клеток CD4

<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

ВОЗ 2016: АРТ должны принимать все
ВИЧ-позитивные взрослые, вне
зависимости от клинической стадии или
числа клеток CD4 [http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-](http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/)



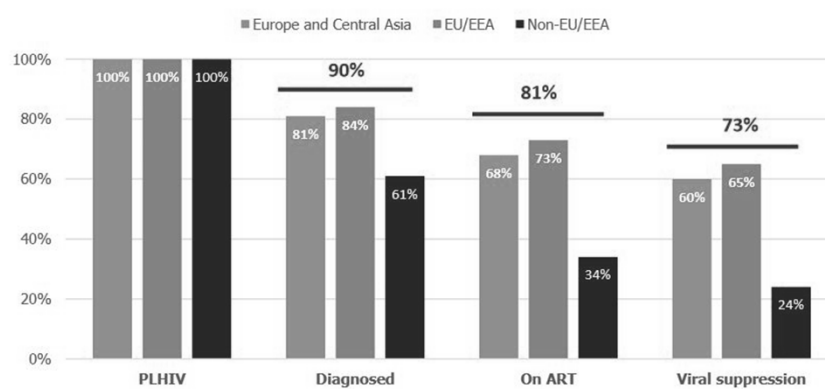
У всех ли есть доступ к АРТ?

Беспрерывный уход: каскад лечения
ВИЧ (Диагностика → Лечение →
Неопределяемая вирусная нагрузка)

поздно выявленных (<350 CD4/мм³ или
находящихся на стадии СПИДа вне
зависимости от числа клеток CD4;
European Consensus 2011)



Figure 8. Viral suppression among all PLHIV in the 29 countries with data on all four stages of the continuum of care, EU/EEA and non-EU/EEA countries, 2016²⁸



No data from:

EU/EEA countries: Cyprus, Czech Republic, Estonia, Finland, Iceland, Ireland, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Norway, Poland, Slovakia, Slovenia.

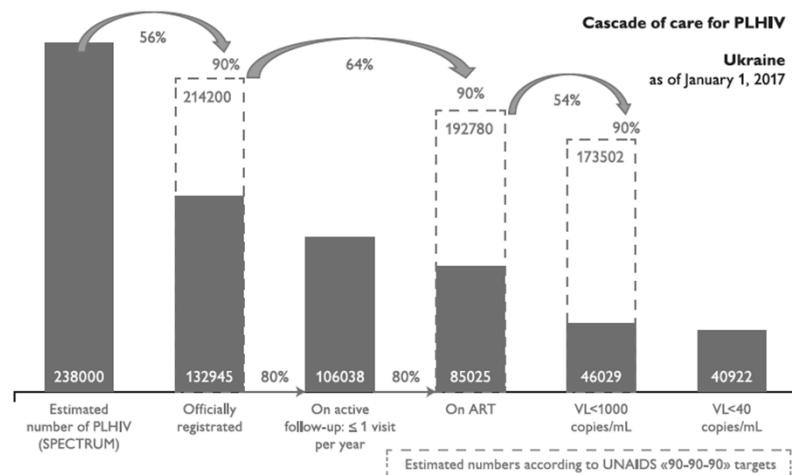
Non-EU/EEA countries: Andorra, Belarus, Bosnia and Herzegovina, the Former Yugoslav Republic of Macedonia, Israel, Kosovo*, Monaco, Russia, San Marino, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan.

Источник: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)



STEP-UP: Skills Training to Empower Patients

Figure 1. The cascade of services for people living with HIV in Ukraine (as of January 2017)⁷



⁶ OST program data. Retrieved on April 7, 2017 from: http://phc.org.ua/pages/diseases/opioid_addiction/stat-docs

⁷ National Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine & USAID RESPOND Project.



STEP-UP: Skills Training to Empower Patients

Полезно ли это для всего населения/групп людей, живущих с ВИЧ?

- Часто не хватает данных
- Подогнанные программы ВИЧ-ухода
- Интеграция сервисов (напр., проверка на ИППП, лечение туберкулеза)

Risher et al. HIV treatment cascade in MSM, people who inject drugs, and sex workers. Curr Opin HIV AIDS 2015, 10:420–429 DOI:10.1097/COH.0000000000000200

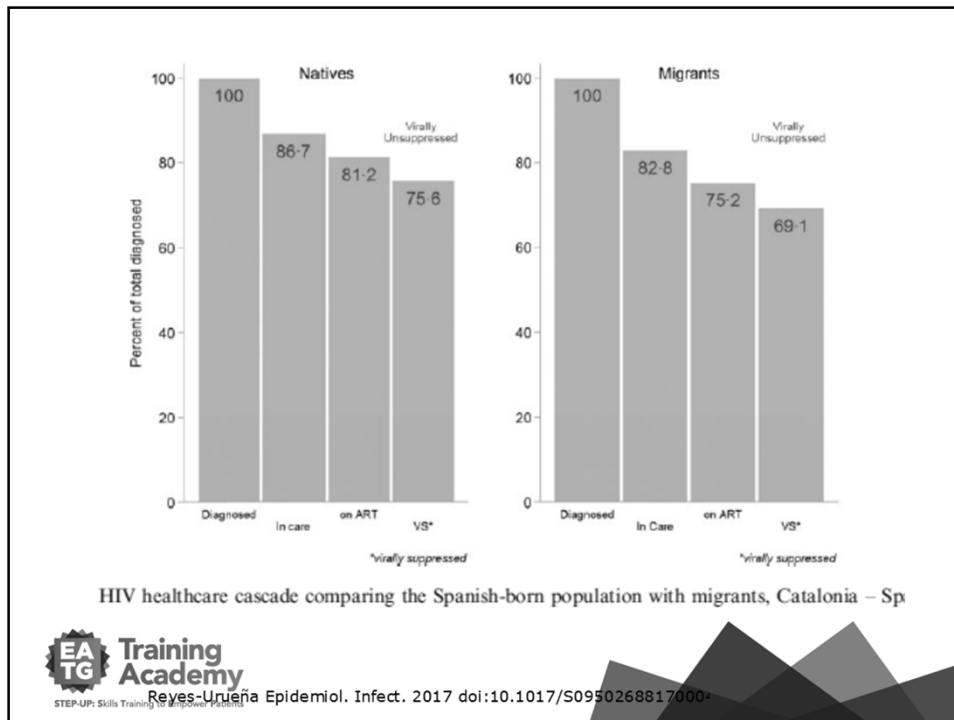


Группа Испанской сети исследований СПИДа (CoRIS)

- В сравнении с NSP, SSA и LAC люди, младше 35 лет находились в группе повышенного риска поздней постановки диагноза;
- Нет особой разницы во времени до момента необходимости начала приема АРТ или самого начала приема препаратов;
- Вирусологический и иммунологический ответ был хуже в случае SSA (вирусный подтип? мутации?).

Монж и др. Неоднородность ответа на ВИЧ-инфекцию и прогресса лечения среди мигрантов из Латинской Америки и территорий южнее Сахары, которые сейчас живут в Испании. ВИЧ. Мед.. 2013Май;14(5):273-83. doi: 10.1111/hiv.12001





Случаи позднего выявления в Швейцарии

- 1366 пациентов записались в Швейцарское групповое исследование ВИЧ (SHCS) 2009-2012
- Позднее выявление имело место в 49.8% случаев
- Чаще всего среди женщин и других групп из региона, южнее Сахары

Hachfeld et al. J Int AIDS Soc. 2015;18:20317. doi:10.7448/IAS.18.1.20317

Demographic characteristics of late and non-late presenters

	Late presenters	Non-late presenters	<i>p</i>
	<i>N</i> =680 (49.8%)	<i>N</i> =686 (50.2%)	
Demographic group (%)			<0.001
MSM	278 (40.9)	421 (61.4)	
Non-MSM male	198 (29.1)	128 (18.6)	
Female	204 (30.0)	137 (20.0)	
Median age in years (IQR)	40.6 (32.7–48.4)	38.2 (31.0–45.4)	<0.001
Median first CD4 count in cells/μl (IQR)	195 (88–286)	511 (417–663)	<0.001
Region of origin (%)			<0.001
South + Northwest Europe	435 (64.0%)	515 (75.3%)	
Sub-Saharan Africa	126 (18.6%)	69 (10.1%)	
South + East Asia	51 (7.5%)	17 (2.5%)	
Other	67 (9.9%)	83 (12.1%)	
High-level education (%)	242 (35.6%)	297 (43.4%)	0.002

IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men.

Швейцарское групповое исследование ВИЧ

Основные причины позднего тестирования пациентов (в связи с их особенностями):

- Не чувствуют себя в зоне риска (72%)
- Не чувствуют себя плохо (65%)
- Не знают симптомы ВИЧ (51%)

Hachfeld et al.

Нидерланды

ATHENA группа 1/1996-6/2014:

- Исследовали 20 965 пациентов , 53% из них – на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и у 35% из них болезнь прогрессировала;
- Гетеросексуальные мужчины, мигранты, люди в возрасте ≥ 50 лет.

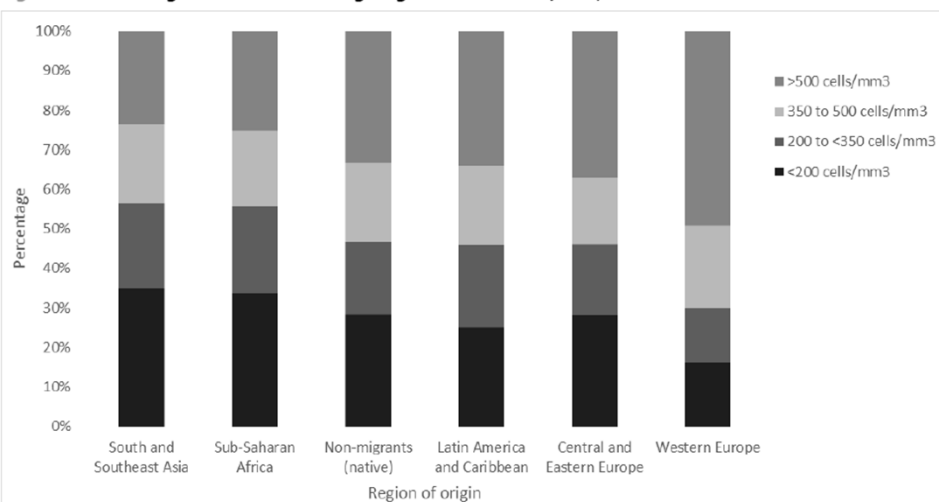
Op de Coul EL et al; ATHENA National Observational HIV Cohort. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. BMJ Open. 2016 Jan4;6(1):e009688. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009688et al.



Characteristics of HIV patients with non-late presentation, late presentation and advanced disease in the Netherlands, January 1996 to June 2014

	HIV patients in care, total (n=20 965, 100%) N (%)	'Timely' presentation (n=5756, 27%) N (%)	Late presentation (n=11 182, 53%) N (%)	Advanced disease (n=7331, 35%) N (%)
Region of origin				
The Netherlands	11 913 (57)	3643 (63)	5866 (52)	3808 (52)
Europe, else	2006 (10)	626 (11)	962 (9)	627 (9)
SSA	3201 (15)	544 (9)	2156 (19)	1424 (19)
Surinam	928 (4)	215 (4)	568 (5)	377 (5)
Netherlands	821 (4)	221 (4)	443 (4)	291 (4)
Antilles/Caribbean				
Latin America	621 (3)	172 (3)	306 (3)	192 (3)
South-East Asia	712 (3)	132 (2)	470 (4)	337 (5)
Else unknown	763 (4)	203 (4)	411 (4)	275 (4)



Figure 3. Late diagnosis of HIV among migrants in the EU/EEA, 2015

Специальный отчет ECDC по ВИЧ и мигрантам, 2017

**Table 6. Countries reporting factors contributing to late diagnosis among migrants (n=48), 2016**

	Migrants from high-prevalence countries	Undocumented migrants
Low risk perception	19 (40%)	15 (31%)
Fear of knowing one's HIV status	17 (35%)	14 (29%)
Lack of knowledge about HIV	16 (33%)	12 (25%)
Denial of risk behaviours	13 (27%)	9 (19%)
Limited screening of people with HIV risk factors when they are still asymptomatic	13 (27%)	11 (23%)
Inadequate efforts by health professionals to offer HIV testing to people at risk of infection	10 (21%)	10 (21%)

Специальный отчет ECDC по ВИЧ и мигрантам, 2017



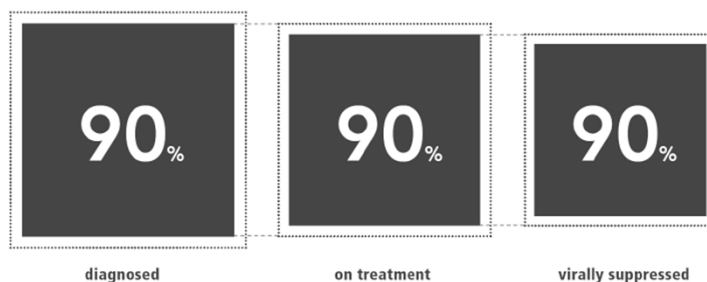
TasP:

Лечение как (первичная) превенция

- Использование антиретровирусной терапии для снижения риска передачи ВИЧ



An Ambitious Treatment Target to END* the AIDS Pandemic



THE FINAL CHAPTER OF THE AIDS EPIDEMIC

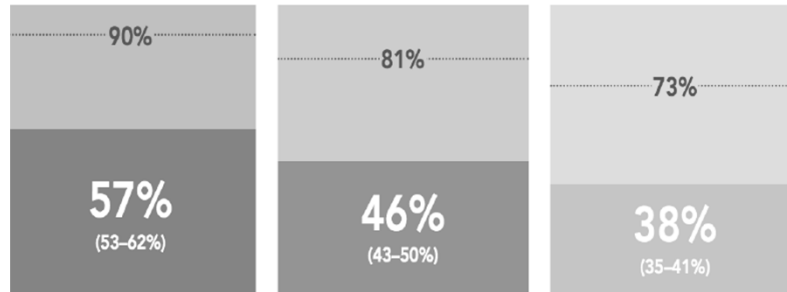
90-90-90 = 90-81-73

* Defined as decreasing overall disease burden (M&M&T) by 90% from global 2010 levels

<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>



UN 90-90-90 Target: Global Status in 2015



¹Percentage of people living with HIV who know their HIV status¹

Percentage of people living with HIV who are on antiretroviral treatment

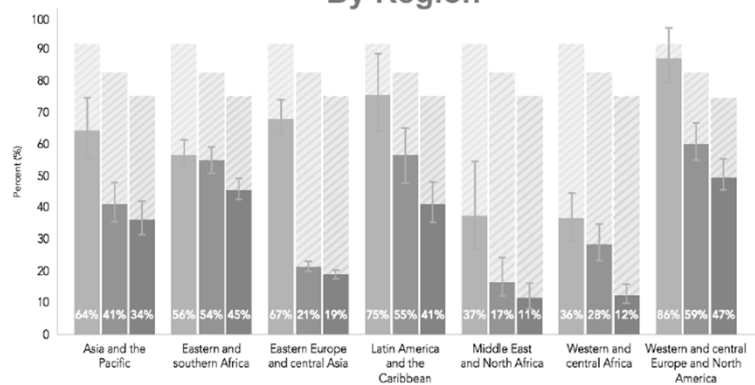
Percentage of people living with HIV who are virally suppressed²

2015 measure derived from data reported by 87 countries, which accounted for 73% of people living with HIV worldwide.
2015 measure derived from data reported by 86 countries. Worldwide, 22% of all people on antiretroviral therapy were reported to have received a viral load test during the reporting period.

HEALTH GAP, UN 90-90-90 Workshop, Durban, July 2016



UN 90-90-90 Target: Global Status in 2015 By Region



HEALTH GAP, UN 90-90-90 Workshop, Durban, July 2016



