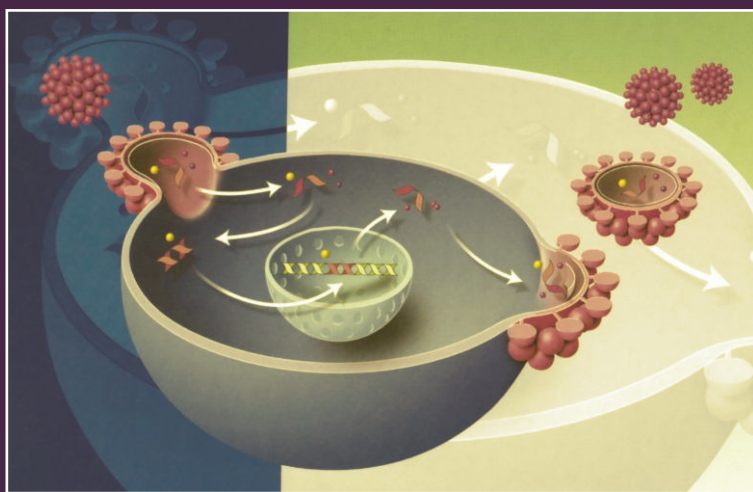


Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV

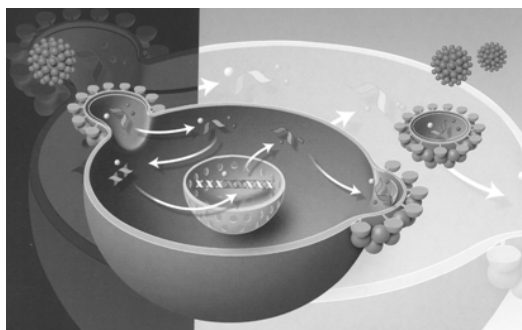
Zalecenia
Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS

2016



ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ZAKAŻONYMI HIV

ZALECENIA PTN AIDS 2016



redakcja:

Andrzej Horban
Regina Podlasin
Grażyna Cholewińska
Alicja Wiercińska-Drapało
Brygida Knysz
Małgorzata Inglot
Aleksandra Szymczak
Monika Bociąga-Jasik
Elżbieta Jabłonowska

ISBN 978-83-925140-9-1

copyright © by:
Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
Warszawa–Wrocław 2016



wydawca:
Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37

kontakt:
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
tel./fax.: 71 325-52-42

realizacja:
Agencja Wydawnicza EkoPress
tel. 601 311 838

Szanowne Koleżanki i Koledzy

Przekazujemy Państwu kolejną wersję Zaleceń. Jak co roku, wprowadziliśmy uaktualnienia rozdziałów, zgodnie z wytycznymi innych towarzystw, uwzględniając krajowe uwarunkowania.

Mam nadzieję, że również tegoroczna wersja spełni Państwa oczekiwania i ułatwi podejmowanie decyzji związanych z opieką nad pacjentem żyjącym z HIV.

Dziękuję wszystkim ekspertom za zaangażowanie w przygotowanie edycji w 2016 roku. Szczególnie dziękuję Małgorzacie Inglot, Monice Bociąga-Jasik i Elżbiecie Jabłonowskiej za koordynację działań i redakcję Zaleceń.

Prezes PTN AIDS

Brygida Knysz

Spis treści

A. Diagnostyka

1. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia 10
2. Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1 18
3. Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV 22

B. Profilaktyka

4. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV 26
5. Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV 29
6. Postępowanie po ekspozycjach seksualnych u pacjentów pediatrycznych 35
7. Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV u ciężarnej 38
8. Zasady opieki nad parami o niezgodnym statusie serologicznym HIV (pary HIV+/HIV-) 45

C. Leczenie antyretrowirusowe

9. Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego (cART) 50
10. Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego 57
11. Zmiana terapii antyretrowirusowej 63
12. Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej 67
13. Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa 73
14. Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby 79
15. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób zakażonych HIV. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne 81
16. Interakcje lekowe 85
17. Przygotowanie pacjentów do rozpoczynania terapii antyretrowirusowej i pomoc w dokładnym przyjmowaniu leków (adherencja) 101

D. Zakażenie HIV u dzieci

18. Zakażenie HIV u dzieci. Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV 106
- 18A. Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV 106
- 18B. Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci 109
- 18C. Leczenie dzieci zakażonych HIV 111
- 18D. Monitorowanie w czasie terapii ARV 113
- 18E. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych 114
- 18F. Postępowanie z noworodkiem po ekspozycji wertykalnej w przypadku wybranych chorób przenoszonych drogą płciową 117
- 18G. Zapobieganie działaniom niepożądanym cART u dzieci 121
- 18H. Program szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV 130
- 18I. Nastolatki – przekazywanie z opieki pediatrycznej do dorosłych 134

E. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV i medycyna podróży

19. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV	138
20. Medycyna podróży	145

F. Zakażenia oportunistyczne

21. Zakażenia bakteryjne	158
22. Zakażenia grzybicze	164
23. Zakażenia wirusowe	169
24. Gruźlica i zakażenie <i>Mycobacterium Avium Complex</i>	182
25. Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV	194

G. Koinfekcje HIV/HBV/HCV

26. Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HBV/HIV	222
27. Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HCV/HIV	225

H. Choroby przenoszone drogą płciową

28. Choroby przenoszone drogą płciową	234
28A. Kiła	234
28B. Wirus brodawczaka ludzkiego (<i>Human papillomavirus</i> – HPV)	240
28C. Rzeżączka – <i>Gonorrhoea</i>	243
28D. Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej – <i>Nongonococcal urethritis</i> (NGU)	247
28E. Mięczak zakaźny – <i>Molluscum contagiosum</i>	249
28F. Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową	249

I. Nowotwory

29. Nowotwory definiujące AIDS	252
30. Nowotwory niedefiniujące AIDS	259

J. Choroby współistniejące

31. Zaburzenia hematologiczne u osób zakażonych HIV	274
32. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV	291
33. Rak odbytu i pozostałe HPV zależne choroby odbytu u osób zakażonych	300
34. Przeszczep narządowy u osoby zakażonej HIV – zasady kwalifikacji i postępowanie potransplantacyjne	303
35. Zespół lipodystrofii związanej z HIV – zapobieganie, postępowanie	312
36. Starzenie się pacjentów zakażonych HIV. Zalecenia PTN AIDS dla chorych powyżej 50 roku życia	317
37. Zdrowie seksualne osób żyjących z HIV. Profilaktyka transmisji HIV podczas opieki nad osobami seropozytywnymi	323
38. Kobieta zakażona HIV	328
39. Mężczyzna żyjący z HIV	340

40. Postępowanie dietetyczne u osób zakażonych HIV	350
41. Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV	358
42. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV	368
43. Choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV	376
44. Choroby kości u zakażonych HIV: osteopenia, osteoporoza, osteomalacja, osteonekroza, deficyt witaminy D	385
45. Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS	392
46. Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób zakażonych HIV	395
47. Działania zmierzające do zaprzestania palenia	399
48. Standardy opieki medycznej i psychoterapeutycznej dla pacjenta z infekcją HIV, uzależnionego od dożylnych środków odurzających	401
49. Opieka psychologiczna u pacjentów z HIV/AIDS	416

K. Opieka paliatywna

50. Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad pacjentami zakażonymi ludzkim wirusem niedoboru odporności	420
--	-----

L. Program polityki zdrowotnej

51. Program polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”	436
---	-----

Wykaz skrótów	443
---------------------	-----

Wykaz autorów	447
---------------------	-----

A dark gray square with a white capital letter 'A' centered inside.

Diagnostyka

Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia

Wprowadzenie

Do końca listopada 2015 roku w Polsce wykryto 19 805 przypadków zakażenia HIV. Szacuje się jednak, że faktycznie zakażonych może być około 30 000-40 000 osób. Osoby nieświadome swego zakażenia stanowią przyczynę większości nowych zakażeń, które dotyczą przede wszystkim osób w wieku 15-30 lat, mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami, a także kobiet i mężczyzn heteroseksualnych (również w stałych związkach).

W porównaniu do krajów UE w polskich placówkach opieki zdrowotnej wykonywanych jest najmniej badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV (1/10 średniej europejskiej). Nowe zakażenia często wykrywane są już w stadium AIDS (szczególnie u kobiet i mężczyzn heteroseksualnych), co zdecydowanie pogarsza rokowanie. Wczesne zdiagnozowanie zakażenia HIV i rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej umożliwia pacjentowi życie w zdrowiu i bez AIDS.

1.1. Diagnostyka laboratoryjna zakażenia HIV

1.1.1. Testy przesiewowe

W ramach diagnostyki zakażenia HIV zaleca się stosowanie testów serologicznych. Mogą to być testy:

- III generacji – umożliwia wykrycie przeciwciał anti-HIV po 4-12 tygodniach od zakażenia,
- tzw. IV generacji – umożliwia wykrycie antygenu p24 HIV już po 2-3 tygodniach od zakażenia i przeciwciał anti-HIV po 4-12 tygodniach.

Ujemny wynik dowolnego z wyżej wymienionych testów po upływie 12 tygodni od ekspozycji wyklucza zakażenie HIV. W wyjątkowych sytuacjach (m.in. lekowa profilaktyka poekspozycyjna HIV, jednoczasowa koinfekcja HIV i HCV, EBV lub CMV) okres ten może ulec wydłużeniu do 6 miesięcy.

Wynik dodatni (reaktywny) testu przesiewowego (III lub IV generacji), ze względu na możliwość pomylenia próbek krwi, wymaga powtórzenia badania z drugiej próbki krwi. Jeśli drugi wynik jest również reaktywny, to w celu wykluczenia wyniku fałszywie dodatniego, konieczna jest weryfikacja testem Western blot/LIA lub ewentualnie za pomocą testu molekularnego. Należy pamiętać, że dodatnia wartość predykcyjna (prawdopodobieństwo, że dodatni wynik jest rzeczywiście

dotatni) pojedynczego serologicznego testu przesiewowego w kraju o prevalencji HIV takiej jak w Polsce wynosi mniej niż 50%!

1.1.2. Test potwierdzenia

W przypadku dwukrotnie dodatniego wyniku testu przesiewowego (drugie badanie należy wykonać z nowego pobrania krwi) należy wykonać tzw. test potwierdzenia. Test ten powinien umożliwiać identyfikację przeciwciał specyficznych dla HIV-1 i HIV-2. Wynik powinien zawierać informację o wykrytych przeciwciałach, a także o wszystkich przeciwciałach wchodzących w spektrum diagnostyczne zastosowanego testu. Jedynie na podstawie dodatniego wyniku testu potwierdzenia można rozpoznać zakażenie HIV. Rozpoznanie zakażenia HIV stawia lekarz, który powinien zweryfikować prawidłowość zrealizowanych procedur i ewentualnie uzupełnić brakujące badania.

W pewnych sytuacjach klinicznych (m.in. podejrzenie ostrej choroby retrowirusowej/wczesnego zakażenia HIV, pilna konieczność rozpoczęcia terapii z powodu AIDS, poród) zakażenie HIV można rozpoznać w oparciu o wynik badania HIV-RNA, zawsze jednak pod nadzorem lekarza specjalisty. W późniejszym okresie tak postawione rozpoznanie należy potwierdzić testem wykrywającym przeciwciała anti-HIV.

Pacjentowi można wydać jedynie wynik ostateczny czyli ujemny testu przesiewowego (podkreślając 12-tygodniowy okres okna serologicznego) lub testu potwierdzenia (Western blot/LIA). Natomiast w przypadku podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej lub wątpliwości diagnostycznych należy niezwłocznie skierować pacjenta do Poradni Profilaktyczno-Lecniczej w celu jak najszybszego wyjaśnienia stanu klinicznego i ewentualnie wdrożenia leczenia.

1.1.3. Szybkie testy anti-HIV w diagnostyce zakażenia HIV

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca stosowanie również szybkich testów diagnostycznych HIV (tzw. *rapid tests*), które powinny być dostępne zwłaszcza w gabinetach lekarskich oraz w punktach konsultacyjno-diagnostycznych. Stosowane testy powinny posiadać certyfikat CE, charakteryzować się porównywalną ze standardowymi badaniami czułością i specyficznością, a placówki je wykonujące powinny bezwzględnie poddawać się okresowo kontroli specjalistycznej i uczestniczyć w szkoleniach.

Szybkie testy do wykrywania przeciwciał anti-HIV nie zawsze mogą być alternatywą dla testów laboratoryjnych – należy porównać ich charakterystykę.

Bez względu na czas jaki upłynął od ostatniego ryzykownego zachowania, szybkie testy nie powinny być stosowane w diagnostyce zakażenia HIV u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem sytuacji kiedy w chwili wykonania badania czas do planowanego rozwiązania jest krótszy niż czas potrzebny na otrzymanie wyniku testu laboratoryjnego.

W przypadku wyniku dodatniego (reaktywnego) szybkiego testu należy wykonać testy laboratoryjne zgodnie z procedurą opisaną w niniejszych wytycznych.

1.1.4. Ograniczenia testów

Ujemny wynik testu nie wyklucza możliwości zakażenia HIV:

- jeśli w badanej próbce stężenie przeciwciał anti-HIV jest małe z powodu ich nie wytworzenia przez organizm (od momentu zakażenia upłynęło mniej niż 12 tygodni) lub test został przeprowadzony nieprawidłowo – niezgodnie z instrukcją dostarczoną przez producenta,
- u osób w zaawansowanym stadium AIDS,

- w przypadku mutacji wirusa (trudniej wykrywalnych przez test),
- w przypadku zakażenia innymi serotypami niż HIV-1 grupy M i O oraz HIV-2 – jeśli test ich nie wykrywa,
- u osób z hipo- i agammaglobulinemią.

Dodatni (reaktywny) wynik badania przesiewowego nie zawsze świadczy o zakażeniu HIV. Do czynników mogących negatywnie wpływać na wynik testu (zwiększać ryzyko wystąpienia wyników fałszywych) należą m.in.:

- zakażenia (Tokso plazma gondii, CMV, EBV, HAV, HCV, HBV, HSV, Treponema pallidum),
- obecność autoprzeciwciał (anty-Gag, przeciwciała przeciwko, czynnik reumatoidalny, pojawiających się w przebiegu choroby nowotworowej),
- szczepienia w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,
- ciąża,
- przetoczenia krwi i immunoglobulin,
- stan po przeszczepie.

Ponadto za wynik fałszywie dodatni może być odpowiedzialne niewłaściwe postępowanie z próbką krwi: jej podgrzewanie oraz wielokrotne rozmrażanie materiału przed oznaczeniem, a także pomylenie próbek krwi.

1.1.5. Testy molekularne w diagnostyce zakażenia HIV

Z uwagi na, między innymi, względną łatwość kontaminacji próbki w warunkach laboratoryjnych (ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego) i konieczność powtórzenia badania z drugiego pobrania krwi w przypadku wyniku dodatniego, testy molekularne nie są zalecane w diagnostyce przesiewowej zakażenia HIV. Mogą być one stosowane jedynie przez osoby o dużym doświadczeniu, w ramach poradni specjalistycznych.

1.2. Rozmowa okołotestowa

1.2.1. Rozmowa przed testem

- Należy wyjaśnić przyczyny badania i dlaczego podejrzewa się zakażenie HIV.
- Należy uzyskać zgodę ustną lub pisemną na badanie. Pacjent ma prawo odmówić poddania się badaniu. Nie może być z tego powodu dyskryminowany w jakikolwiek sposób (np. zaprzestanie dalszej diagnostyki).
- Należy poinformować pacjenta, że o ile diagnostyka zakażenia HIV może być przeprowadzona anonimowo (na skierowaniu należy wówczas podać jedynie inicjały pacjenta, wiek lub rok urodzenia, płeć, województwo oraz potencjalną drogę zakażenia), to w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzenia, przed podjęciem terapii w ośrodku specjalistycznym leczenia HIV/AIDS, będzie musiał ujawnić swoje dane.
- Należy wyjaśnić całą procedurę testowania.

Jeśli do ekspozycji doszło w ciągu 48-78 godzin przed zgłoszeniem się na badanie, pacjenta należy skierować do poradni specjalistycznej w celu ewentualnego wdrożenia profilaktyki poekspozycyjnej (rozdział 5).

1.2.2. Rozmowa po teście – wynik dodatni

- Wynik należy wydać pacjentowi bez zbędnej zwłoki i dać mu chwilę na oswojenie się z nim.
- Należy odpowiedzieć na pytania pacjenta.
- Należy przypomnieć o zasadach bezpieczniejszego seksu, w tym również o konieczności stosowania prezerwatywy z partnerami/partnerkami zakażonymi HIV w celu uniknięcia nadkażenia.
- Należy zweryfikować dane pacjenta i wyjaśnić informacje zawarte w wyniku badania.
- Należy skierować pacjenta do poradni/kliniki specjalistycznej lub do oddziału dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS.
- Należy przypomnieć o obowiązku poinformowania aktualnego partnera/rów seksualnego/ych o fakcie zakażenia HIV i zalecić wykonanie badania w kierunku HIV również u niego/niej/nich. Należy również zachęcić pacjenta do poinformowania wszystkich poprzednich partnerów o konieczności wykonania badania w kierunku zakażenia HIV (bez obowiązku informowania ich o swoim zakażeniu).

1.2.3. Rozmowa po teście – wynik ujemny

- Należy wydać wynik bez zbędnej zwłoki.
- Należy omówić wynik i ewentualnie przypomnieć o konieczności powtórzenia badania po upływie 12 tygodni od ostatniej ekspozycji (jeśli okres ten w chwili badania był krótszy).
- Należy odpowiedzieć na pytania pacjenta.
- Należy przypomnieć o zasadach bezpieczniejszego seksu oraz unikania ryzykownych zachowań.

Jeśli pacjent często podejmuje zachowania obarczone dużym ryzykiem zakażenia HIV, należy rozważyć wdrożenie profilaktyki przedekspozycyjnej (rozdział 4).

1.3. Zasady kierowania pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HIV do poradni dla osób żyjących z HIV

W celu zmniejszenia odsetka osób, które mimo wykrycia zakażenia HIV i odebrania wyniku nie zgłaszają się do poradni dla osób żyjących z HIV zaleca się podjęcie wszelkich możliwych kroków w celu ułatwienia umówienia pierwszej wizyty. Na działania te zawsze zgodę musi wyrazić pacjent. Do metod zwiększających szanse zgłoszenia się pacjenta do poradni specjalistycznej należą:

- osobiste lub telefoniczne umówienie wizyty,
- podanie pełnego adresu i telefonu, a także godzin pracy poradni, najlepiej w wersji pisemnej,
- wyjaśnienie braku konieczności posiadania skierowania do poradni dla osób żyjących z HIV,
- wyjaśnienie wagi zgłoszenia się do poradni dla dalszego zdrowia pacjenta i jego bliskich.

Powyższe dotyczy każdej osoby wydającej ostateczny wynik dodatni badania w kierunku zakażenia HIV, w tym również laboratoriów wykonujących badania komercyjnie na zlecenie indywidualnego pacjenta. Zaleca się zatem, aby każdy podmiot oferujący tego typu diagnostykę blisko współpracował z poradniami dla osób żyjących z HIV, co ma umożliwić prawidłowe przekazywanie osób z wykrytym zakażeniem.

1.4. Zalecenia szczegółowe dla lekarzy wszystkich specjalności i lekarzy dentystów – rekomendacje PTN AIDS dotyczące wszystkich pacjentów zgłaszających się na wizytę lub hospitalizowanych

Z każdym pacjentem powyżej 15. roku życia (brak górnej granicy wiekowej) należy przeprowadzić rozmowę na temat jego indywidualnego ryzyka nabycia zakażenia HIV (w tym również innych zakażeń przenoszonych drogą płciową lub drogą krwi), sposobów zakażenia, metod uniknięcia lub zmniejszenia ryzyka zakażenia, a także możliwości anonimowego wykonania badania w kierunku zakażenia HIV w ramach jednostki opieki zdrowotnej.

Rozmowę taką i ewentualne badanie należy powtarzać raz w roku w przypadku osób zgłaszających częste ryzykowne zachowania. Badanie w kierunku zakażenia HIV może odbyć się po wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody* po rozmowie przedtestowej.

1.5. Zalecenia szczegółowe dla lekarzy wszystkich specjalności i lekarzy dentystów – rekomendacje PTN AIDS dotyczące przesiewowego badania wszystkich pacjentów w wybranych populacjach

Lekarze pracujący z grupami pacjentów, w których odsetek osób żyjących z HIV przekracza 0,2% albo odsetek osób z niewykrytym zakażeniem przekracza 0,1% powinni wykonywać testy w kierunku zakażenia HIV przesiewowo u wszystkich pacjentów powyżej 15. roku życia (brak górnej granicy wiekowej).

Badanie w kierunku zakażenia HIV może odbyć się po wyrażeniu przez pacjenta i/lub jego prawnego opiekuna świadomej zgody po rozmowie przedtestowej.

1.6. Zalecenia szczegółowe dla lekarzy poszczególnych specjalności – rekomendacje PTN AIDS dotyczące badania pacjentów, u których rozpoznano wymienione poniżej stany lub jednostki chorobowe

Wykonanie badania w kierunku zakażenia HIV należy rozważyć w przypadku każdej choroby przebiegającej nietypowo, nie poddającej się leczeniu lub nawracającej, a także w następujących stanach:

<i>Ginekologia</i>	<i>Pulmonologia</i>
Ciąża (badanie zalecane również u partnera ciężarnej) – w razie braku badania test należy zaoferować bezpośrednio po porodzie, a jeśli kobieta nie wyrazi zgody, należy zaproponować wykonanie badania u noworodka. • Nawracająca drożdżycza pochwy • Zakażenia przenoszone drogą płciową • Inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy • Dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia • Zakażenie HPV	• Mykobakteriozy płucne lub rozsiane • Nawracające bakteryjne zapalenia płuc • Śródmiąższowe zapalenia płuc • Zapalenie płuc o niejasnej etiologii • Drożdżycza tchawicy i/lub oskrzeli • Aspergiloza

* Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem na każde badanie dziecka do ukończenia 18 r. ż. jest wymagana zgoda opiekuna prawnego. Ponadto po ukończeniu 16 r.ż. zgodę musi wyrazić także dziecko.

Dermatologia	Choroby wewnętrzne
Zakażenia przenoszone drogą płciową • Łojotokowe zapalenie skóry • Nawracająca drożdżycy jamy ustnej • Półpasiec • Mięsak Kaposiego • Nowotwory skóry	Gorączka o niejasnej etiologii • Utrata masy ciała o niejasnej etiologii • Trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii • Drożdżycy przełyku i żołądka • Biegunka przewlekła • Zapalenie jelit o niejasnej etiologii • Nawracające bakteryjne zapalenie płuc • Śródmiąższowe zapalenie płuc • Lymfadenopatie • Zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia
Neurologia	Choroby zakaźne
Pojedyncze ropnie mózgu • Neurotoksoplazmoza • Encefalopatia o niejasnej etiologii • PML • Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • Postępujące otępienie • Polineuropatia • Chłoniak pierwotny mózgu • Zespół Guillain-Barre • Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	Półpasiec zajmujący > 2 dermatomy/nawracający • Gorączka o niejasnej etiologii • Zaburzenia hematologiczne • Drożdżycy układu oddechowego, pokarmowego • Zespół mononukleozopodobny • Biegunka przewlekła • Nawracające zapalenie płuc • Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego • Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • Gruźlica, inne mykobakteriozy • Wirusowe zapalenie wątroby HCV, HBV, HAV • Inne choroby z listy chorób wskaźnikowych AIDS
Onkologia/hematologia	Pediatrya/Neonatologia
Chłoniaki nieziarnicze • Rak/dysplazja nabłonkowa odbytu/szyjki macicy • Rak płuc • Nasieniak (seminoma) • Ziarnica złośliwa • Choroba Castelmanna • Lymfopatie niejasnego pochodzenia • Małopłytkowość, neutropenia, limfopenia	Wszystkie noworodki urodzone przez matki, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania • Zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia • Ciężkie zakażenia bakteryjne • Nawracająca kandydoza jamy ustnej • Pneumocystodoza • Gruźlica • Zakażenie cytomegalowirusowe • Śródmiąższowe zapalenie płuc • Nawracające bakteryjne zapalenie płuc • Encefalopatia niejasnego pochodzenia • Upośledzenie rozwoju psycho-ruchowego • Lymfadenopatie niejasnego pochodzenia • Małopłytkowość • Zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej
Okulistyka	Laryngologia
Zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (CMV, HSV, toksoplazmowe i inne) • Retinopatie niejasnego pochodzenia • Półpasiec nawracający	• Zapalenie ślinianek o niejasnej etiologii • Nowotwory okolicy głowy i szyi • Grzybica jamy ustnej, przełyku lub krtani • Lymfadenopatia niejasnego pochodzenia

Stomatologia	Nefrologia/Urologia
• Nawracająca drożdżycza jamy ustnej i przełyku • Zmiany dysplastyczne błony śluzowej jamy ustnej • Zakażenie HPV • Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej nawracające • Zakażenia przenoszone drogą płciową • Chłoniak Burkitta • Mięsak Kaposiego • Leukoplakia włochata	• Nefropatie kłębuszkowe • Choroby przenoszone drogą płciową • Brodawczak pęcherza moczowego • Nasieniak (seminoma)
Endokrynologia	
• Zaburzenia endokrynologiczne o niejasnej etiologii	

1.7. Podsumowanie

Liczba wykrywanych zakażeń HIV systematycznie wzrasta z roku na rok. Dotyczy to zarówno świata, Europy jak i Polski. Odsetek późno wykrytych zakażeń HIV (tzw. „*late presenters*”) w Polsce również jest wysoki. Równie niekorzystnie dla Polski wygląda sytuacja dotycząca testowania pacjentów w placówkach opieki zdrowia – wykonuje się tych badań najmniej w porównaniu z innymi krajami europejskimi.

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS dostrzegając ten problem wypracowało przedstawione powyżej rekomendacje dotyczące testowania pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznaje określone powyżej jednostki chorobowe, a także zasady testowania przesiewowego w zależności od rozprzestrzenienia zakażenia HIV w danej populacji.

Ponadto Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca posługiwanie się szybkimi testami anty-HIV w celu ułatwienia i zwiększenia dostępu do diagnostyki przesiewowej HIV.

Polskie Towarzystwo Naukowe zaleca również zróżnicowanie modeli diagnostycznych (PKD, lekarze, laboratoria, kluby, „*check-pointy*”) zakażenia HIV i innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (również HBV i HCV) tak, aby jak najwięcej osób mogło w komfortowy dla siebie sposób wykonać badanie, zawsze jednak w połączeniu z poradnictwem okołotestowym. W wybranych modelach diagnostycznych (np. testowanie w klubach, „*check-pointy*”) dopuszczalne jest ograniczenie diagnostyki do wykonania jedynie szybkiego testu przesiewowego, klientowi należy jednak bezwzględnie wyjaśnić znaczenie tego wyniku i ewentualnie skierować go do odpowiedniej poradni w celu dokończenia diagnostyki.

Piśmiennictwo

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2014. Stockholm: ECDC; 2015.
2. Hall HI, Walker F, Shah D, Belle E. Trends in HIV diagnoses and testing among U.S. adolescents and young adults. *AIDS Behav.* 2011 Apr 12.
3. Kang Cornett J., Kirn T. J.: Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, 57, 712-718.
4. Centre for Disease Prevention and Control. HIV testing: Increasing uptake and effectiveness in the European Union. Stockholm: ECDC; 2010.

5. WHO Technical Consultation: Scaling up HIV testing and counseling as an important component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support in the WHO European Region, Ljubljana, Slovenia 8–10 June 2009.
6. Mounier-Jack S., Nielsen S., Coker RJ.: HIV testing strategies across European countries. *HIV Medicine* 2008; 9(2):13-19.
7. Sullivan AK, Raben D, Reekie J et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study); *JD.PLoS One*. 2013;8(1):e52845. doi: 10.1371/journal.pone.0052845. Epub 2013 Jan 15.
8. Arora D.R., Maheshwari M., Arora B.: Rapid Point-of-Care Testing for Detection of HIV and Clinical Monitoring. *ISRN AIDS*, 2013, 287269. doi: 10.1155/2013/287269.
9. Greenwald J.L., Burstein G.R., Pincus J., Branson B.: A Rapid Review of Rapid HIV Antibody Tests. *Curr. Inf. Dis. Rep.*, 2006, 8, 125-131.
10. Pavie J., Rachline A., Loze B., Niedbalski L., Delaugerre C., Laforgerie E., Plantier J.C., Rozenbaum W., Chevret S., Molina J.M., Simon F.: Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. *PLoS ONE* 5(7): e11581. doi:10.1371/journal.pone.0011581.
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services 2015. Geneva: WHO; 2015.
12. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Available at <http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447>. Published June 27, 2014. Accessed [21.04.2016]
13. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 8.0. London: EACS; 2015.

Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1

Wprowadzenie

Zalecana diagnostyka genetyczna zakażeń HIV-1 powinna zawierać:

- ocenę jakościową RNA HIV-1,
- ocenę ilościową wirerii,
- oznaczanie lekooporności wirusa,
- oznaczanie subtypu
- oznaczanie tropizmu

Niezbędna jest również analiza profilu genetycznego pacjenta – co najmniej allelu HLA B*5701 (patrz: rozdział dotyczący farmakogenetyki).

Materiał do opisanych powyżej oznaczeń należy pobierać na antykoagulant EDTA. Transport powinien odbywać się w temperaturze pokojowej, a próbka znaleźć się w przeciągu 24 godzin w laboratorium. W przypadku transportu zamrożonego osocza należy umieścić próbkę w suchym lodzie.

2.1. Oznaczenie HIV RNA

Do oznaczeń jakościowych i ilościowych zaleca się używanie testów w technologii PCR czasu rzeczywistego (rtPCR).

Wykazują one liczne zalety:

- bardzo wysoka swoistość i czułość diagnostyczna: dolny poziom detekcji od 20-40 kopii/ml;
- szeroki zakres liniowości pomiaru: od 20-40 do kilkunastu milionów kopii/ml;
- zestawy kontroli zapewniające ocenę prawidłowości wyniku
- wiarygodną ocenę wirerii różnych subtypów HIV-1

2.2. Jakościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zalecamy stosowanie testów jakościowych w grupach:

1. Osób po ekspozycji, z podejrzeniem wczesnej fazy zakażenia, przed serokonwersją,
2. Pacjentów z możliwą serokonwersją późną – np. u pacjentów z niedoborami odpornościowymi o innej, niż zakażenie HIV, przyczynie,
3. Pacjentów z dwukrotnym dodatnim wynikiem testu przesiewowego i jednoczesnym niejednoznacznym wynikiem testu Western blot,
4. Noworodków i niemowląt matek HIV-dodatnich. Dodatkowo w tej grupie pacjentów niezbędne jest wykonanie testu wczesnej diagnostyki; zalecenie wynika z obecności przeciwciał odmatczyń, uniemożliwiających diagnostykę serologiczną.

We wszystkich wyżej wymienionych grupach w przypadku dodatniego wyniku testu genetycznego może on być dodatkowo, po spodziewanym czasie serokonwersji, potwierdzony testem Western blot; w przypadku diagnostyki noworodków i niemowlaków należy uwzględnić czas zanikania przeciwciał odmatczyń (do 18 miesięcy).

2.3. Ilościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zalecamy stosowanie testów oznaczających poziom wirerii w grupach:

1. Pacjentów z nowowykrytym zakażeniem – wynik przedstawia wyjściową wirerię pacjenta.
2. Pacjentów nieleczonych – co najmniej dwa razy w roku; wynik umożliwia monitorowanie przebiegu zakażenia, również wybór momentu rozpoczęcia leczenia,
3. Pacjentów leczonych – co najmniej dwa razy w roku; wynik umożliwia ocenę skuteczności leczenia, również wykrycie niepowodzenia terapeutycznego

Częstsza ocena wirerii jest zalecana w diagnostyce: dzieci, pacjentów źle tolerujących obecny schemat leczenia oraz w każdym innym przypadku uznanym za zasadny przez lekarza.

Przyjęto podawanie wyniku oznaczania wirerii HIV w kopiach/mL; testy opisujące poziom wirerii w innych jednostkach powinny zawierać przelicznik umożliwiający konwersję wyniku.

Zalecamy, zgodnie z rekomendacjami grupy ekspertów, działającej pod auspicjami Krajowego Centrum d/s AIDS, oraz z wytycznymi DHHS USA, stosowanie genetycznych testów jakościowych i ilościowych do wykrywania i potwierdzania zakażenia przed serokonwersją; uznanie ich za równoważne testowi typu Western blot.

2.4. Ilościowe oznaczanie wirerii HIV-2

Diagnostyka genetyczna zakażeń HIV-2 jest ograniczona znikomą ilością dostępnych testów. Kilku producentów oferuje testy wykrywające i ilościowo oznaczające wirerię wybranych subtypów HIV-2, jednak przeznaczone są one do zastosowań naukowych. Dostępne rekomendacje nie obejmują diagnostyki serologicznej lub genetycznej zakażeń HIV-2.

2.5. Identyfikacja wariantów genetycznych HIV-1 o obniżonej wrażliwości na leki

Zalecamy stosowanie testów genetycznych wykorzystujących technologię sekwencjonowania. Zalecamy badanie lekowrażliwości w grupach:

1. Pacjentów nieleczonych: przy noworozpoznanej zakaźności, także wówczas, gdy nie jest planowane natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. Wyniki uzyskane w tej grupie opisują lekooporność przenoszoną.

Jeżeli wykonanie testu jest niemożliwe, należy próbkę przechować i oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku rozpoczynania leczenia w fazie ostrej zakaźności nie należy czekać na wynik testu, natomiast możliwa jest późniejsza modyfikacja zestawu leków zgodnie z wynikami badania.

Zalecamy powtórzenie badania, gdy od poprzedniego badania do inicjacji terapii upłynęło ponad 6 miesięcy lub gdy istnieje ryzyko nadkażenia.

2. Pacjentów leczonych: pacjenci z wirusowym niepowodzeniem leczenia. Próbkę należy pobrać podczas stosowania przez pacjenta dotychczasowego zestawu leków.

W przypadku wykrycia poziomu wirerii do 200 kopii/mL należy uwzględnić zjawisko chwilowego wzrostu wirerii (tzw. blip).

Zgodnie z obserwacjami autorów oznaczenie lekooporności jest możliwe przy wireriach rzędu 100-200 kopii/mL, należy jednak uwzględnić ryzyko niewykrycia niektórych mutacji.

- pacjenci z planowaną z innych wskazań zmianą leczenia,
- kobiety w ciąży,
- źródła ekspozycji podczas stosowania profilaktyki poekspozycyjnej, gdy stwierdza się wystarczający poziom wirerii. Nie należy opóźniać profilaktyki czekając na wynik badania. Wynik ten może być przydatny przy rozpatrywaniu modyfikacji PEP.
- pacjenci z leczeniem przerwany, przed wznowieniem terapii. Oznaczenie należy wykonać z ostatniej próbki pobranej przed odstawieniem leków.

Przy ustalaniu nowego schematu leczenia należy:

- uwzględnić historię leczenia antyretrowirusowego oraz wyniki poprzednich testów lekooporności (ryzyko archiwizacji wariantów lekoopornych),
- ocenić, czy nowy wzorec oporności jest zbieżny z historią leczenia,
- uwzględnić, że podczas braku presji selekcyjnej leku warianty odporne mogą być obecne w ilościach poniżej poziomu detekcji stosowanego testu, wskutek dominacji wariantu dzikiego.

Niewykrycie wariantów opornych przy niepowodzeniu wirusowym może być wynikiem:

- niskiej adherencji,
- obecności opornych populacji mniejszościowych wirusa,
- niedostatecznej wiedzy o zależnościach pomiędzy mutacjami a obserwowaną klinicznie opornością
- obecności mutacji modyfikujących wrażliwość na leki, zlokalizowanych poza analizowanymi regionami genomu,
- niewystarczającej penetracji leków,

- specyficznej dla danego pacjenta farmakogenetyki,
- błędu laboratoryjnego.

2.6. Identyfikacja subtypu

Zalecamy identyfikację subtypu wirusa równocześnie z oznaczaniem lekooporności, metodą analizy filogenetycznej lub z wykorzystaniem dostępnych algorytmów internetowych. Należy zauważyć, że jednym ze skutków różnorodności genetycznej wirusa HIV może być różne, swoiste dla poszczególnych subtypów, tempo pojawienia się oporności klinicznej.

2.7. Oznaczenie tropizmu

Możliwe jest występowanie subpopulacji HIV-1 o tropizmie CXCR4 (X4), CCR5 (R5), subpopulacji mieszanych X4/R5, oraz wariantów *dual* – wykorzystujących dowolny z tych koreceptorów. Do oznaczenia tropizmu zalecamy technikę sekwencjonowania regionu kodującego 35 aminokwasowy fragment pętli V3 glikoproteiny 120. Wykazano, że metoda ta jest równoważna metodzie fenotypowej (ESTA), jedynej zweryfikowanej w dużych badaniach klinicznych. Przewagą techniki sekwencjonowania jest niższy koszt, krótszy czas badania oraz możliwość wykonania oznaczenia przy niewykrywalnej wirēmii (w PBMC) lub w próbkach zarchiwizowanych. Wynikiem badania jest tzw. współczynnik FPR (*false positive rate*). Pacjenci zakażeni wariantem wirusa o współczynniku wyższym niż przyjęta wartość odcięcia mogą zyskać na leczeniu lekami antagonistami CCR5, przy wariancie z FPR niższym – leczenie nie jest zalecane.

Zalecamy oznaczanie tropizmu wyłącznie w grupie pacjentów leczonych, przed planowanym rozpoczęciem leczenia z użyciem antagonistów CCR5.

Wykonywanie testu o osób nowozdiagnozowanych, w celu ustalenia przyszłych schematów terapeutycznych nie jest zalecane. Wykrycie wyłącznie wariantu CCR5 nie oznacza, że wariant taki będzie obecny w momencie rozpoczęcia leczenia.

Piśmiennictwo

1. EACS Guidelines 7.1, November, 2014
2. Instrukcja do ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System v2.0
3. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. Huldrych F. et al. JAMA. 014;312(4):410-425
4. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. European Consensus Group on clinical management of tropism testing. Lancet Infect Dis 2011; 394-407 11: 394–407
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February, 2014

Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV

Wytyczne dla oznaczania HLA B*5701

- Oznaczenie HLA B*5701 powinno być wykonane prospektywnie, u wszystkich osób przed włączeniem terapii abakawirem.
- Jeśli to możliwe, oznaczenie HLA B*5701 powinno być wykonane u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej.
- Do oznaczeń powinien być zastosowany test wysokiej rozdzielczości (*high resolution test*) lub niskiej rozdzielczości (*low resolution test*) potwierdzony testem wysokiej rozdzielczości.
- Wdrożenie terapii abakwirem jest przeciwwskazane u osób nosicieli HLA B*5701
- Nawet w przypadku ujemnego wyniku HLA B*5701 rzetelna informacja dla pacjenta na temat możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest wymagana.

Wytyczne dla oznaczania wariantów IL28B (*rs12979860*) dla osób z koinfekcją HIV/HCV

- Oznaczenie wariantów IL28B (*rs12979860*) powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HCV
- U osób z wariantami o udowodnionej istotnie niższej skuteczności leczenia dwulekowego z zastosowaniem pegylowanego interferonu/rybawiryny (homozygoty TT) powinno się preferencyjnie rozważać inne opcje terapeutyczne gwarantujące wyższą skuteczność

Wytyczne dotyczące oznaczania wariantów genetycznych związanych z podatnością/progresją zakażenia HIV

- Powyższe badania powinny być oznaczane wyłącznie w ramach badań naukowych, informacja dotycząca modyfikacji ryzyka zakażenia HIV powinna podkreślać zmniejszenie ryzyka a nie całkowitą „odporność” na zakażenie
- Nie zaleca się oznaczania $\Delta 32$ CCR5 u osób HIV(-) ze względu na możliwość promocji ryzykownych zachowań
- W przypadku oznaczania obecności mutacji $\Delta 32$ /wt CCR5 u osób zakażonych HIV-1 jej obecność nie powinna być brana pod uwagę przy decyzji o rozpoczęciu cART.

Piśmiennictwo

1. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec;4(12):937-47.
2. Cholewińska G. Pharmacogenetics in HIV Clinical Practice. *HIV & AIDS rev.* 2007; 7(2):9-14.
3. Haas DW. Pharmacogenomics and HIV therapeutics. *J Infect Dis.* 2005 May 1;191(9):1397-400.
4. Anastassopoulou CG, Kostrikis LG. The impact of human allelic variation on HIV-1 disease. *Current HIV Research* 1: 185-203 2003.
5. Donfack J, Buchinsky FJ, Post C, Ehrlich GD. Human susceptibility to viral infection: the search for HIV-protective alleles among Africans by means of genome-wide studies. *Aids Research and Human Retroviruses* 22: 925-930, 2006
6. Vasilescu A, Heath SC, Ivanova R, Hendel H, Do H, Mazoyer A, Khadivpour E, Goutalier FX, Khalili K, Rappaport J, Lathrop GM, Matsuda F, Zagury J-F. Genomic analysis of Th1–Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes and Immunity* 4: 441-449, 2003.
7. Marmor M, Hertzmark K, Thomas SM, Halkitis PN, Vogler M. Resistance to HIV Infection. *Journal of Urban Health* 83 (1): 5-17, 2006
8. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):103-5.
9. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H: Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14
10. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D: Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 30: 1419-20.
11. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002, 359, 1121-2.
12. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
13. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A. PREDICT-1 Study Team: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79.
14. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 99-102.
15. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, Urbańska A, Fuksińska K, Bander D, Boroń-Kaczmarek A. Introduction of pharmacogenetic screening for the HLA B*5701 variant in Polish HIV infected patients – short communication. *HIV Med* 2010 May;11(5):345-8.
16. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, Drechsler H, Bernasconi E, Rickenbach M, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis.* 2005 Oct 15;192(8):1381-6.
17. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 1;45(9):1230-7.
18. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, Wilkinson GR, Clifford DB, D'Aquila RT, De Gruttola V, Pollard RB, Merigan TC, Hirsch MS, George AL Jr, Donahue JP, Kim RB. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis.* 2005, 1;192(11):1931-42.
19. Rowland-Jones S, Sutton J AY, Dong T, Gotch F, McAdam S, Whitby D, Sabally S, Gallimore A, Corrah T, Tagiguchi M, Schultz T, McMichael M, H W. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Medicine* 1: 59-64, 1995

20. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, Oyugi J, Njagi E, Gaur LK, Brunham RC, Wade J, Luscher MA, Krausa P, Rowland-Jones S, Ngugi E, Bwayo JJ, FA P. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases* 181: 1581-9, 2000.
21. Okulicz JF, Grandits GA, Weintrob AC, Landrum ML, Ganesan A, Crum-Cianflone NF, Agan BK, Marconi VC. CD4 T cell count reconstitution in HIV controllers after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010 15;50(8):1187-91.
22. D'Aquila RT, Sutton L, Savara A, Hughes MD, Johnson VA. CCR5/delta(ccr5) heterozygosity: a selective pressure for the syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 phenotype. NIAID AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Virology Team. *J Infect Dis* 177 (6): 1549-53, 1998
23. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part two *Ann Intern Med* 134 (10): 978-976, 2001.
24. Faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneensberghe C, Genin E, Autran B, Delfraissy JF, McDermott DH, Murphy PM, Debre P, Theodorou I, Combadiere C. Rapid progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1. *Science* 287 (5461): 2274-7, 2000
25. Tang J, Shelton B, Makhatadze NJ, Zhang Y, Schaen M, Louie LG, Goedert JJ, Seaberg EC, Margolick JB, Mellors J, Kaslow RA. Distribution of chemokine receptor CCR2 and CCR5 genotypes and their relative contribution to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion, early HIV-1 RNA concentration in plasma, and later disease progression. *J Virol* 76 (2): 662-72, 2002
26. Urban TJ, Weintrob AC, Fellay J, Colombo S, Shianna KV, Gumbs C, Rotger M, Pelak K, Dang KK, Detels R, Martinson JJ, O'Brien SJ, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Carrington M, Telenti A, Michael NL, Goldstein DB. CCL3L1 and HIV/AIDS susceptibility. *Nat Med*. 2009 Oct;15(10):1110-2
27. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 2 (11): 1240-3, 1996,
28. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Kaczmarczyk M, Adler G, Binczak-Kuleta A, Loniewska B, Boron-Kaczmarzka A, Ciechanowicz A. Sequence variants of chemokine receptor genes and susceptibility to HIV-1 infection. *J Appl Genet*. 2009;50(2):159-66.



B

Profilaktyka

Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV

4.1. Wprowadzenie

Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV (PrEP – ang. *pre-exposure prophylaxis*) to stosowanie leków antyretrowirusowych u osób niezakażonych HIV w celu zmniejszenia ryzyka nabycia tego zakażenia.

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że profilaktyka przedekspozycyjna z zastosowaniem disoprosylu tenofowiru (TDF) i emtrycytabiny (FTC) stosowanych zarówno przewlekłe jak i doraźnie według określonego schematu, w skojarzeniu z konsekwentnym promowaniem prezerwatyw, jest bezpieczna i skuteczniejsza niż profilaktyka skoncentrowana wyłącznie na promowaniu prezerwatyw. Podobne korzyści związane z prowadzeniem PrEP wykazano również w grupie osób używających narkotyków dożylnie.

4.2. Wskazania do PrEP

PrEP może być stosowana u osób dorosłych o zwiększonym ryzyku nabycia zakażenia HIV. Do osób o zwiększonym ryzyku zakażenia HIV, którym należy zaproponować PrEP, należą:

- osoby podejmujące kontakty seksualne z osobą zakażoną HIV lub z osobą o nieznanym statusie serologicznym i nie używające konsekwentnie prezerwatyw,
- osoby używające narkotyków dożylnie.

Na zwiększone ryzyko nabycia zakażenia HIV drogą seksualną może również wskazywać niedawne zakażenie przenoszone drogą płciową.

4.3. Zasady rozpoczynania PrEP

4.3.1. Przed rozpoczęciem PrEP należy:

- wykonać badanie serologiczne anty-HIV/p24,
- wykluczyć ostrą/wczesną chorobę retrowirusową,
- potwierdzić, że u pacjenta istnieje ryzyko nabycia zakażenia HIV,
- zweryfikować prawidłową funkcję nerek i poinformować pacjenta o możliwym wpływie TDF na gęstość mineralną kości,

- wykluczyć zakażenie HBV, a w razie konieczności zaszczepić pacjenta,
- wykonać diagnostykę innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym HCV, i poinformować o ryzyku transmisji.

4.3.2.

W ramach PrEP należy stosować doustnie disoproksyl tenofowiru [300 mg] z emtrycytabiną [200 mg] w pojedynczej dawce dobowej z posiłkiem. Podczas każdej wizyty należy podkreślać znaczenie regularnego przyjmowania leków. Dane z badań klinicznych wskazują, że w przypadku błony śluzowej pochwy profilaktyczne stężenie TDF/FTC osiągane było po 3-7 dniach przyjmowania leków, natomiast w przypadku błony śluzowej odbytu osiągnięte było ono już następnego dnia. Jednocześnie stężenie TDF w obrębie błony śluzowej odbytnicy w porównaniu z błoną śluzową pochwy, jest ponad 100 razy większe, a stężenie ochronne utrzymuje się dłużej.

W przypadku MSM z dużym ryzykiem zakażenia HIV można zalecić doraźną PrEP (podwójna dawka TDF/FTC na 2-24h przed stosunkiem, a następnie pojedyncza dawka TDF/FTC po 24 i 48 godzinach od pierwszej dawki; nie należy przekraczać dawki 7 tabletek tygodniowo; lek należy przyjmować z posiłkiem).

Należy przypomnieć pacjentowi, że podczas ryzykownych kontaktów seksualnych powinien używać prezerwatyw, a w przypadku używania narkotyków, o konieczności korzystania z jednorazowych igieł, strzykawek i sprzętu pomocniczego.

4.4. Monitorowanie pacjenta w trakcie stosowania PrEP

Zaleca się aby kontrolne wizyty w trakcie prowadzenia PrEP odbywały się regularnie, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Podczas każdej wizyty należy przeprowadzić szczegółową ocenę adherencji. Celem optymalizacji adherencji podczas pierwszej wizyty zaleca się:

- udzielenie szczegółowej informacji o konieczności systematycznego zażywania tabletek i poinformowania pacjenta, że skuteczność PrEP jest uzależniona od adherencji,
- należy przekazać pacjentowi niezbędną wiedzę na temat celu i skuteczności PrEP i zweryfikować ewentualne nierealistyczne przekonania i oczekiwania względem PrEP,
- w uzasadnionych przypadkach opracowanie wspólnie z pacjentem planu profilaktyki – najlepiej na piśmie – tzn. ustalenie czasu trwania leczenia, częstości przyjmowania leków i stosowanych niezależnie innych środków zapobiegania zakażeniom (prezerwatywy, bezpieczniejsze techniki seksualne itp.).

W przypadku niezadowolającej adherencji zaleca się konsultację z psychologiem, który pomoże zidentyfikować przeszkody w przyjmowaniu leków (behawioralne, strukturalne, psychospołeczne), opracuje wraz z pacjentem indywidualny plan poprawy adherencji (np. przy użyciu elektronicznych powiadomień, powiązania przyjmowania tabletek z konkretnymi czynnościami czy dostosowania zażywania leków do stylu życia) oraz oceni motywację pacjenta do PrEP i zweryfikuje nierealistyczne przekonania i oczekiwania.

Podczas każdej wizyty należy ocenić z pacjentem ryzyko zakażenia, omówić sposoby jego zmniejszenia, zbadać pacjenta w aspekcie objawów ostrej/wczesnej choroby retrowirusowej oraz wykonać badania serologiczne anty-HIV/p24. W przypadku laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia i/lub rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej zaleca się rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego.

W przypadkach uzasadnionych klinicznie należy wykonać badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym również HCV.

W ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia stosowania PrEP, a następnie raz w roku, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w osoczu. W przypadku długotrwałego stosowania PrEP należy monitorować toksyczność nerkową i gęstość mineralną kości tak, jak u osób leczonych antyretrowirusowo.

4.5. Zakończenie PrEP

PrEP należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się istotne ryzyko nabycia zakażenia HIV. W przypadku zakończenia PrEP należy wykluczyć zakażenie HIV badaniami serologicznymi, ostatnie po upływie 6 miesięcy od ostatniej dawki TDF/FTC.

Piśmiennictwo

1. J.M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399-410.
2. Lut Van Damme, Amy Corneli, Khatija Ahmed et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367:411-22.
3. Robert M. Grant, Javier R. Lama, Peter L. Anderson, Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-99.
4. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R et al., Optimal Uses of Antiretrovirals for Prevention in HIV-1 Serodiscordant Heterosexual Couples in South Africa: A Modelling Study. *PLoS Med* 8(11): e1001123.
5. Jean-Michel Molina, Catherine Capitant, Isabelle Charreau et al. On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. *CROI 2015, Abstract 23LB*.
6. Paltiel AD et al. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48(6):806–815.
7. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. World Health Organization, lipiec 2012; ISBN 978 92 4 150388 4
8. European AIDS Clinical Society Guidelines, Version 8.0, October 2015
9. Molina J. M., Capitant C., Spire B., Pialoux G., Cotte L. i ANRS IPERGAY Study Group: On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373, 2237-2246.
10. Patterson K.B., Prince H.A., Kraft E., Jenkins A.J., Shaheen N.J., Rooney J.F., Cohen M.S., Kashuba A.D.: Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci. Transl. Med.*, 2011, 3, 112.
11. McCormack S., Dunn D. T., Desai M., Dolling D. I., Gafos M. i wsp.: Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*, 2016, 387, 53-60.

Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV

5.1. Postępowanie nieswoiste

EKSPOZYCJA PRZEZSKÓRNA:	ZACHŁAPANIE ŚLUZÓWEK:
Nie tamować krwi, ale też i jej nie wyciskać. Przemyc ranę pod bieżącą wodą, można umyć mydłem.	Przepłukać kilkakrotnie wodą lub solą fizjologiczną.
↓	
Zgłosić zdarzenie przełożonemu (dotyczy tylko ekspozycji zawodowych)	
↓	
Zabezpieczyć krew pacjenta źródłowego do badań.* Jeśli jest to niemożliwe skierować go na badania do ośrodka specjalistycznego zajmującego się profilaktyką poekspozycyjną. W przypadku ekspozycji pracowników medycznych badania mogą być wykonane w macierzystym zakładzie pracy o ile nie opóźni to wdrożenia profilaktyki poekspozycyjnej	
Zalecane uzyskanie dodatkowych informacji na temat pacjenta źródłowego, mogących mieć wpływ na podjęcie decyzji o wdrożeniu profilaktyki (z zachowaniem tajemnicy lekarskiej i odpowiednim zabezpieczeniem takich danych).	
↓	
Jak najszybciej należy zgłosić się do ośrodka specjalistycznego celem wykonania badań i kwalifikacji do profilaktyki swoistej.	

* Jeżeli osoba będąca źródłem ekspozycji jest przytomna, powinna wyrazić pisemną zgodę na badania. W przypadku, gdy źródłem ekspozycji jest osoba nieletnia poniżej 16 r.ż. zgodę na badania wyrażają opiekunowie prawni, a w wieku 16-18 lat – opiekunowie prawni i badany. W przypadku odmowy przez pacjenta źródłowego wykonania badań – należy potraktować go jak potencjalnie zakażonego HIV HBV i HCV.

5.2. Badania eksponowanego i pacjenta źródłowego na wizycie kwalifikującej do profilaktyki

Tabela 1.

	<i>Eksponowany</i>	<i>Pacjent źródłowy</i>
HIV	HIVAb IV lub III generacji	HIVAb IV generacji
HBV	HBsAg HBcAb HBsAb – w przypadku osób szczepionych przeciw WZW B w przeszłości	HBsAg
HCV	HCVAb	HCVAb
inne	Test serologiczny w kierunku kiły w przypadku ekspozycji seksualnych. Test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym w przypadku konieczności zastosowania profilaktyki HIV)	Test serologiczny w kierunku kiły w przypadku ekspozycji seksualnych

5.3. Profilaktyka zakażenia HIV

Czas rozpoczęcia profilaktyki – **do 48 godzin**, jedynie w przypadkach ekspozycji wysokiego ryzyka – do 72 godzin.

Tabela 2.

Kwalifikacja do profilaktyki – ekspozycje przezskórne, zachłapanie błon śluzowych i uszkodzonej skóry

<i>Status źródła</i>		<i>Źródło HIV(+)</i>	<i>Źródło o nieznanym statusie</i>	<i>Źródło nieznanne</i>	<i>Źródło HIV(-)</i>
<i>Rodzaj ekspozycji</i>					
PRZESKÓRNA	Mniejsze ryzyko zakażenia HIV (igła pełna, powierzchowne skaleczenie)	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana lub 3 leki jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana (zwłaszcza jeśli narzędzie było wystawione na czynniki środowiska zewnętrznego) lub 3 leki jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana
	Większe ryzyko zakażenia HIV (igła ze światłem, głębokie zakłucie, widoczna krew na narzędziu, igła po iniekcji i.m. lub i.v.)				
ZACHŁAPANIE	Mała objętość zakaźnego materiału biologicznego (kilka kropel)	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana
	Duża objętość zakaźnego materiału biologicznego	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana lub 3 leki jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana lub 3 leki jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana

Tabela 3.

Kwalifikacja do profilaktyki – pozostałe rodzaje ekspozycji niezawodowych (tylko przypadki incydentalne)

<i>Ekspozycja/narażenie</i>		<i>Status źródła</i>	<i>Profilaktyka</i>
Ekspozycja seksualna	współżycie analne lub waginalne bez prezerwatywy (lub uszkodzenie prezerwatywy)	HIV(+) lub status serologiczny nieznan	zalecane 3 leki
	współżycie oralne z wytryskiem nasienia	HIV(+)	zalecane 3 leki
Związana ze stosowaniem środków odurzających (wspólne dzielenie się sprzętem iniekcyjnym lub innymi akcesoriami do przygotowywania substancji psychoaktywnych, które mają kontakt z krwią)		HIV(+)	zalecane 3 leki

Tabela 4.

Schematy lekowe

	NRTI	PI lub II	Uwagi
PODSTAWOWY	TDF/FTC	RAL lub LPV/r	w przypadku ekspozycji seksualnych – preferowany schemat z TDF/FTC
	AZT/3TC		Schemat z RAL preferowany zwłaszcza w przypadku interakcji z lekami stosowanymi przez ekspozowanego z innych powodów oraz w przypadku przeciwwskazań do LPV/r.
	3TC + TDF		
ALTERNATYWNY	W przypadku potwierdzonej lub możliwej lekooporności HIV u źródła na ww. leki, lub przeciwwskazań u osoby ekspozowanej do stosowania ww. preparatów – schemat alternatywny z zastosowaniem pozostałych leków antyretrowirusowych stosowanych w cART. PRZECIWWSKAZANE: EFV u kobiet w wieku rozrodczym, NVP, ABC, ddC, połączenia ddi+d4T		

Tabela 5.

Monitorowanie

<i>Monitorowanie</i>	<i>Badanie diagnostyczne/rodzaj testu</i>	<i>Czas wykonania</i>
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ARV	morfologia, aminotransferazy, kreatynina, diastaza inne wg uznania konsultującego lekarza	2. tydzień stosowania ARV oraz w każdym innym terminie jeśli jest to konieczne
ZAKAŻENIE HIV	test IV generacji oparty o oznaczenie przeciwciał anti-HIV i antygenu p24 (test typu HIV-DUO)	2 i 4 miesiąc od ekspozycji W przypadku wykluczenia na wizycie wyjściowej ryzyka transmisji HIV w czasie ekspozycji, monitorowanie w kierunku tego zakażenia nie jest zalecane.

5.4. Profilaktyka zakażenia HBV

Czas rozpoczęcia profilaktyki:

- szczepienie – do 7 dni (w przypadku zastosowania profilaktyki czynno-biernej – jednocześnie z immunoglobuliną)
- immunoglobulina – zgodnie z charakterystyką produktu (Gamma anti-HBs 1000 j.m. do 48 godzin; w przypadku partnerów osób z ostrym WZW B – do 14 dni; Hepatect CP 0,16-0,2 ml/kh mc – w ciągu 24-72 godzin)

Tabela 6.

Kwalifikacja do profilaktyki HBV

<i>Status źródła</i> <i>Stan uodpornienia</i> <i>ekspozowanego</i>	<i>HBsAg (+)</i>	<i>HBsAg (-)</i>	<i>źródło nieznane</i> <i>lub jego status</i> <i>nieznany</i>
Przebyte WZW B w przeszłości lub toczące się zakażenie (HBsAg (+) u ekspozowanego)	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana
Nieszczepiony	rozpocząć pełne szczepienie przeciw WZW B* + jedna dawka immunoglobuliny anty-HBs	zalecić szczepienie przeciw WZW B	rozpocząć pełne szczepienie przeciw WZW B
Szczepiony miano anti-HBs <10 IU/ml #	podanie dawki przypominającej szczepionki + jedna dawka immunoglobuliny anty-HBs	profilaktyka niezalecana	podanie dawki przypominającej szczepionki
Szczepiony miano anti-HBs <10 IU/ml			
Szczepiony wielokrotnie z potwierdzonym brakiem odpowiedzi poszczepiennej	2 dawki immunoglobuliny anti- HBs w odstępie miesiąca	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana lub 2 dawki immunoglobuliny anty-HBs w odstępie miesiąca [§]
Szczepiony miano anti-HBs >10 IU/ml @	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana

* schematy szczepienia: 0 – 1. miesiąc – 6. miesiąc lub 0 – 1. miesiąc – 2. miesiąc – 12. miesiąc

[§] Jeśli dane kliniczne i epidemiologiczne wskazują na duże ryzyko zakażenia postępować jak w przypadku ekspozycji na krew źródła HBsAg (+)

przypadki w których nie oceniano miana przeciwciał anti-HBs bezpośrednio po szczepieniu

@ miano oznaczone kiedykolwiek po szczepieniu (potwierdzenie odpowiedzi poszczepiennej)

Monitorowanie HBsAg i anty-HBc po 6 miesiącach od ekspozycji w przypadku narażenia na zakażenie HBV. W przypadku wykluczenia czynnego zakażenia u pacjenta źródłowego lub odporności na zakażenie u osoby ekspozowanej na wizycie wyjściowej – monitorowanie w kierunku tego zakażenia nie jest zalecane.

5.5. Zagadnienia dodatkowe

Tabela 7.

<i>Problem kliniczny</i>	<i>Uwagi</i>	<i>Postępowanie</i>
Zakażenie HCV	Brak swoistej profilaktyki. Monitorowanie w przypadkach: po ekspozycji przezskórnej, zachłapaniu błon śluzowych lub skórze uszkodzonej materiałem zakaźnym po ekspozycji seksualnej, gdy pacjent źródłowy HCV(+) lub jego status jest nieznany, ale prawdopodobieństwo zakażenia HCV wyższe w porównaniu do populacji ogólnej Polski	HCV-RNA w 6-8 tygodniu lub anty-HCV i AIAt po 6 miesiącach W przypadku wykluczenia ryzyka transmisji HCV w czasie ekspozycji, monitorowanie w kierunku danego zakażenia nie jest zalecane.
STD	do rozważenia w przypadku ekspozycji seksualnych	badanie w kierunku kiły w czasie wizyty wyjściowej oraz na wizycie w 2 miesiącu po ekspozycji badanie w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową lub skierowanie do Poradni Wenerologicznej profilaktyka antybiotykowa nie jest zalecana zwłaszcza w przypadku zastosowania ARV (polifarmakoterapia i potencjalne interakcje)
ciąża	w przypadku stosunku pochwowego u kobiet	pilne skierowanie do ginekologa (ocena pod kątem wskazań i wdrożenia profilaktyki ciąży)
zakażenie laseczką tęcza	każdorazowo do rozważenia przy ekspozycjach przezskórnych	postępowanie zgodnie z zapisami aktualnego Programu Szczepień Ochronnych

Tabela 8.
Harmonogram wizyt i badań

KTO	Pacjent źródłowy	Eksponowany				
WIZYTA	wizyta wyjściowa (wizyta 0)	wizyta wyjściowa (wizyta 0)	2 tydzień (dotyczy tylko osób poddanych profilaktyce zakażenia HIV)	8 tydzień (drugi miesiąc po ekspozycji)	16 tydzień (czwarty miesiąc po ekspozycji)	24 tydzień (szósty miesiąc po ekspozycji)
BADANIA (w czasie monitorowania – badania serologiczne przeciw poszczególnym zakażeniom – jeśli uznano, że ekspozycja niesie ze sobą takie ryzyko, <u>w</u> <u>przypadku wykluczenia</u> <u>danego ryzyka –</u> <u>monitorowanie w tym</u> <u>kierunku nie jest zalecane</u>)	HBsAg HCVAb HIVAb – test IV generacji ekspozycje seksualne – dodatkowo test serologiczny w kierunku kiły	HBsAg HBCAb HBsAb (miano) u osób szczepionych jeśli nie miały oceny odpowiedzi po planowym szczepieniu (lub wynik jest nieznany) HCVAb HIVAb – test III lub IV generacji Test serologiczny w kierunku kiły – w przypadku gwałtu test ciążyowy – kobiety w wieku rozrodczym poddane profilaktyce zakażenia HIV	morfologia AspAT AIAT diastaza kreatynina inne wg uznania	HIVAb – test IV generacji Test serologiczny w kierunku kiły – w przypadku ekspozycji seksualnych HCV-RNA (patrz tab. 7)	HIVAb – test IV generacji	HBsAg Anty-HBc HCVAb, AIAT (patrz tab. 7)

Postępowanie po ekspozycjach seksualnych u pacjentów pediatrycznych

Nazwane prawnym językiem czynności seksualne, szczególnie gwałt, dokonane na osobie małoletniej są przestępstwem, które jest ścigane z urzędu zgodnie z artykułem 197 kodeksu karnego (Dz.U.1997.88.553 Ustawa z dnia 6 czerwca 1997, nowelizacja z dnia 27.01.2014). W świetle przepisów kodeksu cywilnego i kodeksu karnego osoba małoletnia to osoba, która nie ukończyła 18 lat.

Małoletni pacjent, jego opiekunowie i personel medyczny znajdują się w szczególnym położeniu. Wszystkie niezbędne czynności i procedury muszą być wykonane w sposób profesjonalny, w atmosferze spokoju, z dbałością o kondycję psychiczną pacjenta i rodziny. Należy zadbać o zachowanie odpowiednich warunków zbierania wywiadu i badania oraz właściwą współpracę z lekarzem medycyny sądowej, ginekologiem, psychologiem i organami ścigania. Konieczne jest precyzyjne i rzetelne prowadzenie dokumentacji medycznej, która może zostać użyta podczas postępowania sądowego.

Procedura postępowania po ekspozycji seksualnej pacjenta pediatrycznego:

1. Zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego stanu zdrowia pacjenta, oraz dokładne dane jego opiekunów. Jeśli to możliwe – zebranie od opiekunów i poszkodowanego oraz odnotowanie danych o sprawie. Ważny jest dokładny wywiad dotyczący ekspozycji (rodzaj ekspozycji, urazy, naruszenie ciągłości skóry i błon śluzowych, data, godzina i miejsce zdarzenia).
2. Na lekarzu spoczywa obowiązek złożenia zawiadomienia o popełnieniu przestępstwa lub upewnienie się, że gwałt już został zgłoszony policji. Fakt zgłoszenia lub potwierdzenia zgłoszenia musi zostać odnotowany w dokumentacji.
3. Odnotowanie w dokumentacji danych kontaktowych wszystkich osób z innych oddziałów, szpitali i instytucji, z którymi podjęta została współpraca podczas postępowania po-ekspozycyjnego.
4. Skierowanie ofiary gwałtu na obdukcję oraz konsultację ginekologiczną / chirurga proktologa, ewentualne zabezpieczenie materiału mogącego pomóc zidentyfikować sprawcę. Jeśli nie zostało zrobione to wcześniej – należy zabezpieczyć odzież, bieliznę, inne rzeczy mogące pomóc w identyfikacji sprawcy. Należy wsadzić je do worka, opisać i przekazać opiekunom lub policji.
5. Wykonanie u poszkodowanego badań: Morfologia krwi, aminotransferazy, kreatynina, inne wg indywidualnej oceny – Przeciwciała anti-HBc total – U osób szczepionych p/ciała anti-HBs – Przeciwciała anti-HCV – Przeciwciała anti-HIV (HIV Ag/HIV Ab) – badania w kierunku zakażeń przenoszonych drogą płciową (*Lues* (serologia), *Chlamydia trachomatis* (test antygeno-

wy/PCR), *Neisseria gonorrhoeae* (posiew, preparat bezpośredni) *Trichomonas vaginalis* (preparat bezpośredni).

6. Ocena ryzyka związanego z potencjalnym narażeniem na zakażenie HBV i zakażenie łaseczką tęcza. Należy sprawdzić w książeczce zdrowia dziecka i odnotować w historii choroby daty szczepień przeciwko wzw typu B oraz przeciwko tężcowi, jeśli są niepełne należy podać uzupełniające lub przypominające dawki szczepień. Jeśli w ocenie lekarza ryzyko zakażenia wzv B i tężcem jest duże – należy rozważyć zgodnie z wytycznymi podanie immunoglobulin. Schematy szczepień jak w rozdziale wytycznych PTN AIDS Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV.
7. Włączenie profilaktyki antyretrowirusowej. Ogólne zasady włączenia profilaktyki poekspozycyjnej pozostają takie same jak u osób dorosłych. Zostały one szczegółowo opisane w rozdziale wytycznych PTN AIDS Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV.

Należy zawsze rozważyć u nastolatki wykonanie testu ciążowego przed włączeniem profilaktyki antyretrowirusowej.

W tabeli poniżej zebrano zalecane i dostępne schematy leków, które można zastosować w profilaktyce poekspozycyjnej u pacjentów pediatrycznych.

Tabela 1.

Doustne schematy lekowe zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej u dzieci

Dzieci do 13 rż lub te, które nie połykają tabletek	Nastolatki od 13 rż
1. Zydovudyna 10 mg/ml syrop dawka 9 mg/kg co 12godz. (max 300 mg 2x dz)	Schemat 1: -Zydovudyna 300 mg 2x dz -Lamivudyna 150 mg 2x dz
2. Lamivudyna 10 mg/ml syrop dawka: 4 mg/kg co 12 godz. (max 150 mg 2x dz)	(lub preparat złożony Zydovudyna 300 mg/Lamivudyna 150 mg 2x 1 tabl)
3. Lopinawir/ritonavir 80/20 mg/ml dawka: Lopinawir 10 mg/kg/ritonavir: 2.5 mg/kg co 12 godz. (max 400/100 mg (5 ml) 2x dz)	-Tenofovir 300 mg 1x dz Schemat 2: -Zydovudyna 300 mg 2x dz 1 tabl -Lamivudyna 150 mg 2x dz 1 tabl (lub preparat złożony Zydovudyna 300 mg / Lamivudyna 150 mg 2x 1 tabl) -Lopinawir/ritonavir 200/50 mg 2x dz 2 tabl

8. Profilaktyka zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową.

Zalecane leki przeciwdrobnoustrojowe oraz schematy ich stosowania w profilaktyce zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Schematy lekowe w profilaktyce zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową.

Dzieci do 12 rż	Dzieci powyżej 12 rż
Ceftriakson 125 mg dawka jednorazowa Metronidazol 20-30 mg/kg mc dawka jednorazowa Azithromycin p.o. 10 mg/kg mc g dawka jednorazowa	Ceftriaxon 250 mg dawka jednorazowa Metronidazol 2 g dawka jednorazowa Azithromycin p.o 1 g dawka jednorazowa lub Doxycyclina p.o. 100 mg 2x dziennie przez 7 dni

9. Zaplanowanie kolejnych wizyt pacjenta odbywa się według takiego samego schematu jak u osób dorosłych, opisanego w rozdziale wytycznych PTN AIDS Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV.

Piśmiennictwo

1. New York State Department of Health AIDS Institute. HIV Prophylaxis Following Occupational Exposure. Albany, NY: NYSDOH AI; 2004. Available at: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/post-exposure-prophylaxis/hiv-prophylaxis-following-occupational-exposure/>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50(RR11):1-42.
3. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/14/2015
4. Rekomendacje PTN AIDS wytyczne na rok 2015
5. Postępowanie w przypadku ekspozycji pracowników służby zdrowia na HBV, HCV i HIV Aktualne wytyczne Centers for Disease Control and Preventionwg Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis
6. E.M. Beltrami, F. Alvarado-Ramy, S.E. Critchley, A.L. Panlilio, D.M. Cardo, W.A. Bower, M.J. Alter, J.E. Kaplan, B. Lushniak, D.K. Henderson, K.A. Struble, A. Macher
7. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2001; 50 (No. RR-11): 1-52
8. Program Szczepień Ochronnych na rok 2016
9. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/sexual-assault.htm>

Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV u ciężarnej

Wprowadzenie

Według danych WHO i UNAIDS z roku 2014 na świecie żyje 36,9 (34,3-41,4) milionów ludzi zakażonych HIV, w tym 17,4 (16,1-20,0) milionów kobiet i 2,6 (2,4-2,8) milionów dzieci. W roku 2014 uległo zakażeniu 2,0 (1,9-2,2) milionów osób, w tym 220 000 (190 000-260 000) dzieci, zmarło 1,2 (980 000-1,6mln) milionów w tym 150 000 (140 000-170 000) dzieci. Dziennie na świecie następuje ponad 5600 zakażeń, z tego około 600 ma miejsce wśród dzieci poniżej 15 roku życia. Około 95% zakażeń dotyczy krajów o średnim i niskim statusie ekonomicznym. Wśród nowo wykrytych zakażeń kobiety stanowią 48%, a osoby w wieku 15-24 lat 30%. W latach 2000-2015 liczba nowych zakażeń HIV spadła o 35% a zgonów o 24%, ale niepokojącym zjawiskiem jest fakt, że tylko 54% osób zakażonych HIV zna swój status serologiczny. W roku 2014 dostęp do leczenia antyretrowirusowego miało 41% (38-46%) osób zakażonych HIV. Dostępność ciężarnych do profilaktyki transmisji wertykalnej HIV w roku 2014 wynosiła 73% (68-79%) dzięki czemu w latach 2000-2014 stwierdzono 58% spadek zakażeń wertykalnych wśród dzieci.

Odrębnym problemem jest testowanie ciężarnych które w różnych rejonach świata waha się od 25 do 68%. (2015 epi_core_ppt. WHO, UNAIDS, UNICEF).

W Polsce do końca grudnia 2015 roku zakażenie HIV stwierdzono u 19 753 osób. Według szacunków WHO w Polsce żyje 8200 [6200-11 000] kobiet zakażonych HIV, a szacowany procent osób zakażonych HIV nieświadomych swojej infekcji wynosi powyżej 50% /aids.gov.pl/. Największą liczbę zakażeń notuje się w przedziale wiekowym 20-29 lat, a więc w okresie prokreacji [1, 2]. Od roku 1985 w Polsce zarejestrowano ok.150 zakażeń HIV u dzieci, prawie wszystkie są wynikiem braku rozpoznania zakażenia HIV u matki [1]. Dlatego kluczową procedurą dla prewencji transmisji wertykalnej zakażenia HIV jest identyfikacja zakażenia HIV u ciężarnej. W Europie poziom testowania ciężarnych szacowany jest na 68%, w Polsce brak danych, wiadomo, że według danych NFZ wynosi on 25%, ale kobiety badają się w dużej mierze poza strukturami NFZ.

W Polsce diagnostyka HIV ciężarnych jest zalecana w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 października 2012 r. w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem określa standardy postępowania oraz procedury medyczne przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie

fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem stanowiące załącznik do rozporządzenia. W załączniku do rozporządzenia określony został między innymi zalecany zakres świadczeń profilaktycznych i działań w zakresie promocji zdrowia oraz badań diagnostycznych i konsultacji medycznych, wykonywanych u kobiet w okresie ciąży wraz z okresami ich przeprowadzania.

Wśród badań diagnostycznych i konsultacji medycznych zamieszczono badanie w kierunku HIV zalecane do 10 tygodnia ciąży oraz pomiędzy 33 a 37 tygodniem ciąży. Tak więc, lekarz ma obowiązek zaproponować pacjentce badanie w kierunku zakażenia HIV. Przedmiotowe badanie finansowane jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (w przypadku, gdy lekarz ma podpisany kontrakt z NFZ). Optymalnym jest zalecenie testu HIV również partnerowi ciężarnej.

Ciężarna, u której rozpoznano zakażenie HIV powinna znaleźć się pod opieką specjalisty chorób zakaźnych z doświadczeniem w zakresie terapii antyretrowirusowej. Stwierdzenie zakażenia HIV u ciężarnej wymaga wdrożenia leczenia antyretrowirusowego u kobiety, zabezpieczenia okresu porodu oraz właściwej profilaktyki lekowej noworodka. W zespole lekarskim powinien się zatem znaleźć: specjalista chorób zakaźnych, położnik, neonatolog i pediatra.

Współpraca tego zespołu powinna być precyzyjnie skoordynowana i zaplanowana w zakresie placówek służby zdrowia sprawujących opiekę nad ciężarną zakażoną HIV. Taka organizacja pozwala na zminimalizowanie zdarzeń przypadkowych mogących skutkować ryzykiem transmisji wertykalnej zakażenia HIV. Właściwa profilaktyka zakażenia matczyno-dziecięcego zmniejsza średnie ryzyko zakażenia z 25-30% do < 2% dlatego za wszelką cenę należy dążyć do zapewnienia jej i właściwego przeprowadzenia u każdej ciężarnej zakażonej HIV [1, 3, 4, 7].

7.1. Rekomendacje dla okresu ciąży

Zasadniczym celem leczenia antyretrowirusowego w ciąży jest uzyskanie pełnej supresji wirerii szczególnie w okresie porodu, kiedy ryzyko zakażenia jest największe i sięga 65-75%. Ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego wynosi 5-10% dzięki ochronnej fizycznej i immunologicznej roli łożyska jako bariery między krążeniem matki i płodu. Ryzyko zakażenia noworodka podczas karmienia piersią wynosi średnio 10%, ale wzrasta nawet do 40% jeśli czas karmienia przedłuża się powyżej 6 miesięcy [3,4,5,6,7].

Wobec niezaprzeczalnego faktu, że profilaktyka zakażenia wertykalnego HIV zmniejsza ryzyko zakażenia z 25-30 do < 2% należy zapewnić ją każdej ciężarnej zakażonej HIV. Według UNAIDS, UNICEF i WHO liczba kobiet ciężarnych otrzymujących cART na świecie wzrasta, w roku 2014 wynosiła 73%, a liczba zakażeń wertykalnych zdecydowanie spada.

W standardzie postępowania z ciężarną zakażoną HIV należy odnieść się do podstawowych informacji klinicznych. Są nimi: stan zaawansowania zakażenia kobiety, dotychczasowe leczenie antyretrowirusowe lub jego brak oraz zaawansowanie ciąży. W odniesieniu do tych informacji należy przyjąć odpowiedni schemat postępowania. Założeniem zasadniczym jest leczenie antyretrowirusowe każdej ciężarnej. Jest to bądź kontynuacja stosownej dotychczas terapii lub wybór właściwego momentu wdrożenia terapii u pacjentki dotychczas nie leczonej [5, 6, 7].

7.1.1. Kobieta ciężarna dotychczas nie leczona cART

Rekomendacje amerykańskie CDC 2014 i Europejskie-EACS 2015 zalecają włączenie terapii ART. u każdej ciężarnej zakażonej HIV, dotychczas nieleczonej. Optymalnym okresem wdrożenia terapii jest początek drugiego trymestru ciąży. [3,4,8]

Wskazania do wdrożenia cART dotyczące stanu zdrowia samej ciężarnej nie różnią się od generalnych wskazań do rozpoczęcia terapii u osób zakażonych HIV. Badanie lekooporności u ciężarnej wskazane jest przed włączeniem leczenia lub w przypadku niepowodzenia leczenia, podobnie jak pacjentów „naiwnych” (nigdy nie leczonych). Późny moment wdrożenia terapii jest kontrowersyjny i może skutkować brakiem osiągnięcia pełnej supresji wirerii w okresie porodu, co jest istotnym celem postępowania profilaktycznego. W przypadku późnej diagnozy zakażenia HIV u ciężarnej należy wdrożyć leczenie z inhibitorem integrazy w celu osiągnięcia szybkiej supresji wirerii HIV [4,7].

7.1.2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii cART

Kobieta, która zachodzi w ciążę w trakcie skutecznego leczenia antyretrowirusowego wymaga utrzymania cART. Nie obowiązuje już dotychczasowe bezwzględne zalecenie natychmiastowego wyeliminowania ze schematu terapeutycznego EFV. Jeśli był on stosowany w schemacie terapeutycznym przed ciążą może być kontynuowany. Podobne zastrzeżenie dotyczy NVP, może być kontynuowana, natomiast nie należy rozpoczynać leczenia Nevirapiną w ciąży oraz nie należy stosować schematu zawierającego ddl+d4T.

W przypadku zmian terapii w przeszłości wybór opcji leczenia należy oprzeć na aktualnym teście oporności lub innych dostępnych testach oporności.

O ile nie ma przeciwwskazań w terapii ciężarnej zakażonej HIV powinna znaleźć się azydotymidyna (AZT, Retrovir). Przeciwwskazaniami do jej zastosowania mogą być znana oporność na lek lub znany fakt działań ubocznych w przeszłości [3,4,6,7,8,10]. Ciężarna, która otrzymywała skuteczną terapię antyretrowirusową nie zawierającą AZT przed ciążą, powinna pozostać na dotychczasowym schemacie terapeutycznym [3,4,7,8].

7.1.3. Zasady profilaktyki zakażenia wertykalnego HIV i zalecane leki (wg EACS guidelines Version 8.0 October 2015)

Ciężarna powinna być monitorowana 1 raz w miesiącu i tak często jak to możliwe w okresie przedwidywanej daty porodu.

Kryteria rozpoczynania cART u ciężarnej (różne scenariusze)	Takie same jak dla dorosłych zakażonych HIV
Cel leczenia ciężarnej	Osiągnięcie niewykrywalnej wirerii HIV co najmniej w trzecim trymestrze ciąży, a szczególnie w okresie porodu
Badanie lekooporności	Tak samo jak dla nie ciężarnych, przed rozpoczęciem leczenia i w przypadku niepowodzenia terapii
Scenariusze postępowania 1. Kobieta planująca ciążę 2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii cART. 3. Kobieta zachodząca w ciążę dotychczas nie leczona cART. 4. Kobieta, której obserwacja rozpoczyna się po 28 tygodniu ciąży 5. Kobieta, u której wykrywalna jest wireria HIV w trzecim trymestrze ciąży	1. Kontynuować cART pod warunkiem, że nie otrzymuje leków przeciwwskazanych w ciąży (ddl, d4T, trzy NRTI) 2. Kontynuować cART. pod warunkiem, że nie otrzymuje leków przeciwwskazanych w ciąży (ddl, d4T, trzy NRTI) 3. Rekomendowane rozpoczęcie cART tak szybko jak to możliwe, wysoce rekomendowane nie później niż na początku 2go trymestru ciąży 4. Rozpocząć cART natychmiast, rozważyć dodanie INSTI celem szybkiego obniżenia wirerii w przypadku wysokiej wirerii HIV 5. Wykonać test oporności i rozważyć dodanie INSTI

Leki stosowane w ciąży	Takie jak dla nie ciężarnych - nie rozpoczynać NVP może być kontynuowana jeśli była rozpoczęta przed ciążą - EFV można zastosować jeśli brak innych opcji - EFV może być kontynuowany jeśli był rozpoczęty przed ciążą - Spośród PI/r, preferowane LPV/r lub ATV/r - RAL, DRV/r: może być kontynuowany
Leki przeciwwskazane w ciąży	ddl + d4T, kombinacje trzech NRTI
Dożylna zydowudyna podczas porodu	Nie jest konieczna jeśli HIV RNA < 50 kopii/ml
Pojedyncza dawka NVP podczas porodu	Nie rekomendowana
Cięcie cesarskie	Tylko jeśli HIV RNA >50kopii/ml w 34-36 tygodniu ciąży

7.1.4. Monitorowanie leczenia antyretrowirusowego w ciąży

Każda ciężarna zakażona HIV, leczona antyretrowirusowo powinna być ściśle monitorowana w odniesieniu do potencjalnych działań ubocznych terapii oraz średnio co miesiąc i tak często jak to możliwe w okresie przewidywanej daty porodu w zakresie poziomu wirerii HIV i limfocytów CD4.

Ryzyko transmisji zakażenia koreluje z poziomem wirerii HIV, dlatego fundamentalne znaczenie ma osiągnięcie pełnej, szybkiej supresji wirerii w trakcie leczenia. Wskazany jest ściśle monitorowanie wirerii po 2 i 6 tygodniach, potem co miesiąc aż do osiągnięcia HIV RNA < 50 kopii/ml. Celem terapii jest osiągnięcie 10-krotnego spadku wirerii w 4 tygodniu leczenia i < 50 kopii/ml w 24 tygodniu. Nieosiągnięcie tych celów jest kwalifikowane jako niepowodzenie terapii i wymaga pilnej oceny adherencji i lekooporności oraz modyfikacji schematu terapeutycznego [3, 5, 6, 7,8].

W trakcie leczenia ciężarnej częściej niż w przeciętnej populacji dochodzić może do rozwoju działań ubocznych stosowanych leków antyretrowirusowych. Dlatego monitorowanie wybranych parametrów laboratoryjnych wymaga szczególnej czujności lekarza prowadzącego terapię. [3,7,11,12]

Monitorowanie ewentualnej toksyczności leków wymaga:

- kontroli poziomu hemoglobiny ze względu na ryzyko wystąpienia niedokrwistości po zastosowaniu zydowudyny [3,7]
- kontroli transaminaz celem oceny potencjalnej hepatotoksyczności, szczególnie przy koinfekcjach wirusami hepatotropowymi [11]
- kontroli poziomu kwasu mlekowego warunkującej wczesne wykrycie kwasicy mlekowej [7]
- kontroli glikemii szczególnie jeśli w schemacie cART są inhibitory proteazy [12]

Pacjentka przekazywana do porodu powinna mieć pełną informację o wynikach leczenia do wglądu dla lekarza przyjmującego poród.

7.1.5. Szczególne aspekty profilaktyki transmisji wertykalnej HIV

W przypadku wykrywalnej w trakcie leczenia wirerii HIV bezwzględnie wskazane jest badanie lekooporności. Istnieją doniesienia o lekooporności będącej skutkiem monoterapii AZT ciężarnych. Obserwowana ona była u 17% kobiet otrzymujących monoprofilaktykę AZT w latach 1991-1997 oraz u 23% zakażonych wertykalnie dzieci [13]. Jeśli u kobiety leczonej cART nie osiągnięto pełnej

supresji wirerii lub leczenie przestało być skuteczne w czasie ciąży to jak najszybciej powinno się przeanalizować adherencję, jeśli pozostaje prawidłowa, zintensyfikować leczenie lub zmienić schemat na leki łatwo przenikające przez łożysko i szybko obniżające wiramię.

W sytuacjach szczególnie trudnych terapii związanych z wielolekoopornością podejmowano próby leczenia inhibitorami wejścia i integrazy. Enfuvirtyd (T20) i marawirok nie przechodzą przez łożysko i należą do kategorii B FDA, ich zastosowanie w ciąży może mieć miejsce tylko w sytuacjach wyjątkowych. Opisywano niepowodzenia takiej profilaktyki. Raltegrawir należy do kategorii C FDA, przechodzi przez łożysko. Raltegrawir i dolutegrawir mają przedłużony czas półtrwania u (niedojrzałych) noworodków. [7,14]

W przewlekłej koinfekcji HBV w ciąży tenofowir i lamiwudyna lub emtrycytabina są rekomendowane jako „back bone” terapii ART. [3,7]

W odniesieniu do koinfekcji HCV schematy z PegIFN- α i rybawiryną są bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży. Zarejestrowane DAA nie mają bezwzględnych przeciwwskazań. [7,15] Koinfekcje wirusami hepatotropowymi zwiększają ryzyko hepatotoksyczności terapii antyretrowirusowej. [11]

W przypadku konieczności przerwania ART w ciąży np. z powodu uporczywych wymiotów zasadą jest przerwanie wszystkich leków (NRTI+PI) jednocześnie i wdrożenie ponownie jednocześnie. Wyjątek stanowią NNRTI, które należy przerwać do 3 tygodni przed NRTI celem uniknięcia rozwoju lekooporności. Są doniesienia, które mówią, że po przerwaniu terapii w ciąży ponowne osiągnięcie supresji HIV RNA jest trudniejsze i ryzyko transmisji zakażenia większe. [7,16]

7.2. Rekomendacje dla okresu porodu

Przypadkowość miejsca porodu niesie za sobą ryzyko niedopełnienia wszystkich zalecanych procedur. Najlepiej sprawdza się stała współpraca z jednym bądź kilkoma ośrodkami polegająca na wspólnym prowadzeniu ciężarnej i noworodka przez specjalistów położnictwa i ginekologii, chorób zakaźnych oraz neonatologa i pediatrię. Z racji specyfiki epidemiologicznej zakażenia HIV w Polsce i wynikającego z tego faktu, że poród zakażonej ciężarnej jest zjawiskiem sporadycznym w codziennej praktyce ginekologów-położników i neonatologów, zasadnym jest aby personel medyczny obejmujący opieką ciężarną zakażoną HIV, okres porodu i dziecko był stosownie przeszkolony w zakresie obowiązujących procedur. Współpraca specjalistów, sprawny obieg informacji, opracowana metodyka przygotowania pacjentki do porodu w zależności od jej sytuacji zdrowotnej dotyczącej zakażenia HIV oraz forma przygotowania i przekazania pakietu leków antyretrowirusowych dla matki i dziecka mają fundamentalne znaczenie dla prawidłowego przebiegu porodu.

EACS zaleca rozwiązanie ciąży drogą porodu naturalnego przy wirerii HIV <50 kopii/ml w okresie porodu oraz rozwiązanie cięciem cesarskim przy wirerii HIV >50 kopii/ml w okresie porodu. Jeśli wiremia HIV w okresie porodu jest <50 kopii/ml nie jest konieczne podawanie dożyłnej zydowudyny w trakcie porodu. [4]

Dawkowanie AZT u ciężarnej w trakcie cięcia cesarskiego:

- AZT 2 mg/kg/godz – 1-3 godz przed zabiegiem potem 1 mg/kg/godz w czasie zabiegu aż do urodzenia dziecka

Czynnikami ryzyka transmisji zakażenia HIV na dziecko w okresie porodu są:

- Brak lub nieskuteczne leczenie antyretrowirusowe w ciąży
- Zaawansowanie choroby u matki /wysoka wiremia HIV > 10 000 kopii/ml/
- Przedwczesne pęknięcie błon płodowych
- Ekspozycja płodu na krew i wydzieliny matki
- Krwisty płyn owodniowy odsysany z dróg oddechowych i przewodu pokarmowego noworodka
- Poród przedłużony
- Poród przedwczesny < 37 tygodnia ciąży
- Odpłynięcie wód płodowych > 4 godz
- Poród kleszczowy
- Nacięcie krocza
- Poród pochwowy przy wirerii > 1000 kopii/ml
- Chorioamnionitis
- Ekspozycja dziecka po porodzie /np. karmienie piersią/
- Ekspozycja dziecka podczas cięcia cesarskiego – skaleczenie

W trakcie porodu przedwczesnego u kobiety z VL HIV >50 kopii/ml, gdy wiek ciążowy prognozuje, że dziecko nie będzie mogło otrzymać leków doustnych, rodzącej należy podać dodatkowe leki, które łatwo przenikają przez łożysko np. TDF (podwójną dawkę), RAL lub NVP. [3]

7.2.1. Wybór sposobu rozwiązania ciąży

Jest ścisła korelacja pomiędzy wiracją HIV matki a ryzykiem transmisji HIV na dziecko [3, 7, 17]

- Przy HIV RNA > 100 000 kopii/ml – 41%
- Przy HIV RNA < 1000 kopii/ml – < 1%

Należy podkreślić, że nie ma bezpiecznego poziomu wirerii ze względu na różne czynniki mogące być przyczyną zakażenia dziecka takie jak poród przedwczesny czy pęknięcie pęcherza płodowego. Poród siłami natury u kobiety zakażonej HIV zalecany jest w sytuacji kiedy ciężarna w czasie ciąży otrzymywała ART i w okresie porodu ma niewykrywalną wiramię HIV < 50 kopii/ml. Wówczas ewentualne wskazania do cięcia cesarskiego są takie same jak u kobiet niezakażonych HIV.

Planowe cięcie cesarskie w 38 tygodniu ciąży należy przeprowadzić jeśli wiremia HIV przed porodem w 34-36 tygodniu jest wykrywalna czyli >50 kopii/ml lub jest nieznana. Ciężarną, u której rozpoznanie zakażenia HIV było postawione bardzo późno lub w okresie porodu należy traktować jak chorą z wysoką wiracją i rozwiązywać cięciem cesarskim. [1, 3, 4, 5, 7]

W doniesieniach ostatnich lat opartych na dużych populacjach ciężarnych nie stwierdzono różnic ryzyka zakażenia HIV dziecka przy wirerii matki <1000 kopii/ml porównując poród drogami natury i cięcie cesarskie. Istnieje też tendencja do rozwiązywania ciąży w takiej sytuacji drogami natury i liczba porodów tą drogą przy wirerii niewykrywalnej w Europie sięga już 30%. [18,19]

Personel medyczny sprawujący opiekę nad rodzącą powinien mieć dostęp do wyników jej aktualnych badań, zalecanego sposobu ukończenia ciąży oraz zaleceń dotyczących planu porodu z uwzględnieniem stosowanych w jego okresie leków antyretrowirusowych. Liczba leków stosowanych w profilaktyce u noworodka zależy od skuteczności ART u matki oraz od ewentualnych czynników ryzyka w okresie porodu takich jak: odejście wód płodowych ponad 4 godziny przed urodzeniem dziecka, stosowanie kleszczy położniczych, próżniociągu, wykonanie amniocentezy [20]. Decyzję o rozszerzeniu profilaktyki do trzech leków należy skonsultować z pediatrą, specjali-

stą chorób zakaźnych. Podanie leków dziecku należy rozpocząć w ciągu 4 godzin po porodzie, nie później niż do ukończenia 48 godzin życia dziecka.

Piśmiennictwo

1. Niemiec.T, J.Kotarski, S.Radowski i wsp. Rekomendacje zespołu ekspertów PTG w zakresie zapobiegania perinatalnej transmisji HIV. *Ginekol Pol* 2009, 80, 59-62
2. Hamers F.F., Philips A.N.: Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Medicine* 2008, 9(2),6-12
3. E. Gallant, P.A. Pham 2012 HIV Guide, Management of HIV Infection MMHIV 2012:399-402
4. EACS Guidelines Version 8,0 October 2015: 36-37
5. P.A. Volberding, M.A.Sande, J.Lange i wsp. *Global HIV/AIDS Medicine*. Saunders Elsevier 2008: 497-510
6. Marczyńska M.: Zakażenie HIV u dzieci: odrębności kliniczne i terapeutyczne, profilaktyka zakażeń wertykalnych, opieka medyczna nad dzieckiem zakażonym HIV. [W]:W.Halota, J.Juszczak i wsp. *HIV/AIDS podręcznik dla lekarzy i studentów*. Termedia, Poznań 2006:85-86
7. Vocks-Hauck M.:HIV and Pregnancy. Therapy for mothers and prophylaxis for neonates.[W]:C.Hoffmann, J.K.Rockstroh HIV 2015/2016. Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2015: 531-546
8. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Accessed December 20,2014 from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
9. Townsend CI i wsp *AIDS* 2008 May 11;28(8): 973-81
10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R i wsp. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med*. 1994; 331:1173-80
11. Snijdwind IJ, Smit Cgotfried MH et al. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J infect* 2011. Dec 23 Epub ahead
12. El Beitune P, Duarte G, Fos MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 59-63
13. Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther* 2007; 12: 1133-7
14. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, et al. Use of newer antiretrovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15: 677-80
15. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 *Journal of Hepatology*
16. Galli L, Puliti D, Chiappini E,et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type1? *Clin Infect Dis* 2009;48:1310-17
17. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother-to-child-transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289-99
18. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS i wsp.Trends in management and outcome of pregnancies in HIV infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*,2008;115:1074-5
19. Boer K, Nellen JF, Patel D i wsp. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG* 2007;114:148-55
20. England K., Thorne C. for European Collaborative Study: Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV is decreasing in Western Europe., *CID*, 2009, 48, 1797-99

Zasady opieki nad parami o niezgodnym statusie serologicznym HIV (pary HIV+/HIV-)

Wprowadzenie

Zastosowanie terapii antyretrowirusowej (ART) odmieniło prognozy osób żyjących z HIV umożliwiając im zakładanie stałych związków z osobami HIV(-) oraz świadome planowanie potomstwa. Wprowadzenie skutecznego leczenia zmniejsza także ryzyko przeniesienia zakażenia na partnerów seksualnych, co pozwala na zachowanie niezmienionego statusu serologicznego pary, tym samym powoduje systematyczny wzrost liczby par o niezgodnym statusie serologicznym (HIV+/HIV-). Dokładna liczba takich par w Polsce pozostaje nieznana, jednak można szacować, że wynosi połowę ogólnej liczby zakażonych HIV. Ze względu na specyfikę sytuacji, problem społecznego wykluczenia oraz stygmatyzacji zakażenia HIV, partnerzy HIV(-) powinni zostać objęci specjalistyczną opieką medyczną w poradniach leczenia HIV w zakresie poradnictwa dotyczącego profilaktyki zakażenia HIV, testowania w kierunku HIV oraz planowania prokreacji.

REKOMENDACJE PTN AIDS W ZAKRESIE OPIEKI NAD PARAMI O NIEZGODNYM STATUSIE SEROLOGICZNYM HIV

Profilaktyka zakażenia HIV drogą kontaktów seksualnych

Istotnym elementem profilaktyki przeniesienia zakażenia HIV na partnera/kę HIV(-) jest rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego u osoby HIV(+). Przed rozpoczęciem leczenia z takiego wskazania należy:

- ocenić gotowość pacjenta/ki HIV(+) do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej, a tym samym prawdopodobieństwo utrzymania trwałej adherencji
- poinformować pacjenta/kę, że:
 - podstawowym warunkiem skuteczności leczenia ARV jako profilaktyki zakażenia HIV jest jego regularne przyjmowanie
 - leczenie ARV nie wyklucza konieczności stosowania zasad bezpiecznego seksu

- wystąpienie jakiejkolwiek choroby przenoszonej drogą płciową obniża skuteczność ARV jako profilaktyki
- obniżenie ryzyka następuje dopiero po dwukrotnym uzyskaniu oznaczenia wirerii HIV <50 kopii/ml krwi

Profilaktyka przedekspozycyjna w parach HIV +/-

W chwili obecnej brak jednoznacznych dowodów na zysk ze stosowania profilaktyki lekowej u partnera/ki HIV(-) w sytuacji kiedy partner/ka HIV(+) jest na skutecznej terapii ARV (>6 m-cy z HIV RNA <50 kopii/ml).

Testowanie i poradnictwo

Pary HIV+/HIV- powinny otrzymać nieograniczony dostęp do testowania w kierunku HIV. Zaleca się rutynowe testowanie partnera/ki HIV(-) minimum dwukrotnie w ciągu roku, a w parach starających się o dziecko (kontakty seksualne bez zabezpieczenia) raz w miesiącu.

Prokreacja

Opiekę nad parą HIV +/- starającą się o dziecko powinien objąć multidyscyplinarny zespół specjalistów składający się z lekarza chorób zakaźnych, ginekologa, położnej, pediatry, psychologa i/lub przedstawiciela organizacji pozarządowej wspierającej osoby HIV(+).

Warunki wstępne:

- rozmowa na temat planów prokreacyjnych pary powinna odbywać się w obecności obojga partnerów
- należy zmierzać do uzyskania pełnej supresji replikacji HIV u partnera/ki HIV(+) przed podjęciem działań prokreacyjnych
- należy poinformować parę, że żadna z dostępnych metod nie zapewnia całkowitego zabezpieczenia przed transmisją HIV
- u mężczyzny HIV(+) przed podjęciem działań prokreacyjnych należy zalecić wykonanie badania ogólnego nasienia w celu wykluczenia niepotrzebnego narażenia partnerki HIV(-) na ryzyko zakażenia
- parę należy przebadać w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, a u kobiety należy wykonać badanie cytologiczne nie wcześniej niż 6 miesięcy przed podjęciem prób prokreacji

W każdym przypadku planowania ciąży przez parę HIV+/HIV- należy:

- rozpocząć u partnera/ki HIV(+) leczenie ARV z potwierdzeniem skuteczności leczenia przed wdrożeniem planu prokreacyjnego (HIV RNA <50 kopii/ml)
- poinformować parę o możliwości zastosowania metod wspomaganego rozrodu w celu ograniczenia ryzyka zakażenia HIV (inseminacja lub zapłodnienie *in vitro*, z zastosowaniem techniki płukania nasienia*)
- przy braku dostępu do metod wspomaganego rozrodu** lub braku akceptacji na ich zastosowanie poinformować o alternatywnej metodzie zmniejszającej ryzyko zakażenia HIV tzn. u osób skutecznie leczonych ARV współżycie bez zabezpieczenia jedynie w okresie płodnym i po wykonaniu badania ogólnego nasienia u mężczyzny

- w chwili obecnej brakuje jednoznacznych dowodów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pozwalających na wprowadzenie do rutynowej praktyki medycznej stosowania ARV jako profilaktyki przedekspozycyjnej przez partnera/kę HIV(-) w ramach działań prokreacyjnych

Tabela 1.
Indywidualne dopasowanie metody prokreacyjnej

	<i>Kobieta HIV+</i>	<i>Kobieta HIV-</i>
Mężczyzna HIV+	Kontakty seksualne bez zabezpieczenia	Inseminacja Zapłodnienie <i>in vitro</i> *** technika płukania nasienia (<i>sperm washing</i>) jak w procedurach dla par HIV(-)* nie jest zalecane wykonywanie badań PCR poszukujących HIV RNA lub HIV DNA w materiale uzyskanym z w/w procedury
Mężczyzna HIV-	Samodzielna inseminacja z oceną płodności Inseminacja Zapłodnienie <i>in vitro</i> ***	Kontakty seksualne bez zabezpieczenia

* płukanie nasienia jest techniką polegającą na oddzieleniu plemników, które zawsze są wolne od HIV, od reszty nasienia. HIV może występować w nasieniu w postaci wolnej lub związanej z komórkami innymi niż plemniki (non sperm cell), głównie leukocytami. Istotą tej techniki jest wirowanie nasienia w koloidalnym roztworze, którego gęstość jest mniejsza niż gęstość plemników, a większa niż gęstość cząsteczek HIV czy leukocytów. Dzięki tej różnicy gęstości po wirowaniu możliwe jest oddzielenie plemników, które wędrują na dno próbówki, od reszty nasienia pozostającej na wierzchu roztworu koloidalnego.

** metody wspomagane gozrodu ze wskazania dotyczacego zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na partnera/kę HIV(-) nie podlegają refundacji

*** zgodnie z Ustawą z dn. 25 czerwca 2015r o leczeniu niepłodności, Dz.Ust. Z dn. 31 lipca 2015 Poz.1087 (art 5 pkt 2, str. 3) procedurę *in vitro* można stosować w parach HIV +/- z pominięciem 12-miesięcznego okresu leczenia niepłodności.

Diagnostyka niepłodności i procedura przygotowania np. hormonalnego podlega takim samym regulacjom jak u innych par niepłodnych.

Po rozpoznaniu ciąży kobieta HIV(+) powinna pozostawać pod stałą opieką zarówno poradni ginekologicznej, jak i poradni specjalistycznej HIV, w celu prowadzenia profilaktyki zakażenia dziecka drogą wertykalną.

Piśmiennictwo

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M i wsp. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365(6):493-505
2. Guidance on couples HIV testing and counselling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. WHO HIV/AIDS Programme. Recommendations for a public health approach. April 2012 Available at URL <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/>
3. Bujan L, Hollander L, Coudert M i wsp. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. AIDS 2007;21(14):1909-14.

4. Lipniacki A. Bezpieczna sztuczna inseminacja w grupie niezgodnych serologicznie par (mężczyzna HIV+, kobieta HIV-). *Kontra* 2013;3(57):3-4
5. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U i wsp. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011;25(16):2005-8.
6. Matthews LT, Smit JA, Cu-Uvin S i wsp. Antiretrovirals and safer conception for HIV-serodiscordant couples. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(6):569-78.
7. Cohan D, Weber S, Goldschmidt R. Safer conception options for HIV-serodiscordant couples. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):e21
8. Anglemyer A, Rutherford GW, Egger M i wsp. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(8):CD0009153
9. EACS guidelines. Version 8.0 Październik 2015. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
10. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Reproductive Options for HIV-Concordant and Serodiscordant Couples. Sierpień 2015. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>
11. BHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. Aktualizacja 2014. <http://www.bhiva.org/pregnancy-guidelines.aspx>



C

**Leczenie
antyretrowirusowe**

Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego (cART)

9.1. Grupy leków antyretrowirusowych

Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe należą do jednej z 6 grup:

- nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTIs (*Nucleoside reverse transcriptase inhibitors*)
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTIs (*Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors*),
- inhibitory proteazy – PIs (*Protease inhibitors*),
- inhibitor fuzji (FI),
- inhibitory integrazy (InI),
- inhibitory koreceptora CCR-5.

W tabeli 1 uwzględnione są leki należące do poszczególnych klas terapeutycznych.

Tabela 1

Zarejestrowane w Polsce leki antyretrowirusowe i ich symbole (trzyliterowe)

NRTIs	NNRTI	PI	FI	InI	Inhibitory koreceptora CCR5
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Tenofovir (TDF) Zydowudyna (AZT). Alfenamid Tenpofowiru (TAF)	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rilpiwiryna (RPV)	Atazanawir (ATV,) Darunawir (DRV) Fosamprenawir (FVP) Indynawir (IDV) Lopinawir (LPV/r) nelfinawir (NFV) rytonawir (RTV) sakwinawir (SQV) typrenawir(TPV)	Enfuwirtyd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elviregrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG)	Marawirok (MVC)

Zarejestrowane są również preparaty złożone składające się z dwóch NRTIs lub 2 NRTIs i jednego NNRTI: AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC, TDF/FTC/EFV, ABC/3TC/DTG, TDF/FTC/EFV / COBI, TDF/FTC/ RPV, TAF/FTC/EFV /COBI, w trakcie procesu rejestracyjnego połączenie TAF/FTC

9.2. Wybór opcji terapeutycznej – pierwszy zestaw cART

Wszystkie zalecane pierwszorazowe(preferowane) schematy leczenia zawierają dwa NRTIs w połączeniu z NNRTI lub PI (bustowanym) rytonawirem (RTV) lub InI. Pod uwagę mogą być brane jedynie leki zatwierdzone przez EMEA

Najistotniejsze przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność, tzn. zapewnienie długotrwałej supresji wirusa. Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę: współistniejące choroby (np. choroby wątroby, nerek), możliwe interakcje lekowe oraz styl życia pacjenta. Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany. Dla uproszczenia leczenia rekomendowane są preparaty złożone. Tabele 2 i 3 zawierają zalecane schematy pierwszorazowe ułożone w kolejności alfabetycznej.

Tabela 2.

Preferowane schematy leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych

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

A	B	UWAGI
NRTI NNRTI		
RPV 1x/dz	ABC/3TC 1x/dz lub TDF/FTC 1x/dz*	ABC/3TC 1x/dz TDF/FTC 1x/dz RPV/TDF/FTC 1x/dz
PI/r		
DRV/r 1x/dz DRV/COBI 1x/dz	ABC/3TC 1x/dz lub TDF/FTC 1x/dz	DRV/r: 800/100 mg 1x/dz
INSTI		
DTG 1x/dz EVG 1x/dz RAL 2x/dz	TDF/FTC lub 3TC/ABC 1x/dz TDF/FTC w jednej tabletkie (preparat złożony) 1x/dz	TDF/FTC/EVG/COBI(preparat złożony) 1x/dz TAF/FTC/EVG/COBI** (preparat złożony) 1x/dz ABC/3TC/DTG (preparat złożony)1x/dz

* W przypadku rejestracji TAF preferowane leczenie TAF FTC

** Preferowany preparat EVG/COBI/TAF/FTC u pacjentów bez zakażenia HBV

Tabela 3.

Alternatywne schematy leczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych antyretrowirusowo

	UWAGI
PI/r	
ATV/r 1x/dz ATZ/COBI 1x/dz LPV/R 1x/dz lub 2x/dz FPV/r 2x/dz lub 1x/dz SQV/r 2x/dz	ATV/r: 300/100 mg 1x/dz 700/100 mg 2x/dz lub 1400/200 mg 1x/dz 1000/100 mg 2x/dz. Rozpoczynanie leczenia SQV/ r – pierwsze 7 dni w dawce 500 mg + 100 mg RTV 2x/dz

NNRTI	
NVP EFV 1x/dz	1x/dz (NVP XR) lub NVP 2x/dz dla postaci niebędących preparatem o przedłużonym działaniu
NRTI	
TDF 1x/dz + 3TC 2x/dz ZDV 2x/dz+ 3TC 2x/dz	ZDV/3TC (w jednej tabletkie)
CCR5 inhibitor	
MVC 2x/dz	Tylko przy stwierdzonym tropizmie HIV CCR5- brak rejestracji do rozpoczynania leczenia w Europie
INNE Połączenia	
RAL 2x/dz + DRV/r 1x/dz LPV/r +3TC DRV/r 1x/dz+ TDF/FTC 1x/dz+ RAL 2x/dz	Leczenie czterolekowe w przypadku konieczności szybkiego obniżenia poziomu VL HIV RNA

Wybór preferowanej lub alternatywnej terapii do rozpoczynania cART

Podejmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI, InI lub inny zestaw alternatywny należy uwzględnić ich zalety i wady poszczególnych leków.

Wybór leków NRTIs/ NNRTI

PTN AIDS rekomenduje jako preferowane do rozpoczynania leczenia połączenie TDF+FTC lub ABC+3TC. Badanie ACTG 5202 wykazało zwiększoną liczbę niepowodzeń wirusowych leczenia przy zastosowaniu ABC+3TC w porównaniu z TDF+FTC [1]. Rozpoczynanie leczenia abakawirem nie jest zalecane jako preferowane u pacjentów z wyjściowym poziomem VL HIV RNA powyżej 100 tys. kopii/ml. Abakawir jest przeciwwskazany u osób posiadających genotyp HLA B*5701. Nawet w przypadku niestwierdzenia genotypu HLA B*5701 obowiązkowe jest wyjaśnienie pacjentowi objawów reakcji nadwrażliwości. ABC może mieć potencjalny związek z występowaniem zawałów serca [2,3,4], a reakcja nadwrażliwości na lek stanowi potencjalne zagrożenie dla życia. Z kolei podkreślany jest związek ze stosowaniem TDF a nefrotoksycznością [5] oraz odwapnieniem kości [6,7]. Leczenie azydotymidyną jest obciążone występowaniem częstszych działań ubocznych i powinno być stosowane jako alternatywne jedynie w wybranych przypadkach.

Bardzo istotnym postępowaniem w rozwoju leczenia ARV jest pojawienie się alafenamidu tenofowiru (TAF). Skuteczność i bezpieczeństwo leku w populacji pacjentów wcześniej leczonych antyretrowirusowo wykazano w randomizowanym 96 tyg. badaniu fazy 3, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie 663 pacjentów. Wyniki 48 tyg. obserwacji (pierwszorzędowy punkt końcowy) przedstawiono podczas CROI 2016 w Bostonie. Pacjentom, którzy otrzymywali FTC/TDF + 3-ci lek zmieniono „backbone” terapii na FTC/TAF (alafenamid tenofowiru) pozostawiając niezmienny 3-ci lek (46% otrzymywało PI, 28% InI, 25% NNRTI). Pacjenci otrzymujący 3-lek z boosterem otrzymywali następującą dawkę FTC/TDF – 200/10 mg, podczas gdy bez boostera 200/25 mg. W 48 tyg. obserwacji wykazano: utrzymanie wysokiego odsetka odpowiedzi wirusologicznej oraz „non-inferiority FTC/TAF vs FTC/TDF (94.3% vs 93.0% (różnica +1.3%, 95% CI: -2.5% to +5.1%). Niski odsetek dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych (2% vs 1%). Nie zanotowano przypadków proksymalnej tubulopatii kanalikowej w żadnej z badanych grup. Uzyskano znamienne większą poprawę mediany eGFR (+8.4 mL/min w grupie F/TAF vs +2.8 mL/min w grupie FTC/TDF g (P <0.001). Uzyskano zmniejszenie proteinurii w grupie FTC/TAF, podczas gdy w grupie FTC/TDF nastąpił wzrost proteinurii. Uzyskano poprawę wartości BMD w grupie leczonej

TAF, podczas gdy w grupie leczonej TDF zanotowano spadek BMD. Biodro (średnia) +1.14% vs -0.15% ($P < 0.001$) and kręgosłup +1.53% vs -0.21%; $p < 0.001$) [8]. Na podstawie tych badań lek został zarejestrowany przez FDA 1.03.2016. Obecnie trwa proces rejestracyjny EMEA.

Wybór PI/r

Za stosowaniem inhibitorów proteazy wspomaganych rytonawirem przemawiają liczne dane dotyczące skuteczności, wysoka bariera genetyczna (rzadkie występowanie niepowodzenia wirusowego leczenia związanego z opornością na PI i leki z grupy NRTI). Dotychczasowe badania porównujące stosowania zalecanych PI/r wykazały podobną ich skuteczność z różnym profilem tolerancji leczenia. Badania dotyczyły porównania LPV/r z ATZ/r (CASTLE study)[9], DRV/r (ARTEMIS study)[10,11], fAPV/r (KLEN study)[12], SQV/r (GEMINI study)[13]. Za wyjątkiem fAPV/r uzyskano poprawę tolerancji leczenia zarówno w zakresie profilu lipidowego, jak i tolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Ze względu na ilość działań ubocznych i tolerancję leczenia preferowanym lekiem z tej grupy do rozpoczynania leczenia jest DRV/R lub DRV/COBI

Wybór NNRTI

Stosowanie NNRTI jest związane wysoką skutecznością leczenia i szybką supresją wirerii HIV. Profil metaboliczny zależy od zastosowanego NNRTI (dobry profil metaboliczny w przypadku stosowania RPV i NVP).

Wadą terapii opartych na NNRTI jest niska bariera genetyczna, oporność krzyżowa pomiędzy NNRTIs pierwszej generacji. Przed rozpoczęciem leczenia lekami z tej grupy konieczne jest wykonanie genotypowania ze względu na istotną klinicznie wyjściową lekooporność na tą klasę leków u pacjentów ze świeżo rozpoznanym zakażeniem HIV RPV nie powinna być stosowana w leczeniu początkowym u pacjentów z HIV RNA $> 100\,000$ kopii/ml. Zalecane stosowanie z posiłkiem minimum 400 kcal. W przypadku stosowania RPV z antagonistami H2 powinny być one przyjmowane minimum 12 godzin przed lub 4 godziny po zastosowaniu leku. Dodatkowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej nie jest w tym przypadku zalecane. EFV nie jest zalecany u kobiet ciężarnych, lub kobiet bez efektywnej antykoncepcji. NVP ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych reakcji alergicznych i ciężkiej hepatotoksyczności należy stosować ze szczególną ostrożnością u kobiet z CD4 > 250 kom/mm³ oraz mężczyzn z CD4 > 400 kom/mm³. Leki z tej grupy nie działają na HIV-2 oraz HIV-1 subtyp O. Preferowane stosowanie newirapiny o przedłużonym uwalnianiu (NVP XR) raz na dobę.

Wybór InI

Zalety leków z tej grupy to wysoka skuteczność i szybsze obniżenie replikacji wirusa w porównaniu z EFV, małe ryzyko zaburzeń metabolicznych, potencjalne małe interakcje lekowe. Obecnie stosowane są trzy leki z tej klasy DTG, EGV, RAL. Wady leków z tej grupy to niska bariera genetyczna (EGV, RAL), dawkowanie 2 razy na dobę (RAL). Nowością jest pojawienie się preparatów złożonych: ABC/3TC/DTG i / EVG/COBI/FTC/TDF. EVG/COBI/FTC/TDF wykazuje się wysoką skuteczność i bezpieczeństwem leczenia, nie jest jednak rekomendowany do rozpoczynania leczenia przy eGFR < 90 mL/min. [14,15]. Zaobserwowano mniejszy spadek wartości BMD w grupie pacjentów leczonych EVG/COBI/FTC/TDF w porównaniu z grupą ATV/r+ TDF/FTC. W dniu EMA 23 listopada 2015 roku został zarejestrowany nowy preparat jednodawkowy EVG/COBI/FTC/TAF – do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez żadnej znanej mutacji związanej z opornością na klasę inhibitorów integrazy, emtrycyabinę lub tenofowir. Ten nowy schemat

terapeutyczny może być stosowany u pacjentów z oszacowanym klirensem kreatyniny ≥ 30 mL/min. [16]

18 listopada 2015 panel Ekspertów HHS dołączył schemat zawierający EVG/COBI/FTC/TAF do grupy leków rekomendowanych dla dorosłych i młodzieży rozpoczynających leczenie zakażenia HIV. [17]

Kolejny lek z tej klasy leków DTG podobnie jak EVG stosowany raz na dobę, cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością leczenia. [18,19,20,21]

Antagoniści CCR5

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem z tej klasy jest MVC. Badania dotyczące skuteczności leku w porównaniu z EFV podawanym jednocześnie z AZT/3TC wykazały podobną skuteczność po 96 tyg. leczenia z lepszym profilem tolerancji leczenia [22]. Należy podkreślić, że MVC nie jest lekiem zarejestrowanym do rozpoczynania leczenia w Europie. Obserwacje dotyczące połączenia z innymi lekami nukleozydowymi są ograniczone. Stosowanie leku wymaga uprzednio wykonania oznaczenia tropizmu HIV (zastosowanie leku wymaga potwierdzenia CCR5 tropizmu HIV).

Inne schematy alternatywne

Nowe schematy alternatywne uwzględniają dodatkowo kolejne leki z grupy InI i możliwość leczenia w terapii pierwszorazowej bez zastosowania NRTIs. Zastosowanie DRV/r w połączeniu z RAL jest alternatywną opcją dla pacjentów z wyjściowym poziomem limfocytów CD4 powyżej 200 komórek/mm³ i z wiramią HIV RNA poniżej 100 000 kopii /ml – wyniki badania NEAT 001 [23,24] Tego typu leczenie daje szansę na mniejsze uszkodzenie układu kostnego, i potencjalnego uszkodzenia nerek.[25] Kolejną możliwością leczenia alternatywnego jest połączenie LPV/R +3TC w leczeniu początkowym, jednakże ze względu na niewielkie doświadczenia w tego typu leczeniu (jedno randomizowane badanie) wymaga ono dalszych długofalowych obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *NEngl J Med.* 2009;361(23):2230-2240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19952143>
2. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318-330. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=20039804>.
3. 19. Sabin CA, Worm Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *NEngl J Med.* 2009;360(18):1815-1826. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19339714.
4. The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups TSLatDADSG. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22(14):F17-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18753925>.
5. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23(12):1547-1556. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19542866
6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011;203(12):

- 1791-1801. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21606537.
7. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):963-972. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20828304
 8. Galant J, Daar E, Raffi F, Switching Tenofovir DF to Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections., February 22- 25 Boston, Massachusetts
 9. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(3):323-332. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20032785.
 10. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22(12):1389-1397. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18614861
 11. Orkin C, Dejesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14(1):49-59. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088336>.
 12. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18373851.
 13. Walmsley S, Aghazadeh A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(4):367-374. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1921412.
 14. Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337366>.
 15. Zolopa A, Gallant J, Cohen C, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(6):18219. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234891>.
 16. Charakterystyka produktu leczniczego Genvoya. Dostępne: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf.
 17. Statement from Adult ARV Guidelines of Health and Human Services (HHS) Panel. Dostępne <https://aidsinfo.nih.gov/news/1621/evg-c-ftc-statement-from-adult-arv-guideline-panel>
 18. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. Nov 2013;13(11):927-935. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074642>.
 19. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir (DTG: S/GSK11349572) + abacavir/lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results – SINGLE (ING114467). Paper presented at: 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sep 9-12, 2012, San Francisco.
 20. Feinberg J, Clotet B, Khuong-Josses MA, et al. E. Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve adults: 48 week results from FLAMINGO (ING114915). Paper presented at: 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 10-13, 2013; Denver, CO.
 21. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. Mar 2 2013;381(9868):735-743. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306000>.

22. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials*. 2010;11(3):125-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736149>.
23. J I Bernardino, A Mocroft, P W Mallon, Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir–ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the The Lancet HIV. Published Online September 30, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00181-](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00181-)
24. F Raffi, AG Babiker, L Richert, et al. First-Line RAL + DRV/r Is Non-Inferior To TDF/FTC + DRV/r: The NEAT001/ANRS143 Randomised Trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6.
25. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEN trial Abstract 84LB

Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego

Wprowadzenie

Rekomendacje PTN AIDS 2016 dotyczące monitorowania i rozpoczynania leczenia cART są uaktualnioną wersją z roku 2015[1] i wydawane są cyklicznie od roku 2006 [2] Dodatkowo oparto się na obecnie obowiązujących rekomendacjach European AIDS Clinical Society (EACS) [3], Departament of Health and Human Service (DHHS) – USA [4], International AIDS Society (IAS) – USA [5], WHO[6] oraz najnowszych danych z piśmiennictwa.

10.1. Objęcie opieką specjalistyczną – wstępna ocena stanu zdrowia pacjenta

Pacjenci zakażeni HIV lub z podejrzeniem zakażenia powinni zostać skierowani do ośrodka specjalistycznego. W przypadku braku potwierdzenia zakażenia (wykonano tylko test przesiewowy) lub braku wyniku badania, konieczne jest powtórzenie badań zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

Wstępna, kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta z nowo wykrytym zakażeniem HIV. W czasie pierwszych wizyt pacjenta w ośrodku specjalistycznym konieczna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia. W tabeli 1 wymieniono podstawowe badania i zalecenia, które powinny być wykonane podczas pierwszych wizyt w poradni specjalistycznej.

Tabela 1.

Badania, które powinny być wykonane u zakażonych HIV podczas pierwszych wizyt w poradni specjalistycznej

1. Potwierdzenie obecności przeciwciał anty HIV, test Western Blot (u osób, u których badania te nie zostały wykonane, pacjent nie posiada wyniku lub procedura samego badania nie została wykonana w sposób prawidłowy).
2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym BMI (Body Mass Index), RR, badanie per rectum (opcjonalnie), ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (skala Framingham).
3. Badania laboratoryjne:
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8,
 - VL HIV RNA,
 - genotypowanie, subtyp HIV,
 - morfologia,
 - ALT, ALP, GGTP, glukoza, lipidy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy), kreatynina, klirens kreatyniny lub GFR
 - badania serologiczne w kierunku kiły, toksoplazmozy, HAV, HBV, HCV (PCR HCV RNA), VZV*
 - mocznik – badanie ogólne.
4. Badanie ginekologiczne, test na obecność HPV, test anty-HSV2#
5. Test tuberkulinowy\$ (PTN AIDS rekomenduje stosowanie IGRA w diagnostyce gruźlicy).
6. RTG płuc

* Eksperti PTN AIDS zalecają oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw VZV u pacjentów z nowo wykrytym zakażeniem HIV, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub u których wywiad co do przebycia zakażenia VZV jest wątpliwy.

Eksperti PTN AIDS uznali wagę zagrożenia związanego z zwiększonym ryzykiem przeniesienia HSV2 i HIV na dziecko w czasie porodu i z tego powodu uznali za celowe oznaczanie obecności przeciwciał anty-HSV2 u kobiet w wieku rozrodczym.

\$ Czułość tej metody (próbą tuberkulinowa – TTS) u pacjentów w immunosupresji jest niska, a wielkość nacieku, którą należy interpretować jako dodatni wynik TTS u osób szczepionych BCG dyskusyjna, dlatego eksperti PTN AIDS podtrzymują opinię iż zasadność wykonywania TTS u wszystkich osób z nowo wykrytym zakażeniem HIV pozostaje problematyczna – decyzję należy pozostawić lekarzom prowadzącym.

10.2. Okresowa ocena stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem cART

Do czasu rozpoczęcia cART pacjenci regularnie powinni zgłaszać się na wizyty kontrolne w poradni specjalistycznej co 3-6 miesięcy. W trakcie tych wizyt oprócz badania przedmiotowego i podmiotowego zaleca się wykonanie badań kontrolnych. Szczegółowe zalecenia dotyczące badań przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Badania, które zaleca się wykonać u pacjentów nieleczonych cART

Co 6 miesięcy:

1. badanie podmiotowe i przedmiotowe
2. badania laboratoryjne:
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8
 - VL HIV RNA

- morfologia, ALT, kreatynina,
- badanie ogólne moczu,
- AFP i USG jamy brzusznej u chorych z marskością wątroby.

Co 12 miesięcy:

1. RTG klatki piersiowej,
2. EKG,
3. lipidy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy),
4. badania serologiczne w kierunku kiły,
5. badania serologiczne w kierunku toksoplazmozy, HBV, HCV – jeżeli wcześniej były negatywne, u kobiet: badanie ginekologiczne z cytologią.

10.3. Rozpoczynanie cART – właściwy czas włączenia cART

Decyzja o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego (cART) powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza doświadczonego w prowadzeniu takiego leczenia [7]. Podstawowym celem leczenia przeciwwirusowego jest przedłużenie życia pacjenta uwzględniające poprawę jakości życia.

Wraz z obniżaniem się liczby limfocytów CD4 i wzrostem wirerii HIV zwiększa się ryzyko wystąpienia chorób definiujących AIDS jak i nie związanych z AIDS np. niektóre nowotwory. Dlatego konieczne jest odpowiednio wczesne rozpoczynanie cART, niezależnie od poziomu limfocytów CD4 i wirerii HIV.

PTN AIDS zaleca rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego u wszystkich pacjentów. Bez względu na stan immunologiczny pacjenta- bezzwłoczne rozpoczęcie leczenia cART zaleca się szczególnie u osób starszych jak i obarczonych innymi chorobami (koinfekcje HBV, HCV, nefropatią związaną z HIV, choroba niedokrwienną serca, cukrzycą, chorobami nowotworowymi, polineuropatią, planowaną ciążą, po 14 tygodniu ciąży, występowaniem zaburzeń neuropoznawczych związanych z zakażeniem HIV, w celu ograniczenia ryzyka transmisji zakażenia HIV). Wczesne rozpoczęcie leczenia cART umożliwia ponadto utrzymanie właściwej opieki nad pacjentem i zmniejsza ryzyko rozpoczęcia leczenia w zaawansowanym okresie zakażenia HIV

Szczegółowe zalecenia dotyczące czasu włączenia leczenia przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Rozpoczynanie terapii cART

<i>Włączenie leczenia zalecane w możliwie szybkim czasie</i>	<i>Zalecane włączenie leczenia</i>	<i>Rozważyć</i>
– Objawowe zakażenie (kategoria B lub C wg klasyfikacji CDC) niezależnie od liczby limfocytów CD4 – Pacjenci z liczbą limfocytów CD4 poniżej 500 kom/μl) – Wszyscy pacjenci z pierwotnym zakażeniem retrowirusowym – Kobiety ciężarne po 14 tyg. ciąży. – Planowana ciąża – Wiek >50 lat – Zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych – Cukrzyca – HIV RNA >100 000 kopii/ml – Wszyscy pacjenci z nefropatią związaną z zakażeniem HIV	Wszyscy pacjenci, nawet pomimo prawidłowych wyników badań immunologicznych	W pozostałych przypadkach odroczenie leczenia w przypadku braku gotowości pacjenta do podjęcia terapii

– Koinfekcja HBV – Koinfekcja HCV (przy poziomie limfocytów CD4 <500 kom/ μ l) – Choroby nowotworowe niezależnie od poziomu limfocytów CD4 – W celu prewencji zakażenia HIV partnera seksualnego – Upośledzenie funkcji poznawczych związanych z HIV		
--	--	--

Leczenie ARV powinno być zalecane wszystkim pacjentom. Odroczenie leczenia jest celowe jedynie w przypadku, kiedy pacjent nie jest gotowy do przyjmowania leków antyretrowirusowych, a brak adherencji może spowodować szybki rozwój lekooporności. Wybór prawidłowego leczenia i jego dalsze monitorowanie wymaga aktualnych badań przed włączeniem optymalnej terapii.

Badania, które powinny być wykonane u zakażonych HIV bezpośrednio przed leczeniem antyretrowirusowym:

1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym BMI (Body Mass Index), RR, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (skala Framingham)
2. Badania laboratoryjne:
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8,
 - VL HIV RNA,
 - genotypowanie HIV (opcjonalnie)
 - tropizm HIV (opcjonalnie)
 - test HLA B*5701 (o ile nie był uprzednio wykonywany)
 - morfologia,
 - ALT, AST, ALP, GGTP, glukoza, lipidy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy), kreatynina, klirens kreatyniny, GFR
 - moczu – badanie ogólne,
4. Badanie okulistyczne (opcjonalnie)
5. RTG płuc
6. EKG

10.4. Monitorowania terapii cART

W celu zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia ARV konieczne są regularne wizyty kontrolne pacjenta i wykonywanie badań laboratoryjnych. Tabela 4. zawiera schemat badań laboratoryjnych zalecanych w trakcie leczenia ARV.

W ocenie wyników laboratoryjnych należy pamiętać, że istotną zmianą poziomu limfocytów CD4 (dwa odchylenia standardowe pomiędzy dwoma testami) wynosi 30% ich bezwzględnej wartości. W przypadku zmian procentowych ilości limfocytów CD4 poziom zmiany istotnej statystycznie wynosi 3%. Wzrost poziomu limfocytów CD4, pomimo pełnej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie, może być zmienny. W przypadku pełnej supresji wirerii, kiedy poziom limfocytów znacząco przekroczy wartości służące do oceny ryzyka infekcji oportunistycznych pomiary ich wartości mogą być wykonywane rzadziej niż oznaczenia HIV RNA.

Tabela 4.

Badania laboratoryjne zalecane po włączeniu leków antyretrowirusowych

Po 2-8 tyg.	HIV RNA Badania laboratoryjne oceniające dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności zastosowanego zestawu leków ARV
Po 3 mc. od włączenia cART	liczba limfocytów CD4, CD8 HIV RNA morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
1× co 3-6 mc.	liczba limfocytów CD4, CD8 HIV RNA morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
1× 12 mc.	HBV, HCV – jeżeli były negatywne RTG klatki piersiowej EKG USG jamy brzusznej (u pacjentów z koinfekcją HCV/HBV) kobiety: badanie ginekologiczne
Niepowodzenie leczenia	lekooporność (genotypowanie)

Splenektomia, koinfekcja HTLV-1 mogą powodować podwyższenie ilości limfocytów CD4. Z drugiej strony terapia interferonem może zmniejszać całkowitą liczbę limfocytów CD4 bez widocznych zmian w poziomie procentowym limfocytów. We wszystkich tych przypadkach procentowa zawartość limfocytów CD4 pozostaje stała i może być lepszym parametrem do oceny stanu układu immunologicznego pacjenta. Dodatkowym parametrem jest stosunek poziomu limfocytów CD4/CD8 w celu oceny i monitorowania skuteczności leczenia. W przypadku oceny poziomu wirerii HIV istotną statystycznie zmianą jest 0,5 log10

Podsumowanie

Skuteczne leczenie antyretrowirusowe wymaga dobrej współpracy pacjenta z lekarzem. Dobre przygotowanie pacjenta do leczenia, zrozumienie przez niego celu leczenia, wspólne podjęcie decyzji o rodzaju terapii, właściwy moment jego rozpoczęcia pozwoli na osiągnięcie sukcesu w postaci poprawy jakości i długości życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki medycznej nad osobami zakażonymi HIV. Kompendium 2015; ISBN 978-83-925140-8-4
2. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady Opieki Medycznej nad Pacjentami Zakażonymi HIV. Rekomendacje PTN AIDS 2006; ISBN 978-83-925140-0-8
3. Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines ver. 8.0, October 2015.
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016).

5. Huldrych F. Günthard, M; Judith A. Aberg, MD; Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection : 2014 Recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel JAMA. 2014;312(4):410-425. doi:10.1001/jama.2014.8722.
6. WHO, Guideline on When to start antiretroviral therapy and on pre- exposure prophylaxis for HIV http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf September 2015
7. Kitahata MM, Koepsel TD, Deyo RA, Maxwell CL, Sosge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. N Engl J Med. 1996; 334(11):701-706

Zmiana terapii antyretrowirusowej

Nadrzędnym celem terapii antyretrowirusowej jest osiągnięcie supresji wirusologicznej tzn. HIV RNA w osoczu poniżej 50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia.

	Pacjenci skutecznie leczeni (HIV RNA <50 kopii/ml)	Pacjenci nieskutecznie leczeni HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia cART lub 2 kolejne HIV RNA >50 kopii/ml po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej
Przyczyny zmiany terapii i niepowodzenia wirusologicznego	Wszystkie stosowane leki antyretrowirusowe mogą powodować działania niepożądane. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości ich wystąpienia. Terapię należy <u>natychmiast</u> zmienić w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu. Krótkoterminowa toksyczność – udokumentowana toksyczność, działania niepożądane, interakcje lekowe, ciąża, kobiety w wieku rozrodczym. Długoterminowa toksyczność – choroby współistniejące np.: układu krążenia, metaboliczne, starzenie się. Uproszczenie terapii – życzenie pacjenta, poprawa adherencji, nierekomendowany aktualnie schemat terapeutyczny. Zamiana leku o uciążliwym sposobie przyjmowania na inny bardziej wygodny (poprawa adherencji).	Czynniki charakteryzujące pacjenta: Lekooporność HIV Wysoka wyjściowa wiremia HIV Niska wyjściowa liczba CD4 lub niski nadir CD4 Wcześniejsza diagnoza AIDS Choroby współistniejące Nadużywanie substancji psychoaktywnych Wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne Czynniki charakteryzujące terapię: Działania niepożądane Toksyczność Nieprawidłowa farmakokinetyka Interakcje lekowe Suboptymalna siła działania

Postępowanie diagnostyczne	Monitorowanie skuteczności terapii	Ocena adherencji. Przy wykrywalnym HIV RNA >50 kopii/ml – u osób z właściwą adherencją niezbędne jest jak najszybsze oznaczenie mutacji warunkujących oporność na leki ARV i zmiana terapii antyretrowirusowej wg otrzymanego wyniku.
Postępowanie terapeutyczne	Monitorowanie skuteczności terapii Zamiana w obrębie poszczególnych klas leków w przypadku działań niepożądanych. Zmiana leku o uciążliwym sposobie przyjmowania na inny bardziej wygodny.	Nowy schemat terapii powinien zawierać min. 2, a najlepiej 3, aktywne leki ARV. Jeśli dostępne są mniej niż 2 aktywne leki ARV należy rozważyć odłożenie zmiany terapii, z wyjątkiem pacjentów z liczbą CD4 <100 kom./μl lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego, u których celem terapii jest utrzymanie dotychczasowej funkcji immunologicznej poprzez częściową supresję HIV RNA (>1 log). Przy ograniczonych opcjach terapeutycznych należy rozważyć terapie eksperymentalne lub będące w trakcie badań klinicznych unikając funkcjonalnej monoterapii (stosowanie jednego aktywnego leku ARV). Przy wielu opcjach terapeutycznych należy brać pod uwagę łatwość przyjmowania, ryzyko rozwoju toksyczności, interakcje międzylekowe, przyszłe terapie ratunkowe.
NRTI	Zmiana NRTI dawkowanego 2x dz. na 1x dz.	W przypadku obecności mutacji M184V/I należy, w szczególnych sytuacjach, rozważyć kontynuację leczenia 3TC lub FTC, ponieważ leki te zmniejszają zdolność replikacyjną HIV.
NRTI	Jeżeli zakładamy zmianę terapii ze stosowanego TDF lub 3TC na inny lek należy sprawdzić status zakażenia HBV. Należy unikać odstawiania TDF lub 3TC u osób z przewlekłym zakażeniem HBV.	
NNRTI	Patrz postępowanie terapeutyczne	Przy braku innych opcji terapeutycznych należy utrzymać dotychczasowy schemat (z wyłączeniem NNRTI pierwszej generacji). Jeżeli poprzednia terapia zawierała EFV, NVP lub ETV to jej odstawienie prowadzi do „funkcjonalnej monoterapii”, gdyż aktywność tych leków w organizmie utrzymuje się przez 1-3 tygodni po zakończeniu ich przyjmowania. U osób z niską adherencją leczonych lekiem z grupy <u>NNRTI</u> wskazana poprawa adherencji oraz włączenie PI/r. Jeżeli w poprzednim zestawie terapeutycznym był PI/r – powrót do ostatnio stosowanego schematu.
PI/r	Zamiana PI/r na: ATV bez RTV, NNRTI (zalecana NVP lub InI ze względu na korzystny profil metaboliczny).	Każdy nowy schemat powinien zawierać co najmniej jeden w pełni aktywny PI/r oraz jeden lek z nowej, dotychczas nie stosowanej grupy (inhibitor fuzji, InI, koreceptora CCR5, NNRTI) wg wyniku badania lekooporności.
II	Unikanie leków o niskiej barierze genetycznej u osób z ryzykiem zarchiwizowanej lekooporności.	DTG – 1 lub 2x dz., jeżeli pacjenci wcześniej nie byli leczeni InI i 2x dz., gdy stwierdzano oporność na InI.
CCR5	Patrz postępowanie terapeutyczne	Decyzję o wykonaniu testu tropizmu HIV należy podjąć w przypadku planowanego zastosowania w terapii antagonisty receptora CCR5.

FTC/RPV/TDF EVG/COBI/FTC/TDF EVG/COBI/FTC/TAF	Wskazana zamiana na lek bezpieczniejszy dla pacjenta, o mniejszym ryzyku działań niepożądanych. Zamiana na nowe złożone leki antyretrowirusowe może przynieść poprawę adherencji. Należy jednak pamiętać, że zmiana terapii <u>bez wyników lekooporności</u> wymaga ostrożności oraz rozważenia wszelkich korzyści i potencjalnych zagrożeń np. interakcji lekowych.	Wskazana zamiana na lek bezpieczniejszy dla pacjenta, o mniejszym ryzyku działań niepożądanych. Zamiana na nowe złożone leki antyretrowirusowe może przynieść poprawę adherencji
Monoterapia	LPV/r i DRV/r może stanowić opcję u osób z nietolerancją NRTIs bez niepowodzenia terapeutycznego przy wcześniejszych terapiach zawierających PI/r oraz z HIV RNA <50 kopii/ml w ostatnich 6 mc. terapii. Kontrola liczby CD4 i HIV RNA po upływie 2-6 tyg. od rozpoczęcia monoterapii. Nie należy stosować monoterapii u osób: • z zaburzeniami neuropoznawczymi, • zakażeniem HBV, • nadir CD4 <200 kom./μl,	Nie stosować
Terapia dwulekowa	3TC+LPV/r lub 3TC+ATV/r do rozważenia jako lepsza opcja niż monoterapia PI/r.	Nie stosować
Terapie niezalecane	Terapia przerywana Terapia 2-lekowa np.: 1 NRTI + 1 NNRTI, 2 PI/r 1 NRTI + 1 PI 1 NRTI + RAL 2 NRTIs 3 NRTIs MVC+RAL	
Niepowodzenie immunologiczne lub kliniczne	Może być związane z: wpływem stosowanej terapii na szpik kostny (hematopoezę), liczbą limfocytów CD4 < 200 kom./ μ l w momencie rozpoczynania cART, wiek, koinfekcje np. HCV, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, utrata zdolności regeneracyjnych układu immunologicznego. <u>Należy kierować się zasadami zmiany cART jak u osób z HIV RNA <50 kopii/ml.</u> W takich sytuacjach sugeruje się dodanie nowego leku antyretrowirusowego do stosowanej terapii lub zamianę NNRTI na lek z innej dostępnej grupy. Korzyści płynące z takich decyzji nie są pewne i wymagają dalszych badań.	Patrz postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne

Piśmiennictwo

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016).
2. EACS Treatment Guidelines updated The EACS Treatment Guidelines have been updated: Version 8.0 – October 2015.
3. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, Estébanez M, Santos J, Sanz-Moreno J, Troya J, Mariño A, Antela A, Navarro J, Esteban H, Moreno S; GESIDA 7011 Study Group. Dual treatment with

atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jul;15(7):775-84. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00097-3. Epub 2015 Jun 7.

4. Pinnetti C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Sandrine O, Tommasi C, Zaccarelli M, et al. Randomized trial of DRV/r or LPV/r QD monotherapy vs maintaining a PI/r-based antiretroviral regimen in persons with suppressed HIV replication. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19809. doi: 10.7448/IAS.17.4.19809. eCollection 2014.
5. David Wohl¹, Anton Pozniak², Melanie Thompson³, Edwin DeJesus⁴, Daniel Podzamczar⁵, Jean-Michel Molina⁶, Gordon Crofoot⁷, Christian Callebaut⁸, Hal Martin⁸, Scott McCallister⁸ Tenofovir Alafenamide (TAF) in a Single-Tablet Regimen in Initial HIV-1 Therapy Abstract Number: 113LB CROI, February 23-26, 2015 | Seattle, Washington
6. P Cahn on behalf of the GARDEL Study Group (MJ Rolon presenting). Durability of Dual Therapy (DT) with Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) and Lamivudine (3TC) in Comparison to Standard Triple Drug Therapy (TT): 96-week Results of the GARDEL Study. 15th European AIDS Conference. Barcelona, October 21-24, 2015. Abstract PS10/4.
7. S Di Giambenedetto, M Fabbiani, E Quiros-Roldan, et al. Simplification to Atazanavir/Ritonavir + Lamivudine versus Maintaining Atazanavir/Ritonavir + 2NRTIs in Virologically Suppressed HIV-infected Patients: 48-weeks Data of the ATLAS-M Trial. 15th European AIDS Conference. Barcelona, October 21-24,2015. Abstract BPD1/6.
8. Huldrych F. Günthard, Judith A. Aberg, Joseph J. Eron, Jennifer F. Hoy, MBBS, FRACP; Amalio Telenti, Constance A. Benson, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel JAMA. 2014;312(4):410-425. doi:10.1001/jama.2014.8722.

Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

Działania niepożądane leków ARV przedstawiają zestawienia tabelaryczne na kolejnych stronach.

12.1. NRTI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
ABC	Wysypka, Rumień wielopostaciowy, Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności Biegunka		ChNS, Zawał mięśnia sercowego	↑ CPK		Lipoatrofia			Zespół nadwrażliwości (zależny od HLA B 5701), Limfopenia
AZT	Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności	Stłuszczenie	Kardiomiopatia (rzadko)	Miopatia/Rabdomioliza,		Lipoatrofia	Kwasica mleczanowa, dyslipidemia	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	Niedokrwistość, Neutropenia, Leukopenia, Małopłytkowość, Pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego, Hirsutyzm, Owrzodzenia śluzówek
d4T		Zapalenie trzustki	Stłuszczenie			Obwodowa polineuropatia	Lipoatrofia	Kwasica mleczanowa, dyslipidemia	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	
ddI		Zapalenie trzustki	Stłuszczenie/ Zapalenie wątroby	ChNS			Lipoatrofia	Kwasica mleczanowa	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	
3TC	Hiperpigmentacja skóry i paznokci						Lipoatrofia			
FTC	Hiperpigmentacja skóry i paznokci									
TDF	Wysypka				↓ BMD Osteomalacja, Miopatia				↓ GFR Zespół Fanconiego (stosowanie PI zwiększa ryzyko)	Hipofosfatemia, Hipokalemia

* Potencjalnie wszystkie leki ARV mogą powodować uszkodzenie wątroby. Ryzyko jest wyższe u pacjentów zakażonych HCV lub HBV oraz w skojarzeniu z innymi hepatotoksycznymi lekami

12.2. NNRTI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
EFV	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyczna nekroliza naskórka, Reakcja fotoalergiczna		Zapalenie wątroby			Zaburzenia koncentracji, Zawroty głowy, Zaburzenia snu, Depresja (w tym ciężka), Psychoza (rzadko), Zgony samobójcze (rzadko)	Lipodystrofia	Dyslipidemia (↑TC, ↑TG) Ginekomastia		Teratogeneza, ↓Witamina 25 (OH)D w surowicy
ETV	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Rumień wielopostaciowy		Zapalenie wątroby			Neuropatia obwodowa	Lipodystrofia	Hiperglikemia, Cukrzyca, Dyslipidemia (↑TC, ↑LDL)		DRESS**, Małopłytkowość, Niedokrwistość, Ginekomastia
NVP	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyczna nekroliza naskórka		Zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby						ONN w przebiegu DRESS**	Zespół nadwrażliwości (zależny od CD4 i płci), DRESS**, Granulocytopenia, Niedokrwistość
RPV	Wysypka		Zapalenie wątroby			Zaburzenia snu, Depresja, Bóle głowy,		Dyslipidemia		Granulocytopenia, ↓Hb, Niedokrwistość

* Potencjalnie wszystkie leki ARV mogą powodować uszkodzenie wątroby. Ryzyko jest wyższe u pacjentów zakażonych HCV lub HBV oraz w skojarzeniu z innymi hepatotoksycznymi lekami

** DRESS – drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

12.3. PI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki**	Inne
ATV	Wysypka	Nudności, Biegunka	Hiperbili-rubinemia	<i>torsades de pointes</i>	Zaniki mięśni		Lipodystrofia	Hiperglikemia, Cukrzyca, Dyslipidemia (niezbyt często)	↓GFR Kamica nerkowa	
DRV	Wysypka	Nudności, Biegunka				Ból głowy, neuropatie obwodowe	Lipodystrofia	Cukrzyca, Dyslipidemia (↑TC, ↑TG)	Kamica nerkowa	Niedokrwistość, Małopłytkowość, Leukopenia (niezbyt często), Zaburzenia erekcji, Ginekostasia
FPV	Wysypka		Wzrost aktywności amino-transferaz	ChNS				Dyslipidemia (↑TC, ↑TG)		
IDV	Sucha skóra, dystrofia paznokci, Zespół retinopopodobny	Nudności, Biegunka	Żółtaczka	ChNS			Lipodystrofia	Dyslipidemia, insulino-oporność	Kamica nerkowa. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ropomocz, wodonercze, ↓GFR	Naczyniakomięśniakotłuszczak
LPV	Wysypka	Nudności, Biegunka (częsty objaw)		ChNS, zawał serca, blok AV			Lipodystrofia	Dyslipidemia (↑TC, ↑TG), Cukrzyca, Hierglikemia	↓GFR	Leukopenia, Neutropenia, Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, Zaburzenia erekcji
SQV	Wysypka	Nudności, Biegunka	Wzrost aktywności amino-transferaz	Wydłużenie odstępu QT i/lub PR				Dyslipidemia (↑TC, ↑TG), Cukrzyca		Małopłytkowość, Niedokrwistość, Limfopenia, Zmniejszenie popędu płciowego

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki**	Inne
TPV	Wysypka	Nudności, Biegunka	Zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby			Krwawienie śródczaszkowe		Dyslipidemia		

* Potencjalnie wszystkie leki ARV mogą powodować uszkodzenie wątroby. Ryzyko jest wyższe u pacjentów zakażonych HCV lub HBV oraz w skojarzeniu z innymi hepatotoksycznymi lekami

** Potencjalnie wszystkie PI mogą wywołać kamice nerkową, najczęściej opisywana przy IDV, ATV, DRV

12.4. InI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
RAL	Wysypka	Nudności				Bóle głowy Zaburzenia snu				Niedokrwistość z niedoboru żelaza Neutropenia, Małopłytkowość (niezbyt często)
EVG	Wysypka		Hiperbilirubinemia, Wzrost aktywności aminotransferaz (EVG/COBI)		Mioaplia, Rabdomioliza, ↑CPK	Bóle głowy			↑kreatyniny **	Neutropenia, Niedokrwistość, hipofosfatemia
DTG	Wysypka, Świąd	Nudności			↑CPK	Bóle głowy, zawroty głowy				

* Potencjalnie wszystkie leki ARV mogą powodować uszkodzenie wątroby. Ryzyko jest wyższe u pacjentów zakażonych HCV lub HBV oraz w skojarzeniu z innymi hepatotoksycznymi lekami

** kreatyniny wywołany przez hamowanie wydzielania kanalikowego kreatyniny w cewkach nerkowych bez wpływu na czynność kłębuszków nerkowych spowodowane stosowaniem COBI w preparacie złożonym (EVG/COBI/FTC/TDF)

12.5. Inhibitory fuzji

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
ENF	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia									Reakcja nadwrażliwość

* Potencjalnie wszystkie leki ARV mogą powodować uszkodzenie wątroby. Ryzyko jest wyższe u pacjentów zakażonych HCV lub HBV oraz w skojarzeniu z innymi hepatotoksycznymi lekami

12.6. Inhibitory CCR5

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
MVC			Zapalenie wątroby							Zwiększone ryzyko zakażeń

* Potencjalnie wszystkie leki ARV mogą powodować uszkodzenie wątroby. Ryzyko jest wyższe u pacjentów zakażonych HCV lub HBV oraz w skojarzeniu z innymi hepatotoksycznymi lekami

Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa

Wprowadzenie

Pojęcia „ostra i wczesna infekcja retrowirusowa” obejmują okres pierwszych 6 miesięcy od zakażenia HIV. W trakcie początkowej fazy obserwuje się z różną częstością ostrą chorobę retrowirusową, stanowiącą niecharakterystyczny zespół kliniczny, stwarzający istotne kłopoty diagnostyczne. Czas od serokonwersji (pojawienie się przeciwciał anti-HIV) do 6 miesięcy od zakażenia, w trakcie którego dochodzi do ustalenia się wirerii HIV na indywidualnym, względnie stałym poziomie (set point), określany jest mianem wczesnej infekcji. Oba wymienione okresy tworzą pojęcie pierwotnego zakażenia retrowirusowego.

Ostra faza zakażenia – obraz ostrej choroby retrowirusowej

W okresie ostrej infekcji retrowirusowej u 40-90% pacjentów występują objawy określane terminem ostrej choroby retrowirusowej. Objawy pojawiają się przeciętnie po 2-6 tygodniach od ekspozycji na zakażenie i utrzymują się około 14 dni. W niektórych przypadkach choroba przedłuża się do 10 tygodni. Znaczne nasilenie objawów, ich przedłużanie się, jest skorelowane z szybszym postępem zakażenia [1].

Najczęstsze objawy obejmują gorączkę (80-90%), zmęczenie (70-90%), zapalenie gardła (50-70%), utratę wagi ciała, nocne poty (50%), limfadenopatię (40-70%), artralgię lub mialgię (50-70%), bóle głowy (32-70%), wysypkę (40-80%) oraz nudności, wymioty i biegunkę (30-60%). Wysypka ma charakter plamisto-grudkowy i zwykle obejmuje tułów. Inne, rzadziej spotykane objawy, to zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (24%), owrzodzenia w jamie ustnej (10-20%) i okolicy narządów płciowych (5-15%). W trakcie ostrej choroby retrowirusowej obserwuje się często leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, wzrost aktywności transaminaz i wysokie wartości OB [1,2].

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę mononukleozę, toksoplazmozę, różyczkę, grypę, wysypkę polekową, kiłę i ostre wirusowe zapalenie wątroby.

Stabilizacja zakażenia

Po ustąpieniu objawów ostrej choroby retrowirusowej i dokonanej serokonwersji rozpoczyna się okres stabilizacji zmian: powrót do pozornego zdrowia, w badaniach laboratoryjnych spadek wirerii do poziomu set point oraz wzrost liczby limfocytów CD4 po uprzednim ich spadku. Set point

czyli średni poziom wirerii po ustabilizowaniu się zakażenia jest uznany i istotnym wskaźnikiem rokującym co do postępu choroby [1]. Wzrost limfocytów CD4 z reguły nie osiąga wartości jak przed zakażeniem, a ich funkcjonalność bywa często zaburzona. Okres 6 miesięcy, jaki mija od ekspozycji na zakażenie poprzez wystąpienie ostrej choroby retrowirusowej, ustępowanie jej objawów i powolną stabilizację markerów zakażenia (CD4, HIV-RNA) określa się mianem "wczesnej infekcji retrowirusowej".

Diagnostyka laboratoryjna

W badaniu diagnostycznym, posługując się metodą ELISA na obecność przeciwciał anti-HIV, należy brać pod uwagę obecność „okna serologicznego”. Zjawisko to stwarza możliwość uzyskania testów „fałszywie ujemnych”, bądź w miarę upływu czasu – nierozstrzygniętych. Wynika to z faktu, iż przeciwciała anti-HIV potwierdzające serokonwersję pojawiają się średnio po ± 22 dniach. Zwiększenie czułości testów przesiewowych następuje poprzez dodanie antygenu p 24 – skraca to wstępną diagnostykę do ± 17 dni. Najbardziej czułą metodą, której ze względu na koszty nie stosuje się w pojedynczych badaniach diagnostycznych jako standardowej procedury, jest bezpośrednie oznaczanie materiału genetycznego wirusa metodą PCR. W tym przypadku potwierdzenie zakażenia może nastąpić średnio po ± 9 dniach od ekspozycji. Należy przy tym zaznaczyć, że swoistość metody PCR jest niższa niż czułość, dlatego w sytuacji uzyskania wyniku $< 5\ 000$ kopii/ μL należy brać pod uwagę fakt, że może to być wynik fałszywie dodatni (1%). Podsumowując, do jednoznacznego rozpoznania ostrej infekcji retrowirusowej niezbędne jest udokumentowanie dokonującej się serokonwersji przy jednoczesnym potwierdzeniu zakażenia metodą PCR [3,4].

Patogeneza ostrej infekcji retrowirusowej

Przeprowadzone badania dowiodły, że do infekcji dochodzi zazwyczaj poprzez pojedynczą cząstkę wirusa (transmitted founder virus, TF). Charakteryzuje się on większą niż pozostałe wirusy zakaźnością i lepszą interakcją z komórkami dendrytycznymi. Jeżeli w infekcji biorą udział dwa lub więcej wirusów należy oczekiwać wyższych poziomów wirerii.

W trakcie bardzo intensywnej replikacji, gdzie poziom wirerii osiąga wartości przekraczające 100 milionów kopii/mL surowicy, wirus rozprzestrzenia się, tworząc rezerwuary tkankowe i komórkowe. Zakażeniu ulegają przede wszystkim komórki posiadające receptor CD4 – limfocyty, monocyty/ makrofagi. Infekcji ulegają też komórki nie posiadające receptora CD4, takie jak komórki śródbłonkowe, nabłonkowe, astroglej, oligodendroglej, komórki Langerhansa i komórki dendrytyczne (dendritic cells – DC). Stanowią one grupę heterogennych komórek, pełniących różnorodną funkcję w zależności od ich lokalizacji. Błona śluzowa pochwy i odbytnicy jest bardzo bogata w obecność DC i to właśnie te komórki bardzo często, jako pierwsze ulegają zakażeniu HIV i replikują wirusa w swoim wnętrzu. W wyniku infekcji komórki dendrytyczne nie giną i w ten sposób tworzą rezerwuar zakażenia odgrywający istotne znaczenie w okresie latencji. Istotną rolą komórek dendrytycznych jest ich funkcja transportowa do węzłów chłonnych, gdzie prezentując antygeny wirusa HIV, zakażają znajdujące się tam limfocyty CD4. Rezultatem tego jest niszczenie limfocytów CD4 również w mechanizmie apoptozy.

Miejszem szczególnie intensywnej replikacji HIV jest tkanka limfatyczna. Znajdujące się tam zakażone makrofagi oraz komórki CD4 tworzą rezerwuar HIV, ustalający się stosunkowo wcześniej podczas zakażenia. Stanowi on prawdopodobnie najważniejsze miejsce replikacji przez cały okres trwania infekcji. Obszarem największego zniszczenia limfocytów CD4 w ostrej fazie zakażenia jest tkanka chłonna przewodu pokarmowego, a badanie subpopulacji limfocytów wykonywane z krwi

obwodowej nie oddaje w całości stopnia destrukcji układu immunologicznego[5]. Skutkiem masywnej martwicy CD4 i uszkodzenia *lamina propria* (blaszka właściwa) w przewodzie pokarmowym są obserwowane różne zjawiska patologiczne, w tym translokacja bakterii jelitowych i ich składników [6].

Występująca na początku zakażenia wysoka wiremia charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, będącym wykładnikiem możliwości intensywnej odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Jej zasadniczym elementem jest gwałtowny wzrost populacji oligoklonalnych komórek CD8 i ich reakcji – bezpośredniej – pod postacią cytolizy, bądź pośredniej, poprzez produkcję cytokin, chemokin i innych czynników (np. interferonów). Skutkiem tego jest stopniowe obniżanie się poziomu wiremii.

Gwałtowny wzrost cytokin występuje po około 7 dniach od pojawienia się wiremii HIV. Z jednej strony ich nadmierna reakcja ogranicza replikację HIV. Z drugiej strony, gwałtowny wzrost cytokin ma swoje odległe, niekorzystne skutki w patogenezie zakażenia HIV.

Szczególną rolę w ograniczeniu skutków zakażenia odgrywają cytotoksyczne limfocyty TCD8+ (CTL) [7,8]. Ponadto, dochodzi do aktywacji i rozprzestrzenienia się komórek NK (*natural killer*), które potrafią rozpoznać i zabić komórki zakażone HIV.

Rola pojawiających się w późniejszym okresie przeciwciał anty-HIV jest ograniczona, za względu na ich mało specyficzny charakter. Mimo, iż w miarę upływu czasu od zakażenia pojawiają się przeciwciała o szerszym spektrum odpowiedzi, nie wpływa to w sposób istotny na wzrost znaczenia tej formy reakcji immunologicznej.

Populacja wirusa HIV w ostrej chorobie retrowirusowej jest zazwyczaj homogenna, charakteryzująca się tropizmem do koreceptora CCR5. Rzadkim, ale spotykanym zjawiskiem jest mieszana populacja CCR4/CCR5, z którą związane jest gorsze rokowanie.

Uwarunkowania genetyczne osoby zakażonej HIV i ich wpływ na przebieg zakażenia

Istotną rolę w patogenezie o.ch.r. odgrywają też uwarunkowania genetyczne zakażonego pacjenta. Wydaje się, iż mutacje genów dotyczących receptorów niektórych alleli, jak HLA B*57 i HLA B*27, związane są z łagodniejszym przebiegiem ostrej choroby retrowirusowej, a w dalszej konsekwencji – niższym poziomem wiremii (set point) i powolniejszą progresją choroby [9]. Udowodniono również, że homozygoty z mutacją $\Delta 32$ CCR5 charakteryzują się opornością na infekcję, jeżeli do ekspozycji na HIV doszło poprzez kontakt z populacją wirusa CCR5. Nie wyklucza to jednak możliwości zakażenia w obecności koreceptora CXCR4 [10]. Jeżeli dojdzie do zakażenia u heterozygot, infekcja cechuje się łagodnym przebiegiem i późną progresją.

Odmienność decyzji terapeutycznej w ostrej infekcji retrowirusowej

Pojęcie „ostrej choroby retrowirusowej” łączy się z postawieniem pytania, czy włączenie leczenia antyretrowirusowego mogłoby doprowadzić do pełnego wyleczenia, czyli całkowitej eradykacji wirusa z organizmu. Biorąc pod uwagę zjawisko samej ekspozycji zakończonej zakażeniem, pierwsze objawy ostrej choroby retrowirusowej, czas niezbędny do postępowania diagnostycznego – można postawić tezę, że teoretycznie każde działanie terapeutyczne będzie spóźnione. Powodem jest mechanizm wbudowania HIV do komórek zakażonej osoby (provirusowe DNA), tworzące się szybko rezerwuary wirusa (OUN, węzły chłonne, wątroba, śledziona), gdzie dotychczasowa terapia jest nieskuteczna. Dodawanie kolejnych leków do schematów terapeutycznych wydaje się nie

mieć większego znaczenia. Przykład „pacjenta berlińskiego”, u którego po blisko 9 latach obserwacji nie stwierdza się obecności HIV, zarówno w surowicy jak i w rezerwuarach oraz sanktuariach, nie może być terapeutycznym wzorcem dla ostrej infekcji retrowirusowej.

Odmienne charakterystyka wirusa HIV na początku zakażenia (bardzo szybkie namnażanie się, krótki okres przeżycia), jak i specyficzna dla zakażenia odpowiedź immunologiczna gospodarza, zalecają szukać innych rozwiązań. Jednym z rozpatrywanych wzorców są tzw. „elite controllers”, pacjenci nieleczeni, charakteryzujący się długotrwałe utrzymującą się wiremią <50 kopii/mL oraz wysokimi wartościami CD4. Grupa ta prezentuje rzadki (<1% populacji HIV-dodatniej) naturalny wzorzec „funkcjonalnego wyleczenia”. Przez pewien czas grupa ta była rozpatrywana jako wzorzec szczepionki terapeutycznej, który miałaby wywoływać podobne skutki immunologiczne. Reakcja immunologiczna na zakażenie charakteryzuje się silną odpowiedzią CD4 i CD8, wysokim poziomem krążących cytolitycznych CD8, zabezpieczających centralne komórki pamięci, zwiększoną wrażliwością odpowiedzi immunologicznej komórek NK. Obserwowane czynniki genetyczne (ale nie obligatoryjne), sprzyjające zjawisku „elite controllers” to delecja $\Delta 32CCR5$, $HLA B^*57 i$ lub $HLA B^*27$.

Jednak coraz częściej pojawiają się doniesienia o niekorzystnych obserwacjach wśród „elite controllers”. Dotyczy to przede wszystkim skutków wzmożonej reakcji zapalnej prowadzącej wraz z upływającym czasem do szybszego starzenia się organizmu. Liczne doniesienia mówią o istotnie częstszej wśród „elite controllers” zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe.

Pomimo wyników badań zarówno SMART jak i START, wykluczających możliwość przerwania terapii antyretrowirusowej należy również wspomnieć o innej grupie chorych tzw. „post-treatment controllers”. Są to osoby zakażone, leczone bardzo wcześnie w okresie ostrej infekcji retrowirusowej, u których po różnie długo trwającej terapii i uzyskaniu niewykrywalnej wirerii przerywano leczenie. Uzyskiwane rezultaty przedstawia szereg badań, m.in. badanie kliniczne VISCONTI[11]. „Post-treatment controllers” (PTCs) prezentowali stabilny poziom CD4 przez cały czas obserwacji, nie wykazując progresji klinicznej do okresu B lub C. Każdy z nich charakteryzował się niskim poziomem prowirusowego DNA, ocenianego podczas przerwy w terapii. Ponadto stwierdzono, że u pewnej grupy pacjentów poziom HIV-DNA ulegał obniżeniu w trakcie 5 lat obserwacji, pomimo wcześniejszego odstawienia cART. PTCs nie posiadali korzystnych uwarunkowań genetycznych, co więcej, należy podkreślić, że znaczna część z nich prezentowała $HLA B^*35$, teoretycznie niekorzystny w przypadku przerwania ART.

Należy jednak zaznaczyć, iż stosunkowo wysoki odsetek PTCs (15,6%), uzyskany w badaniu VISCONTI jest wyjątkiem. Inne doniesienia nie potwierdzają tak dobrych rezultatów – spontaniczną kontrolę nad wiremią prezentowało w podobnych badaniach mniej niż 0,5% pacjentów [12, 13]. Wyjątkowo korzystne rezultaty badania VISCONTI najprawdopodobniej wynikają z bardzo wczesnego włączania leków antyretrowirusowych (do 10 tygodni ostrej infekcji retrowirusowej) oraz długiego okresu leczenia (przeciętnie 7,5 lat) poprzedzającego przerwanie terapii. Podsumowując, można przyjąć na podstawie omawianego badania, iż odpowiednio wczesne, dostatecznie długie leczenie antyretrowirusowe przed zaplanowaną przerwą może spowodować ustalenie się replikacji wirusa na bardzo niskim poziomie.

W leczeniu osób zakażonych wirusem HIV podkreśla się indywidualizację postępowania wynikającą z różnych czynników m.in. obciążeń innymi schorzeniami, wiekiem pacjenta, przewidywaną adherencją. W przypadku ostrej choroby retrowirusowej należy ten aspekt jeszcze bardziej podkreślić. Z doświadczeń własnych autorów wynika, że coraz częściej obserwuje się szybką progresję choroby, możliwą do udowodnienia, jeżeli pacjent dysponuje uprzednim, ujemnym wynikiem w kierunku zakażenia HIV. Powyższe stwierdzenie, choć dyskusyjne, znajduje potwierdzenie w innych doniesieniach [14]. Spostrzeżenie to potwierdza pośrednio badanie SETPOINT. Polegało ono na porównaniu dwóch reprezentatywnych grup pacjentów z o.ch.r. w wywiadzie, leczonych „wcześniej i później” w celu określenia, czy powstały set point różni się w sposób statystycznie

istotny w zależności od czasu wdrożenia leczenia. Badanie zostało przerwane z racji szybkiej progresji zakażenia u osób nieleczonych i konieczności rozpoczęcia terapii [15].

Leczenie ostrej infekcji retrowirusowej

Obecne zalecenia dotyczące leczenia o.c.h.r. są jednoznaczne: cART należy wdrożyć jak najszybciej. Nie jest to tylko wynik badania START, wykazującego zasadność leczenia każdego nowo zdiagnozowanego pacjenta, niezależnie od jego statusu immunologicznego i wirusologicznego. Za wdrożeniem terapii przemawia szybki spadek wirerii, co zmniejsza możliwość transmisji wirusa. Ten aspekt jest szczególnie podnoszony wobec doniesień, iż źródłem nowych zakażeń w 14-50% są osoby z ostrą infekcją retrowirusową [16,17].

Ponadto przypomina się też poprzednio podnoszone argumenty: ograniczenie destrukcji układu immunologicznego, zmniejszenie tworzących się rezerwuarów wirusa, uzyskanie efektu jak w „post-treatment controllers”.

W zaleceniach europejskich z 2015 roku w przypadku ostrej infekcji retrowirusowej nie używa się już terminu „rozważyć”, co oznacza, iż wszystkie przypadki podlegają zaleceniu terapii [18]. Konieczność leczenia podkreśla się szczególnie w następujących przypadkach:

- ciężkie i przedłużające się objawy ostrej choroby retrowirusowej
- objawy neurologiczne
- wiek ≥ 50 lat
- CD4 < 350 kom/ μ L

Również pozostałe przypadki bezobjawowe, z liczbą CD4 > 350 kom/ μ L objęte są zaleceniem włączenia leków antyretrowirusowych.

Przed zastosowaniem cART należy przeprowadzić badanie genotypowania. Jeżeli wynik badania opóźniłby włączenie leczenia, surowicę należy zamrozić, aby posiadać wyjściowy wynik do skonfrontowania z włączonymi lekami. Obecnie nie zakłada się konieczności wykonania testu w kierunku ewentualnej oporności w klasie inhibitorów integrazy.

Leki rekomendowane w ostrej infekcji retrowirusowej nie różnią się od schematów zalecanych w przewlekłym zakażeniu. Schemat włączany bez wyniku genotypowania winien zawierać leki o wysokiej barierze genetycznej. W tym wypadku należy rozważyć włączenie inhibitorów proteazy (PI).

Nową grupą leków, którą zaleca się w leczeniu ostrej infekcji retrowirusowej, są inhibitory integrazy (II). Ich zaletą jest szybka supresja replikacji wirusa. W przypadku bardzo wczesnego rozpoznania oraz wysokich wartości HIV-RNA należy rozważyć możliwość dodatkowego leku, raltegraviru, celem uzyskania wspomnianego, szybkiego spadku wirerii.

W przypadku postawienia rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej należy wykluczyć współistnienie przede wszystkim STDs takich jak kiła, rzeżączka czy chłamydioza. Należy również wziąć pod uwagę możliwość koinfekcji HAV, HBV, HCV.

Osoby prezentujące objawy ostrej choroby retrowirusowej należy poinformować o zdecydowanie większej niż w przypadku przewlekłego zakażenia możliwości transmisji wirusa. W związku z tym niezbędne jest zabezpieczanie kontaktów seksualnych jak i informowanie partnerów/partnerek o swoim statusie serologicznym.

Pacjenci rozpoczynający terapię winni być dokładnie poinformowani o ewentualnych skutkach ubocznych zastosowanych leków antyretrowirusowych. Przerwa w terapii (nie jest ona generalnie rekomendowana) nie powinna wystąpić wcześniej niż po upływie 36-48 tygodni leczenia.

Osoby, które zdecydowały się na późniejsze włączenie cART, winny być objęte regularną kontrolą medyczną, wobec realnej groźby szybkiej progresji choroby.

Piśmiennictwo

1. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1447-1453.
2. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-39.
3. Hecht FM, Busch MP, Rawal B. i wsp. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*. 2002; 16(8): 1119-29.
4. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD. I wsp. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors; implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003; 17: 1871-1879.
5. Guadalupe M, Ready E, Sankaran S I wsp. Severe CD4+ depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2003; 77: 11708-11717.
6. Sankaran S, George md, Reay E. I wsp. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. *J Virol*. 2008; 82: 538-545.
7. Borrow P., Lewicki H., Hahn BH. i wsp. Virus – specific CD8+ cytotoxic lymphocyte activity associated with control of viremia in primary HIV type-1 infection. *J. Virol*. 1994; 68: 6103-6110.
8. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B I wsp. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 434: 1093-1097.
9. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med*. 2001; 7: 379-381.
10. Samson M, Libert F, Doran BJ. i wasp. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996; 382: 722-725.
11. Hocqueloux, Laurent; Prazuck, Thierry; Avettand-Fenoel, Véronique^{b,c}; et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection *AIDS*: 19 June 2010 – Volume 24 – Issue 10 – p 1598-1601
12. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, et al. SEROCO-HEMOCO Study Group. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1053-1056.
13. Goujard C, Boufassa F, Deveau Chi I wsp. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. *AIDS*. 2001; 15(2): 282-284
14. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1285-1292.
15. Hogan C, DeGrutolla V, Daar E, et al. A finite course of ART during early HIV-1 infection modestly delays need for subsequent ART initiation: ACTG A5217, the SETPOINT study. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 134.
16. Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2007; 195: 951-959.
17. Pao D., Fisher M, Hue S. i wsp. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*. 2005; 19(1): 85-90.
18. EACS Guidelines Version 8.0 October 2015: 30-31.

Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby

<i>Lek</i>	<i>Dawkowanie</i>
NRTI/NtRTI*	
ABC	Child-Pugh 5-6: 200 mg 2×/dz. (roztwór doustny) Child-Pugh > 6 – przeciwwskazany
FTC	Bez zmian
3TC	Bez zmian
TDF	Bez zmian
TDF+FTC	Bez zmian
AZT	Child-Pugh > 9: redukcja dawki o 50% lub dwukrotne wydłużenie odstępów między dawkami
NNRTI	
EFV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
TDF+ FTC+EFV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
ETV	Child-Pugh < 10: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: nie ustalono zalecanej dawki
NPV	Child-Pugh > 6: przeciwwskazana
RPV	Child-Pugh 5-9: bez zmian; stosować z ostrożnością Child-Pugh ≥ 10: niezalecana
PI	
ATV	Child-Pugh 7-9: 300 mg 1×/dz.; niezalecane wzmocnienie rytonawirem Child-Pugh > 9: niezalecany
DRV	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: niezalecany
FPV	Wyłącznie pacjenci wcześniej nieleczeni PI: Child-Pugh 5-9: 700 mg 2 x/dz. Child-Pugh 10-15: 350 mg 2 x/dz. Pacjenci leczeni wcześniej PI: Child-Pugh 5-6: 700 mg 2×/dz. + RTV 100 mg 1×/dz. Child-Pugh 7-9: 450 mg 2×/dz. + RTV 100 mg 1×/dz. Child-Pugh 10-15: 300 mg 2×/dz. + RTV 100 mg 1×/dz.

Lek	Dawkowanie
IDV	Child-Pugh 5-9: 600 mg 3x/dz.
LPV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
NFV	Child-Pugh 5-6: bez zmian Child-Pugh ≥ 7 : niezalecany
RTV	Według zaleceń dla podstawowych PI
SQV	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10 : przeciwwskazany
TPV	Child-Pugh 5-6: z ostrożnością Child-Pugh ≥ 7 : przeciwwskazany
<i>Inl</i>	
RAL	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10 : brak zaleceń
EVG/COBI/FTC/TDF	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10 : brak danych
DTG	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10 : brak danych; stosować z ostrożnością
<i>Inne</i>	
ENF	Bez zmian
Marawirok	Nie ma szczegółowych zaleceń; przy upośledzonej funkcji wątroby prawdopodobny wzrost stężenia leku

* dydanozyna i stawudyna (obecnie niestosowane w Polsce) – przeciwwskazane; przy konieczności stosowania dawkowanie bez zmian

Piśmiennictwo

1. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 7.1, October 2014. Prevention and management of noninfectious co-morbidities in HIV. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf
2. Edurant. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf
3. Stribild. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf
4. Tivicay. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=1468>

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób zakażonych HIV. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne

15.1. Rozpoznanie ZRI

W rozpoznaniu ZRI należy rozważyć

1. związek czasowy między rozpoczęciem cART a wystąpieniem ZRI,
2. nietypowe objawy kliniczne (zakażeń oportunistycznych (ZO), chorób autoimmunologicznych, nowotworów) takie, jak: choroba zlokalizowana, znacznie nasilona i/lub nietypowa reakcja zapalna, nasilenie objawów choroby, którą obserwowano przed włączeniem cART,
3. szybki spadek wirerii HIV w wyniku skutecznej terapii o $1 \log_{10}$ w ciągu 3 miesięcy,
4. wzrost liczby limfocytów T CD4 (o co najmniej $25/\text{mm}^3$), lecz nie jest to warunek konieczny,
5. pojawienie się reakcji skórnej na antygeny,
6. wykluczenie innych przyczyn objawów (oporność na cART i leczenie przyczynowe, toksyczność leków, synergistyczne reakcje lekowe, pojawienie się nowej choroby).

15.2. Kryteria diagnostyczne ZRI

I. Duże kryteria:

- A. Nietypowe objawy (przebieg) – zakażeń oportunistycznych, guzów u osób, które odpowiedziały na cART:
 - zlokalizowana choroba (np. węzły chłonne, wątroba, śledziona)
 - znacznie nasilona reakcja zapalna (gorączka, bolesność zmiany)
 - nietypowa reakcja zapalna (ziarniniaki, ropnie, martwica, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne)
 - pogorszenie funkcji narządu albo nasilenie zmian istniejących wcześniej, które uprzednio uległy regresji (po wykluczeniu toksyczności, lekooporności i innych nowych chorób)
- B. Spadek stężenia HIV-RNA w surowicy $> 1 \log$ kopii/ml

II. Małe kryteria:

- wzrost liczby limfocytów T CD4 we krwi po zastosowaniu cART
- wzrost odpowiedzi immunologicznej na swoiste antygeny, np. odpowiedź DTH na antygeny prątków
- spontaniczne ustępowanie choroby, bez stosowania antybiotyko-, chemioterapii i kontynuowania cART

Rozpoznanie ZRI: jeśli wystąpią wszystkie duże kryteria lub jeśli wystąpią duże kryteria A i dwa małe kryteria.

Czynniki predysponujące do rozwoju ZRI

Do rozwoju tego zespołu predysponują niska liczba limfocytów T CD4 < 100 kom/mm³ oraz wysoka wiremia > 100 000 kopii/ml w momencie rozpoczynania terapii.

15.3. Diagnostyka różnicowa

Różnicowanie pomiędzy chorobą rekonstrukcji immunologicznej, nieskutecznością terapii infekcją oportunistyczną, pojawieniem się nowej choroby oraz działaniami niepożądanymi leków.

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej mogą:

1. Być odpowiedzią na czynniki zakaźne:
 - a. Gruźlica:
 - Reakcja paradoksalna: dotyczy pacjentów z rozpoznaniem gruźlicy przed rozpoczęciem cART, w trakcie poprawy klinicznej. Po włączeniu cART obserwuje się nawrót choroby, nowe objawy lub pogorszenie aktualnego obrazu choroby;
 - „Unmasking” TB-IRIS. Dotyczy pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej gruźlicy z powodu jej subklinicznego przebiegu.
 - b. Inne zakażenia: MAC, CMV, HSV-1, HSV-2, koinfekcje HCV/HBV/HIV, HEV/HIV, *Pneumocystis jiroveci*, *Microsporidium*, *Cryptococcus neoformans*, inwazje *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Schistosoma*, *Leishmania*
2. Przebiegać jako:
 - a. choroba przypominająca sarkoidozę
 - b. choroby autoimmunologiczne, reakcje hiperergiczne
 - c. nowotwory

15.4. Zasady postępowania w ZRI dotyczące rozpoczynania cART oraz stosowania innych leków

Prowadzenie ZRI wymaga indywidualizacji rodzaju terapii, czasu jej trwania, często nagłej zmiany leczenia (co dotyczy np. kortykosteroidów).

1. Włączenie cART w momencie rozpoznania choroby

Zaleca się w przypadku chorób dla których nie ustalono jednoznacznie skutecznego leczenia, a poprawa odpowiedzi immunologicznej może prowadzić do ustępowania objawów: mięsaka Kaposiego, choroby Castlemana, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, kryptospory-

diozy, mikrosporydiozy, zespołu wyniszczenia. W przypadku mykobakteriozy atypowej i cytomegalii należy rozważyć jednocześnie leczenie (cART i przyczynowe).

2. Odroczenie cART

Należy rozważyć w przypadku niektórych ZO: gruźlicy, kryptokokozy, pneumocystodozy. Wielu ekspertów zaleca rozpoczęcie cART w czasie od 2-4 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia ZO.

Biorąc pod uwagę ryzyko nakładania się toksyczności obu terapii oraz ryzyko rozwoju ZRI proponujemy w przypadku gruźlicy, podobnie jak w zaleceniach innych ekspertów ustalenie momentu rozpoczęcia cART w zależności od liczby limfocytów T CD4. U osób z liczbą limfocytów T CD4 < 50 kom/mm³ zaleca się rozpoczęcie cART niezwłocznie. U osób z liczbą limfocytów T CD4 >50 do 350 kom/mm³ cART należy rozpocząć po 8 tygodniach leczenia gruźlicy, a u osób z liczbą limfocytów T CD4 >350 kom/mm³ cART należy włączyć dopiero po zakończeniu leczenia gruźlicy.

3. Czasowe przerwanie cART do momentu poprawy

Zaleca się tylko w stanach zagrożenia życia lub w przypadkach o ciężkim przebiegu np. zaburzenia oddychania w przebiegu gruźlicy, pneumocystodozy, zapalnej postaci PML, ostrej niewydolności wątroby, leukoencefalopatii demielinizacyjnej w przebiegu zakażenia HIV, ogniskowego zapalenia mózgu, obrzęku błony śluzowej krtani z powodu zakażenia HHV8 i KS. Należy pamiętać, że istnieje ryzyko ponownego wystąpienia ZRI po włączeniu cART.

4. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w przypadkach o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu.

5. Stosowanie kortykosteroidów

Należy rozważyć u pacjentów ze znacznie nasiloną reakcją zapalną, ciężkim przebiegiem choroby i brakiem poprawy po NLPZ, brakiem poprawy pomimo leczenia przyczynowego ZRI. Należy indywidualizować czas trwania leczenia i dawki w zależności od przebiegu choroby i stanu pacjenta.

6. Inne rozważane terapie:

- talidomid 2 mg/kg/d z kwasem acetylosalicylowym 75 mg/d w przypadkach ZRI sterydozależnych lub jako terapia ratująca życie (działanie przeciwzapalne)
- marawirok w PML-ZRI (antagonista receptora CCR-5, działanie immunomodulujące)

Piśmiennictwo

1. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*.2004;18(12):1615-27
2. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;10:1-17. [Epub ahead of print]
3. Battegay M, Drechsler H. Clinical spectrum of the immune restoration inflammatory syndrome. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2006; (1),56-61
4. van der Plas H, Meintjes G, Schutz C, Goliath R, Myer L, Baatjie D, Wilkinson RJ, Maartens G, Mendelson M. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalised patients with HIV-associated tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(2):e54145.

5. Robertson JC, Fichtenbaum CJ. Diagnosis and Management of Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients. www.iasusa.org/cow, 2005
6. Sheikh V, Dersimonian R, Richterman AG, Porter BO, Natarajan V, Burbelo PD, Rupert A, Santich BH, Kardava L, Mican JM, Moir S, Sereti I. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naive and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery. *AIDS*. 2014;28(1):31-9.
7. Andersson MI, Preiser W, Maponga TG, Heys I, Taljaard JJ, van Rensburg C, Tedder RS, Ijaz S. Immune reconstitution hepatitis E: a neglected complication of antiretroviral therapy in Africa? *AIDS*. 2013;27(3):487-9.
8. Knysz B, Kuliszkiewicz-Janus M, Jelen M, Podlasin R, Gladysz A. Non-Hodgkin's lymphoma as a rare manifestation of immune reconstitution disease in HIV-1 positive patients. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2006;60:547-51
9. Brunel AS, Reynes J, Tuaillon E, Rubbo PA, Lortholary O, Montes B, Le Moing V, Makinson A. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *AIDS*. 2012;26(16):2110-2
10. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, Cuvinciuc V, Dumas H, Alvarez M, Massip P, Marchou B. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS*. 2009;23(18):2545-6

Interakcje lekowe

Wprowadzenie

Tabele zawarte w tym rozdziale zawierają krótką, podstawową informację na temat połączeń lekowych uznawanych za bezpieczne (+) i tych, które w żadnym wypadku nie powinny być stosowane ze względu na niekorzystne interakcje (PW). Dla wielu połączeń lekowych interakcje nie są jednoznacznie określone, bądź są nieokreślone, a prawdopodobieństwo ich istnienia oparte jest na kalkulacjach teoretycznych (IN), w tych przypadkach jednoczesne stosowanie tych leków wymaga ścisłego monitorowania dawek terapeutycznych.

Niniejszy rozdział powinien być traktowany jako zwięzłe, podstawowe narzędzie mające zastosowanie w codziennej praktyce leczenia pacjentów zakażonych HIV. Nie zwalnia to jego użytkownika od szczegółowego śledzenia danych literaturowych dotyczących sytuacji wątpliwych.

Używane skróty:

+	Kombinacja tych leków jest możliwa
IN	Potencjalne <u>interakcje nieznane</u> , kombinacja tych leków jest często możliwa, sugerowane monitorowanie poziomu
PW	Kombinacja tych leków jest <u>przeciwwskazana</u> , należy jej unikać
↑	wzrost poziomu leku do 50%, ↑↑ do 100%, ↑↑↑ >100%
↓	obniżenie poziomu leku do 50%, ↓↓ do 100%, ↓↓↓ >100%
TDM	Therapeutic drug monitoring – monitorowanie poziomu leku

16.1. Interakcje ART+ART

16.1.1. NRTI + NRTI

	<i>3TC</i>	<i>ABC</i>	<i>FTC</i>	<i>TDF</i>	<i>AZT</i>
<i>3TC</i>		+	PW	+	+
<i>ABC</i>	+		+	IN	+
<i>FTC</i>	PW	+		+	+
<i>TDF</i>	+	IN	+		IN
<i>AZT</i>	+	+	+	IN	

16.1.2. NRTI + NNRTI

	<i>3TC</i>	<i>ABC</i>	<i>FTC</i>	<i>TDF</i>	<i>AZT</i>
<i>EFV</i>	+	+	+	+	+
<i>ETV</i>	+	+	+	+	+
<i>NVP</i>	+	+	+	+	+
<i>RPV</i>	+	+	+	+	+

16.1.3. NRTI + PI

	<i>3TC</i>	<i>ABC</i>	<i>FTC</i>	<i>TDF</i>	<i>AZT</i>
<i>ATV</i>	+	+	+	IN ¹	+
<i>DRV</i>	+	+	+	+ ²	+
<i>FPV</i>	+	+	+	+	+
<i>LPV</i>	+	IN	+	+ ²	+
<i>RTV</i>	+	+	+	IN	+
<i>SQV</i>	+	+	+	+	+
<i>TPV</i>	+	IN	+	+	IN

¹ ATV ↓, TDF ↑, ATV zawsze boostowany

² TDF ↑, zastrzeżenie: uwaga na połączenia z lekami nefrotoksycznymi, możliwy wzrost ryzyka nefrotoksyczności

16.1.4. NRTI + Inhibitory Wejścia lub InI

	<i>3TC</i>	<i>ABC</i>	<i>FTC</i>	<i>TDF</i>	<i>AZT</i>
<i>T-20</i>	+	+	+	+	+
<i>MVC</i>	+	+	+	+	+
<i>RAL</i>	+	+	+	+	+
<i>DTG</i>	IN	IN	IN	+	IN
<i>EVG/COBI</i>	PW	PW	+	+	PW

16.1.5. NNRTI + Inhibitory Wejścia lub InI, Inhibitory Wejścia lub InI + Inhibitory Wejścia lub InI

	<i>EFV</i>	<i>ETV</i>	<i>NVP</i>	<i>RPV</i>	<i>T20</i>	<i>MVC</i>	<i>RAL</i>	<i>DTG</i>	<i>EVG/COBI</i>
<i>EFV</i>	PW, NNRTI nie należy łączyć				+	IN ¹	IN ²	+ ⁴	PW
<i>ETV</i>					+	IN ¹	IN ²	+ ⁵	PW
<i>NVP</i>					+	+	+	+ ⁴	PW
<i>RPV</i>						+		+	
<i>T-20</i>	+	+	+	+		+	+	IN	PW
<i>MVC</i>	IN ¹	IN ¹	+	+	+		+ ³	IN	PW
<i>RAL</i>	IN ²	IN ²	+	+	+	+ ³		PW	PW
<i>DTG</i>	+ ⁴	+ ⁵	+ ⁴	+	IN	IN	PW		PW
<i>EVG/COBI</i>	PW	PW	PW	+	PW	PW	PW	PW	

¹ MVC ↓↓, zwiększyć dawkę MVC do 600 mg 2x/dz., jeśli nie ma połączenia z PI lub potencjalnym inhibitorem CYP3A4

² RAL ↓, znaczenie niejasne

³ RAL ↓, MVC↓, prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego

⁴ zalecana dawka DTG to 50mg 2x/dz. Jeżeli występuje oporność na InI należy rozważyć zastosowanie alternatywnych skojarzeń leków, które nie zawierają NVP/EFV

⁵ DTG nie należy stosować jednocześnie z ETV bez podawania ATV/r, DRV/r, LPV/r

16.1.6. NNRTI + PI, Inhibitory Wejścia lub InI + PI

	<i>EFV</i>	<i>ETV</i>	<i>NVP</i>	<i>RPV</i>	<i>T20</i>	<i>MVC</i>	<i>RAL</i>	<i>DTG</i>	<i>EVG/COBI</i>
<i>ATV</i>	IN ¹	PW ¹	IN	IN	+	IN ²	IN	+	PW
<i>DRV</i>	IN	+	+	+	+	IN ²	+	+	PW
<i>FPV</i>	IN	PW	IN	IN	+	+	+	+	PW
<i>LPV</i>	IN ³	+	IN ³	+	+	IN ²	+	+	PW
<i>RTV</i>	IN	IN	+	IN	+	IN ²	+	IN	PW
<i>SQV</i>	IN	+ ⁴	IN	IN	+	IN ²	+	IN	PW
<i>TPV</i>	+	PW	+	IN	IN	+	IN	+ ⁶	PW

¹ ATV ↓↓, ATV zawsze boostowany

² MVC ↑↑↑, zredukować dawkę MVC do 150 mg 2x/dz.

³ LPV ↓, zwiększyć dawkę LPV do 2x 3 tabletki (łącznie z NVP kontrowersyjne, wskazane TDM)

⁴ SQV ↓↓, zawsze boostowany

⁵ T-20 poziom leku może być wyższy przy PI, również poziom Pi wyższy przy T-20, bez znaczenia klinicznego, w razie potrzeby TDM

⁶ Jeżeli nie występuje oporność na InI, zalecana dawka DTG wynosi 50mg 2x/dz.. Jeżeli występuje oporność na InI, należy unikać takiego skojarzenia

16.1.7. PI + PI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV
ATV		+	IN	IN	+ ¹	PW
DRV	+		IN	PW	PW	PW
FPV	IN	IN		IN	+ ²	PW
IDV	PW	IN	+	IN	IN	IN
LPV	IN	PW	IN		+	PW
NFV	IN	IN	+	IN	+	IN
RTV	+	+	+	+	+	+
SQV	+ ¹	PW	+ ²	+		PW
TPV	PW	PW	PW	PW	PW	

¹ ATV ↑, SQV ↑, połączenie dobrze tolerowane

² FPV z 200 mg RTV, połączenie możliwe

Komentarz: Kombinacja dwóch PI wobec istnienia nowych inhibitorów proteazy drugiej generacji (DRV, TPV) jest rekomendowana wyłącznie w szczególnych okolicznościach klinicznych

16.2. ART + leczenie towarzyszące

16.2.1. ART + leki gastroenterologiczne

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Cymetydyna	+	+	+	IN	+	+	+	+	IN ²
Famotydyna	+	+	+	+	+	+	+	+	IN ²
Loperamid	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MTC	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Mesalazyna	IN	+	IN	IN	+	+	+	+	+
Ondansetron	+	+	+	+	+	+ ¹	+ ¹	+ ¹	IN
IPP	+	+	+	+	+	+	+	+	PW ³
Ranitydyna	+	+	+	+	+	+	+	+	IN ²

¹ NNRTI są silnymi induktorami enzymów, poziom ondansetronu może ulec obniżeniu,

² RPV nie powinna być stosowana jednocześnie z inhibitorami receptora H2, przy konieczności jednoczesnego zastosowania leku należy przyjąć inhibitor receptora H2 >12h przed lub 4 godz. po RPV

³ RPV i IPP połączenie przeciwwskazane, poziom RPV ulega znacznemu obniżeniu

MTC = metoklopramid, IPP = inhibitory pompy protonowej

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	EVG/COBI
L.zobojętniające	IN ¹	+	+	+	+	IN ¹	+	IN	IN
Cymetydyna	IN	+	IN	+	+ ²	IN	+	IN	+
Famotydyna	IN	+	IN	+	IN	IN	+	IN	+
Loperamid	IN	IN	+	IN	IN	IN	IN	IN	IN
MTC	+	+	+	+	IN	+	IN	IN	+
Mesalazyna	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ondansetron	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
IPP	PW	+	+	+	IN	IN	IN ³	IN ⁴	+
Ranitydyna	IN	+	IN	+	+	IN	+	IN	+

¹ PI ↓, stosować leki zobojętniające z przynajmniej 2-godz. odstępem

² Cymetydyna ↑, SQV ↑↑↑

³ Możliwe interakcje z esomeprazolem, inne inhibitory prawdopodobnie bez istotnych interakcji

⁴ RAL↑↑, niejasne znaczenie

MTC = metoklopramid, IPP = inhibitory pompy protonowej

16.2.2. ART + antybiotyki

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amoksylicyna	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azytromycyna	+	+	+	+	+	+	IN	+	+
Ciprofloxacyna	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Klarytromycyna	+	+	+	+	IN ¹	IN ²	IN ²	IN ²	IN ¹⁰
Klindamycyn⁵	+	+	+	IN ³	+	+	+	+	+
Kotrimoxazol	IN	+	IN	IN	IN ⁴	+	+	+	+
Dapson	+	+	+	+	IN ⁴	IN	IN	IN	+
Erytromycyna⁵	+	+	+	+	+	+	IN ⁶	IN ⁶	IN
Etambutol	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Izoniazyd	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meropenem	+	+	+	IN	+	+	+	+	+
Metronidazol⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pentamidyna⁵	+	+	+	IN ³	+	IN	+	+	IN
Pyrazynamid⁵	+	+	+	IN ³	+	+	+	+	+
Pyrimethamina	+	+	+	IN ³	IN ⁴	+	+	+	+

Rifabutyne	+	+	+	+	+	IN ⁷	PW	IN	+ ⁹
Rifampicine	+	IN	+	+	IN	IN ⁸	PW	PW	PW
Streptomycine	+	+	+	IN ³	+	+	+	+	+

¹ AZT ↓, stosować z 1-2-godz. odstępem

² aktywny metabolit ↑, rozważ leki alternatywne np. azytromycynę.

³ Uwaga: nefrotoksyczny

⁴ Uwaga: toksyczny w stosunku do szpiku

⁵ Teoretyczne dane o interakcjach z NRTI

⁶ NNRTI ↑, rozważ leki alternatywne np. azytromycynę

⁷ Rifabutyne ↓, zwiększ dawkowanie do 450-600 mg 1x/dz.

⁸ EFV ↓, zwiększ dawkę EFV to 800 mg 1 x/dz.

⁹ dawka RPV 50mg raz na dobę równocześnie z podawaniem rifabutyne

¹⁰ jeżeli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie azytromycyny

Komentarz: Bez istotnych interakcji z cyprofloksacyną, azytromycyną, i tetracyklinami

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
Amoksylicyna	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azytromycyna	+	+	+	+	+	+	IN	+	+	+
Ciprofloxacyna	+	IN	+	IN	IN	IN	IN	IN	+	+
Klarytromycyna	IN ¹	IN	+	IN	+	PW ²	+ ³	+	+	IN
Klindamycyna	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kotrimoxazol	+	+	+	+	+	IN	+	+	+	+
Dapson	+	+	IN	+	IN	IN	+	+	+	+
Erytromycyna⁴	+	+	+	+	IN	IN	IN	+	+	IN
Etambutol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Izoniazyd	IN	IN	+	IN	+	IN	IN	+	+	+
Meropenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Metronidazol⁵	IN	IN	+	IN	+	IN	IN	+	+	+
Pentamidyna⁵	+	+	+	IN	+	+	+	+	+	IN
Pyrazynamid⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimetamina⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rifabutyne⁶	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Rifampicine	PW	PW	PW	PW	PW	PW	+ ⁷	IN	+ ⁸	PW
Streptomycyna⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Tetracyklina	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	+

¹ możliwe wydłużenie QT, klarytromycyna ↑ – 50%, zmniejsz dawkę

² TPV ↑↑

³ MVC ↑↑, zmniejsz dawkę MVC to 150 mg 2x/dz.

⁴ PI ↑, erytromycyna ↑, rozważ azytromycynę

⁵ mało danych, prawdopodobnie bez istotnych interakcji

⁶ rifabutyne ↑↑, zmniejsz dawkę do 150 mg co drugi dzień

⁷ zwiększ dawkę MVC do 600 mg 2x/dz., jeżeli nie jest stosowana w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 lub PI

⁸ Jeżeli nie występuje oporność na INI, zalecana dawka DTG wynosi 2x50mg. Jeżeli występuje oporność na INI, należy unikać takiego skojarzenia

Komentarz: Bez istotnych interakcji z cyprofloksacyną, klindamycyną i streptomycyną

16.2.3. Doustne leki przeciwcukrzycowe

Interakcje leków przeciwcukrzycowych dotyczą głównie Pioglitazonu i Repaglinidu.

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Glibenklamid	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glimepiryd	+	+	+	+	+	IN	+	+	+
Metformina	+	+	+	+	+	+	+	+	+ ²
Pioglitazon	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	+
Repaglinid	+	+	+	+	+	IN ¹	IN ¹	IN ¹	+
Rozyglitazon	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sitagliptyna	+	+	+	+	+	+	+	+	IN

¹ zalecane monitorowanie poziomu NNRTI

² zaleca się szczególną obserwację pacjenta podczas rozpoczynania i kończenia skojarzonego podawania metforminy i RPV (nie można wykluczyć że RPV spowoduje zwiększenie całkowitego wpływu metforminy)

PI / Inhibitory Wejścia lub INI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
Glibenklamid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Glimepirid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Metformina	+	+	+	+	+	+	+	+	+ ¹	IN
Pioglitazon	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	IN
Repaglinid	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	+	IN
Rozyglitazon	IN	+	+	IN	+	+	+	+	+	+
Sitagliptyna	+	IN	+	IN	IN	IN	+	+	+	IN

¹ Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy podczas rozpoczynania lub przerywania DTG. Może być konieczne dostosowanie dawki metforminy

16.2.4. ART + leki antyarytmiczne

Większość inhibitorów proteazy wchodzi w istotne interakcje z lekami antyarytmicznymi podnosząc istotnie ich poziom w surowicy. Dlatego jeśli bezwzględnie konieczne jest stosowanie jednocześnie obu grup leków należy zaczynać leczenie zaburzeń rytmu serca od możliwie najniższej dawki leku antyarytmicznego pod ścisłą kontrolą. Interakcje tej grupy leków z NNRTI są zmienne. Nie ma znanych interakcji z lekami z grupy NRTI. W przypadku jednoczesnego stosowania Marawiroku i Amiodaronu wskazane jest monitorowanie jego poziomu w surowicy. Nie obserwowano interakcji leków antyarytmicznych z RAL.

PI / NNRTI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Amiodaron	IN	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN	IN	IN
Chinidyna	PW	PW	PW	IN	PW	PW	IN	IN	IN	IN
Flekainid	PW	IN	PW	PW	PW	PW	IN	IN	IN	+
Propafenon	PW	IN	PW	IN	PW	PW	IN	IN	IN	+

16.2.5. Leki hipolipemizujące

PI / NNRTI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Atorwastatyna	IN ¹	IN ¹	IN ¹	PW ¹	IN ¹	PW ¹	IN ²	IN ²	IN ²
Ezetymib	IN	+	+	+	+	+	+	+	+
Fenofibrat	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Olej rybi	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fluwastatyna	+	+	+	+	+	+	+	IN	+
Gemfibrozyl	+	+	+	IN	+	+	+	+	+
Klofibrat	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lowastatyna³	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN	IN
Prawastatyna	+	PW ³	+	+	IN	+	IN	IN	+
Rosuwastatyna	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN	+
Simwastatyna³	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN	IN

¹ Atorwastatyna ↑ w połączeniu z PI, stosuj niskie dawki! Rozważ alternatywy

² Atorwastatyna ↓, zwiększ dawkę w razie potrzeby lub wybierz lek alternatywny

³ Pozion statyn silnie zwiększony, unikaj tego połączenia!

Komentarz: wszystkie statyny zaczynaj od mniejszych dawek jeżeli mają być stosowane równocześnie z PI

16.2.6. Leki przeciwnadciśnieniowe

Kombinacja beta blokerów z ATV może prowadzić do wydłużenia odcinka QT.

NNRTI / NRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amlodypina	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	+
Diltiazem	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
Felodypina	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	+
Nifedypina	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	+
Werapamil	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN

PI / Inhibitory Wejścia lub INI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	EVG/COBI
<i>Amlodypina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN
<i>Diltiazem</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN
<i>Felodypina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Nifedypina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN
<i>Werapamil</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN

16.2.7. leki przeciwdrgawkowe

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Fenobarbital</i>	+	IN	+	+	IN	IN	PW	IN	PW
<i>Fenytoina</i>	+	IN	+	+	IN	IN	PW	IN	PW
<i>Gabapentyna</i>	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
<i>Karbamazepina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN ^{1,2}	PW	IN ¹	PW
<i>Lamotrygina</i>	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
<i>Lewetiracetam</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	PW
<i>Okskarbazepina</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	PW
<i>Pregabalina</i>	IN	+	IN	IN	+	+	+	+	+
<i>Kwas walproinowy</i>	+	IN	+	+	IN ³	+	+	IN	+

¹ EFV ↓, NVP ↓, unikaj połączenia lub ściśle monitoruj

² Może nasilać działania niepożądane EFV na OUN

³ AZT ↑↑, monitoruj pod kątem działań niepożądanych

PI / Inhibitory Wejścia lub INI + leki przeciwdrgawkowe

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
<i>Fenobarbital</i>	IN	PW	IN	IN	IN	IN	IN	IN	PW	PW
<i>Fenytoina</i>	IN	PW	PW	IN	IN	IN	IN	IN	PW	PW
<i>Gabapentyna</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Karbamazepina</i>	IN ¹	IN ¹	IN ¹	IN ¹	IN ¹	IN ¹	IN	IN	PW	PW
<i>Lamotrygina</i>	IN	+	+	+ ²	+	+	+	+	+	+
<i>Lewetiracetam</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Okskarbazepina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	PW	IN
<i>Pregabalina</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Kwas walproinowy</i>	IN	+	+	IN	+	IN	IN	IN	+	IN

¹ PI ↓, karbamazepina ↑, unikaj tego połączenia jeżeli to możliwe lub ściśle monitoruj stężenie leku (TDM) ² Lamotrygina ↓, zwiększ dawkowanie wg potrzeby

16.2.8. ART + leki przeciwdepresyjne

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amitryptylina	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
Bupropion	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	+
Citalopram	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	+
Dezipramina	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
Doksepina	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
Fluoksetyna	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
Lit	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mirtazapina	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	+
Nortryptylina	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	+
Paroksetyna	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
Sertralina	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	+	+	+
Trazodon	+	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	+
Wenlafaksyna	+	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	+
Ziele dziurawca	IN	IN	IN	IN	IN	PW	PW	PW	PW

¹ Może nasilać neurotoksyczne objawy uboczne EFV

Komentarz: Brak szczegółowych danych na temat interakcji większości antydepresantów i NRTI

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
Amitryptylina¹	PW	IN	PW	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Bupropion	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	IN	IN	+	IN
Citalopram⁴	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Dezipramine¹	IN	IN	IN	+	IN	IN	IN	IN	+	IN
Doxepina⁴	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Fluoksetyna⁴	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Lit	IN	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mirtazapina	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Nortryptylina¹	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Paroksetyna	IN ²	IN ²	IN ²	PW ⁴	IN ⁴	IN ⁴	IN	IN	+	IN
Sertralina	IN	IN ³	IN	PW	IN	IN ⁴	IN	IN	+	IN
Trazodon	PW	PW ⁴	PW	IN	PW	PW	+	+	+	IN
Wenlafaksyna⁵	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Ziele dziurawca	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	+	PW	PW

¹ Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i PI/r: PI ↑, antydepresant ↑

² Paroksetyna ↓-↓↓, dostosuj dawkę

³ Sertralina ↓, dostosuj dawkę

⁴ Antydepresant ↑, ostrożnie dobieraj dawkę!

⁵ PI/r ↑ i wenlafaksyna ↑, zalecane monitorowanie poziomu terapeutycznego PI, ostrożnie dobieraj dawkę!

16.2.9. Leki antyhistaminowe

PI / NNRTI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Astemizol¹	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN
Cetyryzyna	+	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
Feksofenadyna	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN ²	IN	IN	+
Loratydyna	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+
Terfenadyna¹	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN

¹ Uwaga: zaburzenia rytmu serca

² Może nasilać działania niepożądane EFV na OUN

Komentarz: bez istotnych interakcji z NRTI, MVC, RAL

16.2.10. Leki przeciwgrzybicze

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Amfoterycyna B	IN	+	IN	PW ¹	IN ^{1,2}	+	+	+	+
Flucytozyna	IN	+	IN	IN	IN	+	+	+	+
Flukonazol	+	+	+	+	IN ^{1,2,3}	+	+	IN ⁴	+
Itrakonazol	+	+	+	+	+	IN ⁶	IN ⁵	PW ⁴	+
Kaspofungina	IN	IN	IN	IN	IN ^{1,2}	IN ⁷	IN ⁷	IN ⁷	+
Ketokonazol	+	+	+	+	+	IN ⁶	IN ⁵	PW	+
Posakonazol	+	IN	+	+	IN	PW ⁹	IN ⁵	IN ⁴	+
Terbinafina	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	+
Worykonazol	IN	IN	IN	IN	IN	IN ^{6,8}	IN ⁵	IN ⁴	+

¹ Uwaga: możliwe nasilenie nefrotoksyczności

² Uwaga na toksyczność w stosunku do szpiku

³ AZT ↑↑, Flukonazol ↓

⁴ NVP ↑↑, monitoruj parametry wątrobowe; jeżeli kombinacja azolami: preferowany flukonazol

⁵ azole podnoszą poziom ETR, znaczenie tego zjawiska niejasne

⁶ NNRTI ↑, azole ↓

⁷ Kaspofungina ↓, zalecana dawka 70mg/d

⁸ Efavirenz ↑ (zmniejsz dawkę lub monitoruj poziom terapeutyczny), worykonazol ↓↓, polecana dawka 400 mg 2x/dz.

⁹ Pozakonazol ↓↓

PI / Inhibitory Wejścia lub INI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
Amfoterycyna B	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Flucytozyna	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	+
Flukonazol	+	+	+	+	+	IN ¹	+	+	+	IN
Itrakonazol²	IN	IN	IN	IN ³	+	IN	IN ⁴	+	+	IN
Kaspofungina	IN	IN	IN	IN	+	IN	IN	IN	+	+
Ketokonazol²	IN	IN	+	IN	+	IN	IN ⁴	+	+	IN
Posakonazol	PW ⁷	IN	IN	IN	IN	IN	IN ⁶	+	+	IN
Terbinafina	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Worykonazol⁵	IN	PW	IN	PW	IN	IN	IN ⁶	+	+	IN

¹ Flukonazol ↑↑, nie przekraczaj 200 mg/dz.

² PI ↑, Itra-/ketokonazol↑, unikaj dawek >200 mg/dz.

³ LPV ↑, itrakonazol ↑; unikaj dawek >200 mg Itrak./dz.

⁴ Keto-/itrakonazol: MVC 150 mg 2x/dz.

⁵ Worykonazol ↓ przez RTV, unikaj PI/r gdy to możliwe

⁶ Zalecane monitorowanie poziomu terapeutycznego, jeżeli to konieczne zmniejsz dawkę MVC do 150 mg 2x/dz.

⁷ klirens ATV↓, monitoruj poziom!

16.2.11. Leki immunosupresyjne oraz stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Azatiopryna	+	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+
Cykofozamid	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	IN	+
Cyklosporyna	IN	IN	IN	IN ²	IN	IN ³	IN ³	IN ³	IN
Cytarabina	+	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+
Docetaksel	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
Dexametazon	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	PW
Doxorubicyna	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	+
Etopozyd	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	+
Interferony	+	+	+	+	PW ¹	+	+	+	+
Irinotekan	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	+
Mykofenolan mofetilu	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paklitaksel	IN	IN	IN	IN	IN ¹	+ ⁴	+ ⁴	+ ⁴	+
Sirolimus	+	+	+	+	+	IN ³	IN ³	IN ³	+
Takrolimus	IN	+	IN	IN ²	+	IN ³	IN ³	IN ³	IN
Tamoksyfen	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	+

Winblastyna	IN	+	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+
Winkrystyna	IN	++	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+

¹ AZT: supresja szpiku, unikaj tego połączenia

² możliwe nasilenie nefrotoksyczności

³ leki immunosupresyjne ↑-↓, zawsze monitoruj poziom terapeutyczny i dostosuj dawkę!

⁴ Paklitaksel ↓

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	EVG/COBI
Azatiopryna	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cyklofosfamid.	+	+	+	+	+	+	IN	IN	IN
Cyklosporina¹	IN	IN	PW	IN	IN	IN	IN	IN	IN
Cytarabina	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+
Docetaksel	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Dexametazon	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
Doksorubicyna	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	+	IN	IN	+
Etopozyd	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN	IN	IN
Interferon α	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Interleukina 2	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Irinotekan	PW ²	IN ²	IN ²	IN ²	IN ²	IN ⁴	+	+	IN
Mycofenolan mofetilu	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paklitaksel	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN	IN	IN
Sirolimus¹	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Takrolimus¹	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Tamoksyfen	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Winblastyna	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN
Winkrystyna	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN

¹ Cyklosporyna, Sirolimus and Takrolimus ↑-↑↑↑ w połączeniu PI, zawsze monitoruj poziom terapeutyczny i dostosuj dawkę!

² toksyczność irinotekanu może być nasiloną

³ Poziomy PI zmienne, monitoruj poziom terapeutyczny!

⁴ Irinotekan ↓

⁵ Paklitaksel ↓

16.2.12. Preparaty antykoncepcyjne

- Poziom etinylostradiolu /EE/ ulega wahaniom podczas stosowania cART szczególnie z użyciem PI/r, nie wykluczając też EFV i NVP.
- Połączenie z ETV jest zwykle bezpieczne.
- Niewiele jest danych o interakcjach z inhibitorami wejścia i InI.

- W przypadku stosowania etynyloestradolu (0,035mg/dz.) i noretysteronu (1mg/dz.) nie jest konieczna modyfikacja dawki RPV i DTG.

16.2.13. Leki przeciwprwiotniakowe

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Artemizyny	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	IN
Atowakwon	+	+	+	+	IN ¹	IN	+	+	IN
Chinina	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
Chlorochina	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Halofantryna	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
Lumefantryna	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	IN
Meflochina	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pentamidyna i.v.	+	+	+	IN ²	+	IN	+	+	IN
Primachina	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
Proguanil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimetamina	IN	+	IN	IN	IN ³	+	+	+	+

¹ AZT ↑, monitoruj pod kątem toksyczności

² Uwaga: nefrotoksyczność

³ Uwaga: supresja szpiku

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	EVG/COBI
Artemizyny	IN	IN	IN	+	IN	IN	+	+	IN
Atowakwon	IN	+	+	IN	+	IN	+	+	+
Chinina	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+
Chlorochina	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Halofantryna	PW	PW	PW	PW	PW	PW	+	+	PW
Lumefantryna	IN	IN	IN	IN	PW	PW	+	+	IN
Meflochina	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Pentamidyna	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
Primachina	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proguanil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyrimetamina	+	+	+	+	+	+	+	+	+

16.2.14. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Połączenia większości inhibitorów PDE5 (np. Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil) z PI mogą skutkować znaczącym wzrostem ich poziomu w surowicy. Dlatego ich stosowanie powinno być rozpoczynane od niskiej, zwykle połowy, dawki raz na 48 do 72 godzin. Poziom inhibitorów PDE5

w kombinacji z NNRTI charakteryzuje się dużą zmiennością i powinien być monitorowany, a dawka leku powinna być ustalana indywidualnie (ETV i Sildenafil mogą być łączone, czasem trzeba zwiększyć dawkę Sildenafilu). Nie są znane istotne interakcje inhibitorów PDE5 z T-20, MVC i RAL.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki w przypadku kojarzenia sildenafilu i RPV.

16.2.15. Leki stosowane w terapii uzależnień

NNRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Buprenorfina	+	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	+
Metadon	+	IN ²	+	+	IN ³	IN ²	+	IN ²	+
Nalokson	+	+	+	+	+	+	+	+	IN

¹ Buprenorfina ↓, zwiększ dawkę w razie potrzeby

² Metadon ↓, zwiększ dawkę w razie potrzeby

³ AZT ↑, znaczenie nieznane

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
Buprenorfina	IN ¹	+ ³	IN	IN	IN	IN	+	+	+	+
Metadon	IN ²	IN ²	IN ²	IN ²	+ ²	+ ²	+	+	+	+
Nalokson	+	+	+	+	+	+	+	+	IN	IN

¹ Buprenorfina ↑-↑↑, zmniejsz dawkę w razie potrzeby

² Metadon ↓, dostosuj dawkę

³ Buprenorfina ↓, dostosuj dawkę

16.2.16. Leki przeciwwirusowe

NNRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Acyklowir	+	+	+	IN ¹	+ ²	+	+	+	+
Adefowir	+	+	+	PW ¹	+	+	+	+	+
Boceprewir	+	+	+	+	IN	PW ⁷	IN	IN	IN
Cydofowir	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+	+
Entekawir⁴	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Famcyklowir	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Foskarnet	IN	+	IN	IN ¹	IN ²	+	+	+	+
Gancyklowir	PW	IN	PW	IN ¹	PW ²	+	+	+	+
Osetamiwir	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rybawiryna	IN	IN ³	+	+	PW ²	+	+	+	+
Sofosbuvir			+	+		+			+
Telaprewir	+	+	+	IN ⁵	IN	IN ⁶	IN	IN	+
Walacyklowir	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+	

Walgancyklowir	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	
Zanamiwir	+	+	+	+	+	+	+	+	

¹ Uwaga: nefrotoksyczność

² Uwaga: supresja szpiku

³ Możliwy antagonizm

⁴ Uwaga: możliwa oporność (M184V), mało danych na temat tego połączenia

⁵ Uwaga poziom TDF może wzrosnąć, uwaga: nefrotoksyczność

⁶ Uwaga poziom Telaprewiru ulega obniżeniu, wzrost dawki do 1,125 mg 3x/dz.

⁷ Unikać poziom Boceprewiru ulega obniżeniu

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
Acyklowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Adefowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Boceprewir	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Cydofowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Entekawir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	+
Famcyklowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	+
Foskarnet	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Gancyklowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Osetamiwir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rybawiryna	IN ¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sofosbuvir	IN	+	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
Telaprewir	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+
Walacyklowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
Walgancyklowir	+	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
Zanamiwir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ hiperbilirubinemia / żółtaczka

Piśmiennictwo

1. Bartlett JG; Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment 2009-10
2. www.hiv-druginteractions.org
3. Pocket guide to pharmacokinetic interaction profiles of ritonavir boosted PIs; October 2008, Boehringer Ingelheim
4. J.G. Bartlett, J.E. Gallant, P.A. Pham 2009-2010 Medical Management of HIV Infection MMHIV 2009: 143-157
5. Hoffmann C. Rockstroh J.K HIV 2012/2013. 2012 by Medizin Fokus Verlag, Hamburg
6. Informacja producenta: Aptivus, Atripla, Celsentri, Combivir/Lazivir, Emtriva, Epivir, Fuzeon, Intelence, Invirase, Isentress, Kaletra, Kivexa, Norvir, Prezista, Retrovir, Reyataz, Sustiva, Telzir, Truvada, Videx, Viamune, Viread, Ziagen, Edurant, Tivicay, Stribild
7. S.C. Piscitelli, K.A. Rodvold Drug interactions in infectious diseases.2005 Humana Press Inc.
8. EACS Guidelines Version 7,1 November 2014: 17-23

Przygotowanie pacjentów do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej i pomoc w dokładnym przyjmowaniu leków (adherencja)

17.1. Przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej

Wielu polskich pacjentów dowiaduje się o swoim zakażeniu w niewłaściwy sposób, bez przekazania im podstawowych informacji dotyczących rokowania, możliwości leczenia, życia z HIV [1]. Ciągłe jeszcze w powszechnej świadomości zakażenie HIV równoznaczne jest z AIDS, a AIDS ze śmiercią.

Wielu pacjentów po prostu nie wie, że stosowanie leków ARV zapobiega występowaniu powikłań oraz zgonów spowodowanych zakażeniem HIV. Większość to ludzie młodzi, którzy nie mogą pamiętać początków epidemii, kiedy zakażeni HIV umierali na liczne infekcje oportunistyczne i/lub nowotwory, bez szans na przeżycie dłuższe niż kilkanaście miesięcy od rozpoznania AIDS.

Wśród pacjentów krąży wiele mitów dotyczących tej terapii, które sprawiają, że ludzie z rozpoznym niedawno zakażeniem HIV boją się rozpocząć leczenie, które będzie musiało być kontynuowane do końca życia [2].

Dokładność stosowania się do zaleceń terapeutycznych jest większa wówczas, kiedy pacjent odczuwa dokuczliwe objawy choroby. Ale w przypadku HIV włączanie leczenia zalecane jest u pacjentów, którzy znajdują się w bezobjawowym stadium zakażenia, których liczba komórek CD4 obniżyła się poniżej ustalonej w rekomendacjach liczby. Obniżanie się liczby CD4 nie powoduje dolegliwości. Zaczynają się często po rozpoczęciu przyjmowania leków. Pacjent musi wiedzieć, że przerywanie leczenia nie jest sposobem na złagodzenie np. nudności, wymiotów, bo wrócą po ponownym rozpoczęciu przyjmowania leków. Musi wiedzieć, że wczesne objawy niepożądane będą się zmniejszać i ustępować wraz z czasem trwania terapii [3].

Większość pacjentów za główne źródło swojej wiedzy dotyczącej HIV/AIDS uważa swoich lekarzy leczących zakażenie, do których zwykle ma ogromne zaufanie.

Rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej na ogół nie jest konieczne natychmiast. Zanim zostaną włączone leki, pacjent powinien dowiedzieć się:

- o różnicy między HIV a AIDS,

- o skuteczności leków antyretrowirusowych, ale i o powodowanych przez nie objawach ubocznych (wczesnych i późnych), sposobach ich unikania, radzenia sobie z nimi, o objawach, których pojawienie się powinno skłonić do jak najszybszego zgłoszenia się do lekarza,
- o sposobach monitorowania skuteczności leczenia – co to jest wiremia, komórki CD4, oporność na leki,
- o konieczności przyjmowania leków we właściwych dawkach, z zachowaniem zalecanych odstępów między poszczególnymi dawkami leków, ale także o tym, dlaczego jest to takie ważne,
- o korzyściach wynikających z dokładnego stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków.

Wszystkie te informacje nie mogą zostać przekazane w czasie jednej wizyty, bo pacjent po prostu nie będzie w stanie ich zapamiętać. Muszą być przekazane w sposób zrozumiały dla chorego (większość pacjentów nie skończyła studiów medycznych). Przygotowanie go do terapii wymaga czasu i pracy, zarówno od lekarza, jak i od pacjenta.

17.2. Pomoc we właściwym przyjmowaniu leków antyretrowirusowych

Decyzja o rozpoczęciu terapii antyretrowirusowej jest jedną z najpoważniejszych decyzji w życiu pacjenta z HIV/AIDS. Będzie w stanie podjąć świadomą decyzję, jeśli będzie wiedzieć:

- na czym polega choroba, jaki jest jej przebieg i rokowanie bez leczenia,
- dlaczego terapia powinna być rozpoczęta właśnie teraz,
- dlaczego proponowane są takie, a nie inne leki,
- jakie są wady i zalety takiej decyzji,
- jakie działania uboczne, wczesne i późne, mogą się wiązać z zastosowanymi lekami,
- jak można zmniejszyć lub zapobiec wystąpieniu niektórych działań ubocznych, jak radzić sobie z niepożądanymi objawami przyjmowanych leków,
- jakie są kliniczne i laboratoryjne dowody skuteczności stosowanego leczenia,
- jak działają leki, dlaczego tak ważne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków w ściśle określonych odstępach czasu,

Wskazane byłoby, by pacjent wiedział, z kim może się skontaktować, jeśli objawy niepożądane wystąpią po godzinach pracy poradni (szpitala) lub w czasie dni wolnych od pracy czy urlopu swojego lekarza leczącego.

Przed dokonaniem wyboru leków antyretrowirusowych wskazane byłoby przedyskutowanie z pacjentem takich kwestii, jak:

- jego tryb życia (praca zawodowa, konieczność częstych wyjazdów etc.),
- warunki życiowe (w tym czy członkowie rodziny, koledzy z pracy wiedzą o zakażeniu HIV i czy możliwe jest przechowywanie i przyjmowanie leków w domu i pracy),
- leki przyjmowane z innych powodów, także kupowane bez recepty, zioła, suplementy diety (nie wszyscy pacjenci wiedzą o potencjalnych interakcjach między lekami ARV a innymi),
- używki, legalne i nielegalne,
- preferencje dotyczące przyjmowania leków, w tym postać leku, wielkość tabletek powinny być przedyskutowane, gdyż to co jest proste dla jednego pacjenta, nie musi być dla innego.

Pomoc we współpracy może także doświadczenie lekarza leczącego oraz wzajemne relacje lekarz–pacjent [4]. Zwłaszcza że nie jest możliwe przewidzenie stopnia dokładności stosowania się do

zaleceń związanych z przyjmowaniem leków nawet u osób narkotyzujących się [5] lub nadużywających alkoholu [6].

Wiadomo, że adherencja często słabnie z czasem trwania przyjmowania leków. Podczas każdej wizyty pacjenta wskazane byłoby porozmawianie o tym, czy leki przyjmowane są zgodnie z zaleceniami [7].

17.3. Przeszkody w dokładnym stosowaniu się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków

System leczenia osób żyjących z HIV/AIDS w Polsce ma wiele zalet, w tym przede wszystkim tę, że zajmują się nim wybitni specjaliści. Jednak pacjenci często muszą pokonywać wiele kilometrów, aby zgłosić się na umówioną wizytę i odebrać kolejną porcję leków.

Często pojawiają się banalne przeszkody:

- trudności w uzyskaniu dnia wolnego z pracy,
- niemożność znalezienia opieki nad dziećmi,
- trudności finansowe (koszty dojazdu).

Kolejnymi przeszkodami w stosowaniu się do zaleceń mogą być:

- trudne do dostosowania się godziny funkcjonowania poradni,
- długi czas oczekiwania na wizytę u lekarza, w dodatku w poczekalni, w której możliwe jest spotkanie osób, które nie powinny wiedzieć o zakażeniu HIV pacjenta,
- nieprzyjazny personel,
- przekazywanie informacji o wynikach badań (wiremii, CD4) ze znacznym opóźnieniem.

Utrudnia znacząco stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków niedawne rozpoznanie zakażenia HIV, zwłaszcza wtedy, gdy informacja o zakażeniu została przekazana nieprofesjonalnie, niepogodzenie się z zakażeniem (wypieranie), brak podstawowych informacji o HIV/AIDS, brak zaufania do lekarza leczącego i brak wiary w skuteczność leków.

Ważne jest, by wspierać, a nie obwiniać pacjentów. Z pokolenia na pokolenie przekazywana jest tendencja do skupiania się na czynnikach związanych z pacjentem i uznawaniem ich za przyczyny problemów z dokładnym przyjmowaniem leków ARV, a niedostrzeganie, lekceważenie czynników związanych z lekarzem leczącym i systemem służby zdrowia [7].

17.4. Zasady, które mogą wspomóc adherencję pacjentów

- Każdy pacjent powinien dostać plan leczenia na piśmie (czytelnie napisany), zawierający też informację, gdzie może się zgłosić w razie pojawienia się trudnych dla niego problemów.
- Pacjent i lekarz powinni być zgodni co do planu terapii.
- Pacjent powinien mieć poczucie, że leki zostały dopasowane do jego konkretnych potrzeb.
- Ważna jest świadomość pacjenta, że może zawsze się zgłosić, jeśli pojawi się jakiś problem związany z terapią – lepiej omówić je i wyjaśnić wspólnie, niż zostawiać pacjenta samego z kłopotami, z którymi sobie nie radzi.
- Pacjent powinien wiedzieć, że bez porozumienia z lekarzem leczącym nie powinien odstawiać któregoś z zalecanych leków.
- Nowa terapia lub jakakolwiek jej zmiana wymaga czasu do wyjaśnienia powodów, dla których została ona dokonana, czego nie można robić w biegu.

- Pacjent powinien wiedzieć, w ogólnych zarysach, dlaczego stosowanie się do zaleceń jest takie ważne. Celowe jest powtarzanie takich rozmów, nie tylko przy rozpoczynaniu lub zmianie terapii, ale także podczas rutynowych wizyt.
- Pacjent powinien dowiedzieć się od lekarza, z jakimi objawami ubocznymi może mieć do czynienia i co może zrobić, jeśli się pojawią.
- Zwłaszcza na początku terapii, kiedy poziom wirerii spada, a liczba CD4 rośnie, powinno się informować pacjenta o jej skuteczności, ale informowanie pacjenta o przebiegu leczenia jest równie ważne później [8].

Z przeglądu danych pochodzących z literatury medycznej z ostatnich 50 lat, dotyczących adhenencji pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe wykazano, że najlepiej stosują się do zaleceń pacjenci zakażeni HIV, chorzy na zapalenia stawów, choroby przewodu pokarmowego i nowotwory, najłabiej pacjenci z chorobami płuc i cukrzycą [9].

Piśmiennictwo

1. Rogowska-Szadkowska D, Knysz B, Gąsiorowski J. Jak przekazywana jest wiadomość o pozytywnym wyniku testu na HIV – doświadczenia polskich pacjentów. *Wiad Lek* 2006;59:216-9.
2. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz S, Oltarzewska AM, Sawicka-Powierza J. Which factors hinder the decision of Polish HIV – positive patients to Take up antiretroviral therapy? *AIDS Care* 2009;21:280-3.
3. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO, Geneva, 2003.
4. Martini M, Recchia E, Nasta P, et al. Illicit drug use: can it predict adherence to antiretroviral therapy? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(6):585-7.
5. Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, Simoni JM. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:180-202.
6. Murri R, Antinori A, Mmassari A, et al, for the AdICoNA Study Group. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S158-S162.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497
8. Hoffmann C, J Rockstroh, BS Kamps. HIV Medicine 2005. www.HIVMedicine.com.
9. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40:794-811.



D

Zakażenie HIV u dzieci

Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV

Zapobieganie odmatczynym zakażeniom HIV zależy od wiedzy o chorobie matki i obejmuje ciążę, poród i noworodka. Opieka nad ciężarną została omówiona w odrębnym rozdziale. Prowadzenie porodu u kobiety zakażonej HIV wymaga także procedur minimalizujących ryzyko transmisji wirusa z matki na dziecko. Ciąża może być ukończona siłami natury, gdy kobieta jest skutecznie leczona i ma nieoznaczalną wiremię (tj. znany jest wynik wiremii z ostatniego trymestru: VL HIV < 50 kopii/ml). W tej sytuacji w czasie porodu nie ma wskazań do podawania rodzącej dożylnego zydowudyny. Nie powinno się stosować procedur zwiększonego ryzyka tj. nacięcia krocza, pomocy ręcznej, kleszczy ani próżniociągu położniczego. Bardzo istotny jest wywiad położniczy i ocena wskazań do cięcia cesarskiego. Wykazano, że cięcie cesarskie ze wskazań nagłych zwiększa ryzyko zakażenia dziecka podczas porodu. Planowe cięcie cesarskie (w dniu ukończenia 38 tygodnia ciąży), skracające ciążę o ostatnie 2 tygodnie (w celu wyeliminowania ryzyka zakażenia związanego z ewentualnymi przeciekami przezłożyskowymi) i wyprzedzające czynność skurczową macicy, redukuje ryzyko transmisji HIV. Planowe cięcie jest zalecane w sytuacji, gdy w ostatnim trymestrze ciąży wiremia HIV przekracza próg wykrywalności tj. VL HIV RNA > 50 kopii/ml. Bezpośrednio po urodzeniu dziecko powinno być jak najszybciej umyte z krwi i wydzielin kanału rodnego oraz odśluzowane z górnych dróg oddechowych w celu usunięcia treści zaaspirowanej w czasie porodu. W ciągu 4-12 godzin (nie później niż do ukończenia 48 godziny życia) należy rozpocząć profilaktyczne podawanie leku/ów antyretrowirusowych. Decyzja o ilości leków antyretrowirusowych w profilaktyce zależy od stopnia ryzyka transmisji.

I. Noworodek matki skutecznie leczonej antyretrowirusowo w ciąży (w III trymestrze VL HIV < 50 kopii/ml), gdy w czasie porodu nie wystąpiły żadne dodatkowe czynniki ryzyka.

W tej sytuacji w profilaktyce u noworodka stosuje się tylko zydowudynę (ZDV) przez 4 tygodnie lub do uzyskania ujemnego wyniku PCR HIV RNA z 3 tygodnia życia.

Tabela 1.

Dawkowanie zydowudyny (ZDV) w profilaktyce transmisji wertykalnej u noworodków.

Noworodek urodzony ≥ 35 tyg. ciąży	Przez 4 tygodnie : ZDV 4 mg/kg co 12 h, p.o. lub i.v. 3 mg/kg co 12 h
Wcześnieak ≥ 30 i < 35 tyg. ciąży	ZDV 2 mg/kg co 12 h p.o. przez 2 tyg.; potem 3 mg/kg co 12 h p.o. przez kolejne 2 tyg. lub 1,5 mg/kg/12 h i.v. przez pierwsze 2 tyg. i 2,3 mg/kg/12h i.v. przez kolejne 2 tyg.
Wcześnieak < 30 tyg. ciąży	ZDV 1,5 mg/kg/12h i.v. przez 4 tyg. ew. 2mg/kg/12h p.o.

II. Noworodek matki leczonej antyretrowirusowo w czasie ciąży, ale z oznaczalną, niską wiremią na krótko przed terminem porodu (VL HIV > 50 kopii/ml i < 1000 kopii).

Jeśli dziecko urodziło się planowym cięciem i VL HIV u matki < 1000 kopii/ml, ryzyko transmisji jest niskie. Noworodek może otrzymać tylko ZDV przez 4 tygodnie.

Jeśli poród był przedwczesny zgodnie z rekomendacjami DHHS (BIII) należy podać:

ZDV + 3 doustne dawki NVP w pierwszym tygodniu życia, tj.:

1. W ciągu pierwszych 48 godzin życia
2. 48 godzin od pierwszej dawki
3. 96 godzin od drugiej dawki

Dawka NVP zależy od masy urodzeniowej dziecka:

- 8 mg dla dziecka ważącego 1,5–2 kg
- 12 mg, gdy dziecko waży > 2 kg

III. W sytuacji, gdy matka ma wysoką wirię (nieskutecznie lub zbyt krótko leczona, rozpoznanie u matki postawiono na krótko przed porodem lub po porodzie) ryzyko transmisji jest wysokie.

Niezależnie od porodu dla noworodków urodzonych o czasie lub przedwcześnie, ale nie < 30 tygodnia ciąży eksperci zalecają:

- 3 leki – ZDV + 3TC + NVP

ZDV w dawce zgodnej z ww. zależną od wieku urodzeniowego dziecka przez 4 tygodnie, 3TC 2 mg/kg co 12 h p.o. przez 4 tygodnie, NVP 2 mg/kg co 24 h przez pierwsze 7 dni i co 12 h przez kolejne 7 dni, w sumie przez 14 dni

- lub 2 leki (zalecenia PENTA) – ZDV 4 tyg.+ NVP 2 tyg.
- lub (DHHS) – ZDV 6 tyg.+ 3 dawki NVP jw.

Dla noworodków urodzonych < 30 tygodnia ciąży:

ZDV i.v. przez 4 tygodnie (powinny już być znane 2 wyniki PCR RNA HIV).

Każdy z tych schematów postępowania wymaga konsultacji z ekspertem.

IV. Gdy wystąpiły powikłania ciąży lub porodu u kobiety skutecznie leczonej ARV w czasie ciąży:

- **Poród przedwczesny <30 tyg. ciąży i brak wyniku VL HIV RNA z okresu zbliżonego do porodu** – w profilaktyce stosuje się wyłącznie dożylny Retrowir niezależnie od wirerii u matki. ZDV 1,5 mg/kg/12h i.v. przez 4 tygodnie, w sytuacji gdy dziecko zaczyna być żywione doustnie można zmienić dawkę na 2 mg/kg/12h per os.
- **Poród przedwczesny >30 tyg.** u kobiety skutecznie leczonej od początku drugiego trymestru (uzyskano już VL HIV <50 kopii/ml) i **brak wyniku wirerii z III trymestru ciąży** – podać ZDV przez 4 tygodnie oraz 3 dawki NVP (do 48 godziny życia, 48 godzin po pierwszej dawce i 96 godzin od drugiej dawki).
- **Masywne krwawienie w trakcie porodu siłami natury o czasie** (u kobiety skutecznie leczonej, **VL HIV <50 kopii/ml**) lub **gdy poród został zakończony próżniociągiem lub nagłym cięciem cesarskim** – noworodek powinien otrzymać ZDV w odpowiedniej dawce i 3 dawki NVP.

Jeśli noworodek ma przeciwwskazania do karmienia doustnego to niezależnie od szacowanego ryzyka transmisji dziecko ma otrzymać wyłącznie zydowudynę:

ZDV dożylnie 1,5 mg/kg/12 h przez pierwsze 2 tyg., potem 2,3 mg/kg/ 12h i.v. przez kolejne 2 tygodnie, gdy dziecko zaczyna być żywione doustnie należy przejść na dawki doustne ZDV (jw.) stosując lek w sumie 4 tygodnie. W tym czasie należy wykonać wczesną diagnostykę, najlepiej ok. 10-14 dnia życia i oznaczyć zarówno jakościowy test HIV RNA, jak i ilościowy.

Wcześnie urodzony < 30 tyg. ciąży ZDV 1,5 mg/kg/12h i.v. lub 2 mg/kg/12h doustnie przez 4-6 tygodni.

Szczepienia w oddziale noworodkowym

Noworodek matki HIV(+) w 1 dobie życia powinien zostać zaszczepiony przeciwko wzw B, a jeśli wiadomo, że matka jest dodatkowo zakażona HBV dziecko powinno otrzymać równocześnie immunoglobulinę anty HBs (HBIG). Dzieci matek HIV(+) do czasu wykluczenia zakażenia wertykalnego HIV (do ok. 4-6 miesiąca życia) nie są szczepione przeciwko gruźlicy.

Karmienie noworodków i niemowląt matek HIV(+)

Karmienie pokarmem matki jest przeciwwskazane. Od 1 doby życia dziecko jest karmione sztucznie. U matek należy hamować laktację.

W sytuacji, gdy kobieta nie była w czasie ciąży badana w kierunku HIV, a wynik szybkiego testu, wykonanego na krótko przed lub w czasie/tuż po porodzie jest dodatni. należy natychmiast rozpocząć podawanie profilaktycznych leków antyretrowirusowych noworodkowi. Do czasu uzyskania wyniku testu potwierdzenia u matki (testu western-blot) zaleca się karmienie sztuczne bez hamowania laktacji (ściągnięcie pokarmu- można go mrozić). Jeśli test western-blot jest ujemny oznacza to fałszywie dodatni wynik „testu szybkiego” i wyklucza zakażenie matki – zatem odstawia się profilaktykę lekami ARV u noworodka i powraca do karmienia piersią. Gdy test western-blot potwierdza zakażenie HIV kobiety, prowadzi się profilaktykę wg scenariusza III. i hamuje laktację u matki.

Piśmiennictwo

1. Panel of treatment HIV. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Last updated: August 6, 2015, <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Last updated March 1, 2016; 1-26. 8 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>
3. A deRuiter, GP Taylor, P Clayden, J Dhar, K Gandhi, Y Gilleece, K Harding, P Hay, J Kennedy, N Low-Beer, H Lyall, A Palfreeman, P Tookey, S Welch, E Wilkins. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012, V7, 30 April 2012. www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430PregnancyGuidelines
4. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacommet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>

18B

Magdalena **Marczyńska** • Jolanta **Popielska** •
Agnieszka **Ołdakowska** • Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci

Dzieci ulegają zakażeniu głównie od swoich matek. W związku z tym diagnostyka dotyczy przede wszystkim noworodków i niemowląt matek HIV(+). Inne wskazania do wykonania badań w kierunku zakażenia HIV u dzieci to: objawy kliniczne sugerujące zakażenie HIV albo związane z niedoborem odporności i objawy wskaźnikowe dla AIDS. Dzieci matek HIV(+) do 18 -24 miesięcy życia mogą mieć matczyne przeciwciała anty HIV. Oznacza to, że do ukończenia 2 lat stwierdzenie dodatnich wyników testów serologicznych nie ma wartości diagnostycznej dla dziecka. Należy wykonać badania potwierdzające/wykluczające obecność materiału genetycznego wirusa – kwasów nukleinowych HIV RNA (nucleic acid tests, NATs) [All].

Diagnostyka dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV do ukończenia 2 r.ż.

Diagnostyka u dzieci zależy od stopnia ryzyka zakażenia odmatczynego.

- U noworodków narażonych na wysokie ryzyko zakażenia odmatczynego (gdy matka w okresie okołoporodowym miała wiramię HIV >1000 kopii/ml tj., gdy uległa zakażeniu w czasie ciąży, rozpoznanie postawiono na krótko przed / w czasie lub po porodzie albo gdy nie była skutecznie leczona) – pierwsze badanie należy wykonać w ciągu pierwszych 48 godzin życia.

Badanie to może zostać wykonane jako dodatkowe /opcjonalne u dzieci z niskim ryzykiem zakażenia. [AIII].

Wszystkie dzieci matek HIV(+) zarówno z wysokiego, jak i niskiego ryzyka (noworodki matek leczonych w czasie ciąży i z wiramią < 50 kopii wykonaną w okresie zbliżonym do porodu) powinny mieć wykonane badania PCR HIV RNA w wieku:

- 14-21 dniu życia – pierwsze (ew. drugie) badanie;
- Drugie (ew. trzecie) wykonuje się w wieku 1-2 miesiące życia tzn. ≥ 30 dni, jeśli noworodek otrzymywał tylko ZDV przez 4 tyg. lub jeśli nie otrzymał żadnej profilaktyki po urodzeniu. W sytuacji, gdy otrzymywał profilaktykę 2-3 lekową, należy je wykonać w 2 – 4 tygodnie od zakończenia profilaktyki cART (w wieku 6-8 tygodni).
- Trzecie (czwarte) badanie –zalecane jest w wieku 4-6 miesięcy życia.

Ujemne wyniki z 2-3 tygodnia i 1-2 miesiąca życia pozwalają wstępnie wykluczyć zakażenie HIV. Wszystkie ww. ujemne wyniki są podstawą do ostatecznego wykluczenia wertykalnego zakażenia HIV u dzieci, które nie są karmione piersią [AII].

Każdy dodatni wynik należy jak najszybciej potwierdzić kolejnym ilościowym lub jakościowym testem PCR HIV RNA. Dzieci wertykalnie zakażone HIV wcześniej i skutecznie leczone mogą nie wytworzyć przeciwciał anty-HIV. Możliwa jest sytuacja, że u dziecka z dodatnim wynikiem PCR HIV nie stwierdza się przeciwciał anty HIV.

U dziecka > 6 miesięcy powinno się oznaczyć przeciwciała anty HIV. Dwukrotnie ujemne wyniki badań przeciwciał anty HIV są także podstawą do ostatecznego wykluczenia zakażenia HIV.

Utrzymywanie się przeciwciał powyżej 18 miesiąca życia zdarza się u dzieci późno eliminujących matczyne przeciwciała „late serereverters” – w sytuacjach wątpliwych, bez oczekiwania na ukończenie 2 lat należy wykonać PCR HIVRNA. Dzieci z matczynymi przeciwciałami powyżej 18 miesiąca życia z reguły mają nieokreślony wynik testu potwierdzenia western-blot.

Równocześnie z badaniami wirusologicznymi oznacza się liczbę i odsetek limfocytów CD4.

Badania u dzieci od 3 roku życia

Po ukończeniu przez dziecko 2 lat w celu rozpoznania /wykluczenia zakażenia oznacza się przeciwciała anty HIV testem IV generacji. W sytuacji podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej należy wykonać PCR HIV RNA. [AII]

Wskazania do wykonania badania w kierunku HIV u dziecka są następujące:

- Zahamowanie rozwoju psychofizycznego u niemowlęcia bez znanej przyczyny.
- Łojotokowe zapalenie skóry u niemowlęcia.
- Uogólniona limfadenopatia i hepatosplenomegalia bez znanej przyczyny.
- Przewlekłe powiększenie ślinianek.
- Leukopenia, małopłytkowość.
- Zakażenia oportunistyczne.
- Ciężkie zakażenia bakteryjne.
- Gruźlica.
- Nastolatki z chorobą przenoszoną drogą płciową.
- Nastolatki z zespołem mononukleozy.

Dzieci po ekspozycji niewertykalnej HIV powinny mieć oznaczone przeciwciała anty HIV bezpośrednio po ekspozycji, po miesiącu (jeśli pacjent otrzymywał profilaktykę – w 2 tygodnie od zakończenia profilaktyki ARV), po 3 oraz po 6 miesiącach od ekspozycji.

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection Last updated: March 1, 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>

18C

Magdalena **Marczyńska** • Jolanta **Popielska** •
Agnieszka **Ołdakowska** • Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Leczenie dzieci zakażonych HIV

Terapia antyretrowirusowa dzieci uległa nieznacznym modyfikacjom.

Zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami – wszystkie **niemowlęta**, niezależnie od objawów klinicznych, wartości CD4 oraz wirerii HIV należy leczyć jak najszybciej od momentu rozpoznania, najlepiej przed ukończeniem 12 tygodni życia. Wczesna cART zmniejsza rezerwuuar wirusa a tym samym zapobiega uszkodzeniu OUN, mięśnia sercowego, nerek, płuc u dziecka.

Wg PENTA 2015 niemowlęta oraz dzieci w wieku 1-3 lata z VLHIV RNA >100 000 kopii/ml lub z objawami ze strony OUN powinny otrzymywać: 3 NRTI + NVP.

Leczenie antyretrowirusowe zalecane jest wszystkim dzieciom zakażonym HIV.

Leczenie noworodków

Opublikowanie opisu przypadków noworodków wcześniej leczonych i korzyści związanych z szybkim zahamowaniem replikacji, a tym samym ze zmniejszenia rezerwuaru wirusa, spowodowało podejmowanie badań farmakokinetycznych i bezpieczeństwa nad lekami ARV stosowanymi u noworodków.

Farmakokinetyka leków ARV u noworodków znana jest tylko w odniesieniu do kilku leków: ZDV, 3TC, NVP oraz LPV/r u dzieci w wieku co najmniej 2 tygodni.

Noworodki zakażone HIV leczy się **ZDV + 3TC + NVP**.

Dawki terapeutyczne **ZDV** przedstawiono w tabeli 1.

3TC 2 mg/kg co 12h p.o. i od ukończeniu 4 tygodni życia (od 29 dnia ż.) dawka wynosi 4 mg/kg/12h.

NVP dawka terapeutyczna dla noworodków urodzonych o czasie wynosi 6 mg/kg/12h od urodzenia do ukończenia 1 miesiąca, następnie 200 mg/m²/12h.

Tabela 1.
Dawkowanie ZDV w terapii noworodka

Noworodek urodzony ≥ 35 tyg. ciąży	Przez 4 tygodnie: 4 mg/kg/12h, p.o. lub i.v. 3 mg/kg/12h	Po ukończeniu 4 tyg. (od 29 dnia życia) 12 mg/kg/12h
Wcześnieśnik ≥ 30 i < 35 tyg. ciąży	2 mg/kg/12 h p.o. przez 2 tyg. potem 3 mg/kg/12h p.o. do ukończenia 6-8 tyg. lub 1,5 mg/kg/12h i.v. przez 2 tyg., następnie 2,3 mg/kg/12h i.v. do ukończenia 6-8 tyg.ż., o ile nadal dziecko nie może otrzymywać leku doustnie	Po ukończeniu 6-8 tyg.ż. 12 mg/kg/12h
Wcześnieśnik < 30 tyg. cięży	1,5 mg/kg/12h i.v. przez 4 tyg. ew. 2mg/kg/12h p.o. przez 4 tygodnie następnie 3 mg/kg/12h do ukończenia 8-10 tyg.ż.	> 8-10 tyg.ż. 12 mg/kg/12h

Rozszerzono **zalecenie leczenia** niezależnie od zaawansowania choroby **dla wszystkich dzieci w 2 roku życia**.

Powyżej 2 lat terapię powinno się zalecać wszystkim dzieciom, ale nadal bezwzględne wskazania pozostają zgodne z dotychczasowymi rekomendacjami, tj. leczy się zawsze dzieci z VL HIV RNA > 100 000 kopii/ml lub, gdy mają co najmniej umiarkowane objawy kliniczne zakażenia (B wg klasyfikacji CDC) albo co najmniej umiarkowany niedobór odporności (2 wg CDC).

Dzieci nieleczone wymagają regularnego (co 3 miesiące) oznaczania wirerii HIV i CD4.

Wybór I schematu u dzieci w wieku > 14 dni (> 42 tygodni od ostatniej miesiączki matki):

2 NRTI (3NRTI) + (PI lub NNRTI lub INSTI)

Zalecane 2 NRTI:

- do 3 mies. ż. ZDV + (3TC lub FTC) [AI]
 - ≥ 3 mies. ż. < 12 r.ż.: ABC (po oznaczeniu HLAB5701*) + (3TC lub FTC)
- albo ZDV + (3TC lub FTC) [AI]
- ≥ 12 lat ABC + (3TC lub FTC) [AI]
 - dla nastolatków (skala Tannera 4 lub 5): ABC + (3TC lub FTC) [AI]
- albo TAF (lub TDF) + (3TC lub FTC) [AI].

Zalecany PI lub INSTI lub NNRTI:

- do wieku 3 lat : LPV/r [AI], z tym że od ukończenia 2 lat ż. LPV/r lub RAL
- 3-6 lat : LPV/r lub EFV [AI] lub RAL
- ≥ 6 lat : ATV/r lub LPV/r lub EFV [AI] lub RAL
- ≥ 12 lat DTG

Stosowanie RAL jest dopuszczone jako alternatywne od ukończenia 4 tygodni życia.

Dla nastolatków zaleca się stosowanie leczenia 1 x dziennie, lekami kombinowanymi „3 (4) w 1”.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection Last updated: March 1, 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Last updated: January 28, 2016; <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>
3. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>

18D

Magdalena **Marczyńska** • Jolanta **Popielska** •
Agnieszka **Ołdakowska** • Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Monitorowanie w czasie terapii ARV

Po rozpoczęciu / zmianie cART po 1-2 tygodniach należy wykonać badania biochemiczne. Wiremię HIV oznaczają się po 4 tygodniach i potem co 3 mies. Dzieci skutecznie leczone, stabilne klinicznie i immunologicznie z VL <50 kopii/ml przez co najmniej 2 lata mogą mieć badane VL i CD4 co 6 miesięcy.

Ryzyko progresji do AIDS i zgonu zależy od wieku dziecka, wartości bezwzględnej i odsetka limfocytów CD4 oraz poziomu wiremii HIV. Dostępny jest kalkulator prognostyczny oceny tego ryzyka dla każdego pacjenta, znajduje się on na stronie <http://hppmcs.org>

Zmiana klasyfikacji – ocena zaawansowania immunologicznego choroby może być podejmowana na podstawie co najmniej 2 krotnych wyników badań w odstępie nie krótszym niż 1 tydzień. Stwierdzenie głębokiego niedoboru odporności w momencie rozpoznania zakażenia HIV u dziecka jest podstawą do szybkiego rozpoczęcia leczenia bez oczekiwania na wynik kolejnego badania.

Nieskuteczność wirusologiczna

Jednorazowy wzrost wiremii do <500 kopii/ml oznacza najprawdopodobniej tzw. „blip”, przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia należy wykonać ponowne badanie. Powtarzalna wiremia u pacjenta, u którego wiremia była już poniżej poziomu detekcji (VL HIV <50 kopii/ml) oznacza nieskuteczność wirusologiczną leczenia. Przyczynami są: niewłaściwe przyjmowanie leków (pomińanie dawek, nieprzestrzeganie godzin przyjmowania leków itp.), oporność, interakcje lekowe (u dzieci rzadko), przerwa w terapii spowodowana dodatkową infekcją lub działaniami ubocznymi.

Niedostateczna odbudowa immunologiczna – zbyt mały / brak wzrostu wartości limfocytów CD4 do normy dla wieku lub spadek liczby / odsetka CD4 poniżej normy dla wieku w trakcie leczenia antyretrowirusowego oznacza **niepowodzenie immunologiczne**.

Dzieci powinny znać swoje rozpoznanie przed ukończeniem 11 lat. (PENTA 2015)

W ramach rutynowych kontroli dzieci powinny być regularnie badane przez neurologa (niemowlęta co 3 mies., w wieku 1-3 lata co 6 miesięcy, powyżej 3 lat minimum 1 raz w roku) oraz konsultowane przez psychologa (podczas każdej wizyty kontrolnej).

Monitorowanie terapii oznacza nie tylko ocenę jej efektywności, ale także działań niepożądanych. Działania niepożądane, ich ocenę oraz możliwości zapobiegania omówiono w odrębnym rozdziale.

Piśmiennictwo

1. Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;362(9396):1605-1611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>.
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacommet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, *HIV Medicine*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Last updated March 1, 2016; 1-268. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>

18E

Magdalena **Marczyńska** • Jolanta **Popielska** •
Agnieszka **Ołdakowska** • Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Profilaktyka zakażeń oportunistycznych

Zapobieganie infekcjom oportunistycznym, poza profilaktyką pneumocystozowego zapalenia płuc (PCP, PJP), jest ograniczone do pacjentów z bardzo głęboką immunosupresją. Obecnie skojarzona terapia antyretrowirusowa znacznie zmniejszyła liczbę rozpoznawanych zakażeń oportunistycznych. Wśród dzieci, u których rozpoznanie stawiane jest na etapie AIDS, nadal się zdarzają. Pacjenci mogą wymagać leczenia i profilaktyki wtórnej zakażeń oportunistycznych. Zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej OI znajdują się w MMWR.

PCP (zakażenie *Pneumocystis jiroveci*)

Profilaktykę PCP rozpoczyna się u wszystkich niemowląt wysokiego ryzyka transmisji wertykalnej od 5 tygodnia życia. Należy ją stosować do czasu wykluczenia zakażenia. Po otrzymaniu ujemnych wyników HIV RNA z 6-8 tygodnia życia (tj. 2-4 tyg. od zakończenia profilaktyki) można wstępnie

wykluczyć zakażenie HIV. Jeśli równocześnie dziecko nie ma objawów związanych z zakażeniem HIV i ma prawidłową wartość limfocytów CD4, należy odstawić profilaktykę, kontynuując diagnostykę zakażenia HIV w 4-6 miesiącu życia.

U dziecka z potwierdzonym zakażeniem HIV profilaktykę pneumocystozy stosuje się przez cały pierwszy rok życia, niezależnie od wartości limfocytów CD4. Zalecenia stosowania profilaktyki pierwotnej pneumocystozy u dzieci > 1 roku życia nie uległy zmianie – obowiązuje ona wszystkie dzieci z głębokim niedoborem odporności. Odstawienie profilaktyki pierwotnej jest możliwe po co najmniej 6 miesięcznym leczeniu cART, po rekonstrukcji immunologicznej, gdy pacjent jest stabilny i ma prawidłową wartość CD4 w 2 kolejnych badaniach (minimum przez 6 miesięcy).

Profilaktyka wtórna dotyczy pacjentów po przebyciu PCP. Skuteczna terapia ARV pozwala także na odstawienie tej profilaktyki u pacjentów stabilnych przez 6 miesięcy z nieoznaczalną wiremią i bez głębokiego niedoboru odporności.

W profilaktyce pierwotnej i wtórnej stosuje się kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol, TMP/SMX) doustnie przez 3 kolejne dni tygodnia w dawce TMP 150 mg/ SMX 750 mg /m²/dobę w 2 dawkach podzielonych. W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapsonę (u dzieci ≥ 1 miesiąca życia) 2 mg/kg/1x dziennie (max. 100 mg), lub 4 mg/kg 1x w tygodniu (max. 200 mg). W dalszej kolejności: atowaquon i pentamidyna (w nebulizacji dla dzieci starszych).

Zapobieganie gruźlicy

U dzieci zakażonych HIV w wieku ≥ 3 miesięcy do ukończenia 5 lat zaleca się wykonywanie tuberkulinowego testu skórniego (TST) – próby Mantoux – na początku opieki i następnie co 12 miesięcy. U dzieci nie szczepionych BCG za dodatni uznaje się test skórny (TST) o średnicy ≥ 5 mm. U dzieci > 5 lat wykonuje się oznaczanie interferonu gamma IGRA (QuantiFERON, T SPOT TB).

W sytuacji dodatniego MTx, po wykluczeniu gruźlicy, należy stosować chemioprophylaktykę: Isoniazyd (INH) 10-15 mg/kg/ 1x dziennie (maksymalna dawka 300 mg/dobę) przez 9 miesięcy lub 2 razy w tygodniu 20 – 30 mg/kg (nie przekraczając maks. 900 mg/dobę). Alternatywnie stosuje się INH 10-15 mg/kg/1x dziennie + Rifampicyna (RMP) 10-20 mg/kg 1x dziennie (maks.600 mg/dobę) przez 3-4 miesiące albo tylko RMP przez 4-6 miesięcy.

Po kontakcie z chorym z gruźlicą wielolekooporną profilaktykę stosuje się po uzgodnieniu ze specjalistą w tej dziedzinie.

Profilaktyka Mycobacterium avium complex (MAC)

Wskazania do profilaktyki pierwotnej MAC przedstawiono w tabeli.

Tabela 1.
Wskazania do profilaktyki pierwotnej MAC

<i>Wiek dziecka</i>	<i>Liczba limfocytów CD4</i>
≤ 12 miesiąc. życia	< 750 kom/ml
> 12-24 miesiąc życia	< 500 kom/ml
≥2 lata – < 6 lat	< 75 kom/ml
≥ 6 lat	< 50 kom/ml

Stosuje się:

- klarytromycynę 7,5 mg/kg/12godz., tj. 2× dziennie (max 500 mg/dawkę)
- azytromycynę 20 mg/kg 1× w tygodniu (max 1200 mg) lub 5 mg/kg/1× dziennie (max 250 mg/dobę).
- rifabutynę 300 mg/dobę (alternatywnie u dzieci w wieku co najmniej 6 lat, należy pamiętać o interakcjach z lekami ARV.

Profilaktykę pierwotną można odstawić u dzieci w wieku >2 lat, skutecznie leczonych ARV (przez co najmniej 6 miesięcy) i ze stabilną wartością CD4 (przez co najmniej 3 miesiące): u dzieci w wieku ≥ 2 do 5 lat CD4 > 200 kom/ml; ≥ 6 roku życia CD4 >100 kom/mm³. Nie ma zaleceń odstawienia profilaktyki w pierwszych dwóch latach życia.

Profilaktyka *Toxoplasma gondii*

Pacjentów seronegatywnych należy uczulić na możliwość zakażenia pasożytem i nauczyć metod zapobiegania: unikanie spożywania surowego i niedogotowanego mięsa, mycie warzyw i owoców, mycie rąk po kontakcie z kotem lub jego odchodami, używanie rękawiczek w czasie kontaktu z ziemią lub kocimi ekskrementami.

Celem profilaktyki pierwotnej jest zapobieganie toksoplazmozie OUN. Wskazaniami do profilaktyki pierwotnej zakażenia *Toxoplasma gondii* u dzieci seropozytywnych są:

- < 6 r.ż. odsetek limfocytów CD4 < 15%
- ≥ 6 lat liczba limfocytów CD4 < 100 kom/mm³.

Lekiem z wyboru jest kotrimoksazol TMP/SMX 150 mg/750 mg /m²/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 3 kolejne dni w tygodniu.

Alternatywnie u dzieci w 1 miesiącu życia zastosować można dapson + pirymetamina + leukoworyna, powyżej 1 miesiąca życia – atowakwon.

Profilaktykę pierwotną można zakończyć u dzieci leczonych cART przez co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdzi się wzrost odsetka i/lub liczby limfocytów CD4 przez kolejne ≥ 3 miesięcy:

< 6 roku życia > 15%

≥ 6 lat > 200 kom/mm³.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Last updated March 1, 2016; <http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
2. Panel of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children, last updated 2013, http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf
3. Panel of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children, Last updated October 29, 2015, http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

Postępowanie z noworodkiem po ekspozycji wertykalnej w przypadku wybranych chorób przenoszonych drogą płciową

Rzeżączka (1-4)

Rzeżączka u ciężarnej wiąże się przede wszystkim z ryzykiem ciężkiego zakażenia przedniego odcinka oka u noworodka, które rozwija się w ciągu 2-5 dni po porodzie. W rzadkich przypadkach może także dojść do ropnego zapalenia skóry owłosionej głowy, zapalenia stawów, opon mózgowo-rdzeniowych i sepsy o etiologii *N.gonorrhoeae*.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. u wszystkich noworodków obowiązuje **profilaktyka** zakażenia przedniego odcinka oka w postaci miejscowo stosowanego preparatu – w praktyce najczęściej erytromycyny w maści.

Bezobjawowe noworodki matek z nowo rozpoznaną lub nieleczoną rzeżączką powinny otrzymać jednorazowo ceftriakson 25-50 mg/kg m.c. (maksymalnie 125 mg) lub cefotaksym 100 mg/kg m.c. i.v. lub i.m.

Warto podkreślić, że w przypadku rozpoznania rzeżączkowego zapalenia spojówek, leczenie miejscowe jest niewystarczające i konieczne jest jednorazowe podanie ceftriaksonu lub cefotaksymu (dawkowanie jak wyżej) oraz obfite przemywanie oczu roztworem soli fizjologicznej.

Zakażenia o etiologii *chlamydia trachomatis* [5-7]

Odmatczyne zakażenie *C.trachomatis* manifestuje się ropnym zapaleniem spojówek (w ciągu pierwszych 5-14 dni życia) lub zapaleniem płuc, które rozwija się w czasie między 3. tygodniem a 3. miesiącem życia dziecka.

W chwili obecnej jedyną formą profilaktyki zakażeń chlamydiovych u noworodków jest rozpoznanie i leczenie zakażenia u kobiety ciężarnej.

W leczeniu zarówno zapalenia spojówek, jak i zapalenia płuc stosuje się azytromycynę 20 mg/kg m.c. w jednorazowej dawce dobowej przez 3 dni.

Kiła [4, 8-11]

Ryzyko kiły wrodzonej zależy od okresu ciąży (wzrasta z czasem jej trwania) oraz od postaci kiły u matki. Największe dotyczy kiły wczesnej pierwszego okresu (60-100%) i maleje do 8% w kile utajonej późnej. Możliwe jest także zakażenie okołoporodowe – przez kontakt ze zmianami skór-

no-śluzówkowymi w kanale rodny i okolicy krocza. Nie udowodniono transmisji zakażenia przez karmienie piersią.

Zakażenie wertykalne krętkiem bladym może doprowadzić do obumarcia płodu, porodu przedwczesnego, hipotrofii lub wystąpienia charakterystycznego zespołu objawów klinicznych. Bepośrednio po porodzie noworodek może nie prezentować żadnych objawów (do 70% dzieci w przypadku nieleczonej kiły późnej u ciężarnej). Objawy kiły wrodzonej wczesnej (rozpoznawanej do ukończenia 2. roku życia) rozwijają się zwykle w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia. Stwierdza się hepatosplenomegalię, zmiany śluzówkowo-skinne, kłykciny płaskie, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, żółtaczkę, porażenie rzekome, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niedokrwistość, zespół nerczycowy lub niedożywienie. U nieleczonych dzieci może dojść do rozwoju nieodwracalnych zmian narządowych: przewlekłego zapalenia kości, zębów i OUN, charakterystycznych dla kiły wrodzonej późnej (powyżej 2. roku życia).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia wszystkie kobiety w ciąży powinny mieć wykonane badanie przesiewowe w kierunku kiły (VDRL) w I trymestrze, a kobiety z grup podwyższonego ryzyka także w III trymestrze. Kobiety zakażone HIV mają wykonywane badanie dwukrotnie.

Postępowanie z noworodkiem matki z dodatnimi odczynami serologicznymi w kierunku kiły jest uzależnione od obecności objawów klinicznych u dziecka, wyników badań serologicznych u matki i dziecka oraz zastosowanego leczenia u matki. Interpretacja badań serologicznych u noworodka jest utrudniona z powodu obecności przeciwciał odmatczynnych (zarówno krętkowych, jak i niekrętkowych) klasy IgG, które przechodzą przez łożysko. W związku z trudnościami w interpretacji odczynów krętkowych, aktualnie w diagnostyce noworodka zaleca się wykonywanie wyłącznie odczynów niekrętkowych (np. VDRL). W celu prawidłowej oceny powinna być pobrana krew dziecka, nie pępowinowa. Jednocześnie należy wykonać badanie u matki. Pewne rozpoznanie kiły wrodzonej jest możliwe po bezpośrednim stwierdzeniu *T.pallidum* badaniem w ciemnym polu mikroskopu świetlnego lub metodą PCR w łożysku, materiale autopsyjnym, zmianach skóro-śluzówkowych lub płynach ustrojowych dziecka.

Profilaktyka i leczenie kiły wrodzonej u noworodka polega na podawaniu penicyliny krystalicznej i.v. w dawce 50 000 IU/kg na dawkę 2 razy dziennie przez pierwsze 7 dni życia, a następnie 3 razy dziennie do 10 dni włącznie. Jeśli leczenie rozpoczyna się u noworodka powyżej 7 doby życia stosuje się penicylinę krystaliczną 50 000 IU/kg/8 h (od początku 3 x dziennie) przez 10 dni. Uważa się, że nawet jednodniowa przerwa w leczeniu powoduje konieczność powtórzenia całego kursu antybiotykoterapii. Stosowanie antybiotyków (np. ampicyliny), wynikające z innych wskazań, u noworodka podejrzanego o kiłę wrodzoną, nie zwalnia z leczenia penicyliną. W przypadku, gdy niemożliwe jest podanie penicyliny krystalicznej, alternatywnie można zastosować ceftriakson 50 mg/kg m.c. w jednorazowej dawce dobowej przez 10 dni (brak jednak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania i lekiem z wyboru pozostaje penicylina).

Możliwe scenariusze postępowania u noworodka:

1. Rozpoznanie kiły pewne lub bardzo prawdopodobne:

- Noworodek z objawami kiły wrodzonej,
- i/lub dodatnim wynikiem PCR lub wynikiem badania w ciemnym polu widzenia w płynach ustrojowych
- i/lub z mianem VDRL co najmniej 4 razy wyższym niż u matki.

Wymaga pełnej diagnostyki obejmującej badanie przedmiotowe oraz badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej (ocena liczby krwinek białych i ich wzoru odsetkowego, liczby płytek krwi), aktywność aminotransferaz, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (z oceną cytozy, stężę-

nia białka i VDRL), radiogramy klatki piersiowej i kości długich oraz badanie dna oczu i badanie słuchu.

2. Rozpoznanie kiły możliwe:

- Bezobjawowy noworodek
- i/lub z mianem VDRL równym lub mniejszym niż czterokrotna wartość miana u matki,
- i/lub jeśli matka nie była leczona, zastosowano u niej inny antybiotyk niż penicylina, otrzymała niepełne leczenie, brak dokumentacji potwierdzającej terapię lub leczenie zostało zakończone krócej niż na 4 tygodnie przed porodem.

Należy wdrożyć podobne jak powyżej postępowanie diagnostyczne.

W obu ww. sytuacjach noworodek powinien otrzymać 10-dniowe leczenie penicyliną krystaliczną według dawkowania podanego powyżej.

3. Rozpoznanie kiły mało prawdopodobne:

- Noworodek bez objawów klinicznych kiły wrodzonej,
- z VDRL równym lub niższym niż czterokrotna wartość miana u matki,
- oraz matka otrzymała właściwe leczenie zakończone co najmniej 4 tygodnie przed porodem i nie ma ewidentnych objawów reinfekcji i nawrotu.

Noworodek nie wymaga dodatkowych badań.

W tej sytuacji także należy wdrożyć 10-dniowe leczenie penicyliną krystaliczną.

Można odstąpić od leczenia w przypadku rozpoznania u matki kiły wczesnej, gdy po leczeniu miano VDRL spadło co najmniej 4 razy lub kiły późnej, gdy miano to jest niskie i stabilne (tj. $<1:2$). Dziecko należy poddać starannej ocenie klinicznej i serologicznej do czasu negatywizacji odczynu VDRL.

4. Rozpoznanie kiły nieprawdopodobne:

- Noworodek bez objawów klinicznych kiły wrodzonej,
- z VDRL równym lub niższym niż czterokrotna wartość miana u matki,
- oraz matka była leczona przed ciążą, a miano jej VDRL przed i w czasie ciąży oraz w okresie okołoporodowym jest niskie i stabilne (tj. $<1:2$).

Noworodek nie wymaga badań dodatkowych ani leczenia. Dziecko należy poddać starannej ocenie klinicznej i serologicznej do czasu negatywizacji odczynu VDRL.

Należy podkreślić, że **w razie jakichkolwiek wątpliwości** konieczne jest włączenie 10-dniowego leczenia penicyliną.

Niezależnie od zastosowanego postępowania z noworodkiem każde dziecko matki z dodatnimi odczynami kiłowymi (również seronegatywne w momencie porodu) powinno być poddane starannej ocenie klinicznej oraz mieć wykonane badanie VDRL w 3. miesiącu życia. Jeśli miano VDRL zmniejsza się, kolejną ocenę należy przeprowadzić w 6 miesiącu życia. Do tego czasu odczyny niekrętkowe powinny ulec negatywizacji. W przypadku utrzymywania się dodatniego wyniku odczynów niekrętkowych po 6. miesiącu życia konieczne jest powtórzenie pełnej diagnostyki i leczenia. Dodatnie odczyny krętkowe mogą utrzymywać się do 15. miesiąca życia.

Postępowanie z niemowlęciem ≥ 1 miesiąca życia, u którego stwierdzono dodatnie odczyny serologiczne w kierunku kiły:

W celu oceny prawdopodobieństwa zakażenia wrodzonego – należy wykonać badania serologiczne u matki.

Niemowlę wymaga pełnej diagnostyki (jw.) oraz 10-dniowego leczenia penicyliną krystaliczną w dawce 50 000 IU/kg na dawkę 4-6 razy dziennie.

Serologiczne badania kontrolne (VDRL) należy wykonywać co 3 miesiące do czasu negatywizacji lub co najmniej czterokrotnego obniżenia się poziomu przeciwciał. U niemowląt (po leczeniu) poziom przeciwciał obniża się wolniej niż u noworodków. W przypadku stwierdzenia w czasie obserwacji wzrostu VDRL (2 badania w odstępie 2 tygodni) lub nie obniżenie się co najmniej 4-krotne wyjściowego poziomu przeciwciał po 12-18 miesiącach – należy wykonać ponownie pełną diagnostykę u dziecka oraz zastosować 10-dniowe leczenie penicyliną.

W przypadku stwierdzenia zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, należy wykonywać kontrolne nakłucia lędźwiowe co ok. 6 miesięcy do czasu normalizacji wyników. Utrzymywanie się zmian zapalnych lub dodatniego VDRL w płynie mózgowo-rdzeniowym po 2. latach od leczenia świadczy o kile OUN, wymaga konsultacji specjalistycznej i ponownego leczenia przyczynowego.

Piśmiennictwo

1. Embree JE.: Gonococcal Infections. [in] CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein (ed.) Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, 2016, 504-511.
2. Gonococcal Infections among Neonates. [in] Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2015, 66-68.
3. Bignell C, Unemo M, Radcliffe C, Jensen JS et al. European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults, Int J STD, 2013, 24 (2): 85-92.
4. Rozporządzenie M.Z. z 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, położu oraz opieki nad noworodkiem. Dz.U.2012, Poz.1100.
5. Darville T.: Chlamydia Infections. [in] CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein (ed.) Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, 2016, 576-582.
6. Chlamydial Infections among Neonates. [in] Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR, 2015, 58-60.
7. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Strydom A, Radcliffe K, Unemo M. European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections, Int J STD AIDS, 2016, 27 (5): 333-348.
8. Kollmann TR, Dobson SRM, Syphilis. [in] CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein. (ed.) Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, 2016, 512-543.
9. Congenital Syphilis. [in] Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2015, 45-49.
10. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R. European guideline on the management of syphilis, JEADV, 2014, 28 (12): 1581-1593.
11. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29: 495-501.

Zapobieganie działaniom niepożądanym cART u dzieci

Wprowadzenie

Pomimo wieloletnich starań mających na celu poprawę bezpieczeństwa terapii antyretrowirusowej większość leków nadal obarczonych jest znaczną toksycznością. Obecnie stosuje się coraz częściej leki o wyższym profilu bezpieczeństwa wobec poznanych dotychczas działań niepożądanych. Brak jest długofalowej oceny pacjentów i możliwości przewidzenia nowych działań ubocznych. Działania niepożądane są nadal najczęstszą przyczyną zmiany lub przerwania terapii oraz złej adherencji. Obserwuje się je u < 10% leczonych cART.

Objawy niepożądane można podzielić na: ostre (ujawniające się w pierwszych godzinach od włączenia leczenia), podostre (w ciągu pierwszych dni) oraz późne (w późniejszym okresie).

18G.1. Objawy ze strony przewodu pokarmowego [3]

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego występują w 10-30% przypadków, zapalenie trzustki jest rzadkie (<2%). Mogą być spowodowane wszystkimi lekami ARV, najczęściej jednak występują po NRTI (gł. ZDV) i PI. Brak jest istotnych dodatkowych czynników ryzyka występowania najczęstszych objawów. W przypadku zapalenia trzustki wyższe ryzyko występuje przy stosowaniu dodatkowych leków uszkadzających trzustkę, hipertiglicydemii, większego zaawansowania zakażenia HIV, wcześniejszych epizodów zapalenia trzustki. Występują z reguły we wczesnym okresie od włączenia leków, najczęściej obserwuje się nudności, wymioty i biegunkę. Objawy zazwyczaj są łagodne i ustępują samoistnie. Zapalenie trzustki może wystąpić w czasie całego leczenia, zwykle w kilka miesięcy po włączeniu terapii. Manifestuje się wymiotami, bólem brzucha i podwyższeniem aktywności amylazy i lipazy. Bezobjawowy wzrost stężeń amylazy i lipazy nie są podstawą do rozpoznania zapalenia trzustki. Badania dodatkowe wykonuje się ze wskazań indywidualnych, w zależności od nasilenia i rodzaju dolegliwości. Rutynowo (co 6-12 miesięcy) należy kontrolować amylazę i lipazę. Przyjmowanie PI z posiłkiem może zmniejszać częstość i intensywność zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku występowania dolegliwości istotne są kontrola wagi ciała i stopnia nawodnienia pacjenta. W leczeniu zwykle wystarczająca jest modyfikacja diety. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki konieczne jest przerwanie leczenia oraz unikanie stosowanych dotychczas leków w przyszłości.

18G.2. Objawy nadwrażliwości [4]

Objawy nadwrażliwości występują w różnym odsetku w zależności od zastosowanych leków. Często (>10%) obserwowane są po NVP, EFV, ETR, FPV, FTC; rzadziej (5-10%) po ABC, DRV, TPV, TDF. Rzadko (2-4%) stwierdza się je po LPV/r, RAL, MVC, RPV. Najczęściej wiązane są ze stosowaniem NVP i ABC. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: dodatni Ag HLA B5701 oraz alergia na sulfonamidy. Najczęściej mają postać łagodnej wysypki, zdecydowanie rzadziej występują pod postacią zespołów o cięższym przebiegu np. zespołu Stevensa Johnsona, toksycznej epidermalnej nekrolizy lub systemowej reakcji nadwrażliwości. W ramach profilaktyki należy kontrolować aktywność aminotransferaz przed i w czasie leczenia co 3-6 miesięcy, oznaczyć antygenu HLA B5701 przed zastosowaniem ABC oraz stopniowo zwiększać dawkę NVP. Łagodne reakcje nadwrażliwości najczęściej nie wymagają żadnego postępowania, ustępują samoistnie. Pomocne może być stosowanie leków antyhistaminowych. W przypadku nasilonej reakcji konieczne jest odstawienie leków antyretrowirusowych.

18G.3. Powikłania neurologiczne [5]

Zaburzenia neurologiczne występują w 9-24% dzieci HIV(+) stosujących EFV (u dorosłych ok. 30%), pojedyncze przypadki objawów u dzieci stwierdzano po innych lekach. W ostatnim roku zaobserwowano zaburzenia neuropsychiatryczne po RPV. Występowały one u 19,4% pacjentów w wieku 12-17 lat, w tym 5,6% miało poważne zaburzenia depresyjne (jeden przypadek samobójstwa). U dorosłych opisywano krwawienia śródmózgowe (TPV), ataksję mózdkową (RAL) oraz depresję i myśli samobójcze w 7-30 dni od momentu włączenia DTG. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: bezsenność, obecność polimorfizmu genu CYP450, wcześniejsze choroby psychiczne. Objawy kliniczne – aktualnie dotyczą przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W przeszłości istotny problem stanowiła polineuropatia obwodowa. Obecnie spotykana jest sporadycznie, w związku z zaprzestaniem stosowania w Polsce wywołujących ją leków. U dzieci najczęściej obserwowane są zawroty głowy, senność, bezsenność, marzenia sennie, obniżona koncentracja, psychozy, drgawki i in. Coraz częściej opisuje się również depresję, myśli i próby samobójcze. Objawy pojawiają się zwykle 1-2 dni po rozpoczęciu terapii; najczęściej nasilenie ich zmniejsza się lub ustępują całkowicie w ciągu 2-4 tygodni. U części pacjentów mogą się utrzymywać. W celu zmniejszenia nasilenia odczuwanych dolegliwości zaleca się podawanie EFV wieczorem, najlepiej przed pójściem spać. W przypadku wystąpienia depresji, psychoz lub myśli samobójczych konieczne są konsultacja i leczenie psychiatryczne, należy zmienić ARV- odstawić EFV. W związku z doniesieniami dotyczącymi zwiększonego ryzyka samobójstw nie zaleca się stosowania EFV w I schemacie terapeutycznym nastolatków i młodych dorosłych, a u pacjentów nim leczonych konieczna jest regularna (min. co 12 tygodni) konsultacja psychologa.

18G.4. Hepatotoksyczność [6]

Uszkodzenie wątroby jest rzadkim powikłaniem terapii antyretrowirusowej u dzieci, jeszcze rzadziej stanowi przyczynę przerwania lub zmiany leczenia. Mogą ją powodować wszystkie leki antyretrowirusowe (najczęściej NVP i TPV). Przy stosowaniu NRTI uszkodzenie wątroby jest związane z kwasicą mleczanową i tłuszczeniem wątroby, a w przypadku stosowania NNRTI i PI (NVP, ABC, EFV, RAL) – z reakcją nadwrażliwości.

Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: zakażenie HBV, HCV i inne patologie wątroby, podwyższona aktywność aminotransferaz przed włączeniem ARV, stosowanie innych leków hepatotoksycznych, nadużywanie alkoholu, ciąża. Pacjenci z koinfekcją HBV, jeśli są leczeni lekami działającymi przeciwko HBV (3TC, FTC, TDF) powinni otrzymywać 2 z wymienionych leków. W momencie włączania, odstawiania lub rozwoju oporności może nastąpić ciężki nawrót zapalenia wątroby.

Wśród objawów dominują nudności, zmęczenie, żółtaczka, podwyższenie aktywności aminotransferaz. Występują z reguły w ciągu kilku pierwszych miesięcy od rozpoczęcia terapii. Stłuszczenie stwierdza się w ciągu kilku miesięcy do roku od rozpoczęcia terapii.

Podwyższenie aktywności AlAT, AspAT oraz kliniczne objawy zapalenia wątroby, zwłaszcza gdy występują wkrótce po rozpoczęciu cART, wymagają różnicowania z zespołem rekonstrukcji układu immunologicznego. Należy wykluczyć współzakażenia HAV, HBV, HCV, EBV, CMV.

Zaleca się kontrolę aktywności aminotransferaz co 3-4 miesiące; u pacjentów z dodatkowymi obciążeniami lub otrzymujących NVP – częściej. W leczeniu towarzyszącym należy unikać preparatów o działaniu hepatotoksycznym.

Postępowanie (w przypadku stwierdzenia podwyższonej aktywności aminotransferaz) uzależnia się od stopnia wzrostu aktywności aminotransferaz, wystąpienia objawów klinicznych i dodatkowych obciążeń.

Jeżeli wzrost aktywności AlAT lub AspAT nie przekracza 5-10 x górnej granicy normy należy kontynuować leczenie ART i zwiększyć częstość wykonywania badań kontrolnych (co 6 tygodni).

Gdy nie występują objawy kliniczne, a stwierdza się wzrost aktywności AlAT lub AspAT powyżej 5-10 x górnej granicy normy lub obecna jest przewlekła choroba wątroby należy rozważyć przerwanie ARV. W leczeniu należy unikać NVP.

U pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia wątroby należy przerwać cART. Jeżeli objawy zapalenia wątroby występują w czasie terapii NVP – w pierwszej kolejności należy przerwać jej stosowanie.

18G.5. Zaburzenia nefrologiczne [7]

18G.5.1. Nefropatia

Uszkodzenie nerek u dzieci występuje w ok. 4% przypadków, częściej obserwuje się je w bardziej zaawansowanym stadium zakażenia HIV i/lub po dłuższym stosowaniu głównie TDF stosowanego w skojarzeniu z LPV/r lub z DDI (obecnie nie stosowaną w Polsce) lub TDF w połączeniu z innymi lekami. Nefropatia może być związana z samym zakażeniem HIV i jest jednym z objawów umiarkowanych zakażenia. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: wiek > 6 lat, rasa czarna i latynoska, wcześniejsze choroby nerek. Objawy pojawiają się zazwyczaj po kilku tygodniach-miesiącach od włączenia ARV. Początkowo stwierdza się podwyższoną kreatyninę i proteinurię, następnie (po ok. 1 roku) normoglikemiczną glukozurię. Po ok. 18 miesiącach dołącza się obniżenie poziomów fosforanów we krwi. Jest ono zwykle asymptomatyczne, choć może objawiać się bólami kości, mięśni i zmęczeniem. Nasilona nefrotoksyczność ujawnia się pod postacią: tubulopatii z uszkodzeniem cewki proksymalnej (stwierdza się wówczas β_2 -mikroglobulinurię), zespołu Fanconiego lub moczołki prostej. W ramach profilaktyki należy oceniać stężenie kreatyniny i fosfatazy zasadowej (zwłaszcza u pacjentów na TDF) w surowicy oraz eGFR co 12 tygodni. Podczas każdej wizyty kontrolnej należy wykonywać badanie ogólne moczu. Stwierdzenie glikozurii, proteinurii oznacza konieczność rozszerzenia diagnostyki z oceną mikroglobulinurii, stężenia fosforu i wapnia w moczu, GFR z dobowej zbiórki moczu (DZM). Dobową zbiórkę należy przeprowadzić przed rozpoczę-

ciem cART i raz w roku w trakcie jej trwania oraz przed zastosowaniem TDF i co najmniej raz w roku podczas leczenia tym lekiem. Stwierdzenie proteinurii, mikroglobulinurii, glikozurii lub obniżania się klirensu kreatyniny wskazuje na konieczność rozszerzenia zakresu badań o: ocenę białka całkowitego, gazometrii, stężenia sodu i potasu w surowicy oraz stężenie kwasu moczowego i magnezu w DZM i surowicy krwi oraz konsultacji z nefrologiem. W przypadku wystąpienia zaburzeń nefrologicznych należy rozważyć zmianę schematu i/lub odstawienie TDF. Wprowadzenie leczenia TAF w miejsce TDF zmniejszy istotnie ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych związanych z leczeniem antyretrowirusowym.

18G.5.2. Kamica nerek

Kamica nerek występuje u <10% pacjentów i najczęściej jest związana ze stosowaniem ATV. U dzieci nie poznano dotychczas czynników ryzyka, u dorosłych wiąże się ze zwiększonym pH moczu >5,7. Objawy występują w ciągu kilku tygodni – miesięcy od włączenia leczenia. Występuje ostry, kurczowy ból pleców (w okolicy nerek) lub w dole brzucha, promieniujący do pachwiny, czasem z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami, krwimocz, czasem ropomocz lub zwiększony poziom kreatyniny w surowicy krwi. W ramach profilaktyki należy co 6-12 miesięcy należy kontrolować badanie ogólne moczu oraz dbać o właściwe nawodnienie pacjenta. Leczenie powinno się rozpatrywać indywidualnie; należy rozważyć zmianę terapii ARV.

18G.5.3. Bezobjawowy wzrost stężenia kreatyniny we krwi

Bezobjawowy wzrost stężenia kreatyniny we krwi występuje często. Jest związany ze stosowaniem DTG, COBI i RPV. Powyższe leki powodują zmniejszenie wydzielania kreatyniny w cewkach nerkowych, prowadząc w konsekwencji do wzrostu kreatyniny w surowicy (bez faktycznego wzrostu eGFR). Nie stwierdzono dodatkowych czynników ryzyka. Wzrost kreatyniny stwierdza się w ciągu pierwszego miesiąca terapii. Brak jest konsekwencji klinicznych. Po wykluczeniu innych przyczyn należy monitorować poziom kreatyniny. Nie jest wymagana zmiana terapii. Uszkodzenie nerek należy podejrzewać przy jej wzroście > 0,4 mg/dl.

18G.6. Zaburzenia mineralizacji kości: osteopenia; niedobór witaminy 25-OH-D3 [8]

Niska gęstość kości ($\leq 1,5$) stwierdzana jest u 7-32% dzieci leczonych ART. Na jej wystąpienie może mieć wpływ każdy schemat leczenia antyretrowirusowego. Możliwy jest większy związek ze stosowaniem: TDF lub inhibitorów proteazy (zwłaszcza LPV/r). Dodatkowymi czynnikami ryzyka są długi czas trwania zakażenia HIV, większe zaawansowanie choroby, opóźnienie wzrastania, opóźnienie dojrzewania płciowego, niskie BMI, lipodystrofia, stosowanie sterydów, palenie tytoniu, rasa inna niż czarna. Do zaburzeń w mineralizacji kości przyczynić się może (powszechnie stwierdzany w Polsce) niedobór witaminy D₃ w populacji dziecięcej. Objawy kliniczne mogą wystąpić w każdym wieku, najczęściej w ciągu kilku miesięcy od momentu włączenia leczenia. Zazwyczaj zaburzenia przebiegają bezobjawowo, rzadziej występują złamania kości. Rozpoznanie osteoporozy u dzieci wymaga stwierdzenia klinicznych dowodów na kruchość kości i nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu zmierzonej niskiej gęstości kości (z score < -1,5).

Rutynowo należy kontrolować poziom witaminy 25-OH-D₃, Ca, P w surowicy oraz Ca i P w DZM, a także badanie densytometryczne kości na początku i co 12 mies. Należy rozważyć częstsze badania u dzieci leczonych TDF, zwłaszcza, gdy dziecko jest we wczesnym okresie dojrzewania

(1-3 stadium wg Tannera). W przypadku niedoboru wit. D₃ – należy uzupełniać jej poziom wg wzoru: $40 \times [75 - \text{stężenie } 25\text{-OH-D}_3 \text{ (nmol/l)}] \times \text{masa ciała (kg)} = \text{całkowita dawka terapeutyczna witaminy D}_3 \text{ (IU)}$.

Niedobór powinien być wyrównany w ciągu 3 miesięcy. Po tym okresie należy skontrolować poziom wit. D₃.

Zapobieganie osteopenii / osteoporozie polega na odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D₃ (400 IU dziennie w okresie od października do kwietnia, a także w miesiącach letnich, jeżeli synteza skórna jest niewystarczająca), zwiększonej aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu, podniesienie BMI, zmniejszenie stosowania steroidów lub medroxyprogesteronu.

Po konsultacji z endokrynologiem, ustalić odpowiednią dawkę wapnia i witaminy D₃. Należy rozważyć zmianę terapii ARV.

18G.7. Lipodystrofia, lipohypertrofia, lipoatrofia [9]

Lipodystrofia to zespół objawów klinicznych charakteryzujących się otyłością centralną (lipohypertrofia) i/lub zmniejszeniem zawartości obwodowej tkanki tłuszczowej (lipoatrofia). Oba zespoły mogą występować samodzielnie lub nakładać się na siebie. Lipodystrofia u dzieci HIV(+) występuje z częstością 1-34%; w tym: lipohypertrofia do 27%, lipoatrofia w zależności od stosowanego schematu leczenia – do 47% z komponentą d4T (obecnie nie stosowaną w Polsce w związku z toksycznością) i do 15% bez stosowania d4T lub ZDV. Lipohypertrofia może występować u pacjentów nie leczonych ARV, najczęściej jednak związana jest ze stosowaniem PI i EFV. Lipoatrofia wiąże się ze stosowaniem analogów tymidyny (d4T>ZDV). Dodatkowymi czynnikami ryzyka są predyspozycje genetyczne, okres dojrzewania, stan zapalny związany z HIV, starszy wiek, dłuższe cART, budowa ciała (nadwaga / otyłość przed włączeniem terapii). Otyłość centralna rozpoczyna się zwykle w ciągu kilku miesięcy od włączenia cART. Objawy kliniczne to: gromadzenie się tkanki tłuszczowej na brzuchu (ze zwiększeniem jego obwodu), na karku (byczy kark) i/lub ginekomastia (gł. po EFV). U dzieci zwiększenie obwodu brzucha powyżej 75% percentyla dla wieku jest związane z wyższym ryzykiem zespołu metabolicznego. Lipoatrofia może pojawić się później (po 12-24 miesiącach od włączenia leczenia). Objawia się ścieńczeniem tkanki tłuszczowej na twarzy, pośladkach i kończynach (potwierdzanym najlepiej przy pomocy DEXA) lub ścieńczeniem fałdu skórno nad tricepsem. Zachowanie prawidłowej zawartości beztłuszczowej masy ciała odróżnia lipoatrofię od zespołu wyniszczenia. W diagnostyce istotną rolę spełniają samoocena pacjenta i dokładne badanie fizykalne podczas każdej wizyty, pomiary obwodu brzucha, ocena wskaźnika talia/wysokość i/lub ocena BMI (podwyższenie każdego z nich wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zespołu metabolicznego). DEXA z oceną zawartości tkanki tłuszczowej powinny być wykonywane przed leczeniem i potem raz w roku. Zapobieganie polega na stosowaniu diety niskotłuszczowej, zwiększonej aktywności fizycznej i nie paleniu tytoniu. Nie należy stosować d4T oraz (w miarę możliwości) powinno się unikać niektórych z NRTI (zwłaszcza ZDV). U dzieci nie opisano postępowania terapeutycznego. Zaleca się zmianę ARV. Brak jest doniesień o możliwości leczenia u dzieci – chirurgia plastyczna możliwa jest po okresie dojrzewania.

18G.8. Dyslipidemia [10,11]

Zaburzenia profilu lipidowego występują u 20-50% dzieci leczonych antyretrowirusowo. Najczęściej mają związek ze stosowaniem PI (głównie boostowanych RTV; stwierdzono je u 10-20% małych dzieci leczonych LPV/r; mniejsze ryzyko przy stosowaniu DRV/r, ATV), NRTI i NNRTI (EFV > NVP, RPV, ETR). U nastolatków otrzymujących nowe schematy cART (EVG/COBI/FTC/TAF) obser-

wowano wzrost stężeń TC i LDL-CH w kolejnych tygodniach terapii. Przewiduje się, że 40-75% dzieci starszych, leczonych długotrwale cART, będzie miało w przyszłości powyższe zaburzenia. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: samo zakażenie HIV (zwłaszcza w zaawansowanym stadium), nieprawidłowa dieta, spoczynkowy tryb życia, otyłość, nadciśnienie tętnicze, obciążający wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń lipidowych i chorób sercowo-naczyniowych w młodym wieku, zespół metaboliczny, nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, u nastolatków także palenie tytoniu. U wszystkich pacjentów należy ocenić dodatkowe czynniki ryzyka dla choroby sercowo-naczyniowej. Nieprawidłowości lipidowe mogą wystąpić już po 2 tygodniach od włączenia terapii. W badaniach biochemicznych stwierdza się podwyższenie poziomu cholesterolu całkowitego (TC), LDL-CH i triglicerydów (TG) oraz obniżenie HDL-CH. Poszczególne zaburzenia mogą występować samodzielnie lub razem z innymi odchyleniami. Należy rutynowo kontrolować (co 6-12 miesięcy) wartości cholesterolu całkowitego, LDL-CH, HDL-CH i triglicerydów (TG). Zapobieganie zaburzeniom lipidowym polega na: zmianie stylu życia: stosowaniu diety niskotłuszczowej ze zwiększoną zawartością omega 3-wielonienasyconych kwasów tłuszczowych otrzymywanych z oleju rybiego, zwiększonej aktywności fizycznej, nie paleniu tytoniu.

Dzieci z prawidłowymi wartościami lipidów i bez dodatkowych czynników ryzyka powinny mieć wykonane przesiewowe badanie profilu lipidowego (nie musi być na czczo) przed rozpoczęciem i każdorazową zmianą leczenia; następnie co 6-12 miesięcy.

U dzieci z nieprawidłowymi wartościami lipidów i/lub dodatkowymi czynnikami ryzyka należy wykonać profil lipidowy na czczo (cholesterol całkowity, LDL-CH, HDL-CH, TG) przed rozpoczęciem i każdorazową zmianą leczenia; następnie co 6 miesięcy (ze wskazań indywidualnych – częściej).

Leczenie polega na zmianie stylu życia: dieta niskotłuszczowa z ograniczeniem nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu pokarmowego i właściwymi proporcjami kwasów tłuszczowych nasyconych, jedno- i wielonienasyconych oraz izomerów trans, zwiększoną zawartością błonnika, zwiększona aktywność fizyczna o charakterze aerodynamicznym, nie palenie tytoniu. Należy rozważyć zmianę schematu cART.

Leczenie farmakologiczne należy rozważyć po co najmniej 6-12 miesiącach stosowania diety hipolipemicznej i zwiększonej aktywności fizycznej nieprzynoszących efektu i prowadzić je we współpracy ze specjalistą od zaburzeń lipidowych.

Brak jednoznacznych opinii, jakie wartości LDL-CH są wskazaniem do natychmiastowego podjęcia leczenia u dzieci otrzymujących ARV. U dzieci ≥ 10 r.ż. proponuje się włączenie terapii przy LDL-C ≥ 190 mg/dL niezależnie od innych czynników ryzyka, oraz przy LDL-C ≥ 160 mg/dL lub ≥ 130 mg/dL w zależności od obecności innych czynników ryzyka. Przed rozpoczęciem lub zmianą leczenia hipercholesterolemii należy 2 krotnie powtórzyć profil lipidowy w odstępie (>2 tyg. ≤ 3 miesięcy). Dzieci ≥ 10 r.ż. z TG ≥ 500 mg/dL lub LDL-C ≥ 250 mg/dL oraz młodsze, które mają wskazania do leczenia hipercholesterolemii powinny być skonsultowane przez specjalistę.

Natychmiastowa interwencja wymagana jest u pacjentów z triglicerydami ≥ 500 mg/dL (wysokie ryzyko zapalenia trzustki).

Statyny – Mogą być stosowane wyłącznie u dzieci > 6 r.ż. Mogą wchodzić w interakcje z lekami antyretrowirusowymi.

Prawastatyna: 8-13 rż. 20 mg 1x dziennie; 14-18 r.ż. 40 mg 1x dziennie,

Atorwastatyna: > 6 rż. 10-20 mg 1x dziennie

Rosuwastatyna > 10 rż. (chłopcy w przynajmniej II fazie wg skali Tannera, dziewczynki co najmniej rok po 1. miesiączce) 5-20 mg 1x dziennie.

Dzieci otrzymujące statyny powinny mieć oznaczany profil lipidowy na czczo (12 godz.), AIAT, AspAT i kinazę kreatyninową (CK) przed rozpoczęciem leczenia dyslipidemii, następnie w 4 i 8

tygodniu oraz po 3 miesiącach ww. terapii. Jeżeli stwierdza się niewielkie podwyższenie wartości ALAT, AspAT i CK, kontrole należy przeprowadzać co 3-4 miesiące w pierwszym roku leczenia, następnie co 6 miesięcy (lub ze wskazań części). Przy zwiększaniu dawek leków poprawiających profil lipidowy – kontrola badań po 4 tygodniach. Stosując statyny należy pamiętać, że mają działanie teratogenne. Nastolatki wymagają konsultacji ginekologa i wdrożenia antykoncepcji. Należy wykonywać test ciążowy podczas każdej wizyty kontrolnej.

Opisano poważne działania niepożądane statyn: hepatotoksyczność, uszkodzenie mięśni szkieletowych, rhabdomyoliza. Ryzyko jest wyższe z powodu możliwych interakcji z cART (szczególnie PI).

W przypadku braku wystarczającej skuteczności statyn możliwe jest leczenie skojarzone z ezetymibem.

Ezetymib >10 rż. (chłopcy w przynajmniej II fazie wg skali Tannera, dziewczynki co najmniej rok po 1. miesiączce) 10 mg 1x dziennie.

Fibraty (gemfibrozil i fenofibrat) nie powinny być stosowane u dzieci.

Długo utrzymujący się nieprawidłowy profil lipidowy może w przyszłości prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych.

W przypadku utrzymywania się bardzo wysokich wartości parametrów lipidowych (zwłaszcza LDL-CH) należy rozważyć wykonanie badań genetycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnych.

18G.9. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej [12]

Oporność insulinowa obserwowana jest u dzieci w 6-33%; podwyższony poziom glukozy na czczo w 0-7%, nieprawidłowa tolerancja glukozy w 3-4% przypadków. Cukrzyca u dzieci zakażonych HIV i leczonych antyretrowirusowo występuje bardzo rzadko (ok. 3-4 krotnie rzadziej niż u dorosłych). Zaburzenia te mają przede wszystkim związek ze stosowaniem NRTI oraz PI (np. LPV/r, rzadziej ATV, ATV/r, DRV/r, NFV, TPV/r), chociaż efekt ich działania jest niejasny. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są lipodystrofia, zespół metaboliczny, nadwaga, otyłość oraz obciążony wywiad rodzinny. Wśród objawów klinicznych obserwować można: poliurię, polidypsję, zwiększony apetyt, senność, osłabienie, zmiany w wyglądzie ciała, rogowacenie ciemne; podwyższony poziom glikemii w surowicy krwi.

Podczas każdej wizyty kontrolnej należy dokładnie zebrać wywiad dotyczący występowania ew. objawów klinicznych. Kontrolę poziomu glikemii (przygodnej) należy wykonać na początku leczenia, a następnie co 3-6 miesięcy. U każdego pacjenta co roku należy wykonywać doustny test obciążenia glukozą (OGTT) mający na celu wykrycie przypadków zaburzeń metabolizmu glukozy (nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca). Dawka glukozy w OGTT wynosi: 1,75g/kg masy ciała (maksymalnie 75g w 250-300 ml wody).

Stwierdzenie podwyższonej glikemii jest wskazaniem do wykonania profilu dobowego, oznaczeniu poziomu insuliny oraz hemoglobiny glikozyłowanej. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości wskazana jest konsultacja diabetologa.

Zapobieganie zaburzeniom gospodarki węglowodanowej polega na zmianie stylu życia, stosowaniu diety niskotłuszczowej, unikaniu węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym, zwiększeniu aktywności fizycznej, dla nastolatków – nie palenie tytoniu.

W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości lub współistnienia zespołu metabolicznego należy rozważyć zmianę ARV (np. na TDF, ABC). Ew. leczenie cukrzycy lub nietolerancji glukozy należy prowadzić we współpracy z diabetologiem.

18G.10. Supresja szpiku [13]

18G.10.1. Niedokrwistość

Ciężka niedokrwistość występuje rzadko, łagodne postaci obserwuje się stosunkowo często. Obserwuje się ją u HIV(+) dzieci leczonych cART (2-3x częściej, gdy stosowana jest ZDV), oraz u noworodków i niemowląt otrzymujących w ramach profilaktyki zakażenia wertykalnego ZDV i 3TC. Dodatkowymi czynnikami ryzyka u dzieci HIV(+) są: samo zakażenie HIV (zwłaszcza jego zaawansowane stadium lub zła kontrola leczenia), infekcje oportunistyczne, leki stosowane w profilaktyce zakażeń oportunistycznych (np. TMP-SMX), niedobór żelaza, hemoglobinopatie lub niedożywienie. U noworodków i niemowląt z ekspozycji wertykalnej HIV – poród przedwczesny, wewnątrzmaciczna ekspozycja na leki antyretrowirusowe, zaawansowanie matczynej infekcji HIV, utrata krwi. Nieprawidłowości w morfologii stwierdza się w kilka tygodni-miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zwykle niedokrwistość przebiega bez objawów ogólnych lub towarzyszy jej łagodne zmęczenie, bardzo rzadko występuje zastoinowa niewydolność serca. Kontrolę morfologii krwi obwodowej należy wykonywać co 4 tygodnie, zwłaszcza na początku leczenia. Istotna jest również wczesna suplementacja preparatami Fe i kwasu foliowego. Należy unikać ZDV u dzieci z czynnikami ryzyka i/lub zastępować ZDV lekami alternatywnymi. Leczenie niedokrwistości polega na zmianie ARV; stosowaniu preparatów żelaza, kwasu foliowego, witamin C, B6. W przypadku głębokiej niedokrwistości, zwłaszcza, jeśli ZDV musi być kontynuowana, należy rozważyć podaż erytropoetyny 50-200 IU/kg/dawkę 3x w tygodniu.

18G.10.2. Makrocytoza

Makrocytoza występuje u > 90-95% pacjentów w każdym wieku. Najczęściej związana jest ze stosowaniem ZDV. Nie istnieją inne, dodatkowe czynniki ryzyka. Początek nieprawidłowości stwierdza się w ciągu kilku dni – tygodni od rozpoczęcia leczenia. Najczęściej przebiega bezobjawowo, czasem związana jest z niedokrwistością. W badaniach MCV często wynosi > 100fL. Należy regularnie kontrolować morfologię krwi. Brak jest metod zapobiegania i leczenia, poza leczeniem niedokrwistości.

18G.10.3. Neutropenia

Neutropenia u dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV występuje rzadko. U dzieci zakażonych HIV obserwowana jest w 2,2-26,8%. Występuje w związku z leczeniem i/lub profilaktyką ARV, głównie ZDV. U dzieci HIV(+) dodatkowymi czynnikami ryzyka są: zaawansowane stadium zakażenia HIV lub zła kontrola leczenia, leki hamujące szpik (np. TMP-SMX). U noworodków i niemowląt z ekspozycji wertykalnej HIV – wewnątrzmaciczna ekspozycja na leki antyretrowirusowe. Gdy całkowita liczba neutrofili przekracza 500 kom/mm³ neutropenia ma zwykle przebieg bezobjawowy, gdy spada ona < 500 kom/mm³ – wzrasta ryzyko infekcji bakteryjnych. Należy kontrolować morfologię krwi obwodowej początkowo co miesiąc, potem ≥ 4x/rok. Leczenie należy stosować, gdy całkowita liczba neutrofili < 500 kom/mm³, utrzymuje się przez długi czas i/lub występują nawracające infekcje bakteryjne. Należy odstawić / zmienić (o ile możliwe) leki powodujące supresję szpiku. Przy przetrwałej neutropenii związanej z cART (najczęściej ZDV) należy zmienić ZDV. W przypadku konieczności kontynuacji ZDV – podawanie G-CSF 5-10 mcg/kg (max. 20 mcg) 1x dziennie z codzienną kontrolą liczby leukocytów.

18G.11. Hiperbilirubinemia pośrednia

Podwyższone wartości bilirubiny całkowitej i pośredniej (w obserwacji długofalowej) występują się u 9% dzieci leczonych ATV (boostowanym zarówno RTV, jak i COBI); u 1,4% obserwuje się żółtaczkę. Nie istnieją dodatkowe czynniki ryzyka, zaburzenia nie mają związku z koinfekcją HBV lub HCV. W ciągu pierwszych miesięcy po włączeniu ATV obserwuje się bezobjawowe podwyższenie wartości bilirubiny całkowitej i pośredniej, rzadziej – żółtaczkę. Hiperbilirubinemia może się zmniejszać wraz z czasem trwania leczenia. Należy rutynowo oceniać poziom bilirubiny, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Nie ma konieczności przerywania leczenia ARV (poza wskazaniami kosmetycznymi).

Podsumowanie

Niektóre działania niepożądane cART mogą zaburzać na prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu człowieka lub jego poszczególnych organów powodując w stosunkowo krótkim czasie groźne dla życia konsekwencje. Inne – powodują zaburzenia w ważnych dla życia szlakach metabolicznych (np. profil lipidowy, czy węglowodanowy). Ich konsekwencje najprawdopodobniej obserwować będzie można w późniejszym okresie leczenia. Jeszcze inne wydają się nie mieć konsekwencji klinicznych (np. bezobjawowy wzrost stężenia kreatyniny we krwi, hiperbilirubinemia bezpośrednia).

Niezwykle istotne jest włączanie dostosowanego indywidualnie (po rozpatrzeniu czynników ryzyka) leczenia antyretrowirusowego, co będzie zmniejszało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy uświadomić dzieciom i ich rodzinom potrzebę zachowania zdrowego stylu, życia i odpowiedniej diety, co ma istotny wpływ protekcyjny w stosunku do wielu z objawów toksycznych leków. Konieczne jest również prawidłowe monitorowanie pacjentów, dzięki czemu możliwe będzie wczesne wykrycie ew. działań niepożądanych, a zatem uniknięcie poważnych konsekwencji bez konieczności przerywania terapii. W sytuacji braku oczekiwanych efektów – należy rozważyć zmianę c ART.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents In Pediatric Infection; Management of Medication Toxicity or Intolerance (Last updated March 5, 2015; last reviewed March 1, 2016) <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PediatricGuidelines.pdf>
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
3. MacArthur RD, DuPont HL. Etiology and pharmacologic management of noninfectious diarrhea in HIV-infected individuals in the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis. 2012;55(6):860-867.
4. Rutstein RM, Samson P, Fenton T, et al; for the PACTG 1020A Study Team. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the pediatric aids clinical trials group protocol 1020A. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:162-167.
5. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. Ann Intern Med. 2014;161(1):1-10.
6. Gray D, Nuttall J, Lombard C, et al. Low rates of hepatotoxicity in HIV-infected children on anti-retroviral therapy with and without isoniazid prophylaxis. J Trop Pediatr. Jun 2010;56(3):159-165.

7. Vigano A, Bedogni G, Manfredini V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(6):407-415.
8. Lima LR, Silva RC, Giuliano Ide C, Sakuno T, Brincas SM, Carvalho AP. Bone mass in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):91-99.
9. Prendergast AJ. Complications of Long term antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Arch Dis Child.* Feb 2013;98(4):245-246.
10. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18600.
11. Popielska J, Marczyńska M. Leczenie zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży. W: *Leczenie zaburzeń lipidowych w codziennej praktyce*. Red. A Mamcarza i in. Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2012: 198-211
12. Hazra R, Hance LF, Monteiro JP, et al. Insulin resistance and glucose and lipid concentrations in a cohort of perinatally HIV-infected Latin American children. *Pediatr Infect Dis J.* Jul 2013;32(7):757-759.
13. Renner LA, Dicko F, Koueta F, et al. Anaemia and zidovudine-containing antiretroviral therapy in paediatric antiretroviral programmes in the leDEA Paediatric West African Database to evaluate AIDS. *J Int AIDS Soc.* 2013; 16(1):18024.

18H

Agnieszka **Ołdakowska** • Małgorzata **Szczepańska-Putz** •
Jolanta **Popielska** • Magdalena **Marczyńska**

Program szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV

Opieka nad dziećmi zakażonymi HIV jest opieką kompleksową, a szczepienia ochronne stanowią istotny element działań profilaktycznych. Kalendarz szczepień dla dzieci HIV(+) jest stale modyfikowany, zgodnie z postępem wiedzy medycznej i zmianami sytuacji epidemiologicznej [1,2,3]. Pomimo ograniczeń (gorsza odpowiedź na szczepienia, szybsze zanikanie przeciwciał poszczepiennych, konieczność odraczania części szczepień do czasu uzyskania stabilnej poprawy immunologicznej) wakcynacje są skutecznym sposobem ochrony przed zakażeniami w tej grupie pacjentów.

Zabite szczepionki nie niosą ryzyka dodatkowych powikłań u osób z immunosupresją. Istnieją szczepionki żywe, których nie powinno się stosować ze względu na chorobę dziecka lub/i opiekunów (przeciwko gruźlicy i żywa szczepionka przeciwko poliomyelitis). Inne żywe preparaty (odra, świnka, różyczka, ospa wietrzna) mogą być podawane w zależności od stanu immunologicznego dziecka. Dzieci bez niedoboru odporności, otrzymujące skuteczne leczenie antyretrowirusowe zdecydowanie lepiej odpowiadają na szczepienia. Terminy szczepień ustalane są indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię antyretrowirusową. U dzieci, u których rozpoznano zakażenie HIV na etapie AIDS i/lub z głębokim niedoborem odporności, szczepienia należy odroczyć do uzyskania stabilnej poprawy immunologicznej. Najlepiej odpowiadają dzieci z prawidłowymi (dla danej grupy wiekowej) wartościami CD4.

Dostępne i stosowane w Polsce szczepionki nieżywe to: przeciwko zakażeniom HAV, HBV, błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis (IPV), zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, grypie, HPV.

Szczepionki żywe: przeciwko gruźlicy, odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, rotawirusom, poliomyelitis (OPV). U pacjentów z głęboką immunosupresją nie stosuje się żadnych szczepionek żywych.

Szczepienia ochronne

Gruźlica. W Polsce u dzieci HIV(+) szczepienie BCG jest bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na ryzyko rozsianego zakażenia *Mycobacterium bovis* lub poważnych działań niepożądanych nawet u dzieci bez immunosupresji.

Zdrowe – niezakażone dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV są szczepione przeciwko gruźlicy po zakończeniu diagnostyki i wykluczeniu zakażenia HIV tj. około 4-6 miesiąca życia.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B). Podstawowy cykl szczepień składa się z 3 dawek podawanych w schemacie 0, 1, 6. Szczepienie rozpoczyna się w okresie noworodkowym. Za ochronny poziom przeciwciał anty-HBs uznaje się obecnie wartość powyżej 10 mIU/ml, ale optymalny poziom dla osób z upośledzeniem odporności wynosi > 100 mIU/ml. W przypadku spadku poziomu przeciwciał poniżej 10 mIU/ml podaje się dawkę przypominającą. W przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej wskazane jest jednorazowe przeprowadzenie powtórnego cyklu szczepień podwójną dawką. Poziom przeciwciał poszczepiennych oznacza się 1-3 miesiące po zakończeniu cyklu szczepień lub po podaniu dawki przypominającej, a następnie monitoruje co 24 miesiące (4).

U noworodków matek zakażonych HBV oprócz szczepienia należy podać immunoglobulinę anty-HBs w ciągu 12 godzin po urodzeniu (najpóźniej do 7 doby).

Szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B różnych producentów można stosować zamiennie.

Błonica, tężec. Stosowane są szczepienia skojarzone: przeciwko tężcowi, błonicy, krztuścowi, poliomyelitis, *H. influenzae* typu b, wg schematu szczepień zalecanego przez producenta. Wskazana jest kontrola poziomu przeciwciał przeciwko tężcowi, gdyż dzieci HIV(+) mogą wymagać dodatkowych dawek przypominających.

Krztusiec. Stosuje się acelularny (aP) komponent krztuśca. Szczepienie rozpoczyna się w wieku 6 tygodni. Schemat szczepień jest taki, jak dla dzieci zdrowych: obejmuje 3 dawki w pierwszym roku życia, dawkę uzupełniającą w 2 roku życia, kolejną w 6 roku życia oraz Tdap w 14 roku życia. Dzieci, które otrzymały szczepionkę Td w 14 roku życia, należy zaszczepić Tdap w 19 roku życia (zamiast Td).

Poliomyelitis. W Polsce od marca 2016 roku wycofano z Programu Szczepień Ochronnych żywą szczepionkę przeciwko poliomyelitis (OPV). Obecnie stosowana jest jedynie nieżywa szczepionka przeciwko poliomyelitis (IPV). Szczepienie rozpoczyna się w wieku powyżej 6 tygodni. Schemat szczepień obejmuje 2-3 dawki w pierwszym roku życia, następnie dawkę uzupełniającą w drugim i kolejną w 6 roku życia.

***Haemophilus influenzae* typ b (Hib).** Szczepienie rozpoczyna się w wieku 6 tygodni. Schemat szczepień jest taki, jak dla dzieci zdrowych: obejmuje 3 dawki w pierwszym roku życia, następnie dawkę uzupełniającą w 2 roku życia.

Zakażenia rotawirusowe. Szczepienie przeciwko rotawirusom jest przeciwwskazane u dzieci zakażonych HIV.

Szczepienia można wykonywać u dzieci matek HIV(+), objętych profilaktyką transmisji wertykalnej, z niskiego ryzyka transmisji. Szczepienia należy rozpocząć powyżej 6 tygodnia życia, ostatnia dawka może być podana najpóźniej do wieku 24 tygodni, według zaleceń producenta.

Odra, świnka, różyczka. Jest to szczepionka żywa, którą można stosować jedynie u dzieci bez głębokiej immunosupresji. Szczepionkę stosuje się od drugiego roku życia, dawkę przypominającą podaje się w 10 roku życia. W przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej na jedną ze składowych, dawkę przypominającą można podać wcześniej, już po 4 tygodniach od szczepienia podstawowego.

Grypa. Szczepienie szczepionką inaktywowaną jest zalecane u dzieci od 7 miesiąca życia i powtarzane corocznie, przed sezonem grypowym. Dawkowanie zależy od wieku i zaleceń producenta. Zwykle dzieciom w wieku 7-35 miesięcy podaje się połowę dawki. Dzieci do 8 r.ż., które są szczepione przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu, w danym sezonie otrzymują dwie dawki szczepionki w odstępie miesięcznym. Należy szczepić pozostałych domowników.

***Streptococcus pneumoniae*.** U dzieci HIV(+) istnieje wyższe ryzyko inwazyjnych i nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych. Najbardziej skuteczna jest szczepionka skoniugowana – PCV (pneumococcal conjugate vaccine). Schemat szczepień PCV obejmuje 3 dawki w pierwszym półroczu i jedną dawkę w 2 roku życia.

Szczepienia PCV u dzieci do ukończenia 5 roku życia należą do szczepień obowiązkowych u osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie i są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia.

U dzieci powyżej 5 lat, dotychczas nieszczepionych przeciwko pneumokokom, jako pierwszą należy podać jedną dawkę szczepionki PCV. Kolejne szczepienie powinno być wykonane szczepionką polisacharydową PPV23. Szczepionka polisacharydowa PPV23 (pneumococcal polysaccharide vaccine) jest zarejestrowana dla dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy. Szczepienie PPV23 można podać po upływie co najmniej 8 tygodni od ostatniej dawki PCV. Po upływie minimum 5 lat od podania PPV23 można rozważyć jednorazowo dawkę przypominającą (PPV23).

Dzieci, które otrzymały jedynie szczepionkę polisacharydową należy zaszczyć 1 dawką szczepionki skoniugowanej PCV, po upływie co najmniej 8 tygodni od ostatniej PPV.

Wirusowe zapalenie wątroby typu A (wzw A). Szczepienie przeprowadza się u dzieci od 2 roku życia. Szczepienie składa się z dwóch dawek podawanych w schemacie 0 i 6-12 miesięcy.

Ospa wietrzna. Szczepienie wykonuje się u dzieci, które nie chorowały na ospę wietrzną od 2 roku życia (dwie dawki w odstępie 3 miesięcy). Szczepi się tylko dzieci bez głębokiego niedoboru odporności. Podczas kwalifikacji należy wziąć pod uwagę również klasyfikację kliniczną i poziom wirerii HIV. Szczepić należy także zdrowych domowników, którzy nie chorowali na ospę wietrzną. U dzieci z ciężką immunosupresją po kontakcie z ospą wietrzną należy podać swoistą immunoglobulinę.

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (głównie gorączki) nie zaleca się równoczesnego szczepienia przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej. Szczepienia przeciwko ospie wietrznej u dzieci zakażonych HIV do ukończenia 12 roku życia i u rodzeństwa należą do szczepień obowiązkowych u osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie i są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia.

Neisseria meningitidis. Dzieci zakażone HIV są w grupie ryzyka inwazyjnej choroby meningokokowej. Szczepienie szczepionką skoniugowaną przeciwko meningokokom grupy C przeprowadza się u dzieci od trzeciego miesiąca życia. Schemat szczepień obejmuje dwie dawki w okresie niemowlęcym oraz dawkę przypominającą w 2 roku życia. U dzieci od 2 roku życia, dotychczas nie szczepionych, podaje się 1 dawkę.

W Polsce dostępne są także inne szczepionki: dwuwalentne przeciwko serogroupom A+C, czterowalentne przeciwko serotypom A, C, W-135,Y oraz niedawno zarejestrowana szczepionka przeciwko meningokokom grupy B. Nie są jeszcze dostępne wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności szczepień przeciwko meningokokom grupy B u pacjentów zakażonych HIV, szczepionka ta nie została wprowadzona do programu szczepień ochronnych dzieci HIV(+) w Europie.

HPV (human papilloma virus). Szczepienie przeprowadza się u dziewcząt i u chłopców zakażonych HIV. Szczepionka dwuwalentna – HPV2 (przeciwko typom onkogennym 16,18, odpowiedzialnym za około 70% wszystkich przypadków raka szyjki macicy) jest zarejestrowana i preferowana u dziewcząt i kobiet w wieku powyżej 9 lat według schematu 0, 1-2 i 6 miesięcy.

Tabela 1.

Schemat szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV.

	<24h	2 m.ż	3-4 m.ż	5-6 m.ż	7 m.ż	8 m.ż	13-14 m.ż	16-18 m.ż	3 r.ż	6 r.ż	10 r.ż.	11-13 r.ż.	14 r.ż	19 r.ż.
wzw B	1	2			3									
DTaP		1	2	3				4		5			Tdap	Td
IPV			1	2				3		4				
Hib		1	2	3				4						
odra, świnka, różyczka							1				2			
Grypa					1	2								
Str. pneumoniae		1	2	3	PCV			4			PCV/PPV23		PCV/PPV23	
wzw A								1, 2						
ospa wietrzna								1, 2						
MenC			1		2			3						
HPV												1, 2, 3		

Szczepionkę czterowalentną HPV4 oraz dziewięciowalentną HPV9 stosuje się u dziewcząt i chłopców w wieku powyżej 9 lat. Przewlekłe zakażenie HPV u mężczyzn może prowadzić do rozwoju nowotworów jamy ustnej, gardła, odbytu i prącia oraz do powstania kłykciny narządów płciowych. Rozszerzenie wskazań i rejestracji szczepionki HPV4 i HPV9 na chłopców i młodych mężczyzn nie tylko zapobiega zakażeniom u osób szczepionych, ale również zmniejsza ryzyko transmisji wirusa.

W tabeli 1 przedstawiono schemat szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV. Podając kolejne dawki szczepionki u pacjenta należy stosować preparat szczepionkowy tego samego producenta.

Ocena odpowiedzi poszczepiennej

Najprostszym sposobem oceny odpowiedzi poszczepiennej jest kontrola przeciwciał. Optymalnym rozwiązaniem byłoby oznaczenie przeciwciał po zakończeniu cyklu szczepień w 2 r.ż., a następnie w 6 r.ż., w 11-12 r.ż. i w wieku 16-18 lat, przed przekazaniem pacjenta do ośrodka prowadzącego dorosłych. Powszechnie dostępna jest ocena skuteczności szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tj. oznaczenie przeciwciał anty-HBs. W niektórych ośrodkach dodatkowo ocenia się skuteczność szczepień przeciwko odrze, tężcowi, HPV, ospie wietrznej, różyczce oraz bakteriom otoczkowym: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. Wiedza na temat odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów zakażonych HIV pozwala na modyfikację kalendarza szczepień w indywidualnych przypadkach i na zmiany w dotychczasowych schematach.

Piśmiennictwo

1. Program szczepień ochronnych na 2016 rok. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2015 r. www.pis.gov.pl
2. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. PENTA Vaccines Group, PENTA Steering Committee and Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med.* 2012;13:333-336.
3. <http://www.cdc.gov/vaccines>
4. Ołdakowska A, Marczyńska M. Ocena skuteczności szczepień przeciwko wzw typu B na podstawie obecności przeciwciał poszczepiennych anty-HBs u dzieci zakażonych wertykalnie HIV: *Przegl Epidemiol* 2010; 64:323-328.

181

Magdalena **Marczyńska** • Jolanta **Popielska** •
Agnieszka **Ołdakowska** • Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Nastolatki – przekazywanie z opieki pediatrycznej do dorosłych

Przekazywanie młodych dorosłych pacjentów z opieki pediatrycznej do ośrodka dla dorosłych wg definicji jest planowym, celowym procesem rozwiązującym medyczne, psychospołeczne i edukacyjne / zawodowe potrzeby młodzieży i młodych dorosłych z przewlekłą chorobą w przechodzeniu z ośrodka skupionego nad dzieckiem do ośrodka opieki zdrowotnej dla dorosłych.

Opracowano polski program przekazywania nastolatków. Celem programu jest kontynuacja skutecznej terapii w czasie, gdy chory przewlekle młody człowiek zmienia lekarzy prowadzących i uniezależnia się równolegle od swoich rodziców. Kluczową rolę odgrywa tu wypracowanie zaufania i poczucia bezpieczeństwa dla młodego dorosłego pacjenta. Nastolatki stanowią grupę chorych najgorzej realizujących zalecenia lekarskie (ich „adherencja” jest niższa w porównaniu z dziećmi młodszymi i osobami dorosłymi). Fakt ten sprawia, że nastolatki powinny być leczone lekami o wyższej barierze genetycznej i długim okresie półtrwania.

Ze względu na wieloletnie, wielolekowe doświadczenia nastolatki wymagają opieki zespołu multidyscyplinarnego (m.in. specjaliści w dziedzinie leczenia ARV – pediatry i internisty, psychologa, ginekologa, neurologa, nefrologa).

Proces przekazywania zakłada 3 letnią współpracę obydwu ośrodków: pediatrycznego (w tym czasie nadal prowadzącego opiekę) i dla dorosłych, aż do czasu całkowitego przejścia pacjenta do opieki dla dorosłych i zmiany ośrodka. Warunkiem przekazania pacjenta jest jego świadome uczestniczenie w leczeniu. Ujawnienie rozpoznania powinno nastąpić do ukończenia 11 lat, z reguły jednak opiekunowie opóźniają decyzję o przekazaniu informacji o chorobie dziecka. Nieprzekraczalnym terminem ujawnienia rozpoznania jest w tej sytuacji wiek 16 lat – od momentu ukończenia 16 lat pacjent podpisuje świadomą zgodę na leczenie i badania.

W związku z gorszą adherencją nastolatki wymagają wzmożonej uwagi i kontroli terapii – nawet, jeśli wcześniej wizyty kontrolne odbywały się co 6 miesięcy, należy powrócić do badań z oznaczeniem wirerii VL HIV co 12 tygodni.

Pierwsza wizyta po ukończeniu 16 lat przez pacjenta powinna równocześnie być pierwszą wizytą, podczas której rozpoczyna się proces przekazywania opieki. Należy przekazać informację o możliwym wyborze ośrodka dla dorosłych i od tego momentu powinien zostać nawiązany kontakt z ośrodkiem wskazanym przez nastolatka. Podczas każdej wizyty powinna się odbyć konsultacja psychologa, należy także zebrać wywiad dotyczący przyjmowanych leków. Przekazywanie i omawianie wyników badań oraz wsparcie psychologa pozwalają pacjentowi zrozumieć cel terapii i ocenić własny stan zdrowia. Wizyty kontrolne powinny umożliwiać równoległe kontakty z nowym ośrodkiem. Dobrym rozwiązaniem jest zaplanowanie w ośrodku dla dorosłych wizyt specjalistycznych np. u nefrologa, dermatologa. Niezbędna jest wizyta u ginekologa, seksuologa umożliwiająca edukację seksualną i naukę podejmowania świadomych decyzji dotyczących także ewentualnych partnerów pacjenta.

Nastolatki skutecznie leczone, u których utrzymuje się wiramia HIV poniżej poziomu wykrywalności (VL HIV RNA < 50 kopii/ml) powinny mieć indywidualnie dostosowaną i uproszczoną terapię [AIII]. Wskazana jest zmiana na lek złożony stosowany raz dziennie. Przy doborze leków ARV u młodych dorosłych należy uwzględnić ewentualne interakcje i skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Bezpiecznie mogą być stosowane EFV i INSTI (+2NRTI). Zmiany w terapii powinny być podejmowane wspólnie przez pediatrę i specjalistę dla dorosłych.

Od ukończenia 18 lat terminy wizyt należy uzgadniać z pacjentem (nie, jak dotychczas, głównie z jego opiekunem). O zmianach terminu wizyty może decydować młody dorosły. Powinien samodzielnie uzgodnić to telefonicznie ze swoim lekarzem prowadzącym. Ostateczny termin zmiany ośrodka zależy od dojrzałości i gotowości pacjenta.

O terminie pierwszej wizyty w nowym ośrodku powinien być zawiadomiony także pediatra. Psycholog opiekujący się nastolatkiem powinien mieć kontakt z pacjentem we wstępnym okresie po zmianie ośrodka. Zaleca się by przed pierwszą wizytą w nowym ośrodku lekarz dotychczas prowadzący lub psycholog przypomniał o jej terminie np. przez SMS, e-mail.

W okresie prowadzenia wspólnej opieki należy uzgodnić zakres przekazywanej dokumentacji oraz uzupełnić ewentualne badania dodatkowe i szczepienia ochronne.

Aktywne uczestniczenie nastolatka w tak realizowanym programie ułatwia kontynuowanie terapii i współpracę z nowym ośrodkiem opieki zdrowotnej. Należy starać się zapewnić pacjentom łagodne przejście w dorosłe życie, w jak najlepszym stanie zdrowia. Ze względów epidemicznych najbardziej bezpieczne jest przekazanie opieki tak, by pacjent pozostał w skutecznej terapii i równocześnie nie stanowił źródła infekcji dla swoich partnerów.

Piśmiennictwo

1. Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;362(9396):1605-1611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>.
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, *HIV Medicine*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Last updated March 1, 2016; 1-268. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>

E

**Szczepienia
osób dorosłych
zakażonych HIV
i medycyna podróży**

Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV

Ogólne zasady prowadzenia szczepień u osób HIV(+):

- Odstęp między podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie. Natomiast odstęp między różnymi szczepionkami niezawierającymi żywych drobnoustrojów lub między taką szczepionką a preparatem zawierającym żywe drobnoustroje jest dowolny. Wskazane jest jednak zachowanie niezbędnego odstępu w celu uniknięcia nałożenia się ewentualnego niepożądanego odczynu poszczepiennego na kolejne szczepienie. Odstęp między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki powinien być zgodny z zaleceniami producenta.
- Nie wolno podawać szczepionek żywych u osób, u których liczba limfocytów CD4 jest $<200 \text{ kom}/\mu\text{l}$
- **Przeciwwskazane jest podawanie żywych szczepionek przeciw cholerze, durowi brzuszному, grypie, gruźlicy, polio (OPV) i ospie prawdziwej niezależnie od liczby limfocytów CD4.**
- Jeśli to możliwe, szczepienie szczepionkami inaktywowanymi należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby limfocytów CD4 $>200 \text{ kom}/\mu\text{l}$ (nie dotyczy szczepienia przeciw pneumokokom oraz grypie).

Tabela 1.
Szczepienia rekomendowane

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Liczba limfocytów CD4 [kom/ μ l]	Uwagi
Grypa sezonowa	1 dawka	Co roku	Bez znaczenia	Szczepienie w okresie jesienno-zimowym (najlepiej od września do listopada). Można szczepić kobiety w ciąży, zalecane zwłaszcza w III trymestrze.
<i>S.pneumoniae</i> ^a	schemat 2 dawkowy PCV13 i PPV23 w zależności od statusu immunologicznego i historii szczepień • CD4+ > 200 kom/ μ l: I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach • CD4+ < 200 kom/ μ l: I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach lub po wzroście CD4+ > 200 kom/ μ l (bardziej zalecane) • osoby wcześniej szczepione przeciw pneumokokom szczepionką polisacharydową: jedna dawka PCV 13 nie wcześniej niż po roku od PPV23	Co 5 latach, tylko PPV23 • wiek 19-64 lata i > 5 lat od pierwszej dawki PPV 23 : jedna dawka • wiek > 65. r.ż.: podać dawkę przypominającą, nawet jeśli otrzymali szczepienie przeciw pneumokokom przed 65. r.ż., z zachowaniem odstępu co najmniej 5 lat od poprzedniej dawki	Bez znaczenia	Na schemat podstawowy składają się dwie dawki szczepionki w kolejności: PCV13, następnie PPV23. Schemat odwrotny nie jest preferowany.
Tężec, Błonica (krztusiec) ^b	0-1-6(12) miesięcy (preparat dT)	Co 10 lat. Zalecany jako dawka przypominająca preparat z komponentą krztuscową: dTap	Bez znaczenia	Osoby z niejasną lub niekompletną historią szczepień powinny rozpocząć lub kontynuować pełen cykl szczepienia. Szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek preparatu zawierającego toksoidy tężcowy i błonicy. Jedną z tych dawek można zamienić na preparat z komponentą krztuscową (dTap) w zależności od wskazań indywidualnych. Kobiety ciężarne szczepione > 10 lat wcześniej: dT w drugim lub trzecim trymestrze.

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Liczba limfocytów CD4 [kom/ μ l]	Uwagi
WZW A	preparat monowalentny: 1-6(12) miesięcy	Nie jest wymagana	>200 kom/ μ l	szczepienie u osób z ujemnym wynikiem oznaczenia anty-HAV total; zalecane w szczególności: osoby z chorobami wątroby, MSM, IVDU, podróżujący do krajów o średniej i dużej endemiczności WZW A. Miesiąc po ostatniej dawce wskazana ocena skuteczności (oznaczenie anty-HAV total)
	preparat dwuwalentny (przeciw HAV i HBV): 0-1-6 miesięcy schemat przyspieszony 0-7-21 dzień, 1 rok			
WZW B	0-1-6 miesięcy lub wg zaleceń producenta, schemat przyspieszony 0-7-21 dzień, 1 rok do rozważenia dawka 40 μ g	Wskazana ocena odpowiedzi poszczepiennej co najmniej miesiąc po ostatniej dawce szczepienia podstawowego, jeśli miano anty-HBs >10 IU/ml – dawka przypominająca nie jest wymagana	>200 kom/ μ l	Osoby nieodpowiadające na szczepienie. Powtórzyć cykl szczepień pojedynczą lub podwójną dawką, ponownie ocenić miano anty-HBs. Jeśli osoba, która nie odpowiedziała na pierwotne szczepienie była szczepiona w okresie głębokiej immunosupresji – ponowny cykl szczepień po wzroście liczby limfocytów CD4 + > 200 kom/ μ l.
				Osoby z izolowanymi przeciwciałami anty-HBc, bez udokumentowanego przebiecia zakażenia HBV. Rozpocząć szczepienie, po miesiącu od I dawki oznaczyć miano anty-HBs: - wzrost miana anty-HBs <10 IU/ml – zakończyć szczepienie - brak wzrostu miana anty-HBs >10 IU/ml – kontynuować szczepienie wg pierwotnego schematu; oznaczenie miana anty-HBs po miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia podstawowego Do rozważenia oznaczenia HBV DNA u wszystkich osób z izolowanymi przeciwciałami anty-HBc w celu wykrycia utajonego zakażenia HBV.

Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Liczba limfocytów CD4 [kom/μl]	Uwagi
HPV	3 dawki: II dawka 4-8 tygodni po I dawce, III dawka 24 tygodnie po I dawce/16 tygodni po II dawce (minimalny odstęp pomiędzy II i III dawką nie powinien być krótszy niż 12 tygodni)	>200 kom/ μ l	Preferowany preparat 4-walentny

^a PCV13 – 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom, PPV23 – 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom

^b dT – preparat zawierający toksoid tężcowy i błonicy, dTap – preparat zawierający toksoid błonicy, tężcowy i antygeny pałeczki krztuśca (preparat acelularny)

Tabela 2.
Szczepienia ze wskazań indywidualnych

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	UWAGI, Wskazania
Cholera (tylko preparat inaktywowany)	schemat 2-dawkowy ¹ – druga dawka w odstępie co naj-mniej 1 tygodnia, nie później jednak niż 6 tygodni od 1. dawki	jedna dawka do 2 lat od szczepienia podstawowego, jeśli od szczepienia podstawowego upłynęło ponad 2 lata, należy powtórzyć pełny cykl szczepienia	Zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów endemicznego występowania cholery lub w przypadku jej epidemii. Dopuszczalna jest szczepionka doustna inaktywowana. Ochrona na 2 lata oraz odporność krzyżowa przeciw enterotoksycznym szczepom <i>E.coli</i> (częściowa ochrona do 1 roku).
Dur brzuszny (tylko preparat inaktywowany)	jedna dawka	co 3 lata	Zalecane osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokim ryzyku zakażenia, zwłaszcza przed podróżami wielomiesięcznymi oraz podróżnym, którzy nie przestrzegają zasad bezpiecznego żywienia się w tropiku.
<i>H.influenzae</i> typ b	jedna dawka	nie przewiduje się	Szczepionka Hib nie jest rutynowo zalecana osobom powyżej 5. roku życia. Nie ma danych na temat skuteczności tej szczepionki, na których można by oprzeć zalecenia co do jej zastosowania u starszych dzieci i dorosłych. Ryzyko choroby wywołanej <i>H.influenzae</i> w grupie pacjentów zakażonych HIV jest większe w stosunku do populacji osób niezakażonych, zwłaszcza u osób z nawracającymi chorobami płuc.

Sposób immunizacji		Dawka przypominająca	UWAGI, Wskazania
Japońskie zapalenie mózgu	szczepienie podstawowe: dwie dawki w odstępie 28 dni; schemat przyspieszony 0-7 dzień	jedna dawka podana w okresie 12-24 miesięcy od szczepienia podstawowego	Zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów występowania japońskiego zapalenia mózgu na tych samych zasadach jak dla osób niezakażonych HIV (wyjazdy na dłuższy czas tj. pobyt powyżej 1 miesiąca, lub dla osób stale zamieszkujących rejonów endemiczne, szczególnie podczas pory nasilonej transmisji wirusa japońskiego zapalenia mózgu. Należy rozważyć szczepienie u podróżnych planujących spędzanie dużej ilości czasu na zewnątrz lub w razie noclegów w warunkach, które nie pozwalają na skuteczną ochronę przed komarami oraz u osób, których plany podróży mogą zmienić się w jej trakcie.).
Kleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	• CD4 >400 kom./μl: schemat 3-dawkowy: 0-1/3 mies. – 5/12 mies • CD4 <400 kom./ml: schemat 4-dawkowy – dodatkowa dawka 1 miesiąc po podaniu dawki drugiej	co 3-5 lat, jeżeli istnieją czynniki ryzyka zakażenia	Zalecane osobom mieszkającym w rejonach występowania zakażenia lub u osób często podróżujących do rejonów endemicznych w okresie żerowania kleszczy (od wiosny do jesieni): Skandynawia, kraje środkowej Europy, Rosja i inne byłe republiki Związku Radzieckiego, na których terenach występuje KZM, Mongolia.
<i>N. meningitidis</i>	1 dawkę <u>u osób po splenektomii</u> schemat dwudawkowy: 0-2 mies.	1 dawka po 5 latach u osób, u których ryzyko infekcji pozostaje zwiększone (np. pobyt na terenach, gdzie występują epidemie choroby).	Szczepienie najlepiej rozpocząć przed sezonem aktywności kleszczy – podanie I i II dawki w okresie zimowym; cykl szczepień najlepiej zakończyć podaniem trzeciej dawki w czasie tego samego sezonu aktywności kleszczy. Zalecane stosowanie preparatów skoniugowanych. Osoby nieszczepione, <25 r.ż. lub szczególnie narażone na zakażenie (studenci mieszkający w akademikach, mikrobiolodzy narażeni na kontakt ze szczepami <i>Neisseria meningitidis</i>, żołnierze, osoby przed planowanym zabiegiem splenektomii lub po splenektomii) – <u>szczepionka monowalentna przeciw serotypowi C</u>
Odra, świnka, różyczka	schemat 2 dawkowy: miesiąc	Nie przewiduje się.	Osoby podróżujące do krajów o wysokim ryzyku zakażenia (pas Afryki subsaharyjskiej, zwłaszcza podczas pory suchej od grudnia do czerwca,) – preparat poliwalentny (najlepiej czterowalentny A,C,Y,W135). Szczepienie obowiązkowe przed wyjazdem do Arabii Saudyjskiej – preparat czterowalentny A,C,Y,W135. Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom./μl. Większe ryzyko wystąpienia NOP.

<i>Sposób immunizacji</i>		<i>Dawka przypominająca</i>	<i>UWAGI, Wskazania</i>
kobiety w wieku rozrodczym – oznaczenie przeciwciał przeciwróżyczkowych po 1.dawce – w przypadku ich pojawienia się wskazane zaprzestanie kontynuacji szczepienia			szczepienie do rozważenia u osób: • narażonych na zakażenie wirusem odry (np. podróżujących do krajów o wysokim współczynniku zapadalności), u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw odrze w klasie IgG • kobiet w wieku rozrodczym wrażliwym na zakażenie wirusem różyczki (nieobecne przeciwciała przeciw różyczkowe w klasie IgG) – zalecane podanie szczepionki monowaletynnej; szczepienia nie wolno podawać w czasie ciąży, co najmniej przez 3 miesiące od podania szczepienia nie wolno zachodzić w ciążę
polio	szczepienie podstawowe u osób wcześniej nieszczepionych: 2 dawki w odstępie 1-2 miesięcy	jedna dawka co 10 lat	Szczepienie zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów występowania polio zgodnie z aktualną sytuacją epidemiologiczną. Dopuszczalne szczepienie tylko preparatami inaktywowanymi (IPV), nie wolno podawać preparatów doustnych, żywych (OPV). Zgodnie z tymczasowymi rekomendacjami WHO szczepienie może być obowiązkowe u podróżnych opuszczających kraje zagrożone występowaniem polio po pobycie > 4 tygodni (www.polioeradication.org).
ospa wietrzna	2 dawki w odstępie 8 tygodni. Po 4-6 tygodniach od podania drugiej dawki zalecana jest ocena miana przeciwciał anty-VZV w klasie IgG	Nie przewiduje się.	Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom./μl. Osoby z liczbą limfocytów CD4 między 200 a 400 kom./μl tylko gdy są skutecznie leczone antyretrowirusowo. Większe ryzyko wystąpienia NOP. Pacjent z nieznanym lub negatywnym wywiadem co do przechorowania ospy wietrznej/półpaśca powinien mieć wcześniej wykonane badanie serologiczne na obecność przeciwciał przeciw VZV w klasie IgG. Szczepienie zalecane osobom wrażliwym na zachorowanie na ospę wietrzną, mającym bliski kontakt z osobami ciężko chorymi (np. personel służby zdrowia, rodziny osób chorych) lub gdy istnieje wysokie ryzyko narażenia lub przenoszenia choroby (np. nauczyciele, pracownicy żłobków, pensjonariusze i personel instytucji opiekuńczo-leczniczych, studenci, żołnierze, osoby mieszkające wspólnie z dziećmi, kobiety w wieku rozrodczym, podróżni). Przeciwwskazane stosowanie szczepionki dedykowanej do profilaktyki półpaśca (preparat nie zarejestrowany w Polsce).

Sposób immunizacji		Dawka przypominająca	UWAGI, Wskazania
wścieklizna	profilaktyka przedekspozycyjna; szczepienie podstawowe: 0-7-28(21) dzień; dawka uzupełniająca po roku profilaktyka poekspozycyjna – jak u osób HIV(-) w zależności od narażenia i historii szczepień	jedna dawka co 5 lat	Szczepienie podawane po narażeniu na zakażenie oraz profilaktycznie osobom narażonym zawodowo lub podróżującym do krajów o dużym ryzyku wścieklizny, zwłaszcza gdy charakter podróży sprzyja ekspozycji, a w regionie docelowym nie istnieje możliwość zastosowania w ciągu 24 godzin profilaktyki poekspozycyjnej.
żółta gorączka	jedna dawka	jedna dawka co 10 lat (w razie podróży do krajów wymagających szczepienia zgodnie z Międzynarodowymi Przepisami Zdrowotnymi WHO). Zgodnie z aktualnym stanowiskiem WHO szczepienie podstawowe zapewnia odporność wieloletnią. Od 06.2016, zgodnie z aktualizacją przepisów WHO, szczepienia co 10 lat nie są wymagane, jednak poszczególne państwa mają możliwość utrzymania tego obowiązku.	Szczepionka żywa. Ze względu na większe ryzyko NOP (w tym zapaleniamózgu)szczepienie dopuszczalne jedynie w przypadku osób z wysoką liczbą limfocytów CD4 (>200 kom/μl), r.ż. i wyjeżdżających do krajów, w których występuje znaczne ryzyko zakażenia wirusem żółtej gorączki. Osobom niespełniającym ww. kryteriów należy odradzać podróz w rejon endemiczne dla żółtej gorączki. Kwalifikacja do szczepienia zależy od ryzyka zakażenia w regionie docelowym, ekspozycji w podróży i wymogów Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych WHO oraz lokalnego prawa wizowego. Jeżeli wskazania do szczepienia wynikają wyłącznie z przepisów sanitarnych, a nie z rzeczywistego narażenia na żółtą gorączkę u podróżnych zakażonych HIV należy wystawić w zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepienia dotyczące danej podróży. Wiek od 60 r.ż. należy do sytuacji wymagających szczególnej ostrożności przy kwalifikacji do szczepienia przeciwko żółtej gorączce ze względu na zwiększone ryzyko NOP, szczepienie zależy od analizy indywidualnego ryzyka zachorowania w podróży.

NOP – niepożądany odczyn poszczenienny

¹ osoby >6 r.ż.

Medycyna podróży

Wprowadzenie

Powszechna globalizacja, łatwość przemieszczania się w odległe rejony świata, w tym do krajów rozwijających się, położonych w strefie tropikalnej umożliwiły podróże również osobom zakażonym HIV. Dodatkowym czynnikiem w Polsce, który pozwolił na zmianę miejsca pobytu było otwarcie granic i wejście do Unii Europejskiej. Taka sytuacja sprzyja nie tylko migracji w celach turystycznych, ale również zarobkowych. Od kilku lat w Polsce obserwuje się zmianę profilu zakażenia HIV: stały wzrost liczby osób zakażonych poprzez kontakty heteroseksualne i homoseksualne i spadek liczby zakażeń wśród narkomanów. Ta zmieniająca się sytuacja epidemiologiczna powoduje wzrost liczby osób zakażonych HIV, które posiadają warunki materialne i intelektualne sprzyjające przemieszczaniu. Na prawdopodobny wzrost liczby podróżujących osób zakażonych HIV ma również wpływ wydłużenie okresu przeżycia wskutek postępu, jaki dokonał się w leczeniu antyretrowirusowym [1,2]

20.1. Odrębności związane z zakażeniem HIV, które wpływają na decyzję o podjęciu podróży oraz sposobie zabezpieczenia [2,3,4,5]

- Niektóre kraje zabraniają wjazdu na swoje terytorium osobom zakażonym HIV (np. Rosja, Kazachstan). Przy przekraczaniu granicy wymagane jest zaświadczenie o braku zakażenia HIV. W przypadku niektórych krajów takich, jak Tajwan zaświadczenie o braku zakażenia HIV jest wymagane przy pobycie dłuższym niż 1 miesiąc
- Ryzyko związane z podróżą jest inne niż u osób bez upośledzenia odporności (większe ryzyko nabycia niektórych chorób, cięższy przebieg chorób, które rozwinęły się w związku z podróżą lub zakażeniem HIV)
- Ryzyko związane z podróżą osoby zakażonej HIV zależy od statusu immunologicznego. (Dodatkowym ocenianym parametrem jest wielkość wirerii HIV)
- Brak możliwości przeprowadzenia niektórych szczepień z zastosowaniem żywych szczepionek
- Mniejsza skuteczność szczepień
- Współistnienie lub ryzyko rozwoju chorób definiujących AIDS
- Cięższy i inny niż u osób niezakażonych HIV przebieg chorób zakaźnych nabytych podczas podróży (szczególnie u kobiet w ciąży)

- Zachowania ryzykowne (np. MSM) sprzyjające przenoszeniu chorób
- Leczenie antyretrowirusowe:
 - czas od jego rozpoczęcia do dnia wyjazdu (zbyt krótki, aby ocenić działania niepożądane)
 - interakcje leków antyretrowirusowych z innymi stosowanymi w profilaktyce lub leczeniu chorób tropikalnych
 - możliwość stosowania leków antyretrowirusowych: działania niepożądane terapii antyretrowirusowej a warunki bytowania (np. możliwość przechowywania leków, wysiłek fizyczny, nasłonecznienie, przebywanie w warunkach ekstremalnych geograficznie)
 - konieczność dostosowania pory przyjmowania leków antyretrowirusowych do nowej strefy czasowej.
- Stres związany z podróżą sprzyjający zachowaniom ryzykownym i rozwojowi reakcji depresyjnej.

20.2. Planowanie podróży [2,3,4,5]

Wymaga szczegółowej analizy w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych lub lekarzem posiadającym certyfikat szkolenia z zakresu medycyny podróży z uwzględnieniem następujących aspektów:

- Charakterystyka miejsca docelowego pod kątem: sytuacji epidemiologicznej, stanu sanitarnego, dodatkowych zagrożeń, miejsca pobytu (rodzaj zakwaterowania, możliwość przechowywania leków w odpowiedniej temperaturze itp.), dostępu i jakości opieki zdrowotnej
- Czas trwania podróży: czas przejazdu, środek transportu i czas przebywania w miejscu docelowym (zabezpieczenie w odpowiednią ilość leków)
- Cel podróży
- Zachowania ryzykowne w miejscu docelowym: rodzaj posiłków i wypijanych płynów, kontakty seksualne, kontakt ze zwierzętami, narażenie na ukłucia przez owady, kąpiele w zbiornikach sztucznych i naturalnych
- Status immunologiczny osoby zakażonej HIV
- Terapia ARV:
 - informacja dotycząca leczenia antyretrowirusowego (planowane, prowadzone)
 - unikanie zmian schematu terapii ARV przed wyjazdem (z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie podróży)
 - w przypadku rozpoczęcia terapii ARV – zalecenie odroczenia wyjazdu o co najmniej 3-6 miesięcy z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i objawów zespołu rekonstrukcji w czasie podróży
 - zaopatrzenie pacjenta w odpowiednią ilość leków: najlepiej aby ilość zabranych leków wystarczyła na dwukrotnie dłuższy czas niż wynosi podróż, w przypadku podróży kilku-miesięcznych wskazane aby zapas leków był na co najmniej miesiąc dłużej, a w przypadku dłuższego pobytu wskazane podanie informacji o możliwości dostępu do leków ARV na miejscu
 - z uwagi na ryzyko zgubienia leki powinny być podzielone na dwa bagaże
 - w czasie transportu lotniczego leki powinny być transportowane w bagażu podręcznym w oryginalnych opakowaniach z informacją lekarską o konieczności ich stosowania.

Należy zwrócić uwagę na właściwe przechowywanie leków we właściwych temperaturach – przenośne lodówki

- Profilaktyka chorób zakaźnych i innych związanych z podróżą (z uwzględnieniem dotychczas przeprowadzonych szczepień i odpowiedzi na te szczepienia oraz innych, niezbędnych które należy przeprowadzić przed wyjazdem)
- Profilaktyka malarii
- Profilaktyka zespołu klasy ekonomicznej i postępowanie w związku z wystąpieniem zespołu długu czasowego
- Apteczka podróżnika zawierająca leki, które chory bezpiecznie może zażyć sam w przypadku wystąpienia objawów chorobowych, np. biegunki
- Informacja o możliwości uzyskania opieki specjalistycznej i leczenia antyretrowirusowego w miejscu docelowym podróży. Ustalenie lokalizacji ośrodków specjalistycznych HIV/AIDS, gdzie osoba zakażona HIV może udać się po pomoc
- Ubezpieczenie uwzględniające leczenie związane z zakażeniem HIV oraz transport do Polski
- Wskazane jest przekazanie wyczerpujących informacji dotyczących sytuacji epidemiologicznej i ewentualnych zagrożeń wynikających z chorób zakaźnych i innych okoliczności podczas podróży i w miejscu docelowym.

20.3. Bezpieczeństwo podróży

Należy uwzględnić następujące czynniki:

1. Niedobór odporności i wynikające z tego konsekwencje – ryzyko pogorszenia stanu zdrowia chorego
2. Zachowania ryzykowne (np. ryzyko zakażenia HAV u homoseksualnych mężczyzn) [1]
3. Skuteczność podjętych działań prewencyjnych (mniejsza skuteczność szczepień) [8]
4. Terapia antyretrowirusowa (możliwe interakcje z innymi lekami) [1,2].

20.3.1. Zakażenie bezobjawowe – głęboki niedobór odporności (<200 limfocytów T CD4/ μ l)

1. zakażenie świeżo wykryte (zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, ryzyko rozwoju IRIS podczas podróży, możliwy ciężki przebieg innych zakażeń)
2. osoby leczone antyretrowirusowo (zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, możliwy ciężki przebieg innych zakażeń)

Zaleca się odroczenie dalekiej podróży do czasu wzrostu liczby komórek T CD4 >200 kom/ μ l lub podróż po upływie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia terapii [2]. Szczepienia ochronne najlepiej przeprowadzić po upływie 3 miesięcy od trwałego wzrostu liczby limfocytów T CD4 [3].

20.3.2. Zakażenie bezobjawowe (200-500 kom. T CD4/ μ l)

1. Osoby rozpoczynające cART (ryzyko rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej podczas podróży) – zaleca się odroczenie podróży o przynajmniej 3-6 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii [3]

2. osoby leczone antyretrowirusowo (możliwa upośledzona funkcja układu immunologicznego pomimo wysokiej liczby komórek T CD4). Zaleca się szczepienia ochronne najlepiej po upływie 3 miesięcy od trwałego wzrostu liczby limfocytów T CD4.

20.4. Problemy zdrowotne związane z podróżą i warunkami panującymi w miejscu docelowym

1. Związane z podróżą: zakrzepica żylna (syndrom „klasy ekonomicznej”), zespół długu czasowego („jet lag”), choroba lokomocyjna [3,4,5]
2. Związane z warunkami panującymi w miejscu docelowym i sposobami spędzania czasu: oparzenia słoneczne, choroba wysokościowa, zatrucia pokarmowe, urazy, narażenie na ekstremalne temperatury, zagrożenia związane z nurkowaniem, ukąszenia przez jadowite zwierzęta i ukłucia owadów [3,4,5,6,7]

20.4.1. Zespół klasy ekonomicznej (*economy class syndrome* – ECS)

Czynniki ryzyka: długotrwałe unieruchomienie, zakażenie HIV, przyjmowanie środków odurzających iv, choroba układowa, HTZ, doustne środki antykoncepcyjne, starszy wiek, otyłość, choroba nowotworowa.

Prewencja: doustne nawadnianie, gimnastyka ramion i kończyn dolnych w regularnych odstępach czasu w czasie podróży, w czasie lotu unikanie picia alkoholu, kawy czy herbaty – wskazane picie wody.

Farmakoprofilaktyka: Heparyny drobnocząsteczkowe

20.4.2. Zespół długu czasowego („Jet lag”)

Desynchronizacja rytmu dobowego zegara biologicznego (związanego z cyklem sekrecji melatoniny) i warunków zewnętrznych. Występuje w przypadku przekroczenia stref czasowych o różnicy co najmniej 2 godzin.

Objawy: kłopoty ze snem, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, obniżenie nastroju, zaburzenia miesiączkowania.

Prewencja: nawadnianie, ograniczenie picia kawy i alkoholu podczas podróży, unikanie obfitych i ciężkostrawnych posiłków, przestawienie zegarka na początku podróży, ćwiczenia fizyczne (rano w przypadku podróży na wschód, późnym popołudniem w przypadku podróży na zachód), ekspozycja na światło i fototerapia oraz unikanie noszenia okularów przeciwsłonecznych przynajmniej przez kilka dni po przylocie.

Farmakoprofilaktyka: Można rozważyć stosowanie melatoniny po przybyciu do regionu docelowego.

20.4.3. Choroba lokomocyjna

W przypadku nasilonych wymiotów – możliwość zaburzeń wchłaniania leków ARV (w przypadku gdy w treści wymiocin widoczne są tabletki zaleca się ponowne przyjęcie leków).

Prewencja: właściwe miejsce siedzenia: przód samochodu, środek łodzi, nad skrzydłami samolotu, fiksowanie wzroku na dalszych obiektach, ograniczenie ruchów głowy, zamknięcie oczu, popijanie niewielkich ilości wody niegazowanej.

Leczenie: leki antycholinergiczne i przeciwhistaminowe:

- Skopolamina doustnie lub w plastrach (zakładanych za ucho, 6-8 godzin przed podróżą);
- Prometazyna, dimenhydrinat (Aviomarin) – 30-60 min przed podróżą;
- Zaburzenia wchłaniania leków ARV w sytuacji uporczywych wymiotów – ponowne przyjęcie leków, gdy w wymiocinach widoczne są tabletki.

W przypadku uporczywych wymiotów rozważyć rezygnację z podróży.

20.4.4. Oparzenia słoneczne, wpływ wysokiej temperatury

Wiele leków zwiększa wrażliwość na światło słoneczne: tiazydowe leki moczopędne, diuretyki pętlowe, tetracykliny, doksycyklina, chemioterapeutyki, NLPZ

Ekspozycja na słońce oraz przebywanie w klimacie o wysokich temperaturach wiąże się również z ryzykiem udaru cieplnego.

Prewencja: ograniczenie ekspozycji na słońce (odpowiednia odzież, kapelusze), przebywanie w cieniu, stosowanie kremów z filtrem, stosowanie okularów przeciwsłonecznych, doustne nawadnianie

20.4.5. Choroba wysokościowa

Zespół chorobowy spowodowany brakiem adaptacji do warunków panujących na dużych wysokościach. Postaci: ostra choroba górska (AMS), wysokogórski obrzęk płuc (HAPE), wysokogórski obrzęk mózgu (HACE). Ryzyko istnieje już przy pobycie na wysokości 2000 m n.p.m.

Czynniki zwiększające ryzyko: szybkie pokonywanie wysokości, zmniejszenie lub brak zdolności adaptacyjnych organizmu (niedokrwistość, choroby płuc, choroby układu krążenia (m.in. choroba niedokrwienna serca).

Fałszywe wyniki pomiarów glikemii glukometrem.

Profilaktyka: Wskazana konsultacja w poradni medycyny podróży, najlepiej u lekarza z dużym doświadczeniem w zakresie problemu choroby wysokogórskiej.

W ramach profilaktyki stosowana jest: aklimatyzacja, dieta wysoko węglowodanowa, doustne nawadnianie, leki (profilaktycznie stosowane tylko w przypadku wcześniejszego wystąpienia choroby wysokościowej na podobnej wysokości).

Należy poinformować pacjenta o możliwości większego ryzyka wystąpienia choroby wysokogórskiej w przypadku gdy choruje na schorzenia układu krążenia lub płuc.

Należy unikać wyjazdu na wyprawę wysokogórską przynajmniej przez 3 miesiące od włączenia ARV (z uwagi na ryzyko działań niepożądanych mogących imitować AMS). W przypadku podróżyujących osób HIV(+), preferujących wspinaczkę wysokogórską – w doborze schematu ARV unikać leków mogących powodować niedokrwistość.

Tabela 1.
Leki stosowane w profilaktyce choroby wysokogórskiej

Lek	Profilaktyka	Dawkowanie	Interakcje z ARV
Acetazolamid	lek z wyboru w profilaktyce AMS wskazania do profilaktyki: choroba wysokogórska w przeszłości na podobnej wysokości, akcja ratunkowa pokonanie w krótkim czasie (1 dzień) różnicy wysokości z 1000 mnp na poziom powyżej 2700 mnp	125 mg 2× dz., początek profilaktyki – na dzień przed wspinaczką	nieznane
Deksametazon	profilaktyka AMS dla osób z przeciwwskazaniami do stosowania Acetozalamidu	4 mg co 6 do 8 godzin, początek profilaktyki na 2-4 godzin przed wspinaczką	
Nifedypina	profilaktyka HAPE u osób, u których w przeszłości wystąpiło HAPE	20 mg 2× dz. w czasie zdobywania wysokości + 3 dni na wysokości	możliwe interakcje z PI
Salmeterol	profilaktyka HAPE	125 ug 2× dz. wziewnie	

20.4.6. Zagrożenia związane z nurkowaniem

Są związane z wpływem zwiększonego ciśnienia na organizm: choroba dekompresyjna (DCI), uraz ciśnieniowy, narkoza azotowa, zatrucie tlenem, zespół nagłej śmierci sercowej.

Kwalifikacja do nurkowania rekreacyjnego powinna być przeprowadzona przez specjalistę medycyny hiperbarycznej lub lekarza innej specjalności z certyfikatem (po kursie z zakresu patofizjologii nurkowania, posiadającego odpowiednią wiedzę do kwalifikowania do nurkowania rekreacyjnego. Spis certyfikowanych lekarzy jest zamieszczony na stronie Komisji Działalności Podwodnej: www.kdp.pttk.pl).

21.4.6.1. Osoba zakażona HIV, która nigdy nie nurkowała – ODRADZAĆ NURKOWANIE, dotyczy to również tzw. „intro” (wycieczka podwodna z instruktorem dla osób wcześniej nienurkujących).

21.4.6.2. Osoba zakażona HIV, nurkująca wcześniej i deklarująca dalsze uprawianie tego sportu

ocenić status immunologiczny:

- CD4 >350 kom/μl – kwalifikacja do nurkowania jak u osób HIV(-), jednak z uwzględnieniem większego ryzyka chorób układu krążenia i oddechowego (poszerzenie panelu obowiązkowych badań: morfologia, glikemia, kreatynina, lipidogram, RTG kl.piersiowej, spirometria, EKG (spoczynkowe i wysiłkowe) – informacja o potencjalnie niekorzystnym wpływie nurkowania na przebieg zakażenia HIV.
- CD4 <350 kom/ μl – całkowita dyskwalifikacja od nurkowania.
- choroba wskaźnikowa w wywiadzie (zwłaszcza PCP, gruźlica, zaburzenia ze strony OUN) – całkowita dyskwalifikacja od nurkowania.

terapia ARV u nurka:

- nie nurkować przynajmniej przez 3 miesiące od rozpoczęcia/zmiany leczenia ARV z uwagi na ryzyko działań niepożądanych mogących imitować DCI

- w doborze schematu unikać leków, których działania niepożądane mogą imitować DCI: zaburzenia neurologiczne (EFV), kwasicę mleczanową
- nie jest znany wpływ zwiększonego ciśnienia na farmakokinetykę leków ARV

20.5. Profilaktyka zakażeń u osób zakażonych HIV w podróży [2,3,4,8,9,10]

Profilaktyka swoista – szczepienia

Profilaktyka nieswoista – malaria, kryptosporydioza i inne zakażenia

20.5.1. Szczepienia [2,3,5,8,9]

Rutynowe szczepienia u osób zakażonych HIV – często wykonywane są dopiero w związku z planowaną podróżą!

W planowaniu szczepień związanych z podróżą należy uwzględnić:

- podanie dawki przypominającej szczepionki stosowanej wcześniej, wg kalendarza szczepień (niezbędne jest ustalenie, czy szczepienia w dzieciństwie odbywały się zgodnie z kalendarzem szczepień; także dotyczy osób, które były szczepione już w wieku dorosłym)
- szczepienia zalecane w związku z podróżą, ustalenie od kiedy szczepienie uzyskuje ważność (np. przeciw żółtej gorączce, uzyskuje ważność po 10 dniach od zaszczepienia; jeśli czas ten jest krótszy-istnieje ryzyko, że podróżnik nie zostanie wpuszczony na terytorium kraju wymagającego takiego szczepienia).
- kwalifikacja do podania żywych szczepionek po ocenie statusu serologicznego

20.5.1.1. Stosowanie szczepionek inaktywowanych i żywych [2,3,8,9]

Nie ma przeciwwskazań do podawania szczepionek inaktywowanych, natomiast stosowanie szczepionek żywych zależy od liczby limfocytów T CD4. Ryzyko działań niepożądanych po szczepieniu koreluje z zaawansowaniem niedoboru immunologicznego. Szczepionki przeciwko odrze, różyczce, śwince, ospie wietrznej, żółtej gorączce można stosować ostrożnie u osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 >200 kom/ μ l.

Inne żywe, atenuowane szczepionki: BCG, donosowa przeciw grypie, doustna przeciw durowi (Ty21a), OPV, przeciw cholerze (CVD103HgR; możliwość zastosowania szczepionek inaktywowanych) są przeciwwskazane do stosowania u osób zakażonych HIV niezależnie od liczby limfocytów T CD4.

20.5.1.2. Skuteczność szczepień [2,3,8]

U osób leczonych antyretrowirusowo, jeśli to możliwe, wskazane jest odłożenie szczepienia do momentu wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200 (>400 kom/ μ l). Poprawa funkcji układu immunologicznego zwiększa skuteczność szczepień, ale nawet u osób z zadowalającą liczbą limfocytów T CD4 istnieje ryzyko braku lub ograniczonej skuteczności szczepień. Dlatego jeśli to możliwe zaleca się badanie miana przeciwciał po szczepieniu.

U zakażonych HIV czas trwania ochrony może być krótszy, w szczególności u osób z zaawansowanym zakażeniem (cholera) lub skuteczność nieznana (wścieklizna, kleszczowe zapalenie mózgu, japońskie zapalenie mózgu).

Osoby w starszym wieku z niską liczbą limfocytów T CD4 podróżujące do rejonów o niskim ryzyku zakażenia powinny otrzymać zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepień żywymi szczepionkami,

natomiast osoby młodsze, z liczbą limfocytów T CD4 >200 kom/μl podróżujące do rejonów o wysokim ryzyku zakażenia należy szczepić po uprzednim poinformowaniu o względnym ryzyku zakażenia i rozwoju działań niepożądanych.

20.5.1.3. Szczepienia zalecane w związku z planowaną podróżą [2,3,5,8]

Aktualne zalecenia dotyczące szczepień znajdują się na stronie www.who.int/ith (WHO) <http://wwwnc.cdc.gov/travel> (CDC, rekomendacje uwzględniają dostępność szczepionek w USA) oraz ich omówienie w rozdziale Szczepienia

20.5.2. Profilaktyka malarii [2,3,4,5,10]

U osób zakażonych HIV ryzyko inwazji *Plasmodium* oraz ryzyko rozwoju malarii o ciężkim przebiegu jest większe niż u osób niezakażonych. Ponadto malaria zwiększa wiramię HIV i wpływa na aktywację tego zakażenia. Do ciężkiego przebiegu malarii u kobiet zakażonych HIV szczególnie predysponuje ciąża. Cięższy przebieg malarii u ciężarnych i zakażonych HIV dotyczy wszystkich kolejnych ciąż.

Profilaktyka: zapobieganie ukłuciu przez komary (chronią również przed innymi chorobami transmitowanymi przez te stawonogi np. żółtą gorączką, dengą, japońskim zapaleniem mózgu, zakażeniem wirusem Zachodniego Nilu), zakażeniem Zika oraz przez kleszcze (riketsjozy, boreliozą), muchówki (leiszmanioza, bartoneloza); używanie moskitiery nasączonej permetryną, noszenie odpowiedniej odzieży chroniącej przed ukłuciem, stosowanie repelentów o odpowiednio wysokim stężeniu (np. w przypadku DEET stężenie powinno wynosić 30%-50%).

W wyborze leków stosowanych w profilaktyce malarii należy wziąć pod uwagę skuteczność preparatu, ryzyko i rodzaj działań niepożądanych oraz leczenie antyretrowirusowe. Lekami z wyboru u zakażonych HIV stosujących cART są atowakwon/proguanil, meflochina lub doksycyklina.

Leki, które mogą być stosowane w profilaktyce u ciężarnych to meflochina, chlorochina. Uważa się, że większość leków przeciwmalarycznych można stosować bezpiecznie u osób zakażonych HIV otrzymujących cART, a szczególnie ciężki przebieg malarii u osób zakażonych HIV uzasadnia stosowanie profilaktycznie i w terapii preparatów przeciwmalarycznych, nawet jeśli istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między tymi grupami leków.

20.5.2.1. Interakcje leków przeciwmalarycznych z lekami antyretrowirusowymi [10]

Atowakwon/proguanil może zwiększać stężenie zydowudyny (ZDV). Jednoczesne stosowanie tych leków wymaga częstszej oceny parametrów morfologicznych krwi.

Chinidyna i chinina są przeciwwskazane u pacjentów leczonych nelfinawirem, tipranawirem, sakwinawirem, lopinawirem, amprenawirem i ritonawirem z powodu nasilenia kardiotoxyczności. Bezwzględne wskazanie do stosowania chinidyny wymaga ścisłego monitorowania pacjenta.

Artemeter i lumefantryna (leki przeciwmalaryczne stosowane w niektórych krajach afrykańskich) mogą być przyczyną zagrażających życiu arytmii serca u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Stosowane leki przeciwmalaryczne mogą powodować wystąpienie działań niepożądanych – objawów stwierdzanych również w przebiegu chorób tropikalnych, w tym malarii. Do najczęstszych działań niepożądanych należą w zależności od rodzaju leku:

Atowakwon/proguanil: nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka, przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz i diastazy, w pojedynczych przypadkach drgawki

Doksycyklina: nudności, bóle brzucha, nadwrażliwość na promienie słoneczne, grzybica

Meflochina: nudności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju, bezsenność, biegunka, psychoza

Chlorochina: nudności, bóle głowy, nasila łuszczycę, zaburzenia widzenia, może powodować psychozę (przeciwwskazana u osób z łuszczycą i padaczką)

20.5.2.2. Zespoły nakładania i toksyczność u osób zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo, otrzymujących leki przeciwmalaryczne [10]

Gorączka: malaria, zakażenia oportunistyczne, zakażenie HIV, nadwrażliwość na leki

Niedokrwistość: skutek zakażenia HIV, stosowanie ZDV, dapsonu, biseptolu, hemoliza z powodu niedoboru dehydrogenazy G-6-P, malarii

Agranulocytoza, pancytopenia: dapson, biseptol, ZDV, zakażenie HIV

Wysypka: większość leków przeciwmalarycznych i część leków antyretrowirusowych

Kwasica mleczanowa: malaria, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

Zapalenie wątroby: leki antyretrowirusowe, przeciwmalaryczne

Niewydolność nerek: malaria, zakażenie HIV, mikrosporydioza, tenofowir

Należy mieć świadomość, że dostępna profilaktyka nie chroni całkowicie przed zachorowaniem na malarię i poinformować pacjenta, że w przypadku wystąpienia gorączki powinien zgłosić się do najbliższej placówki medycznej w celu uzyskania pomocy.

20.5.3. Profilaktyka zakażeń przenoszonych drogą pokarmową, biegunka podróży [2,3,4,5,11]

20.5.3.1. Profilaktyka nieswoista:

Mycie rąk, picie wody butelkowanej fabrycznie, świeżo przegotowanej (do temperatury wrzenia) lub uzdatnionej pod względem mikrobiologicznym przy użyciu metod chemicznych, mechanicznych (filtry) bądź urządzeń bazujących na promieniowaniu UV (często nie ma pewności co do czystości wody pitnej), dokładne mycie warzyw i owoców „bezpieczną wodą” i spożywanie posiłków podanych obróbce termicznej (świeżo przygotowanych),

Unikanie: pobytu na farmach zwierzęcych, kontaktu z kałem zwierząt domowych i hodowlanych, połykania wody podczas kąpieli w zbiornikach wodnych (kryptosporidium przeżywa w wodzie chlorowanej i słonej przez kilka dni), spożywania niepasteryzowanego mleka i produktów mlecznych, kostek lodu w napojach, spożywania napojów z dolaną wodą z kranu.

Spożywanie niepasteryzowanego mleka i produktów mlecznych może być przyczyną brucellozy, salmonellozy odzwierzęcej, gorączki Q, kleszczowego zapalenia mózgu.

Kąpiel w rzekach, jeziorach i innych zanieczyszczonych zbiornikach z połykaniem wody stwarza niebezpieczeństwo kryptosporidiozy, lambliozy, leptospirozy.

Spożywanie surowych, niemytych warzyw, picie zanieczyszczonej wody może prowadzić do rozwoju m.in. kryptosporidiozy, izosporozy, cyklosporozy, inwazji pełzakami czerwonej i *Dientamoeba fragilis*.

Przyczyną infekcji bakteryjnych, pierwotniakowych mogą być także kontakty seksualne. Zaleca się unikanie kontaktów oralno-analnych, stosowanie rękawic lateksowych podczas kontaktu palców z okolicą odbytu, pośladków i ud, częste mycie rąk i okolicy narządów płciowych wodą z mydłem. Takie zachowania mają na celu zapobieganie zarażeniu *C. parvum*, *Giardia i pełzakami czerwonej*, jak również wirusem zapalenia wątroby typu A, pałeczkami *Salmonella*, *Shigella*.

20.5.3.2. Profilaktyka swoista

U osób z zaawansowanym niedoborem odporności należy rozważyć w przypadku podróży związanej z ryzykiem biegunki stosowanie profilaktycznie ryfaksyminy.

20.5.3.3. Biegunka podróźnych

W razie wystąpienia objawów zakażenia przewodu pokarmowego w celu skrócenia czasu trwania objawów biegunki podróźnych zaleca się stosowanie azytromycyny lub ryfaksyminy jednocześnie z loperamidem. Możliwe jest stosowanie cyprofloksacyny, lecz należy podkreślić rozwój lekooporności *Campylobacter jejuni* na cyprofloksacynę.

Uwagi:

1. stosowanie inhibitorów pompy protonowej poprzez zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego ułatwia przenikanie tą drogą patogenów do dalszych odcinków przewodu pokarmowego.
2. stosowanie leków hamujących perystaltykę przewodu pokarmowego wskazane w uzasadnionych przypadkach nasilonej biegunki i tylko doraźnie, w połączeniu z empiryczną antybiotykoterapią skraca czas trwania objawów biegunki podróźnych

20.6. Badania po powrocie z tropiku

- badanie fizykalne
- morfologia z rozmazem (eozynofilia)
- badanie kału
- inne w zależności od badania podmiotowego i przedmiotowego

20.7. Restrykcje przy wjeździe do poszczególnych krajów dla osób zakażonych HIV

Aktualne informacje dotyczące restrykcji znajdują się na stronie www.hivtravel.org i są na bieżąco aktualizowane.

Podsumowanie

Łatwość przemieszczania się w odległe rejony świata, otwarcie granic i wejście do Unii Europejskiej umożliwiły obywatelom Polski, w tym również zakażonym HIV, podróżowanie. Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej i leczenie antyretrowirusowe są powodem pewnych odrębności dotyczących profilaktyki przed wyjazdem. Wymagają indywidualnego postępowania w odniesieniu do stanu immunologicznego, planowanej lub stosowanej cART, z uwzględnieniem specyfiki miejsca docelowego.

Piśmiennictwo

1. Rymer W, Knysz B, Gąsiorowski J. Leczenie zakażenia HIV. Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków pod red Andrzeja Gładysza, Continuo Wrocław 2007;83-98
2. Weitzel T. Traveling with HIV. Hoffmann C, Rockstroch J, eds. HIV 2010. Mewdizin Focus Verlag, 2010: 587-594
3. CDC Information for International Travel 2010.<http://wwwn.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx>, pobrano dn.: 01.05.2011
4. Prokopowicz D. Medycyna podróży w Choroby zakaźne i pasożytnicze pod red Janusza Cianciary i Jacka Juszczaka. Czelej Lublin 2007;150-158
5. Jong E, Sanford C, eds. The Travel and Tropical Medicine Manual, Saunders Elsevier 2008
6. Benton PJ, Glover MA. Diving medicine. Travel Medicine and Infectious Disease 2006; 4: 238-254
7. Diving Medicine Online: HIV/AIDS and the Diver, http://scuba-doc.com/AIDS_adv.htm, modyfikowany 6.10.2010, pobrano dn.: 01.05.2011.
8. Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. AIDS 2007;23;21(7):787-94.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended Adult Immunization Schedule – United States 2011. MMWR 04.02.2011
10. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005;19:995-1005
11. Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Dientamoeba fragilis as a cause of travelers' diarrhea: report of seven cases. J Travel Med. 2007;14(1):72-3



F

**Zakażenia
oportunistyczne**

Zakażenia bakteryjne

Zakażenia bakteryjne opisują zestawienia tabelaryczne na kolejnych stronach.

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
Bakteryjne zapalenie płuc Etiologia <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , nieco rzadziej	W przypadku wystąpienia objawów klinicznych i radiologicznych potwierdzających rozpoznanie zapalenia płuc antybiotykoterapia empiryczna powinna być zastosowana tak szybko jak to możliwe. Zastosowany schemat powinien być zmodyfikowany po uzyskaniu wyników. (posiew płwociny wraz z antybiogramem, posiew krwi wraz z antybiogramem) Rekomendowane schematy empirycznej antybiotykoterapii:		U pacjentów dotychczas nieszczepionych należy zastosować pierwszą dawkę szczepionki skoniugowanej PCV13 i po 8 tygodniach szczepionkę polisacharydową PPSV23. Zaleca się dawkę przypominającą PPSV23 po upływie 5 lat.	U pacjentów z podejrzeniem TBC należy z ostrożnością stosować fluorochinolony. Pacjenci otrzymujący antybiotyki z grupy makrolidów w ramach profilaktyki mykobakteriozy atypowej nie powinni otrzymywać tego leku w
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Atypowe: <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia species</i>	Pacjent leczony ambulatoryjnie- schemat antybiotykoterapii empirycznej (terapia doustna) Antybiotyk beta-laktamowy + antybiotyk z grupy makrolidów (azytromycyna lub klarytromycyna) • amoksycylina lub amoksycylina / kwas klawulonowy w maksymalnych dawkach • antybiotyk beta-laktamowy: alternatywnie cefuroksym Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: -Lewofloksacyna 750mg raz dziennie po lub Moksyflokscyna 400mg raz dziennie p.o. Czas leczenia 7-10 dni (minimum 5 dni) Zaprzestanie stosowania antybiotykoterapii po 48-72 godzinach bez wzrostu temperatury i po stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.	Antybiotyk beta-laktamowy +doksycyklina • amoksycylina lub amoksycylina / kwas klawulonowy w maksymalnych dawkach • antybiotyk beta-laktamowy: alternatywnie cefuroksym Rozważać szczepienia przeciwko <i>S.pneumoniae</i> , i rewakynację wykonać po uzyskaniu wzrostu liczby CD4 >200 kom./μl. Wskazuje się na istotne korzyści jednoczesnego szczepienia i włączenia terapii cART.	U pacjentów wcześniej szczepionych PPSV23 należy zastosować szczepionkę skoniugowaną PCV13 (po upływie roku lub więcej) następnie po 8 tygodniach dawkę PPSV23 i po 5 latach dawkę przypominającą PPSV23 Profilaktykę zaleca się pacjentom z liczbą limfocytów CD4 >200 kom./μl, gdy liczba CD4 <200 kom./μl należy rozważyć szczepienia przeciwko <i>S.pneumoniae</i> , i rewakynację wykonać po uzyskaniu wzrostu liczby CD4 >200 kom./μl. Wskazuje się na istotne korzyści jednoczesnego szczepienia i włączenia terapii cART.	ramach empirycznego leczenia bakteryjnego zapalenia płuc z powodu wzrostu liczby zakażeń spowodowanych lekoopornymi szczepami <i>Streptococcus pneumoniae</i> Pacjenci rozpoczynający leczenie z zastosowaniem antybiotykoterapii doustnej mogą otrzymać leczenie doustne po ustabilizowaniu stanu klinicznego oraz w przypadku tolerancji leków podawanych doustnie.
	Pacjent hospitalizowany nie wymagający leczenia w oddziale intensywniej terapii medycznej – schemat antybiotykoterapii empirycznej Antybiotyk beta-laktamowy i.v + antybiotyk z grupy makrolidów	Antybiotyk beta-laktamowy i.v + doksycyklina	Zaleca się co roku szczepienie przeciwko grypie. Nie są rekomendowane	

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	(azytromycyna lub klarytromycyna) Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać:		szczepienia przeciwko <i>H.influenzae</i> ze względu na rzadko występujące zapalenie płuc o tej etiologii.	
	Lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie.			
	Pacjent hospitalizowany wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii medycznej – schemat antybiotykoterapii empirycznej			
	- antybiotyk beta-laktamowy i.v + azytromycyna i.v. lub - antybiotyk beta-laktamowy i.v + lewofloksacyna 750mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie.			
	Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać:			
	aztreonam + lewofloksacyna 750mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400mg i.v raz dziennie.			
	Pacjent z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – schemat antybiotykoterapii empirycznej			
	antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P.aeruginosa</i> (ceftazydym, cefoperazon, cefepim, piperacylina) + ciprofloksacyna 400 mg i.v co 8-12 godzin lub lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie	- antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P.aeruginosa</i> (ceftazydym, cefoperazon, cefepim, piperacylina) + aminoglikozyd+azytromycyna - antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P.aeruginosa</i> + lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie.		
	Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: Aztreonam w schematacie z innymi lekami			
	Pacjent z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii <i>Staphylococcus aureus</i>			

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	MRSA – schemat antybiotykoterapii empirycznej			
	Dodać do schematu podstawowego wankomycynę i.v lub linezolid i.v			
	Dodatkowo można zastosować klindamycynę do schematu z wankomycyną (nie z linezolidem) w przypadku zapalenia płuc o bardzo ciężkim przebiegu			
Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego	Materiał na badania diagnostyczne należy pobrać przed zastosowaniem antybiotykoterapii empirycznej.			
Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli, Clostridium difficile.	Empiryczną antybiotykoterapię powinna być zastosowana u pacjentów u których liczba limfocytów CD4<200 kom/mm ³ , z rozpoznaniem zakażeniem oportunistycznym definiującym AIDS, oraz z objawami klinicznymi w przebiegu zakażenia przewodu pokarmowego jak gorączka, dreszcze, liczne wypróżnienia z domieszką krwi.			
	Terapia empiryczna : Ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin.	Terapia empiryczna: Ceftriakson 1,0 g i.v co 24 godziny lub Cefotaksym 1,0 g i.v co 8 godzin		Hospitalizację i podanie antybiotykoterapii dożyłnej należy rozważyć w przypadku wystąpienia nudności, wymiotów, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej i hipotonii. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę szczególnie w przypadku podejrzenia biegunki o charakterze zapalnym. W przypadku braku skuteczności leczenia po 5-7 dniach należy poszerzyć diagnostykę i uwzględnić antybiotykooporność.
	W przypadku wystąpienia biegunki przewlekłej >14 dni bez innych objawów klinicznych należy najpierw przeprowadzić szczegółową diagnostykę, antybiotykoterapia empiryczna nie jest wskazana.			
Biegunka o etiologii Salmonella sp.	Pacjenci zakażeni HIV z rozpoznaną salmonelozą powinni otrzymać antybiotyki z powodu wysokiego ryzyka bakteriemii (7-20 razy) oraz śmiertelności (ponad 7 krotnie wyższej) w porównaniu z populacją pacjentów niezakażonych wirusem HIV.			

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	Ciprofloksacyna 500-750 mg p.o co 12 godzin lub 400 mg i.v jeśli określona jest antybiotykowrażliwość. Czas leczenia: ostry niezbyt żółdkowo-jelitowy bez bakteriemii • limfocyty CD4 >200 kom/mm³ 7-14 dni • limfocyty CD4 <200 kom/mm³ 2-6 tygodni ostry niezbyt żółdkowo-jelitowy z bakteriami • limfocyty CD4 >200 kom/mm³ 14 dni lub dłużej w przypadku dodatkowych komplikacji • limfocyty CD4 <200 kom/mm³ 2-6 tygodni	-Lewofloksacyna 750 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • Moksyfloksacyna 400 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • Biseptol 960 mg p.o lub i.v co 12 godzin lub • Ceftriakson 1,0 g i.v co 24 godziny lub – Cefotaksym 1,0 gi.v co 8 godzin	Wtórna profilaktyka powinna być rozważona u pacjentów z nawracającą biegunkę o etiologii Salmonella sp +/- bakteriami oraz w przypadku CD4<200 kom/mm³ i współistniejącym ciężkim przebiegiem klinicznym	W przypadku decyzji o zastosowaniu wtórnej profilaktyki należy rozważyć korzyści i ryzyko powikłań wynikające z długo stosowanej antybiotykoterapii. Korzyści takiego postępowania nie zostały jednoznacznie potwierdzone. Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.
Biegunka o etiologii Shigella sp.	Ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin Czas leczenia: • ostry niezbyt żółdkowo-jelitowy 7-10 dni • bakteriemia >14 dni • nawracająca infekcja 2-6 tygodni	Lewofloksacyna 750 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • Moksyfloksacyna 400 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • Biseptol 960 mg p.o lub i.v co 12 godzin lub • Azytromycyna 500 mg p.o raz dziennie przez 5 dni (nie należy stosować w przypadku bakteriemii)	Nie zaleca się	Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.
Biegunka o etiologii Campylobacter sp.	Biegunka o niewielkim nasileniu CD4>200 kom/mm³ – leczenie objawowe Biegunka o średnim nasileniu – Ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin lub Azytromycyna 500 mg p.o raz dziennie	Biegunka o średnim nasileniu – Lewofloksacyna 750 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • Moksyfloksacyna 400mg p.o lub i.v co 24 godziny lub	Nie zaleca się	Zastosowanie aminoglikozydu z ciprofloksacyną w przypadku bakteriemii zapobiega wzrostowi szczepów lekoopornych na chinolony Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	(nie należy stosować w przypadku bakteriemii) Bakteriemia – Ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin + aminoglikozyd i.v <u>Czas leczenia:</u> Ostry niezżyt żołądkowo-jelitowy 7-10 dni (Azytromycyna 5 dni) Bakteriemia >14 dni Nawracającą bakteriemią 2-6 tygodni			nawrotów.
Biegunka o etiologii Clostridium difficile	Biegunka o łagodnym i średnim nasileniu metronidazol w dawkach 250 mg 4x/d lub 500 mg 3x/d przez 10-14 dni. Biegunka o ciężkim przebiegu metronidazol 500 mg 3x/d przez 10-14 dni lub wankomycynę 125-500 mg 4x/d przez 10-14 dni. Postać piorunująca +/- powikłania – wankomycynę 125-500 mg 4x/d przez sondę żołądkową lub w wlewach do odbytniczych + metronidazol 500mg x3 i.v dziennie W razie braku poprawy lub powikłań- kolektomia.	Fidaksonmycyna 200 mg co 12 godzin przez 10 dni	Nie zaleca się	Transfer flory bakteryjnej od spokrewnionego dawcy

Zakażenia grzybicze

Zakażenia grzybicze opisują zestawienia tabelaryczne na kolejnych stronach.

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
Pneumocystozowe zapalenie płuc (PCP) wywołane <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Wystąpienie pneumocystozowego zapalenia płuc w trakcie stosowania profilaktyki wymaga zastosowania biseptolu w standardowych dawkach. Okres leczenia PCP – 21 dni Zapalenie płuc o średnio ciężkim i ciężkim nasileniu – TMP-SMX (TMP15-20 mg i SMX 75-100 mg/kg.m.c/d) i.v co 6-8 godzin; po uzyskaniu poprawy można podawać lek doustnie + Prednizon jeśli PaO₂ < 10 kPa lub 70 mmHg lub gradient pęcherzykowo-tętniczy >35 mmHg powinni otrzymać sterydoterapię w ciągu pierwszych 72 godzin (prednizon: 40 mg 2x/dobę przez 5 dni, 40 mg 1x/dobę przez kolejne 5 dni, 20 mg 1x/dobę przez 10 dni) Zapalenie płuc o średnim i lekkim nasileniu – TMP-SMX (TMP15-20 mg i SMX 75-100 mg/kg.m.c/d) p.o w trzech podzielonych dawkach	Zapalenie płuc o średnio ciężkim i ciężkim nasileniu – Pentamidyna 4 mg/kg m.c i.v raz dziennie (wlew powinien trwać 60 min); można zredukować dawkę do 3 mg/kg m.c i.v z powodu toksyczności leku lub Primaquine 30 mg p.o raz dziennie + clindamycyna 600 mg i.v co 6 godzin lub 900 mg i.v co 8 godzin lub clindamycyna 450 mg co 6 godzin lub 600 mg co 8 godzin p.o lub Caspofungin 70 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 mg/d i.v Zapalenie płuc o średnim i lekkim nasileniu – Primaquine 30 mg p.o raz dziennie + clindamycyna 450 mg co 6 godzin lub 600 mg co 8 godzin p.o lub Atovaquone 5-10 ml 2x/dobę (750 mg 2x/dobę) z posiłkiem lub Dapson 100mg p.o + Trimetoprim 3x5 mg/kg m.c/d p.o	Zaleca się zastosowanie profilaktyki pierwotnej u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/μl lub odsetkiem limfocytów CD4 <14, nawracającą grzybicą jamy ustnej i gardła, innymi zakażeniami oportunistycznymi wskazywanymi na AIDS oraz w przypadku braku możliwości regularnego monitorowania co 1-3 miesiące liczby CD4, gdy wynosi ona 200-250 kom/μl. Profilaktykę wtórną należy zastosować po zakończeniu leczenia pneumocystozowego zapalenia płuc. Zalecane schematy stosowane w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej Trimetoprim-Sulfametoksazol(TMP-SMX) 960 mg 3x/d – preferowany schemat profilaktyczny, profilaktyka toksoplazmozy i niektórych bakteryjnych zapaleń płuc Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 480 mg 1x/d Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 960 mg 1 tabl 3x	Zakończenie profilaktyki można rozważyć gdy CD4>200 kom/mm³ przez 3 miesiące lub CD4 100-200 kom/mm³ i niewykrywalna wiremia przez 3 miesiące (tylko profilaktyka pierwotna)

Zakażenia oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
			w tygodniu Alternatywnie można stosować Dapson 50 mg 1x/d + Pirymetamina 50 mg 1x w tygodniu + Lecovorin 30 mg 1x w tygodniu (także profilaktyka toksoplazmozy) Dapson 100 mg 1x/d Atovaquone 750 mg 2x/d lu 1500 mg/d (także profilaktyka toksoplazmozy) Pentamidyna 300 mg 1x w miesiącu w formie inhalacji Atovaquone 750 mg 2x/d lu 1500 mg/d Pirymetamina 50 mg 1x w tygodniu + Lecovorin 30 mg 1x w tygodniu (także profilaktyka toksoplazmozy)	
Zakażenia wywołane <i>Candida</i> sp.	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła Flukonazol 150-200 mg raz dziennie terapia jednorazowo lub do uzyskania poprawy klinicznej 5-7 dni) lub Itrakonazol 100-200mg 1-2 dziennie zawiesina doustna lub kapsułki lek powinien być przyjmowany po posiłku (terapia 7-14 dni, uwaga interakcje z lekami cART) lub	Ciężka postać kliniczna kandydozy, oporność na azole Caspofungin 70mg pierwszego dnia, potem 50 mg i.v (terapia 14 dni)	Zastosowanie profilaktyki pierwotnej nie jest rekomendowane. Można rozważyć zastosowanie profilaktyki wtórnej. w przypadku nawrotowej grzybicy i niskiej liczby limfocytów CD4 <50 kom/μl. Zaleca się flukonazol. Profilaktykę można zakończyć, gdy liczba limfocytów CD4 wzrośnie do 200 kom/mm ³ .	

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	Amfoterycyna B 3-6 pastylek do ssania 10 mg dziennie lub zawiesina doustna 1-2 g dziennie w 2-4 dawkach (terapia 7-14 dni) Zapalenie przełyku Flukonazol 400 mg dziennie p.o (terapia 3 dni) lub 400mg p.o w pierwszej dobie potem 200mg p.o raz dziennie (terapia 10-14dni, uwaga interakcje z lekami cART) Itrakonazol 200mg 1-2 razy dziennie zawiesina doustna lub kapsułki, lek powinien być przyjmowany po posiłku (terapia 10-14 dni, uwaga interakcje z lekami cART).			
Zakażenia wywołane <i>Cryptococcus neoformans</i>	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu Indukcja terapii przez 2 tygodnie następnie konsolidacja terapii Liposomalna amfoterycyna B 3-4 mg/kg/m.c/d i.v + Flucytozyna 25mg/kg /m.c p.o co 6 godzin lub Flucytozyna 100-150 mg/kgm.c w 4 dawkach (dawki flucytozyny dostosowane do funkcji nerek) lub Konsolidacja terapii przez 6 tygodni, następnie terapia podtrzymująca Flukonazol 400mg p.o lub i.v dziennie (pierwszego dnia 800mg) Postać płucna rozszkana lub pozapłucna Terapia jak w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Indukcja terapii przez 2 tygodnie następnie konsolidacja terapii Amfoterycyna B deoxycholate 0,7 mg/kg m.c/d i.v + Flucytozyna 25mg/kg /m.c p.o co 6 godzin lub Flucytozyna 100-150 mg/kgm.c w 4 dawkach Liposomalna amfoterycyna B 3-4 mg/kg/m.c/d i.v + Flukonazol 800mg p.o lub i.v raz dziennie Amfoterycyna B deoxycholate 0,7 mg/kg m.c/d i.v + Flukonazol 800mg p.o lub i.v dziennie Flukonazol 400-800mg p.o lub i.v dziennie + Flucytozyna 25mg/kg	Terapia podtrzymująca (profilaktyka wtórna) Flukonazol 200 mg p.o przez 12 miesięcy. Rozważyć zakończenie profilaktyki gdy CD4 >100 kom/mm ³ utrzymujące się przez 3 miesiące.	Po 14 dniach leczenia należy wykonać LP i posiew PMR, jeśli wynik ujemny – można zastosować schemat złożony z leków doustnych w ramach konsolidacji terapii. U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (>25 cm H ₂ O) zaleca się wykonywanie punkcji lędźwiowych i upuszczanie PMR, tak aby uzyskać obniżenie ciśnienia o połowę lub poniżej 20 cm H ₂ O. Nakłucia lędźwiowe należy powtarzać nawet codziennie, do uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia otwarcia.

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	Postać pozapłucna o przebiegu łagodnym lub pojedyncze ognisko naciek w płucach Flukonazol 400 mg p.o. przez 12 miesięcy	/m.c p.o co 6 godzi+ Flucytozyna 100-150 mg/kgm.c w 4 dawkach lub Flukonazol 1200 mg p.o lub i.v dziennie Konsolidacja terapii przez 6-8 tygodni Itrakonazol 200 mg x2 dziennie p.o (mniejsza skuteczność w porównaniu z flukonazolem)		W przypadku opornego nadciśnienia należy rozważyć założenie układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego. Włączenie terapii cART należy rozważyć po 4-6 tygodniach leczenia kryptokokowego zapalenia opon m-r i mózgu.
Zakażenia wywołane <i>Aspergillus fumigatus</i>	Voriconazol 6 mg/kg m.c i.v co 12 godzin przez pierwszy dzień, następnie 4 mg/kg m.c i.v co 12 godzin, po uzyskaniu poprawy klinicznej 200 mg p.o co 12 godzin Czas terapii do uzyskanie całkowitej poprawy klinicznej (wyzdrowienie) i CD4>200 kom/mm³	Liposomalna amfoterycyna B 3-5 mg/kg/m.c/d i.v Amfoterycyna B deoxycholate 1 mg/kg m.c/d i.v Caspofungin 70 mg i.v 1 doba następnie 50 mg i.v dziennie Micafungin 100-150 mg i.v dziennie Anidulafungin 200 mg i.v dziennie 1 doba, następnie 100 mg i.v dziennie Posakonazol 200 mg p.o co 6 godzin, po uzyskaniu poprawy klinicznej 400 mg p.o co 12 godzin		Potencjalne interakcje z lekami cART (szczególnie voriconazol)

Zakażenia wirusowe

23.1. Wirus opryszczki typu 1 i 2 (HSV1 i HSV2)

Wprowadzenie

Do pierwotnego zakażenia wirusem opryszczki typu 1 (HSV1, HHV1) dochodzi najczęściej we wczesnym dzieciństwie, natomiast infekcja HSV2 nabywana jest przede wszystkim wskutek kontaktów seksualnych. Następstwem zakażenia pierwotnego jest latentne zakażenie komórek zwojów czuciowych, przebiegające z okresową reaktywacją. W przeszłości reaktywację zakażenia HSV1 wiązano z występowaniem zmian o typie pęcherzyków, nadżerek i owrzodzeń w okolicy czerwieni wargowej i pogranicza skóry i błony śluzowej nosa, zaś zakażenie HSV2 – z nadżerkami i owrzodzeniami narządów płciowych i okolicy odbytu. Obecnie wiadomo, że lokalizacja i charakter zmian nie musi być związana z typem wirusa.

23.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

U osób z infekcją HIV objawy zarówno pierwotnego jak i reaktywacji zakażenia latentnego HSV mogą wystąpić przy każdej liczbie limfocytów CD4+, ale przy CD4+ <100 kom/ μ l nawrotowość zmian, zwłaszcza w okolicy narządów płciowych i odbytu, jest większa, owrzodzenia mogą być głębsze, bardziej rozległe i trudniej poddawać się terapii. U osób w głębokiej immunosupresji wygląd zmian może być nietypowy.

23.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART nie zredukowało liczby zachorowań, choć w indywidualnych przypadkach może zmniejszać częstość nawrotów opryszczki narządów płciowych związanych z zakażeniem HSV2.

23.1.3. Postacie kliniczne

Poza najczęściej występującymi zmianami w postaci opryszczki wargowej lub opryszczki narządów płciowych, zakażenie HSV może powodować również zapalenie rogówki, ostrą martwicę siatkówki, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zanokcicę opryszczkową, zapalenie płuc, owrzodzenia przełyku czy zapalenie wątroby.

23.1.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie prawdopodobne jest najczęściej ustalane na podstawie obrazu klinicznego. U osób zakażonych HIV należy dążyć do laboratoryjnego potwierdzenia rozpoznania, zwłaszcza w sytuacjach, gdy wygląd zmian nie jest typowy. Pewne rozpoznanie to wykazanie obecności HSV DNA, antygenów HSV lub izolacja wirusa ze zmian na skórze i błonach śluzowych. W przypadku zmian w obrębie narządów płciowych i okolicy odbytu wskazane jest serologiczne typowanie w celu zróznicowania pomiędzy HSV1 i HSV2. W przypadku zmian narządowych w celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest badanie histopatologiczne z barwieniami immunohistochemicznymi.

23.1.5. Leczenie

W terapii stosowany jest acyklowir (ACV) doustnie 3-5× dziennie po 400 mg lub w ciężkich postaciach zakażenia – dożylnie 5-15 mg/kg m.c. co 8 godzin, walacyklowir (walACV) 1000 mg 2× dziennie lub famcyklowir 250-750 mg 3× dziennie. Czas leczenia opryszczki wargowej wynosi 5-10 dni, zaś opryszczki narządów płciowych 7-14 dni. U pacjentów w głębokiej immunosupresji może istnieć konieczność wydłużenia terapii.

Narządowe postacie zakażenia HSV wymagają dożylnego podawania ACV, a czas leczenia powinien wynosić od 14 do 21 dni.

Tabela 1.

Leczenie zakażeń wirusem opryszczki (*leki w kolejności alfabetycznej*)

	<i>Leczenie</i>	<i>uwagi</i>
Opryszczka wargowa	ACV 400 mg 4x dz. lub Famcyklowir 500 mg 2x dz. lub WalACV 1000 mg 2x dz. Czas lecz. 5 -10 dni lub do wygojenia zmian <u>Ciężkie postacie</u> ACV iv. 5mg/kg m.c. co 8 godz. do uzyskania poprawy, później kontynuacja terapii p.o. do całkowitego wygojenia zmian	W przypadkach oporności na ACV: Foskarnet iv. 40 mg 2-3x dz.
Opryszczka narządów płciowych	ACV 400-800 mg 3x dz. lub Famcyklowir 500 mg 2x dz. lub WalACV 1000 mg 2x dz. Czas lecz. 7-14 dni lub <u>do wygojenia zmian</u> U osób z częstymi nawrotami zaleca się stałe stosowanie terapii supresyjnej. Proponowane dawki leków: ACV 400-800 mg 2× dz. famcyklowir 500 mg 2× dz., lub walACV 500 mg 2× dz.	
Opryszczkowe zap. o. m–rdz. i mózgu	ACV iv. 10mg/kg m.c. co 8 godz. przez 21 dni	
Inne postacie narządowe	ACV iv. 5-10mg/kg m.c. co 8 godz. przez 21 dni. W przypadku zajęcia oka leczenie powinno być prowadzone przez lub we współpracy z okulistą	

23.1.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia HSV cechuje się występowaniem zmian o nietypowej morfologii i trudno poddających się terapii, pomimo zachowania wrażliwości wirusa opryszczki na stosowane leki.

23.1.7. Zapobieganie

Infekcja HSV2 u osób zakażonych HIV związane jest ze zwiększoną (zarówno co do częstości jak i wielkości) sekrecją HSV2 i HIV z wydzielinami z narządów płciowych i dróg rodnych [1, 2]. Z tego powodu wielu ekspertów rekomenduje wykrywanie zakażenia HSV2 z zastosowaniem metod serologicznych jako element wstępnej oceny pacjenta HIV(+), tak aby w przypadku potwierdzenia infekcji HSV2 zintensyfikować zalecenia dotyczące stosowania zasad bezpieczniejszego seksu i/lub zastosować terapię supresyjną przeciw HSV. Eksperci PTN AIDS nie podzielili takiego stanowiska, uznając, że zalecenia dotyczące stosowania prezerwatyw powinny być przedstawiane wszystkim pacjentom zakażonym HIV, a terapia supresyjna zarezerwowana do przypadków uzasadnionych klinicznie. Jednocześnie eksperci PTN AIDS uznali wagę zagrożenia związanego z zwiększonym ryzykiem przeniesienia HSV2 i HIV na dziecko w czasie porodu i z tego powodu uznali za celowe oznaczanie obecności przeciwciał anty-HSV2 u kobiet w wieku rozrodczym.

23.1.7.1. *Nieswoiste*

W ramach nieswoistej profilaktyki zakażeń HSV, eksperci PTN AIDS zalecają:

- unikanie kontaktów seksualnych z osobami z jawną opryszczką wargową lub narządów płciowych,
- propagowanie konsekwentnego stosowania prezerwatyw w przypadku kontaktów seksualnych wszystkich osób zakażonych HIV, w tym par HSV2 +/-,
- u ciężarnych z koinfekcją HIV/HSV2 rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego.

23.1.7.2. *Swoiste*

Szczepienia – brak.

Profilaktyka pierwotna.

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności stosowania leków przeciwwirusowych w profilaktyce zakażeń HSV, PTN AIDS nie zaleca ich stosowania w takim celu.

Profilaktyka wtórna – zapobieganie nawrotom. U osób z częstymi nawrotami opryszczki narządów płciowych zaleca się stosowanie terapii supresyjnej; czas stosowania i sposób dawkowania nie jest dokładnie określony. Proponowane dawki leków to: ACV 400-800 mg 2× dz. lub walACV 500 mg 2× dz. lub famcyklowir 500 mg 2× dz.

23.1.7.3. *Postępowanie po ekspozycji na patogen*

Wobec braku danych dotyczących skuteczności stosowania leków przeciwwirusowych w przypadku ekspozycji na HSV, eksperci PTN AIDS nie rekomendują takiego sposobu postępowania.

23.2. Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Wprowadzenie

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV, HHV3) jest wirusem o dużej zakaźności. Do infekcji pierwotnej dochodzi zwykle w dzieciństwie – jej skutkiem jest ostra, na ogół samoograniczająca się choroba – ospa wietrzna – przebiegająca z gorączką i uogólnioną, swędzącą wysypką grudkowo-pęcherzykową. Następstwem zakażenia pierwotnego jest latentne zakażenia komórek zwojów grzbietowych. Reaktywacja zakażenia prowadzi do rozwoju półpaśca – dotyczy to 15-20% populacji zakażonej VZV, u osób zakażonych HIV częstość ta jest ponad 15 razy wyższa [3].

23.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Objawy zakażenia VZV mogą wystąpić przy każdej liczbie limfocytów CD4+, ale przy CD4+ <200 kom/μl znacznie częściej dochodzi do reaktywacji zakażenia latentnego.

23.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

W przeciwieństwie do większości innych zakażeń oportunistycznych, częstość zachorowań związanych z zakażeniem VZV nie uległa redukcji po wprowadzeniu cART. Obserwuje się nawet jej kilkukrotne zwiększenie. [4]

23.2.3. Postacie kliniczne, odmienności w przebiegu u chorych zakażonych HIV

23.2.3.1. *Ospa wietrzna*

Zachorowania na ospę wietrzną wśród osób dorosłych zakażonych HIV zdarzają się sporadycznie, ponieważ do większości zakażeń pierwotnych VZV doszło w dzieciństwie. Jeśli jednak pierwotne zakażenie VZV wystąpi u osoby dorosłej, to ryzyko rozwoju ciężkich, uogólnionych postaci z zajęciem narządów (płuc, mózgu, wątroby) jest wysokie [5].

23.2.3.2. *Półpasiec*

Zmiany skórne. Wystąpienie zmian skórnych zwykle poprzedzone jest kilkudniowym bólem zajętej później okolicy. Typowe zmiany skórne w przebiegu półpaśca mają postać grudkowo-pęcherzykowych wykwitów układających się wzdłuż pojedynczego lub kilku dermatomów. W ciągu następnych dni choroby pojawiają się kolejne, nowe zmiany, istniejące pęcherzyki mogą zlewać się tworząc duże pęcherze i /lub ulegać ukrwotoczeniu, może dojść również do martwicy zmian. U osób zakażonych HIV rozległość zmian skórnych jest zwykle większa, obejmuje kilka dermatomów, może przybierać postać uogólnioną, klinicznie trudną do odróżnienia od ospy wietrznej. Czas utrzymywania się zmian skórnych i proces ich gojenia (przysychanie i tworzenie strupów) jest zwykle wolniejszy niż w populacji osób wolnych od zakażenia HIV. Blizny, przebarwienia i odbarwienia skóry mogą stanowić pozostałość po wygojonych zmianach. U pacjentów ze znacznym uszkodzeniem układu odpornościowego zmiany skórne mogą utrzymywać się przewlekłe, a długotrwała terapia acyklowirem w takich przypadkach może prowadzić do rozwoju oporności na lek [6].

Półpasiec uogólniony z zajęciem narządów.

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

U osób zakażonych HIV zajęcie OUN przez VZV może powodować różnorodne zmiany zapalne takie jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wieloogniskowe zapalenie mózgu (*leukoencephalitis*), okołokomorowe zapalenie mózgu, zapalenie naczyń i zawał mózgu, zapalenie pnia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego i /lub korzeni nerwowych, zapalenie nerwu wzrokowego i porażenia innych nerwów czaszkowych. Zajęciu OUN nie muszą towarzyszyć zmiany skórne. [7] U osób z głęboką immunosupresją, a głównie u chorych zakażonych HIV opisywano również przewlekłe zapalenia mózgu związane z zakażeniem VZV. Choroba ma wówczas przebieg podostry, dolegliwości zgłaszane przez chorego to bóle głowy, gorączka, obserwuje się zmiany zachowania i stanu psychicznego pacjenta, objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu pod postacią afazji, porażenia połowicznego, ubytków w polu widzenia, napadów drgawkowych [8].

Narząd wzroku. Zmiany określane mianem półpaśca ocznego (*herpes zoster ophthalmicus*) dotyczą zakresu unerwienia gałązki ocznej nerwu trójdzielnego (V1) i obejmują grudkowo-pęcherzykowe zmiany skórne, zmiany nadżerkowe spojówek oka i rogówki. Mogą się szerzyć na głębsze struktury gałki ocznej zajmując komorę przednią i siatkówkę powodując jej martwicę i w konsekwencji utratę wzroku. Ze względu na agresywność procesu rozróżnia się dwie postaci zapalenia siatkówki związane z zakażeniem VZV:

- ostra martwica siatkówki (acute retinal necrosis ARN), która występuje zarówno u osób ze sprawnym jak i uszkodzonym układem immunologicznym; w tej postaci martwicy siatkówki (zwykle obwodowej) towarzyszy zapalenie szklistki, a najczęstszą przyczyną utraty wzroku jest odwarstwienie siatkówki
- gwałtownie postępująca martwica siatkówki (rapidly progressive herpetic retinal necrosis RPHRN) występująca zwykle u chorych z liczbą limfocytów CD4+ <50 kom/μl, obejmująca centralną część siatkówki z wcześniej występującym zajęciem plamki i gwałtowną utratą widzenia [9].

23.2.4. Rozpoznanie

23.2.4.1. W przypadku typowych zmian skórnych rozpoznanie można ustalić na podstawie obrazu klinicznego. Przypadki wątpliwe, o nietypowej morfologii i/lub lokalizacji wymagają potwierdzenia laboratoryjnego. Barwienia immunohistochemiczne zeszkrobów skórnych cechują się 90% czułością i 95% swoistością; wykrywanie wirusowego DNA umożliwia ustalenie rozpoznania nawet w przypadku zmian „starych” [10].

23.2.4.2. Rozpoznanie narządowych postaci zakażenia VZV wymaga potwierdzenia tkankowej obecności wirusa za pośrednictwem badań immunohistochemicznych lub wykazania obecności VZV DNA.

W przypadku zajęcia OUN w ustaleniu rozpoznania pomocne są badania obrazowe. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego stwierdza się obecność zmian demielinizacyjnych głównie w obrębie istoty białej; w przypadku przewlekłego zapalenia mózgu w przebiegu zakażenia VZV zmianom demielinizacyjnym towarzyszyć mogą obszary niedokrwienia i wylewy [10].

Zapalenia siatkówki rozpoznawane są na podstawie oftalmoskopii.

23.2.5. Leczenie

U osób zakażonych HIV leczenie przeciw-VZV należy rozpoczynać na każdym etapie choroby dopóki zmiany nie są w pełni przyschnięte.

23.2.5.1. W przypadku ospy wietrznej należy zastosować dożylne wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin; w przypadkach o lżejszym przebiegu można stosować leczenie doustne: ACV 5x 800 mg lub famcyklowir 3x500mg lub valACV 3x1000mg.

23.2.5.2. W terapii półpaśca obejmującego pojedynczy dermatom stosuje się ACV doustnie 5x dziennie po 800 mg lub valACV 1000 mg 3x dz. lub famcyklowir 500 mg 3x dz., do uzyskania przyschnięcia zmian, co najmniej 10 dni.

23.2.5.3. W przypadkach rozsianych i narządowych postaci półpaśca należy zastosować dożylne wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin.

23.2.5.4. Półpasiec oczny wymaga dożylnego podawania ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin w połączeniu z miejscowo działającym antybiotykiem, lekami rozszerzającymi źrenicę i miejscowo stosowanym steroidem. Należy rozważyć zastosowanie leków obniżających ciśnienie śródgałkowe i steroidów ogólnie.

W ostrej martwicy siatkówki (ARN) należy podawać dożylne wysokie dawki ACV 10-15 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 10-14 dni, a następnie valACV 3x dziennie 1 g przez 4-6 tygodni. Efekty leczenia RPHRN są na ogół niepomyślne mimo agresywnego leczenia gancyklowirem (GCV) lub GCV z foscarnetem; można rozważyć doszkliskowe wstrzyknięcia GCV; czas leczenia jest niezdefiniowany.

23.2.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia VZV nie jest związane z odmiennymi od wcześniej opisanych postaciami klinicznymi, jednakże skuteczna odbudowa układu immunologicznego pod wpływem cART zwiększa ryzyko reaktywacji półpaśca w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

23.2.7. Zapobieganie

23.2.7.1. Eksperci PTN AIDS zalecają oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw VZV u pacjentów z nowowykrytym zakażeniem HIV, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub u których wywiad co do przebycia zakażenia VZV jest wątpliwy. U osób, które nie mają serologicznych cech przebycia zakażenia VZV zaleca się podanie dwóch dawek szczepionki w odstępie co najmniej 3 miesięcy. Szczepienie jest możliwe u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ wyższą od 200 kom/μl [11].

23.2.7.2. Pierwotna chemioprophylaktyka zakażenia VZV nie jest zalecana.

23.2.7.3. Profilaktyka wtórna. Przy częstych nawrotach półpaśca należy rozważyć przewlekłe podawanie niskich dawek ACV. Szczepienie w celu prewencji nawrotów nie jest zalecane, ponieważ dotychczas brak jest wyników badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania u osób zakażonych HIV.

23.3. Wirus cytomegalii (CMV)

Wprowadzenie

Wirus cytomegalii (CMV, HHV5) jest beta-herpeswirusem zawierającym podwójną nić DNA. U osób ze sprawnym układem immunologicznym zakażenie pierwotne tym wirusem często jest bezobjawowe, a u kilku procent zakażonych może przebiegać pod postacią zespołu mononukleozowego lub zapalenia wątroby. Podobnie jak w przypadku innych herpeswirusów infekcja pierwotna, skutkuje zakażeniem latentnym; w przypadku CMV – makrofagów i monocytów. U osób z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza typu komórkowego, objawy chorobowe mogą wystąpić zarówno na skutek pierwotnej infekcji CMV, jak i reaktywacji zakażenia latentnego.

23.3.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

U chorych zakażonych HIV objawowe zakażenie CMV typowo występuje przy głębokim upośledzeniu funkcji układu odpornościowego, gdy liczba limfocytów CD4+ ulega obniżeniu < 50 kom/μl. Inne czynniki zwiększające ryzyko choroby cytomegalowirusowej (ch. CMV) to wysoka ($>10^5$ kopii/ml) wiremia HIV i wcześniej przebyte inne zakażenia oportunistyczne.

U osób skutecznie leczonych ARV należy się liczyć z możliwością nawrotu objawowej ch. CMV nawet przy wysokim (>1000 kom/μl) poziomie komórek CD4+.

23.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

Przed erą cART różne postaci ch. CMV dotyczyły prawie 40% pacjentów z AIDS. Wprowadzenie skojarzonego leczenia antyretrowirusowego zredukowało liczbę zachorowań prawie 10-krotnie [12].

23.3.3. Postacie kliniczne, odmienności w przebiegu u chorych zakażonych HIV

23.3.3.1. Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (CMV-Retinitis, CMVR) jest najczęstszą postacią narządową ch. CMV u chorych zakażonych HIV i najczęstszą przyczyną retinopatii u chorych z AIDS. Objawy CMVR są zależne od lokalizacji zmian martwiczo-zapalnych. Przy zmianach położonych na obwodzie siatkówki przebieg może być bezobjawowy lub pacjent może podawać pojawianie się mroczków, poruszających się plamek i obwodowych ubytków w polu widzenia. Zmiany umiejscowione w centralnej części siatkówki, plamce lub w okolicy nerwu wzrokowego powodują zaburzenia ostrości widzenia i ubytek w centrum pola widzenia. CMVR nie powoduje zaczerwienienia spojówek, światłowstrętu ani bólu. Nielezione CMVR, niezależnie od lokalizacji, prowadzi do ślepoty spowodowanej martwicą siatkówki, zapaleniem nerwu wzrokowego bądź odwarstwieniem siatkówki stanowiącym częste powikłanie CMVR.

23.3.3.2. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego w przebiegu zakażenia CMV ma charakter zmian krwotocznych z tworzeniem nadżerek i owrzodzeń. Zmiany najczęściej dotyczą jelita grubego lub przełyku, ale mogą umiejscawiać się w każdym odcinku przewodu pokarmowego – od jamy ustnej po odbyt, a objawy kliniczne zależne są od ich lokalizacji i obejmują utratę ciężaru ciała, bóle w klatce piersiowej, bóle przy przełykaniu, bóle brzucha, wyniszczającą biegunkę i gorączkę.

23.3.3.3. Choroba cytomegalowirusowa z zajęciem układu nerwowego. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez CMV może powodować podostre (drobnoguzkowe) zapalenie mózgu, klinicznie przebiegające podobnie jak podostre zapalenia mózgu o innej etiologii – ze zmianami zachowania, bólami głowy, trudnościami z koncentracją, postępującym otępieniem, sennością i zaburzeniami świadomości. Okołołokomorowe zapalenie mózgu w przebiegu zakażenia CMV ma przebieg bardziej gwałtowny, często z towarzyszeniem objawów ogniskowych i porażeniem nerwów czaszkowych.

Zmiany zlokalizowane w rdzeniu kręgowym powodują wstępującą poliradikulomieliopatię manifestującą się postępującym w ciągu kilku tygodni osłabieniem siły mięśni kończyn dolnych (z następowym porażeniem wiotkim lub spastycznym), zaburzeniami czucia w tym obszarze, zatrzymaniem moczu i stolca.

23.3.3.4. Cytomegalowirusowe zapalenie płuc u osób zakażonych HIV występuje rzadko i ma postać śródmiąższowego zapalenia płuc.

23.3.4. Rozpoznanie

23.3.4.1. Rozpoznanie CMVR ustalane jest na podstawie badania oftalmoskopowego, w którym stwierdza się obecność biało-żółtych wysięków, którym mogą towarzyszyć wylewy i wybroczyny. Obraz ten jest przyrównywany do pizzy lub sera z ketchupem. W mniej zaawansowanych przypadkach, przy obwodowym umiejscowieniu zmiany dotyczą jedynie naczyń dając obraz „zmrożonych” pochwów naczyniowych lub wysięków, bez wylewów. Zalecane jest wykonanie dokumentacji zdjęciowej dna oka w celu oceny dynamiki procesu chorobowego i skuteczności terapii. Wyjątkowo, w wątpliwych przypadkach, rozpoznanie wymaga potwierdzenia wykazaniem obecności CMV DNA w płynie z tylnej komory oka. W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę: HIV retinitis (obraz kłębków waty), oczną postać toksoplazmozy, zapalenie siatkówki spowodowane innymi herpeswirusami (HSV, VZV) oraz kiłę z zajęciem OUN i oka.

23.3.4.2. Rozpoznanie zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego ustala się na podstawie obrazu klinicznego i badania endoskopowego, w którym stwierdza się wylewy podśluzówkowe, owrzodzenia i nadżerki. W przypadku zajęcia przełyku rozległe owrzodzenia obejmują zwykle jego dystalną część. W badaniu histopatologicznym tkanek pobranych w trakcie endoskopii stwierdza się zapalenie naczyń i nacieki zapalne głównie granulocytarne. Należy jednak pamiętać, że dla ustalenia rozpoznania etiologicznego, koniecznego do podjęcia leczenia, niezbędne jest wykazanie obecności olbrzymich komórek zawierających wtręty wewnątrz-cytoplazmatyczne i wewnątrzjądrowe (komórki typu „sowiego oka”) lub wykazanie antygenów wirusowych metodami immunohistochemicznymi.

23.3.4.3. W diagnostyce chorób OUN pomocne są badania obrazowe oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W przypadku zapalenia mózgu w MRI stwierdza się obecność rozszianych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych (postać drobnoguzkowa) lub wzmocnienia okołokomorowego (postać okołokomorowa). Wyniki badania PMR nie są typowe dla zakażeń wirusowych – stwierdza się pleocytozę z przewagą granulocytów oraz obniżenie stężenia glukozy. Dla ustalenia rozpoznania etiologicznego, koniecznego do podjęcia leczenia, niezbędne jest wykazanie w bioptacie mózgu obecności olbrzymich komórek typu „sowiego oka” lub wykazanie antygenów CMV metodami immunohistochemicznymi. Czułą i swoistą, a znacznie mniej inwazyjną – a zatem rekomendowaną metodą potwierdzenia etiologii jest wykazanie obecności CMV DNA metodą PCR w PMR.

23.3.4.4. Rozpoznanie zapalenia płuc o etiologii CMV wymaga wykluczenia innych, częstszych przyczyn pneumonii śródmiąższowej. Stwierdzenie obecności CMV (antygeny, DNA) w popłuczy-

nach oskrzelowych czy płwocinie nie może być jedyną przesłanką do rozpoznania tej etiologii zapalenia płuc.

UWAGA:

U osób zakażonych HIV dodatnie hodowle, obecność CMV DNA lub antygenów CMV w surowicy lub komórkach krwi obwodowej, w materiale z biopsji szczoteczkowej (komórki, a nie tkanka!) z przewodu pokarmowego, moczu nie stanowią wystarczających przesłanek do rozpoznania choroby CMV, ani podstawy do podjęcia terapii przeciw – CMV.

23.3.5. Leczenie

23.3.5.1. Leczenie CMVR – intensywność leczenia zależy od lokalizacji zmian. Stosowane schematy leczenia zawsze powinny uwzględniać leki działające ogólnoustrojowo, gdyż zastosowanie jedynie leczenia miejscowego zagraża uogólnieniem procesu chorobowego i zajęciem drugiego oka.

W przypadku zmian położonych w 1 strefie siatkówki, bezpośrednio zagrażających utratą wzroku, terapią z wyboru powinno być leczenie miejscowe w połączeniu z walgancyklowirem (walGCV) podawanym doustnie w dawce 900 mg 1× dziennie. Implanty uwalniające gancyklowir (GCV) nie są już dostępne na rynku, dlatego jedyną formą leczenia miejscowego jest dogąłkowe (doszklistkowe) podawanie leku (GCV lub foskarnetu) przez okulistę.

Skuteczność takiego postępowania w zapobieganiu nawrotom jest wyższa w porównaniu z GCV stosowanym dożylnie [13, 14].

W przypadku zmian położonych obwodowo nie wykazano wyższości którejkolwiek z form terapii, ale walGCV jest preferowany ze względu na wygodę stosowania i brak powikłań związanych z dożylną drogą podawania. Leczenie CMVR u osób zakażonych HIV zawsze obejmuje 2 fazy: indukcji i podtrzymania terapii. Faza indukcji trwa do czasu uzyskania stabilizacji zmian, zwykle 2-3 tygodni. Czas prowadzenia terapii podtrzymującej (profilaktyki wtórnej) nie jest zdefiniowany i zależy od lokalizacji zmian i tempa odbudowy układu odpornościowego pod wpływem cART. Poniżej przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w CMVR:

- walGCV 900 mg 2× dz. 14-21 dni, później → 900 mg 1× dz.
- GCV iv 5 – 7.5 mg/kg m.c 2× dz. → 5-10 mg/kg m.c 1× dz.
- Foskarnet (FOS) iv 90 mg/kg m.c 2× dz. → 90-120 mg/kg m.c 1× dz. [dostępny na import docelowy]
- Cidofovir (CDV) iv 5 mg/kg m.c 1× w tyg → 5 mg/kg m.c 1×/ 2 tyg. [niedostępny na rynku europejskim]

Wybór metody leczenia powinien zależeć od:

- stopnia uszkodzenia szpiku i /lub nerek pacjenta
- uwzględnienia nakładającej się toksyczności leków
- lokalizacji zmian
- preferencji pacjenta co do sposobu leczenia
- dostępności różnych form terapii.

Ze względu na inny mechanizm działania przeciwwirusowego FOS i CDV mogą być stosowane w większości przypadków zakażenia szczepami opornymi na GCV. Jeśli jednak mutacje dotyczą nie tylko regionu fosfotransferazy (UL97), ale również polimerazy DNA (UL54) to oporność na leki jest krzyżowa.

23.3.5.2. W terapii cytomegalowirusowego zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego stosuje się te same preparaty i ich dawki co w fazie indukcyjnej leczenia CMVR. W przypadku nasilonych objawów klinicznych utrudniających przyjmowanie i wchłanianie leków z przewodu pokarmowego, terapię należy rozpocząć od dożylnego podawania GCV lub foskarnetu, a następnie po uzyskaniu poprawy, kontynuować walGCV. Czas leczenia wynosi od 3 do 6 tygodni, a stosowanie leczenia podtrzymującego nie jest konieczne, o ile wykluczono współistnienie CMVR.

23.3.5.3. Brak randomizowanych badań dotyczących efektywności poszczególnych form terapii w przypadku zająć OUN. Proponuje się terapię skojarzoną dwoma lekami przeciw CMV-GCV z FOS w dawkach odpowiadających 50% dawek stosowanych w terapii indukcyjnej CMVR, a następnie kontynuację leczenia jednym lekiem. Czas leczenia nie jest zdefiniowany. Ze względu na toksyczność leków stosowanych w terapii przeciw-CMV realizacja zalecenia jednoczesnego stosowania dwóch różnych preparatów (mimo redukcji dawek) często jest trudna.

23.3.6. ZRI

23.3.6.1. Ryzyko rozwoju ZRI w przebiegu CMVR jest wysokie i oceniane na kilkanaście do ponad 60% ZRI w przebiegu CMVR zwykle ujawnia się w ciągu pierwszych 3 miesięcy, ale może występować późno, nawet w wiele miesięcy, a nawet lat po rozpoczęciu cART. Ryzyko wystąpienia ZRI jest wyższe u osób, u których pierwotne zajęcie siatkówki było bardziej rozległe. Najczęstsze postaci ZRI w przebiegu CMVR to zapalenie jagodówki (*uveitis*), zapalenie ciała szklanego, torbielowaty obrzęk płamki (CME), zaćma, odwarstwienie siatkówki. [15].

23.3.6.2. ZRI w ch. CMV o innej lokalizacji. Istnieją pojedyncze doniesienia o nietypowych manifestacjach zakażenia CMV w postaci np. owrzodzenia skóry czy rozwoju zapalenia płuc w efekcie odbudowy immunologicznej po cART.

23.3.7. Zapobieganie

23.3.7.1. Nieswoiste

Osoby bez serologicznych cech przebycia zakażenia CMV

- w przypadku planowych przetoczeń powinny otrzymywać preparaty pochodzące od dawców nie posiadających przeciwciał przeciw CMV
- w kontaktach seksualnych powinny stosować prezerwatywy
- powinny zostać poinformowane o zwiększonym ryzyku zakażenia w przypadku sprawowania opieki nad dziećmi.

23.3.7.2. Swoiste

Brak szczepionki zapobiegającej zakażeniu CMV.

Profilaktykę pierwotną CMVR stanowią regularne, powtarzane co 3 miesiące badania oceniające dno oczu u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 100 kom/μl.

Dane dotyczące celowości stosowania leczenia wyprzedzającego u pacjentów zakażonych HIV z wirusią CMV są rozbieżne. Różnice opinii dotyczą zarówno częstości występowania narządowych. CMV w tej grupie pacjentów, jak i skuteczności valGCV w redukcji zapadalności na ch. CMV [16,17]. Dodatkowe ograniczenia takiego postępowania wynikają z ryzyka toksyczności valGCV.

Profilaktyka wtórna (leczenie podtrzymujące) jest zalecane w przypadku CMVR i zająć OUN. Poza podawaniem leków w podanych powyżej dawkach zalecana jest regularna funduskopia. U osób

z odbudową układu immunologicznego ma ona na celu wczesne wychwycenie ZRI, zaś u pacjentów bez dobrej odpowiedzi immunologicznej na cART – zdiagnozowanie (nieuchronnej!) progresji CMVR i przywrócenie dawek indukcyjnych terapii przeciw CMV.

Profilaktykę wtórną można zawiesić jeśli na skutek cART uzyskany zostanie wzrost liczby limfocytów CD4+ >100-150 kom/μl, utrzymujący się przez co najmniej pół roku i uzyskano stabilizację zmian na dnie oka, a zmiany nie były zlokalizowane w strefie 1. siatkówki. W przypadku ch.CMV z zajęciem OUN lub/i zmian CMVR zlokalizowanych w strefie 1. siatkówki nie ma zgodności co do możliwości zawieszenia profilaktyki wtórnej.

23.3.7.3. Brak jest zasad regulujących postępowanie po ekspozycji na patogen.

23.4. Wirus JC (JCV)

Wprowadzenie

Wirus JC (JCV) jest DNA-wirusem należącym do rodzaju Polyomawirusów. W następstwie bezobjawowego zakażenia pierwotnego, które na ogół ma miejsce pomiędzy 20 a 30 r.ż., dochodzi do latentnego zakażenia limfocytów B, śledziony, szpiku kostnego i nerek. Do 40% zdrowych nosicieli JCV okresowo wydala wirusa z moczem. W sytuacjach supresji układu immunologicznego JCV namnaża się, za pośrednictwem limfocytów B jest przenoszony do mózgu, gdzie zakaża oligodendrocyty prowadząc do ich lizy i powstawania obszarów demielinizacji [18].

23.4.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Objawy reaktywacji zakażenia typowo występują przy obniżeniu liczby limfocytów CD4+ <100 kom/μl.

23.4.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie cART 4-krotnie zredukowało liczbę zachorowań na wielogniskową leukoencefalopatię (PML) i o połowę obniżyło śmiertelność z tego powodu [19, 20].

23.4.3. Postacie kliniczne

Reaktywacja zakażenia prowadzi do rozpadu oligodendrocytów i powstawania mnogich ognisk demielinizacji (PML). Symptomatologia PML zależy od lokalizacji zmian demielinizacyjnych, a przebieg choroby jest podostry, postępujący i w ciągu kilku-kilkunastu tygodni prowadzący do zgonu. Najczęściej obserwuje się niedowłady połowicze i połowicze zaburzenia czucia związane z zajęciem płatów czołowych i skroniowych, zespół mózdkowy, zmiany w zachowaniu i postępującą demencję i ślepotę.

23.4.4. Rozpoznanie

Prawdopodobne rozpoznanie PML można ustalić na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych OUN. W MRI stwierdza się rozsiane, asymetryczne, na ogół dość dobrze odgraniczone obszary hyperintensywne w obrazach FLAIR i T2 zależnych, a hypointensywne w obrazach T1 zależnych. Zmiany zlokalizowane są w istocie białej, nie towarzyszą im cechy obrzęku i przemieszczenia struktur mózgu. Etiologiczne potwierdzenie rozpoznania możliwe jest poprzez wykazanie obecności JCV DNA w PMR. Swoistość tej metody sięga 100%, natomiast czułość jest równie wysoka u chorych nieleczonych cART, a ulega obniżeniu przy zastosowaniu leczenia ARV, co związane jest z obniżeniem replikacji JCV. Obecnie biopsję mózgu i ocenę histopatologiczną z barwieniami immunohistochemicznymi zaleca się jedynie jeśli obraz kliniczny sugeruje PML, a metodami molekularnymi nie wykazano obecności materiału genetycznego JCV w PMR.

23.4.5. Leczenie

Brak jest leczenia etiologicznego. Badania nad zastosowaniem CDV czy cytarabiny nie potwierdziły skuteczności tych preparatów w terapii PML, pomimo, że wykazują one aktywność *in vitro* przeciw JCV. Nie wykazano skuteczności interferonów w terapii PML. Prowadzone są badania nad zastosowaniem inhibitorów 5HT_{2a}, ale na obecnym etapie ich stosowanie nie jest zalecane. Jedynym postępowaniem stwarzającym szansę poprawy jest cART – u ok. 50% chorych prowadzi do remisji w postaci zahamowania postępu choroby, ale deficyt neurologiczny pozostaje lub poprawa w zakresie funkcjonalności jest niewielka. U osób, u których do rozwoju PML doszło pomimo skutecznego cART należy rozważyć intensyfikację terapii, choć brak dostatecznych danych dotyczących efektywności takiego postępowania.

Skutkiem stosowania cART może być rozwój ZRI – p. niżej.

23.4.6. Postacie kliniczne ZRI

Odbudowa odpowiedzi immunologicznej wobec JCV prowadzi do rozwoju zapalnej postaci tej choroby. W obrazie MRI pojawiają się cechy obrzęku mózgu, kontrastowe wzmocnienie i efekt masy wokół zmian. Szczególnie nasilone postacie ZRI w przebiegu PML powodują uogólniony obrzęk mózgu i wgłobienie, klinicznie manifestujące się gwałtownym pogorszeniem stanu neurologicznego prowadzącym do zgonu.

23.4.6.1. Postępowanie w ZRI. Zaleca się podawanie steroidów, choć dawki i czas stosowania nie są zdefiniowane. Dawniejsze zalecenia dotyczące przerywania cART nie są obecnie podtrzymane.

23.4.7. Zapobieganie

Brak jest metod swoistej i nieswoistej profilaktyki zakażenia JCV.

Piśmiennictwo

1. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in HIV Type 1-Infected Persons. Clin Infect Dis. 2006; 1;43(3):347-56.
2. Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, i wsp. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. N Engl J Med. 2007; 22;356(8):790-9.

3. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel N, i wsp. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
4. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 2007 8;4:9.
5. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, i wsp. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J* 1994;87:74-6.
6. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S i wsp. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112: 187-191.
7. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 79-83.
8. Gnann JW. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Diseases* 2002;186 (Suppl 1):S91-8.
9. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA i wsp. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 34-45.
10. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, i wsp. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
11. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, i wsp. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4+ T cells. *J Infect Dis* 2006;194:247-55.
12. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, i wsp. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.
13. Studies of Ocular Complications of AIDS Research, Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group: Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994;101:1250-61.
14. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, i wsp. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26.
15. Urban B, Bakunowicz-Lazarczyk A, Michalczuk M. Immune Recovery Uveitis: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 971417.
16. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H i wsp. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naive Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. *PLoS One.* 2013 May 28;8(5):e65348.
17. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J i wsp. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10(3):143-52.
18. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, i wsp. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol.* 1998;72(12):9918-23.
19. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, i wsp. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004;55:320-8.
20. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, i wsp. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin.Infect.Dis.* 2009;48:1459-66.

Gruźlica i zakażenie *Mycobacterium Avium Complex*

24.1. Gruźlica

Wprowadzenie

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia [1] liczbę przypadków gruźlicy w roku 2014 należy szacować na 9,6 mln. Dwanaście procent (1,2 mln) wszystkich przypadków gruźlicy wystąpiło u osób zakażonych HIV, z czego 75% dotyczyła krajów afrykańskich („udział” gruźlicy *per se* w tym regionie to ok. 28% globalnej liczby przypadków).

Liczba chorych z gruźlicą, zakażonych HIV (TB-HIV) w Europie w 2013r. była szacowana na 21 000. Dane te opierają się na prevalencji zakażenia HIV wśród chorych z gruźlicą ocenianej w europejskim regionie WHO na 5,8%. Jednakże niski odsetek (68%) testowanych w kierunku zakażenia HIV wśród chorych na gruźlicę spowodował, że zarejestrowana liczba przypadków TB-HIV wyniosła 17 096 [2].

W Polsce – zgodnie z danymi pozyskanymi przez autorkę z ośrodków sprawujących opiekę nad osobami zakażonymi HIV w latach 2000-2002 – liczba przypadków gruźlicy rozpoznawanych wśród tych pacjentów wynosiła 56-68 rocznie. Zgodnie z publikacją z ośrodka białostockiego prevalencja gruźlicy wśród 577 pacjentów pozostających pod opieką tego ośrodka w latach 1989-2011 wynosiła aż 10,5% [3]. Dane publikowane przez PZH wskazują zaś, że w roku 2011 r. gruźlica stanowiła chorobę wskaźnikową dla AIDS u 32 [4] lub 26 chorych [5].

Pierwotne zakażenie *M. tbc.* może powodować rozwój procesu chorobowego bezpośrednio po nabyciu infekcji lub prątka mogą pozostawać w uśpieniu i dopiero reaktywacja zakażenia doprowadza do rozwoju objawów chorobowych. Trzeci mechanizm rozwoju gruźlicy to egzogenna reinfekcja osoby wcześniej zakażonej. U osób ze sprawnym układem immunologicznym ryzyko reaktywacji latentnego zakażenia *M. tbc.* szacuje się na 10-15% w ciągu całego życia, natomiast u osób zakażonych HIV prawdopodobieństwo to wynosi ok. 5-10% w każdym roku. Synergizm patogenów występujący przy współzakażeniu HIV-*M. tbc.* powoduje przyspieszenie progresji choroby i zwiększa ryzyko zgonu.

Rozpoznanie gruźlicy obliuguje do wdrożenia diagnostyki w kierunku zakażenia HIV i zgodnie z zaleceniami WHO powinno obowiązywać również w krajach o niskiej prevalencji zakażenia HIV. W skali globalnej zalecenie to jest realizowane niedostatecznie i odsetek chorych na gruźlicę, u których wykonano test w kierunku zakażenia HIV nie przekracza 50%. [6]

24.1.1. Zależność między stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a lokalizacją zmian

Do pierwotnego objawowego zakażenia *M. tuberculosis* lub reaktywacji zakażenia latentnego może dojść niezależnie od liczby limfocytów CD4+, ale przy wartościach CD4+ <200 kom/μl częściej występuje krwiopochodny rozsiew zakażenia oraz pozapłucna i uogólniona postać gruźlicy.

24.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART zmniejsza liczbę zachorowań na gruźlicę wśród osób zakażonych HIV. W metaanalizie 11 badań przeprowadzonych w krajach rozwijających się i dotyczących tej zależności wykazano, że redukcja ryzyka (RR) wynosiła średnio 65%, dotyczyła wszystkich niezależnie od liczby CD4; w grupach pacjentów z CD4 > 350 kom/μl, 350-200 i < 200 kom/μl wynosiła odpowiednio 57,66 i 84% [7].

24.1.3. Postacie kliniczne

24.1.3.1. Gruźlica latentna

Zgodnie z definicją zakażenia utajonego pacjenci są bezobjawowi i nie stanowią źródła zakażenia.

24.1.3.2. Gruźlica czynna (aktywna)

U osób zakażonych HIV stopień upośledzenia sprawności układu immunologicznego ma istotny wpływ na obraz kliniczny choroby [8]. U osób z CD4+ > 350 kom/μl, najczęściej spotykany jest typowy obraz gruźlicy płuc, ze zmianami guzkowo-włóknistymi zlokalizowanymi w górnych polach płucnych. Wraz z obniżaniem liczby limfocytów CD4+ < 200 kom/μl częściej występują zmiany pozapłucne. Mogą one towarzyszyć gruźlicy płuc lub stanowić jedyną lokalizację choroby. Proces chorobowy może dotyczyć węzłów chłonnych, opłucnej, osierdzia, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), kości i stawów oraz innych narządów. Objawy kliniczne w postaci bólów, powiększenia węzłów chłonnych, nacieków zapalnych i ropni, objawów oponowych – zależą od lokalizacji zmian i zwykle towarzyszą im objawy ogólne pod postacią stanów podgorączkowych (lub gorączki), nocnych potów, postępującego osłabienia i wyniszczenia. Przy głębokim deficycie odporności komórkowej, wyrażającym się obniżeniem liczby CD4+ < 100 kom/μl, gruźlica zwykle ma postać ciężkiej, gorączkowej, szybko postępującej i wyniszczającej choroby ogólnoustrojowej.

24.1.4. Rozpoznanie

24.1.4.1. Rozpoznanie gruźlicy latentnej

Brak jest czułej i swoistej metody umożliwiającej rozpoznanie latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy. Możliwe do zastosowania są dwie metody: skórny test tuberkulinowy (STT) i testy oceniające produkcję interferonu γ (IGRA) w odpowiedzi na stymulację antygenami *M. tuberculosis*; każda z tych metod ma swoje ograniczenia.

Dodatni (wielkość nacieku ≥ 5 mm) STT lub „wiraż” tuberkulinowy (konwersja z ujemnego do dodatniego wyniku STT) potwierdza zakażenie *M. tuberculosis*. Czułość tej metody u pacjentów w immunosupresji jest niska, a wielkość nacieku, którą należy interpretować jako dodatni wynik STT u osób szczepionych BCG, dyskusyjna. Z tych powodów eksperci PTN AIDS podtrzymują opinię, że zasad-

ność wykonywania STT u wszystkich osób z nowo wykrytym zakażeniem HIV pozostaje problematyczna – decyzję należy pozostawić ośrodkom lub lekarzom prowadzącym.

Zalecaną metodą diagnostyki latentnej postaci zakażenia *M. tuberculosis* są testy IGRA. Z powodu braku jednoznacznego punktu odniesienia („złotego standardu” rozpoznawania gruźlicy latentnej) wiarygodne ustalenie przewagi któregośkolwiek z tych testów, nie jest możliwe.

Zarówno STT, jak i testy IGRA wykrywają zakażenie *M. tuberculosis*, nie różnicując, czy jest to infekcja aktywna czy latentna, dlatego rozpoznanie zakażenia latentnego *M. tuberculosis* zawsze wymaga wykluczenia aktywnej postaci gruźlicy. Prowadzone są badania nad metodami laboratoryjnymi pozwalającymi na różnicowanie między aktywną a latentną postacią gruźlicy; obiecujące wyniki dotyczą określania subpopulacji limfocytów CD4+ wytwarzających TNF- α [8].

Diagnostyka w kierunku latentnego zakażenia *M. tuberculosis* u osób wcześniej leczonych z powodu gruźlicy nie jest celowe.

24.1.4.2. Diagnostyka czynnej postaci gruźlicy

Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy pozostają badania bakteriologiczne, obejmujące ocenę preparatów bezpośrednich, posiewy na podłożach stałych oraz płynnych wzbogaconych. W wypadku dodatniego wyniku badania bakterioskopowego, w celu szybkiego różnicowania między *M. tuberculosis* a innymi drobnoustrojami kwasoopornymi, zaleca się wykonanie badań molekularnych. Plwocina chorych na gruźlicę zakażonych HIV, zwłaszcza tych ze znacznym deficytem odporności, często jest materiałem skąpoprątkowym. W celu uzyskania właściwego materiału do badań zaleca się stosowanie inhalacji z 0,9 do 3% roztworu NaCl przed odkrztuszeniem.

Ze względu na łatwość wykonania, krótki czas do otrzymywania wyniku (< 2 godzin), uzyskanie dodatkowej informacji dotyczącej (nie)obecności genu warunkującego oporność na RMP, możliwość zastosowania do różnych (w tym skąpoprątkowych) materiałów biologicznych, bez konieczności dodatkowego ich opracowywania, PTN AIDS, zgodnie z rekomendacją WHO, zaleca stosowanie testu Xpert MTD/RIF jako metodę z wyboru do diagnostyki gruźlicy.

Szacunkowa liczba prątków w mililitrze badanego materiału, możliwa do wykrycia w zależności od zastosowanej metody to 10^5 - 10^4 dla bakterioskopii, 10^2 dla metod wykrywających materiał genetyczny prątków i wreszcie pojedyncze prątki – możliwe do wykrycia w hodowli.

Gdy uzyskanie plwociny do badania jest niemożliwe lub gdy w preparatach bezpośrednich nie stwierdza się prątków, a pacjent prezentuje objawy ze strony układu oddechowego lub/i ma nieprawidłowy radiogram klatki piersiowej – należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej i bronchoskopię. Ocena makroskopowa oraz badania bakteriologiczne i histopatologiczne materiału z płukania oskrzelików i/lub biopsji transbronchialnej zwiększają szansę rozpoznania. Pobranie plwociny w następnym dniu po bronchoskopii również zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia prątków.

Przy podejrzeniu gruźlicy o lokalizacji pozapłucnej materiał do badań bakteriologicznych, molekularnych i oceny histopatologicznej należy pobrać z miejsc i narządów, w których stwierdzana jest obecność zmian chorobowych. Pozapłucna postać gruźlicy często jest efektem krwio pochodnego rozsiewu prątków – w tych wypadkach dobrymi materiałami do badań są krew i szpik kostny.

Uzupełnieniem badań bakteriologicznych są badania obrazowe. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ > 350 kom/μl radiogramy klatki piersiowej są podobne jak u chorych z gruźlicą, wolnych od zakażenia HIV – zmiany guzkowe obecne są głównie w górnych płatach płuc, mogą towarzyszyć im nacieki i jamy. Jeśli dochodzi do zajęcia płuc u chorych z liczbą limfocytów CD4+ < 200 kom/μl, to w obrazie radiologicznym często obserwuje się zajęcie środkowych i dolnych pól płucnych oraz

powiększenie węzłów chłonnych wnek i/lub śródpiersia; rzadko dochodzi do tworzenia jam. Niejednokrotnie zmiany są rozsiane, świadczące o rozsiewie krwiopochodnym.

Brak zmian w badaniu radiologicznym płuc nie wyklucza gruźlicy układu oddechowego u chorego z zakażeniem HIV [8]. Częściej niż w ogólnej populacji możliwe jest występowanie prawidłowych radiogramów płuc przy dodatnich wynikach badań mykobakteriologicznych (nawet do 1/5 chorych z CD<50 kom/μl).

Pozapłucne postacie gruźlicy wymagają obrazowania narządów zajętych procesem chorobowym a interpretacja wyników tych badań niejednokrotnie jest trudna i budzi kontrowersje między specjalistami [10].

24.1.5. Leczenie

24.1.5.1. *Terapia latentnego zakażenia M. tuberculosis*

W terapii latentnego zakażenia *M. tuberculosis* zaleca się stosowanie izoniazydu (INH) przez 9 miesięcy lub jednej z ryfamycyn: rifampicyny (RMP) lub rifabutyny (RFB) przez 4 miesiące. Celowość takiego postępowania została potwierdzona w kilkunastu badaniach klinicznych. Metaanaliza tych badań wykazała redukcję ryzyka (RR) reaktywacji zakażenia do 0,68, przy czym wyraźniejszy efekt uzyskiwano u pacjentów z dodatnim STT (RR do 0,38) w porównaniu z osobami z ujemnym STT (RR do 0,89). Nie wykazano wpływu opisywanych rodzajów terapii na jej efektywność [11].

24.1.5.2. *Standardy leczenia czynnej gruźlicy*

Standardy leczenia czynnej gruźlicy u pacjentów z koinfekcją TB/HIV nie odbiegają od stosowanych u osób HIV(-) i sprowadzają się do podawania 4 klasycznych leków p/prątkowych – RMP + INH + pyrazynamidu (PZA) + etambutolu (ETB) przez 8 tygodni (56 dawek), a następnie kontynuacji terapii dwoma lekami – RMP + INH – przez kolejne 4 miesiące.

Eksperti PTN AIDS uznali też, że gdy po 8 tygodniach czterolekowej terapii nie uzyskano odprątkowania, a brak jest wyników lekowrażliwości prątków, to nie należy przechodzić do fazy dwulekowej, a wręcz przeciwnie, leczenie zintensyfikować dodając fluorochinolon (lewo- , moksi- lub ofloksacyne) i streptomycynę (SM) lub amikacyne, do czasu uzyskania negatywnych wyników bakterioskopii.

Zgodnie z zaleceniami WHO w przypadku braku danych o lekooporności, brak odprątkowania po 8 tyg. terapii nie stanowi przeciwwskazania do przejścia do fazy dwulekowej (RMP+INH), ale obli-guje do kontrolnych badań plwociny po (łącznie) 3 miesiącach leczenia i w przypadku dalszej obecności prątków w plwocinie wykonania posiewów i testów lekooporności [6].

Pacjenci leczeni zestawami pomijającymi ryfamycynę (bez względu na powód) powinni przez pierwsze 8 tygodni otrzymywać INH + PZA + ETB + SM (lub amikacyna lub kapreomycyna), a następnie przez kolejne 10 miesięcy INH + ETB. U pacjentów zakażonych HIV brak ryfamycyny w zestawie p-prątkowym skutkuje 2-3 razy wyższym ryzykiem nawrotu gruźlicy.

Chorzy z gruźlicą pozapłucną wymagają prowadzenia terapii przez co najmniej 9 miesięcy, a w przypadku zajęcia OUN lub układu kostnego 12 miesięcy. W przypadku gruźliczego zapalenia osierdzia lub zajęcia OUN należy rozważyć dołączenie steroidów, choć dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa ich stosowania z takich wskazań, w populacji osób zakażonych HIV są skąpe. Proponowana dawka początkowa to 1 mg/kg m.c. prednizonu, ze stopniową redukcją dawki po 2-3 tygodniach i łącznym czasem steroidoterapii ok. 6 tygodni.

Jeżeli terapia 4-lekowa została z jakiegokolwiek powodu przerwana na dłużej niż 14 dni, to po wznowieniu leczenia czas jego prowadzenia powinien być liczony od początku.

Sposób przywracania terapii p-prątkowej wstrzymanej z powodu toksyczności zależy od doświadczenia lekarza prowadzącego. Brak jest kontrolowanych badań dotyczących najbezpieczniejszego sposobu postępowania w takich przypadkach.

Leczenie gruźlicy wielolekoopornej może wymagać konsultacji z pulmonologiem. Na etapie stosowania terapii empirycznej w doborze leków należy kierować się wytycznymi WHO [6], a następnie modyfikować postępowanie w zależności od wyników oznaczeń lekowrażliwości.

24.1.5.3. Leczenie przeciwprątkowe a cART

W sytuacji rozpoznania gruźlicy u chorego dotychczas nieleczonego antyretrowirusowo kluczowym zagadnieniem jest określenie właściwego momentu do rozpoczęcia cART. W wypadku rozpoczęcia tej terapii lub jej kontynuacji u pacjentów, u których do rozpoznania gruźlicy doszło w trakcie stosowania cART, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji między lekami i nakładanie się toksyczności obu form terapii.

Świadomość ryzyka nakładania się działań toksycznych leczenia przeciwprątkowego i cART oraz wysokiego ryzyka wystąpienia ZRI przez wiele lat były powodem braku jednoznacznych zaleceń dotyczących wyboru optymalnego momentu do połączenia tych dwóch form terapii. Dogmatem pozostaje zasada, że leczenie przeciwprątkowe musi mieć pierwszeństwo przed cART. Wyniki badań opublikowanych w latach 2009–2010 [12, 13] wykazują wyższe przeżycie pacjentów, którym cART włączano w trakcie terapii tuberkulostatycznej. Obserwacje te stworzyły podstawę do sformułowania zaleceń, według których u wszystkich chorych z koinfekcją HIV-TB, cART należy rozpoczynać już w trakcie leczenia przeciwprątkowego. Rozpoczęcie cART może być „bezwzględne”, tj. w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia p-prątkowego lub po zakończeniu intensywnej, 4-lekowej fazy terapii p-prątkowej (tj. po 8 tygodni). Na podstawie opublikowanych w latach 2010 i 2011 wyników trzech dużych badań: Camelia [13], kontynuacji badania SAPiT [14] i badania STRIDE [15] należy uznać celowość rozpoczynania cART w trybie bezwzględnym u chorych z liczbą limfocytów CD4+ < 50 kom/μl, choć należy mieć na uwadze, że ryzyko wystąpienia ZRI może dotyczyć nawet połowy leczonych w ten sposób [15]. Zalecenie bezwzględnego rozpoczynania cART nie dotyczy chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych – w tej grupie chorych nie wykazano korzyści wynikających z przyspieszenia cART [16]. U pacjentów z CD4+ ≥ 50 kom/μl – cART należy rozpocząć po zakończeniu intensywnej fazy czterolekowego leczenia tuberkulostatycznego.

Eksperti PTN AIDS zaakceptowali wszystkie te zasady, poza jednoznacznym zaleceniem rozpoczynania cART w trakcie terapii przeciwprątkowej u pacjentów z CD4+ > 500 kom/μl. Eksperti uznali, że biorąc pod uwagę, iż wszystkie przywoływane badania były przeprowadzane w krajach pozaeuropejskich, to decyzja rozpoczęcia cART u chorego z koinfekcją HIV-TB i CD4+ > 500 kom/μl powinna być pozostawiona ocenie lekarza prowadzącego.

Ryfamycyny są silnymi induktorami enzymu CYP3A4 należącego do układu cytochromu P450. CYP3A4 metabolizuje wiele leków, w tym inhibitory proteazy (PI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (NNRTI) i antagonistę koreceptora CCR5 – marawirok. Wspólne stosowanie ryfamycyn z wymienionymi lekami antyretrowirusowymi skutkuje istotnymi zmianami stężeń wpływających na efekty terapeutyczne i toksyczność. RMP jest znacznie silniejszym induktorem CYP3A4 niż RFB, co przy odpowiedniej modyfikacji dawek umożliwia stosowanie RFB z PI i niektórymi NNRTI. W przypadku PI i RMP interakcje nasilają się dodatkowo na skutek zwiększenia przez RMP aktywności jelitowej glikoproteiny P, co wpływając na wchłanianie, dystrybucję i eliminację PI, praktycznie uniemożliwia łączne stosowanie RMP i PI. Rifampicyna jest też silnym induktorem UDP-glukuronylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za glukuronizację inhibitora integrazy HIV – raltegrawiru (RGV). Wspólne stosowanie RGV w standardowych dawkach i RMP prowadzi o obniżenia stężeń i pola pod krzywą (AUC) raltegrawiru poniżej wartości terapeutycznych [17]. Interakcji tych nie wykazano dla RFB i RGV [18].

Tabela 1.
Stosowanie ryfamycyn z lekami ARV

	<i>RMP</i>	<i>RFB</i>
LPV/r	LPV/ r – podwójna dawka lub LPV/RTV 400 mg RMP – bz #	RFB 150 mg co drugi dzień lub 3× w tyg.@
Inne PI/r*	Nie stosować razem	RFB 150 mg co drugi dzień lub 3× w tyg.@
EFV	RMP – bz EFV ↑ do 800mg/d dla pacjentów o wadze > 60 kg, ale uwaga na objawy neuropsychiatryczne!	RFB ↑ do 450mg/dobę lub 600 mg 3× w tyg. EFV – bz
NVP	Nie stosować razem	Nie stosować razem
Etrawiryna ETV	Nie stosować razem	RFB – bz ETV – bz <i>zachować ostrożność</i>
Rylpiwryna RPV	Nie stosować razem	RFB – bz RPV – zwiększyć dawkę, <i>zachować ostrożność</i>
Marawirok	MRV: ↑ do 600 mg 2× dz RMP – bz	RFB – bz MRV bz
Raltegrawir RGV	↑ RGV do 800 mg 2× dz RMP – bz	RFB – bz RGV bz
Elwitegrawir EGV	Nie stosować razem	RFB – 150 mg 3 x w tygodniu EGV bz
Dolutegrawir DTG	RMP b.zm. DTG ↑ 2 x dz po 50 mg	RFB b.zm. DTG b.zm. (50mg 1xdz)

* PI/r – PI wzmacniane rytonawirem; bz – bez zmian dawkowania; # – można stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach; @ – dopuszczalne wyjątkowo, najlepiej pod kontrolą stężeń leków

Uwzględniając wzajemne interakcje, możliwości wspólnego stosowania ryfamycyn i PI, NNRTI, inhibitorów integrazy i inhibitorów wejścia przedstawiono w tabeli 1.

Przy konieczności połączenia terapii przeciwprątkowej z cART, PTN AIDS zgodnie z rekomendacją EACS [19], zaleca przy stosowaniu zestawów zawierających ryfamycynę, jako zestaw cART pierwszego wyboru TDF + FTC + RAL lub EFV+TDF+FTC. Alternatywnie można stosować zestawy cART zawierające TDF+FTC+ IP/r w połączeniu z RFB lub TDF/FTC + DTG z RMF z zastosowaniem modyfikacji dawek (p. tabela).

Szczegółnej uwagi wynikającej z niebezpieczeństwa wystąpienia interakcji między lekami wymagają sytuacje, gdy oprócz terapii przeciwprątkowej i cART prowadzone jest leczenie innych schorzeń (np. przeciwwrządcze, przeciwdrgawkowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne z zastosowaniem steroidów, antyarytmiczne).

24.1.6. ZRI

Częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy oceniana jest według różnych autorów na kilkanaście [20] do ponad 40% [15, 21]. Może on przebiegać w jednej z dwóch wymienionych poniżej postaci.

24.1.6.1. Postacie kliniczne ZRI

Reakcja paradoksalna – obserwowana u chorych z rozpoznaniem gruźlicy przed rozpoczęciem cART, u których po uzyskaniu wstępnej poprawy po leczeniu tuberkulostatycznym, po dołączeniu cART obserwuje się pogorszenie stanu ogólnego i/lub nową lokalizację zmian chorobowych lub progresję zmian obserwowanych wcześniej, przy zachowanej wrażliwości prątków na stosowane leczenie. Ta postać ZRI może wystąpić nawet kilka–kilkanaście dni po rozpoczęciu cART, ale też w każdym innym momencie stosowania cART. Relatywnie częstą manifestacją ZRI jest powiększenie węzłów chłonnych z tendencją do tworzenia nacieków zapalnych i samoistnej ewakuacji treści z tworzeniem przetok.

Ujawnienie się gruźlicy po włączeniu cART („*unmasking TB*”). Zwykle rozwija się w ciągu kilku miesięcy od włączenia cART u pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej gruźlicy z powodu jej subklinicznego przebiegu.

Niektóre z postaci ZRI ze względu na lokalizację zmian i nasilenie odczynu zapalnego mogą zagrażać życiu chorego. Należą do nich gruźliczaki, w tym w OUN, tamponada serca, niewydolność oddechowa, pęknięcie śledziony, ostra niewydolność nerek, chłonnokotok do jamy brzusznej (*chylous ascites*).

24.1.6.2. Rozpoznanie ZRI

Rozpoznanie ZRI w dużym stopniu jest rozpoznaniem „z wykluczenia”. W procesie diagnostycznym należy wyeliminować przede wszystkim: nieskuteczność terapii p-prątkowej, nowe zakażenie oportunistyczne, nowotwór, toksyczność stosowanej terapii. Wykonanie STT przed rozpoczęciem leczenia p-prątkowego i stwierdzenie jego konwersji („wirażu” tuberkulinowe-go) w trakcie terapii tuberkulostatycznej pomaga w rozpoznaniu ZRI.

24.1.6.3. Postępowanie

Zawieszenie cART należy rozważyć jedynie w przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu. W łagodnie przebiegającym ZRI może wystarczyć zastosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Cięższe przypadki wymagają zastosowania steroidów. Proponuje się prednizon 1-2 mg/kg m.c. przez 1-2 tygodnie, później stopniowe obniżanie dawki. Konieczność stosowania relatywnie wysokiej dawki steroidów wynika z interakcji między ryfamycynami a steroidami. Brak kontrolowanych badań potwierdzających zasadność stosowania takich dawek i czasu terapii. Ze względu na znaczną częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy rozważane jest prewencyjne stosowanie steroidów [22].

24.1.7. Zapobieganie

24.1.7.1. Metody nieswoiste

Metody nieswoiste zapobiegania zakażeniu *M. tbc* obejmują propagowanie „kultury kaszlu”, stosowanie środków ochrony osobistej (maska) w kontakcie z chorym prątkującym.

W przypadku chorych prątkujących zaleca się izolację oddechową, najlepiej w pokojach z ujemnym ciśnieniem i nietączenie w jednej sali chorych prątkujących ze względu na możliwość rozprzestrzeniania się szczepów lekoopornych.

24.1.7.2. Profilaktyka swoista

Szczepienia. Szczepionka BCG nie zapobiega zachorowaniu na gruźlicę, zmniejsza jedynie prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich postaci choroby. Jej stosowanie u osób zakażonych HIV jest przeciwwskazane, ponieważ jest to szczepionka żywa.

Profilaktyka pierwotna – nie jest zalecana.

Profilaktyka wtórna – nie jest zalecana.

24.1.7.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen.

Do rozważenia chemioprophylaktyka jak w latentnym zakażeniu *M. tbc*. Nie zaleca się powtarzania cykli leczenia u osób z powtórny/wielokrotnym kontaktem z *M. tbc*.

24.2. Zakażenie *Mycobacterium avium complex*

Wprowadzenie

Prątki niegruźlicze, należące do *Mycobacterium avium complex* (MAC), są szeroko rozpowszechnione w środowisku człowieka. Do zakażenia nimi dochodzi najczęściej drogą pokarmową lub oddechową. U osób ze sprawnym układem immunologicznym zakażenie MAC naj-częściej prowadzi do kolonizacji przewodu pokarmowego bądź układu oddechowego, natomiast zakażenia objawowe są niezwykle rzadkie. U chorych z AIDS zachorowania związane z zakażeniem MAC w większości przypadków są wynikiem świeżej infekcji, nie zaś reaktywacji zakażenia latentnego, aczkolwiek wcześniejsza kolonizacja MAC przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych stanowi obok wysokiej wirerii HIV i wcześniej przebytych ZO czynnik ryzyka zachorowania na mykobakteriozę.

24.2.1. Zależność między stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Objawy uogólnionego zakażenia MAC typowo występują przy liczbie limfocytów CD4+ <50 kom/μl. Umiejscowione zakażenie MAC, dotyczy osób leczonych cART, występuje najczęściej w przebiegu ZRI, niejednokrotnie przy znacząco wyższych wartościach limfocytów CD4+.

24.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie cART zredukowało liczbę zachorowań związanych z zakażeniem MAC ponad 10-krotnie [23].

24.2.3. Postacie kliniczne

24.2.3.1.

U pacjentów z AIDS, zakażenie MAC najczęściej ma postać uogólnionego, wyniszczającego procesu chorobowego (posocznica mykobakteriozowa). Objawy i nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych, które powinny nasuwać podejrzenie uogólnionej mykobakteriozy, to gorączka, brak łaknienia, postępujące wyniszczenie, biegunka, bóle brzu-

cha, niedokrwistość, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych brzusznych, hepatosplenomegalia.

24.2.3.2. Postacie narządowe

Postacie narządowe (umiejscowione zakażenie MAC) są najprawdopodobniej wynikiem ZRI

24.2.4. Rozpoznanie

24.2.4.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie prawdopodobne ustalone na podstawie opisanych powyżej objawów i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych może być podstawą do rozpoczęcia leczenia empirycznego do czasu uzyskania potwierdzenia bakteriologicznego.

24.2.4.2.

Podstawą do pewnego rozpoznania zakażenia MAC jest uzyskanie wzrostu prątków w posiewach krwi i/lub szpiku lub wykazanie obecności prątków w innych, zwykle jałowych płynach i narządach (często wyprzedza bakteriemię o kilka tygodni). Zaleca się pobranie dwóch posiewów krwi na podłoża płynne.

Jeśli brak klinicznych cech potwierdzających uogólnione zakażenie MAC, to wzrost prątków atypowych z materiału z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego nie jest podstawą do rozpoznania procesu chorobowego.

24.2.4.3.

Umiejscowionym postaciom zakażenia MAC nie towarzyszy bakteriemia i podstawą rozpoznania jest uzyskanie wzrostu prątków ze zwykle jałowych płynów (płyn z osierdzia, płyn stawowy, PMR) lub zmian objętych procesem chorobowym (powiększone węzły chłonne, ropnie skóry i tkanek miękkich) u pacjentów leczonych antyretrowirusowo, u których cART rozpoczynano przy niskiej (<100 kom/μl) liczbie limfocytów CD4+.

24.2.5. Leczenie

Leczenie zakażenia MAC polega na stosowaniu co najmniej dwulekowej terapii; zmniejsza to ryzyko rozwoju lekooporności. Podstawowy zestaw składa się z makrolidu (klarytro- bądź azytromycyny) w połączeniu z ETB. Stan kliniczny chorego może skłaniać do dołączenia kolejnych leków – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolidu. Zwiększenie liczby stosowanych leków p-prątkowych konieczne jest zwłaszcza w sytuacjach, w których niemożliwe jest włączenie cART.

Zalecane dawki leków to:

- Klarytromycyna 2× dziennie po 500 mg. Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością [25].
- Azytromycyna 1× dziennie 500 mg. Stosowanie azytromycyny powinno być preferowane w wypadku wystąpienia (bądź wysokiego ryzyka) interakcji klarytromycyny z innymi stosowanymi lekami.
- ETB 15 mg/kg m.c./dobę
- RFB 300 mg/dobę

UWAGA! konieczna modyfikacja dawki, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV (zob. tabela 1)

- Lewofloksacyna 2 x 250 mg lub moksifloksacyna 400 mg/dobę
- Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1x dziennie

Poprawa w postaci ustąpienia gorączki oczekiwana jest po kilku tygodniach terapii. Jeśli gorączka utrzymuje się dłużej niż 4-6 tygodni, należy powtórzyć posiewy krwi. W przypadku wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego (brak odpowiedzi na terapię lub ponowne pogorszenie po okresie poprawy) jako przyczynę należy brać pod uwagę lekooporność. Oznaczenia lekooporności *in vitro* często nie odpowiadają stanowi *in vivo*. Stwierdzając nieskuteczność terapii, należy zastosować nowy zestaw zawierający co najmniej dwa dotychczas niestosowane leki, najlepiej z uwzględnieniem leku podawanego parenteralnie (amikacyna, streptomycyna, moksi- lub lewofloksacyna).

Czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy.

Brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu i czasu leczenia zmian zlokalizowanych.

Włączenie cART należy rozpocząć ok. 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii przeciwprótkowej.

24.2.6. ZRI

24.2.6.1. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia MAC może przebiegać pod postacią zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). Różnicowanie ZRI z aktywnym uogólnionym zakażeniem MAC wymaga wykazania braku bakteriemii przy znaczącym przyroście liczby limfocytów CD4+ i kontroli HIV RNA uzyskanych po włączeniu cART. Inne, częściej występujące postacie ZRI, to regionalne powiększenie węzłów chłonnych, zmiany ogniskowe w wątrobie, zmiany w układzie kostnym z towarzyszącą hiperkalcemią, ropnie kręgosłupa, ropnie o różnej lokalizacji (np. w mięśniu biodro-wo-lędźwiowym (obserwacja własna) [26]. Czas od rozpoznania zakażenia MAC do rozwoju ZRI może być bardzo różny, opisano przypadki, gdy był on dłuższy niż rok od momentu uzyskania odbudowy immunologicznej [27].

24.2.6.2. Skuteczność proponowanego postępowania

Skuteczność proponowanego postępowania w ZRI nie jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, ale z badań obserwacyjnych wynika, że w zespołach o ciężkim przebiegu należy stosować steroidy (20-40 mg prednizonu) przez 4-8 tygodni. Ponadto należy rozważyć punktowanie powiększonych, zawierających płynną treść, węzłów chłonnych.

24.2.7. Zapobieganie

24.2.7.1. Metody nieswoiste

Ze względu na brak zachowań szczególnie predysponujących do zakażenia MAC, wszechobecność patogenów i praktyczną niemożność uniknięcia kontaktu z nimi – brakuje metod nieswoistej profilaktyki zakażeń MAC. Uwaga: zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka.

24.2.7.2. Swoiste

Szczepienia – brak

Profilaktyka pierwotna powinna być stosowana u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 50 kom/μl, nieleczonych cART lub z nieskutecznością przeciwwirusową stosowanego leczenia. W profilaktyce pierwotnej zaleca się podawanie azytromycyny w dawce 1250 mg 1× w tygodniu. U chorych, u których w ciągu najbliższych 4 tyg. planowane jest włączenie cART można odstąpić od stosowania profilaktyki pierwotnej.

Rozpoczęcie profilaktyki MAC wymaga wykluczenia czynnego zakażenia MAC – dokonanego na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta, a w wątpliwych przypadkach popartego negatywnymi posiewami krwi na odpowiednich podłożach.

Jak wspomniano, kolonizacja MAC przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych stanowi czynnik ryzyka uogólnionego zakażenia mykobakteriozowego, ale u pacjentów bezobjawowych nie stanowi wskazania do włączenia leczenia czy profilaktyki.

Profilaktyka wtórna. Leczenie podtrzymujące należy stosować przez co najmniej 12 miesięcy. Warunki zawieszenia tej terapii przedstawiono poniżej. Warunki zawieszenia profilaktyki:

Pierwotnej – wzrost liczby limfocytów CD4+ > 100 kom/μl, utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące.

Wtórnej (leczenia podtrzymującego):

- Terapia przeciwpłukowa prowadzona przez co najmniej 12 miesięcy.
- Brak wzrostu MAC w posiewach krwi.
- Wzrost liczby limfocytów CD4+ > 100 kom/μl utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące.

WSZYSTKIE PODANE POWYŻEJ WARUNKI MUSZĄ BYĆ SPEŁNIONE.

24.2.7.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

Brak.

Piśmiennictwo

1. Global Tuberculosis Report 2015. World Health Organization 2015.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
3. Łucejko M, Grzeszczuk A, Rogalska M, Flisiak R. Incidence of tuberculosis and mycobacteriosis among HIV-infected patients-clinical and epidemiological analysis of patients from north-eastern Poland. *Pneumonol.Alergol Pol.* 2013;81(6):502-10.
4. Niedźwiedzka-Stadnik, Rosińska M. HIV and AIDS in Poland in 2011. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(2): 267-72, 369-72
5. Korzeniewska-Koseła M. Tuberculosis in Poland 2011. *Przegl Epidemiol.* 2013; 67: 277-281.
6. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th edition. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf (pozyskano 9.04.2016).
7. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, i wsp. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012 Jul; 9(7):e1001270. doi: 10.1371/ journal.pmed.1001270.
8. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barron A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 387-91.
9. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, i wsp. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(4):397-403.
10. Dusza M, Podlasin RB, Buratowska J, i wsp. Disseminated tuberculosis in HIV-infected person. Diagnostic and therapeutic challenges – case report. *HIV AIDS Rev* 2009; 8(4): 19-24.
11. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD000171.
12. Velasco M, Castilla V, Sanz J, i wsp Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(2):148-52.

13. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, i wsp. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis XVIII Int AIDS Conf; Wiedeń 2010. Abs. THLB106.
14. Abdool Karim S, Naidoo K, Padayatchi N, i wsp. Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SAPiT Trial. 18th CROI, Boston 2011. Abs. 39LB.
15. Havlir D, Ive P, Kendall M, i wsp. International Randomized Trial of Immediate vs Early ART in HIV+ Patients Treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. 18th CROI. Boston 2011. Abs. 38.
16. Torok ME Immediate vs. Deferred Antiretroviral Therapy in HIV-Associated Tuberculous Meningitis. 49th ICAAC, San Francisco. 2009; Abs. H-1224.
17. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM i wsp. Effect of Rifampin, a Potent Inducer of Drug-Metabolizing Enzymes, on the Pharmacokinetics of Raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7): 2852-6.
18. Brainard DM i wsp. Lack of a Clinically important effect of rifabutin (RFB) on raltegravir (RAL) pharmacokinetics. ICAAC 2009 Abs.A1-1296.
19. EACS Guidelines 8.0 http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf (pозyskano 8.04.2016)
20. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, i wsp. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001; 120: 193-197.
21. Breton G, Duval X, Estellat C, i wsp. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1709-1712.
22. Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C, i wsp Randomized Placebo-Controlled Trial of Prednisone for the TB Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. 16thCROI, Montreal 2009.
23. Cohn DL, Breese PS, Burman WJ, i wsp. Continued benefit from highly active antiretroviral therapy: trends in AIDS-related opportunistic illnesses in a public health care system, 1990-2001. IAS Conference, Barcelona 2002, Abs. ThOrC1443.
24. Yagupsky P, Menegus MA. Cumulative positivity rates of multiple blood cultures for *Mycobacterium avium-intracellulare* and *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1990; 114(9): 923-5.
25. Dunne M, Fessel J, Kumar P i wsp. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245-1252.
26. Phillips P, Bonner S, Gataric N, i wsp. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1483-97.
27. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan, i wsp. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:e8-13.

Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV

25.1. *Cryptosporidium* spp.

Wprowadzenie

Pierwotniaki z rodzaju *Cryptosporidium* są pasożytami człowieka oraz wielu gatunków ssaków dzikich i udomowionych, które są ich rezerwuarem. U człowieka najczęściej stwierdza się trzy gatunki: *C. parvum*, *C. hominis*, *C. meleagridis*. Pasożytyują w enterocytach jelita cienkiego. U osób z niedoborami odporności zasiedleniu ulegają również inne narządy: pęcherzyk i drogi żółciowe oraz układ oddechowy. Człowiek zaraża się na drodze fekalno-oralnej oraz inhalacyjnej postacią oocysty (4-6 μm średnicy) poprzez spożywanie skażonej wody i żywności, a także kontakt z zarażonymi zwierzętami. Oocysty mogą zanieczyszczać wody rekreacyjne (stawy, jeziora, baseny, fontanny), a także wodę pitną pomimo standardowego chlorowania, gdyż są bardzo odporne na komercyjnie dostępne środki uzdatniania wody. Możliwe jest również zarażenie na drodze analno-oralnych kontaktów seksualnych [1, 2, 3].

25.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

U osób immunokompetentnych lub zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 > 100 kom/ μl (wg innych źródeł 150/kom/ μl), kryptosporidioza przebiega pod postacią łagodnego samoograniczającego się nieżytu żołądkowo-jelitowego. U chorych z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μl kryptosporidioza przebiega jako przewlekła wyniszczająca biegunka z zaburzeniami wchłaniania, niedożywieniem, spadkiem masy ciała, bólami brzucha, nudnościami oraz wymiotami.

Zarażenie *Cryptosporidium* jest najczęstszą przyczyną biegunek pasożytniczych u osób zakażonych HIV. Prewalencja zarażenia w krajach rozwijających sięga nawet 74% [2, 4].

25.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Najczęstszy patogen wywołujący biegunki przed erą cART. Wprowadzenie cART wpłynęło na spadek zachorowań na kryptosporydiozę.

25.1.3. Postacie kliniczne

Wyróżnia się 4 postacie kliniczne:

1. bezobjawowe nosicielstwo
2. biegunka trwająca <2 miesięcy z tendencją do samoistnego ustępowania
3. przewlekła biegunka utrzymująca się > 2 miesięcy
4. biegunka o piorunującym przebiegu

Do objawów klinicznych kryptosporydiozy należą: osłabienie, brak łaknienia, ból brzucha, czasem wymioty, wodniste biegunki i utrata masy ciała. U osób immunokompetentnych zwykle dochodzi do samowyleczenia, natomiast u osób z obniżoną odpornością choroba może mieć ciężki przebieg i skończyć się niepomyślnie. Nasilenie objawów zależy od stopnia zaawansowania deficytu immunologicznego. U zarażonych pacjentów największe zmiany patomorfologiczne występują w jelicie cienkim. Z czasem rozwija się stan zapalny błony śluzowej, jej przekrwienie, niekiedy z owrzodzeniami. Dochodzi do skrócenia i zniszczenia kosmków, co wpływa na zaburzenia wchłaniania i sekrecji. Obserwuje się również zapalenie pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz trzustki, jak również inwazje płucne [1].

25.1.4. Rozpoznanie [5]

<i>Badany materiał</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Kał (świeży lub utrwalony 10% formaliną) Biopsja jelita cienkiego	Wykrywanie oocyst	Badanie mikroskopowe: rozmaz barwiony Ziehl-Neelsena lub Kinyoun'a Test immunofluorescencji bezpośredniej (IFA)
Kał	Wykrywanie koproantygenów	Odczyn immunoenzymatyczny
Kał – utrwalony 70% alkoholem etylowym	Wykrywanie DNA <i>Cryptosporidium</i>	Metody molekularne PCR

25.1.5. Leczenie

Dotychczas nie opracowano swoistego leczenia przyczynowego. Skuteczna cART wpływa na odbudowę funkcji immunologicznych, tym samym ogranicza nasilenie objawów choroby lub zapobiega nawrotom. U osób z liczbą limfocytów T CD4 > 100 kom/μl objawy kryptosporydiozy ustępują.

25.1.5.1. Leczenie przyczynowe

nitazoksanid 2x 500-1000 mg/ddobę przez 14 dni
lub

paromomycyna 4x 500 mg/dobę przez 14-21 dni

Skuteczność jest niejednoznaczna.

25.1.5.2. Leczenie objawowe

Istotne w leczeniu zakażenia *Cryptosporidium*: intensywne nawadnianie doustne, wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, zbilansowane odżywianie, leki hamujące motorykę jelit.

25.1.6. Postacie kliniczne ZRI

Opisywano przypadki kryptosporydiozy jako ZRI, przebiegające z nasileniem objawów.

25.1.7. Zapobieganie

25.1.7.1. Nieswoiste

- Uzdatnianie wody pitnej – gotowanie (ponad 1 minutę), ozonowanie; (uwaga na napoje z lodem – restauracje, bary!);
- Unikanie kąpeli rekreacyjnych w zbiornikach, w których woda nie jest ozonowana (rzeki, jeziora, strumienie, baseny, sadzawki, fontanny);
- W podróży – unikanie kontaktu z wodą wodociągową – mycie zębów, owoców, warzyw;
- Unikanie żywności zanieczyszczonej oocystami (poprzez skażoną wodę, glebę, wektory mechaniczne), m.in. niepasteryzowanego mleka, soków jednodniowych, surowych ostryg;
- Unikanie picia wody w terenie – z jeziora, rzeki, strumienia;
- Mycie rąk po kontakcie z kałem człowieka (np. podczas zmiany pieluszek), po kontakcie ze zwierzętami, po pracy w ogrodzie lub innym kontakcie z glebą, po wyjściu z toalety;
- Higiena osobista, częsta zmiana bielizny osobistej i pościelowej;
- Unikanie oralno-analnych kontaktów seksualnych (np. MSM);
- W warunkach szpitalnych osoba z upośledzeniem odporności nie powinna przebywać z osobą z kryptosporydiozą [3, 4].

25.1.7.2. Swoiste

Brak

25.2. Mikrosporydia

Wprowadzenie

Mikrosporydia są wewnątrzkomórkowymi organizmami spokrewnionymi z grzybami, pasożytującymi zarówno u bezkręgowców, jak i u kręgowców. Znanych jest 1200 gatunków mikrosporydiów, pasożytujących u różnych żywicieli: człowieka, ssaków dziko żyjących i udomowionych, niektórych ptaków, dzikich i hodowlanych. Zwierzęta stanowią rezerwuariusz pasożyta i wpływają na kontaminację środowiska. Źródłem zarażenia mikrosporydiami może być skażona woda, zarówno wodociągowa, jak i ze zbiorników rekreacyjnych, gleba oraz zakażona żywność [2]. Zarażenie następuje postacią spory (1-4 μm średnicy) na drodze fekalno-oralnej oraz inhalacyjnej. U pacjentów żyjących z HIV najczęściej stwierdza się 3 gatunki: *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon cuniculi* oraz *E. (syn Septata) intestinalis*. W tej grupie pacjentów prewalencja waha się od 2% do 70%. Mikrosporydioza jest chorobą coraz częściej rozpoznawaną u osób niezakażonych HIV, w tym dzieci, osób podróżujących, noszących soczewki kontaktowe, biorców przeszczepów narządów, a także osób starszych [6, 7].

25.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Objawy mikrosporydiozy mają najcięższy przebieg u osób z liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/μl.

25.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART zredukowało częstość zakażeń. Obecnie u osób żyjących z HIV inwazje mikrosporydiami jako przyczynę wodnistych biegunk stwierdza się u 2-50% chorych.

Skuteczna cART stanowi najlepszą metodę prewencji nawrotów zarażenia.

25.2.3. Postacie kliniczne

Pierwotna mikrosporydioza najczęściej przebiega pod postacią zapalenia jelit i przewlekłej biegunki, z zaburzeniami wchłaniania oraz niedożywieniem (*Encephalitozoon intestinalis*, *E. cuniculi* oraz *Enterocytozoon bieneusi* – 80-90% wszystkich zarażeń), zapalenia płuc, pęcherza lub bezobjawowo. Mikrosporydia charakteryzują się brakiem specyficzności tkankowej. U chorych z obniżoną odpornością wykrywa się je w jelitach, wątrobie, w nerkach, w układzie oddechowym, przewodach żółciowych, mięśniach, w gałce ocznej, a także w ośrodkowym układzie nerwowym. Objawy kliniczne związane z mikrosporydiozą zależą od gatunku pasożyta, jego umiejscowienia w organizmie człowieka oraz od statusu immunologicznego pacjenta. *E. bieneusi*, *Encephalitozoon*, *Pleistophora* oraz *Trachipleistophora* wywołują zapalenie mięśni, serca, mózgu oraz nerek. Natomiast *E. cuniculi* może być przyczyną uogólnionego zakażenia z zapaleniem mózgu, serca, nerek, wątroby, gałki ocznej i układu oddechowego. Zapalenie mięśni wywołują również mikrosporydia z rodzaju *Brachiola* [6, 7].

25.2.4. Rozpoznanie [5, 7]

Małe rozmiary form inwazyjnych (spory 1-3 μm średnicy) gatunków mikrosporydii pasożytujących u człowieka sprawiają trudności diagnostyczne. Stwierdzenie form inwazyjnych w badanym materiale wymaga identyfikacji gatunkowej (poprzez badanie molekularne PCR), gdyż różne gatunki mikrosporydii potrzebują odrębnego leczenia.

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
Barwienie rozmazów z osadu moczu, rozmazów kału, wymazów i zeskrabin ze spojówki i błony śluzowej oka biopsje tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie spor	Rozmaz barwiony metodą Webera Barwienie fluorescencyjne – Uvitex 2B lub Calcofluor
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

25B.5. Leczenie

Skuteczna cART jest najlepszą terapią wraz z odpowiednim leczeniem objawowym.

W leczeniu postaci jelitowej rekomenduje się stosowanie albendazolu w dawce 400 mg 2x/dobę przez okres 3-4 tygodni.

W postaci rozsianej wywołanej przez *Enterocytozoon bieneusi* można rozważyć stosowanie fuma-giliny 20 mg 3x/dobę przez 2 tygodnie (uwaga na trombocytopenię), a przez inne gatunki mikro-sporydiów (m. in. *Encephalitozoon*) albendazol (400 mg 2x/dobę) wraz z itrakonazolem (400 mg/dobę) lub nitazoksanid.

Wyżej wymienione leki nie są rekomendowane do stosowania u kobiet w ciąży.

25.2.6. Postacie kliniczne ZRI

W przebiegu ZRI opisywano przypadki zapalenia spojówki i rogówki.

25.2.7. Zapobieganie

25.2.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

25.2.6.2. Swoiste

Brak

25.3. *Giardia intestinalis* (Lamblija)

Wprowadzenie

Giardia intestinalis jest pierwotniakiem pasożytującym na powierzchni komórek nabłonka jelita cienkiego i dwunastnicy człowieka oraz wielu gatunków zwierząt. Występuje w postaci trofozoitu i cysty, które wykazują wysoką odporność na komercyjnie dostępne środki dezynfekcyjne, również chlorowanie. Zarażenie następuje na drodze fekalno-oralnej postacią cysty, po spożyciu wody lub pożywienia zanieczyszczonych cystami pasożyta [2, 3].

25.3.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Nasilenie objawów nie zależy od stopnia upośledzenia odporności. Natomiast występowanie lam-bliozy obserwuje się częściej u osób zakażonych HIV niż u osób niezakażonych.

25.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART nie zredukowało liczby zachorowań.

25.3.3. Postacie kliniczne

Wywołuje biegunkę, gwałtowne, wodniste, sfermentowane stolce, kurczowe bóle brzucha, wzdę-cia, zaburzenia wchłaniania, brak apetytu, bóle głowy, zmęczenie, bezsenność, reakcje uczulenio-we.

25.3.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Kał	Wykrywanie koproantygeny	Odczyn immunoenzymatyczny: metoda ELISA
	Wykrywanie cyst	Badanie mikroskopowe: rozsmaz bezpośredni
Aspirat dwunastniczy	Wykrywanie trofozoitów	

25.3.5. Leczenie

W leczeniu stosuje się metronidazol 250 mg 3x dobę doustnie przez 5-7 dni lub tynidazol 2 g jednorazowo doustnie.

Można stosować również nitazoksanid 500 mg 2x dobę przez 3 dni lub paromomycynę 500 mg 4x dobę przez 7 dni – leki niedostępne w Polsce.

25.3.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych

25.3.7. Zapobieganie

25.3.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

25.3.6.2. Swoiste

Brak

25.4. Toxoplasma gondii

Wprowadzenie

Toxoplasma gondii to pierwotniak oportunistyczny, szeroko rozpowszechniony w środowisku zewnętrznym w postaci oocyst wydalanych w znacznych ilościach przez koty i inne zwierzęta kotowate oraz pod postacią tachyzoitów i bradyzoitów w tkankach innych zwierząt kręgowych. Oocysty wydalone przez koty dojrzewają w środowisku zewnętrznym przez kilka dni i dopiero wówczas stają się inwazyjne.

Do zarażenia może dojść postacią oocysty wskutek spożywania surowych, niedostatecznie oczyszczonych warzyw i owoców czy też w kontakcie z zarażoną oocystami glebą. Najczęściej jednak dochodzi do zarażenia postacią bradyzoitów poprzez spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa. Wśród innych dróg zarażenia należy wymienić transfuzję, transplantację, a także drogę wertykalną przez łożysko z matki na płód.

Toksoplazmoza nabyta u osób immunokompetentnych jest najczęściej chorobą łagodną. Inwazja przebiega zazwyczaj bezobjawowo, lub z powiększeniem uogólnionym bądź zlokalizowanym węzłów chłonnych. Ma charakter choroby samoograniczającej się. Natomiast u osób z zaawansowanym niedoborem odporności przebiega pod postacią choroby o ciężkim przebiegu, nierzadko kończy się niepomyślnie [8,9].

25.4.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Choroba rozwija się u osób z zaawansowanym niedoborem odporności i liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/μl. Jest najczęściej wynikiem reaktywacji latentnej inwazji i ma charakter choroby o ciężkim przebiegu z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego, płuc, wątroby. Pacjenci wymagają szybkiej kompleksowej diagnostyki z wykorzystaniem badań obrazowych, parazytologicznych i serologicznych i długotrwałego leczenia, którego skuteczność zależy od stopnia immunosupresji.

25.4.2. Wpływ cART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia cART obserwuje się spadek zachorowań na toksoplazmozę. Leczenie antyretrowirusowe u większości pacjentów wpływa na poprawę funkcji immunologicznych, tym samym zapobiega reaktywacji cyst *T. gondii*. Przed wprowadzeniem cART ryzyko zachorowania na neurotoksoplazmozę przy braku profilaktyki pierwotnej wynosiło 33%/rok.

25.4.3. Postacie kliniczne i objawy

Najczęstszą postacią kliniczną jest zapalenie mózgu, rzadko obserwuje się zapalenie płuc, ARDS, zapalenie siatkówki i naczyńówki, wątroby, mięśnia sercowego.

Objawy: gorączka, bóle głowy, zaburzenia świadomości, objawy ubytkowe, objawy niewydolności oddechowej, zaburzenia widzenia (widzenie jak za mgłą – objaw matowej szyby, pogorszenie ostrości wzroku, ślepota), wzrost aktywności aminotransferaz,

Istnieje możliwość zakażeń wertykalnych (4%)

25.4.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na wyniku badania MR mózgowia (stwierdza się kilka zmian, które ulegają obrączkowatemu wzmocnieniu po podaniu kontrastu) oraz dodatnim wyniku badań serologicznych i PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego. Czułość metody PCR wynosi 50%, a swoistość >96%. Podobny obraz radiologiczny może dać pierwotny chłoniak mózgu. Dlatego ostatecznym potwierdzeniem wstępnego rozpoznania jest poprawa w czasie 14 dni po zastosowanym leczeniu przyczynowym.

25.4.5. Leczenie

Leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.

25.4.5.1. Leczenie z wyboru:

Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg)-75 ($\geq$ 60 kg) mg co 24 godz.

Kwas folinowy p.o. i.m. 10-15 mg co 24 godz.

i sulfadiazyna p.o/i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 2x 3000 mg ($\geq$ 60 kg)

25.4.5.2. Leczenie alternatywne

Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg)-75 (> 60 kg) mg co 24 godz.

Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godz.

Klindamycyna po/iv. 4 x 600-900 mg/dobę

(wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy)

lub

Trymetoprym-sulfametoksazol p.o/iv: 2 x 5 mg TMP/kg/dobę i 2 x 25 mg SMX/kg/dobę

lub

Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg)-75 (> 60 kg) mg co 24 godz.

Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godz.

Atowakwon 1500 mg co 12 godz (z posiłkiem)

lub

Sulfadiazyna p.o/i.v. 1000 mg co 6 godzin (< 60 kg) do 1500 mg co 6 godzin (> 60 kg)

Atowakwon 1500 mg co 12 godz (z posiłkiem)

lub

Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg)-75 (> 60 kg) mg co 24 godz.

Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godz.

Azytromycyna po: 900-1200 mg/ dobę

25.4.5.3. Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące powinno być prowadzone do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/ μ L w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i ustąpieniu objawów ostrej choroby.

Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. i sulfadiazyna po. 1000 mg co 8-12 godz.. kwas folinowy po. 10-15 mg co 24 godz

lub

Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. i klindamycyna po. 600 mg co 8 godz., kwas folinowy po. 10-15 mg co 24 godz (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP)

lub

TMP-SMX po. 2 x 960 mg/dobę

lub

Atowakwon po. 750-1500 mg co 12 godz.(z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej.

25.4.6. Toksoplazmoza a ZRI

Może przebiegać pod postacią zapalenia mózgu.

25.4.7. Zapobieganie

25.4.7.1. Nieswoiste

U osób z ujemnym wynikiem badań serologicznych zaleca się:

unikanie spożywania surowego lub niedogotowanego mięsa, dokładne mycie warzyw i owoców, dokładne mycie rąk, unikanie kontaktu z glebą skażoną oocystami, a u kobiet w ciąży wykonywanie badań serologicznych w każdym trymestrze ciąży.

25.4.7.2. Swoiste

Szczepienia. Brak.

Profilaktyka pierwotna. U osób z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/ μ L zaleca się stosowanie TMP-SMX 960 mg co drugi dzień do czasu wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/ μ L w dwóch badaniach wykonanych w odstępach 3-miesięcznych lub liczby limfocytów T CD4 od 100-200 kom/ μ L and HIV RNA poniżej progu wykrywalności przez 3 miesiące.

Inne leki: atowakwon w zawiesinie (może być łącznie z pirymetaminą i kwasem folinowym, lub dapson po. 200 mg /tydzień

Profilaktyka wtórna. Stosuje się tzw. leczenie podtrzymujące (zob. X. 5.3)

25.5. Blastocystis hominis

Wprowadzenie

Blastocystis hominis. jest kosmopolitycznym pierwotniakiem przewodu pokarmowego człowieka i wielu gatunków zwierząt. Częstość występowania określa się na poziomie 0,8% – 61% w populacji. Wyższą prevalencję notuje się w krajach rozwijających się. Człowiek zaraża się formą cysty na drodze fekalno-oralnej, poprzez skażoną wodę oraz pożywienie. Działanie chorobotwórcze *Blastocystis* nie jest do końca poznane, jednakże wiele badań klinicznych potwierdza jego patogenny charakter, zwłaszcza u osób z upośledzeniem odporności [10].

25.5.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Częstość występowania *B. hominis* jest wyższa u osób zakażonych HIV niż niezakażonych.

25.5.2. Wpływ cART na częstość zakażenia

Brak danych.

25.5.3. Postacie kliniczne

Inwazja objawia się przewlekłą biegunką, bólami brzucha, wzdęciami, spadkiem masy ciała, osłabieniem, bólami głowy, wysypką oraz może powodować zapalenie stawów. Może powodować przewlekłe choroby układu pokarmowego, m.in. IBS [10].

25.5.4 Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
kał	Wykrywanie cyst i trofozoitów	Badanie mikroskopowe: rozsmaz bezpośredni rozsmaz barwiony metodą Webera
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

25.5.5. Leczenie

W terapii można zastosować metronidazol w dawce 1,5 g /dobę przez 10 dni lub TMP-SMX 960 mg 2x/dobę przez 7 dni lub nitazoksanid 500mg 2x/dobę przez 3 dni [11]. Można również zastosować tynidazol, paromomycynę

25.5.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych

25.5.7. Zapobieganie

25.5.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

25.5.7.2. Swoiste

Brak

25.6. Isospora belli

Wprowadzenie

Isospora belli należy do kokcydiów pasożytujących wewnątrzkomórkowo w komórkach nabłonkowych błony śluzowej jelita człowieka. Jest ona kosmopolitycznym pierwotniakiem, choć wyższą prevalencję notuje się u ludzi w krajach rozwijających się. Cykl rozwojowy tego pasożyta podobny

jest do cyklu *C. parvum*. Człowiek zaraża się poprzez spożycie wody lub żywności zanieczyszczonych oocystami, które opuszczają z kałem organizm zarażonego osobnika i w środowisku zewnętrznym uzyskują inwazyjność.

Pasożyty te stanowią zagrożenie dla osób z zaburzeniami odporności [2, 12].

25.6.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych.

Większe ryzyko rozwoju inwazji u osób z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej.

25.6.2. Wpływ cART na częstość występowania

Skuteczna cART zmniejsza odsetek nawrotów zarażenia.

25.6.3. Postacie kliniczne

Najczęściej wywołuje przewlekłe biegunki z bólami brzucha, kurczami, nudnościami, z towarzyszącymi zaburzeniami wchłaniania; może powodować zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz reaktywne zapalenie stawów.

25.6.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
kał	wykrywanie oocyst	badanie mikroskopowe: rozmaz bezpośredni rozmaz barwiony Ziehl-Neelsena

25.6.5. Leczenie

25.6.5.1. Leczenie z wyboru

Lekiem z wyboru jest TMP-SMX- 1920 mg (2 tabl.) 2x/dobę przez 10 dni, następnie zaleca się przedłużyć terapię przez kolejne 3-4 tygodnie w dawce 960 mg 2x/dobę. Podaż dożylną leku zaleca się u osób z zaburzeniami wchłaniania.

25.6.5.2. Leczenie alternatywne

Cyprofloksacyna 500 mg 2x/dobę przez 7 dni lub pirymetamina 75 mg/d wraz z kwasem folinowym 10 mg/d przez 10 dni.

25.6.5.3. Leczenie podtrzymujące

U pacjentów z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/ μ l zaleca się stosowanie przewlekłe TMP-SMX 960 mg 3x w tygodniu lub pirymetaminę 25 mg/d z kwasem folinowym 10 mg/d.

W leczeniu podtrzymującym można stosować cyprofloksacynę 500 mg 3x w tygodniu.

Wskazane jest monitorowanie pacjentów przyjmujących TMP-SMX ze względu na możliwe działania niepożądane: leukocytopenia, trombocytopenia, wzrost aktywności aminotransferaz oraz nadwrażliwość na lek.

Istotnym elementem kompleksowej terapii jest również leczenie objawowe.

25.6.6. Postacie kliniczne ZRI

Nie notuje się przypadków ZRI podczas leczenia izosporozy.

25.6.7. Zapobieganie

25.6.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

25.6.6.2. Swoiste

Brak

25.7. Babesia spp.

Wprowadzenie

Babesia spp. jest kosmopolitycznym pasożytem krwi, z wyższą częstością występowania na terenach endemicznych malarii. U człowieka najczęściej wykrywane są trzy gatunki: *B. microti*, *B. divergens*, *B. duncani*. W Europie większość przypadków wywoływana jest przez *B. divergens*. Do zarażenia dochodzi poprzez ukłucia przez kleszcze. Możliwa jest również transmisja podczas transfuzji krwi. Choroba może mieć zróżnicowany przebieg (trwać do kilku miesięcy), od postaci bezobjawowej do ciężkich objawów klinicznych, kończących się zgonem. Cięższy przebieg choroby obserwuje się u starszych pacjentów, dzieci oraz osób z upośledzeniem odporności i po splenektomii. W przypadku wystąpienia koinfekcji z krętkami z rodzaju *Borrelia*, choroba ma dłuższy i cięższy przebieg. Pierwotniaki z rodzaju *Babesia* należy różnicować z *Plasmodium falciparum* [13].

25.7.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Brak danych.

25.7.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak danych.

25.7.3. Postacie kliniczne

Zarażenie wywołuje niedokrwistość hemolityczną z gorączką, ponadto osłabienie, spadek masy ciała, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego, pokarmowego, bóle mięśni i stawów.

25.7.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
krew	Poszukiwanie form morfologicznych pasożyta – schizonty, merozoity w erytrocytach (mogą układać się w krzyż maltański)	Badania mikroskopowe: rozmaz barwiony
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

25.7.5. Leczenie

W terapii inwazji należy rozważyć zastosowanie klindamycyny lub atowakwonu z azytromycyną lub klindamycyny z chininą

25.7.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych

25.7.7. Zapobieganie

25.7.7.1. Nieswoiste

Profilaktyka polega na stosowaniu repelentów oraz ochronie pomieszczeń przed dostępem owadów. Unikanie stosowania przez narkomanów wspólnych igieł i strzykawek.

25.7.7.2. Swoiste

Brak

25.8. Plasmodium spp.

Wprowadzenie

Malaria jest jedną z najczęściej występujących chorób zakaźnych. Według WHO w 2015 roku zachorowania na malarię zanotowano w 96 krajach na świecie (214 mln nowych przypadków zachorowań, 438 000 śmiertelnych). Większość przypadków dotyczy Afryki (90%), południowo-wschodniej Azji (7%), rzadziej wschodniej części basenu Morza Śródziemnego (2%). U człowieka choroba jest wywoływana przez pięć gatunków *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. falciparum* oraz niedawno opisany gatunek u człowieka *P. knowlesi*. Zarażenie następuje postacią sporozoitów po ukłuciu komara z rodzaju *Anopheles* lub *Culex*. Okres wylęgania wynosi od 10-20 dni. Najczęściej stwierdza się obecność *P. vivax*, natomiast najcięższą postać kliniczną wywołuje *P. falciparum*. W wielu krajach postęp w zwalczaniu malarii jest zagrożony przez szybki rozwój lekooporności. Obecnie zwraca się coraz większą uwagę na wzajemny wpływ malarii i zakażenia HIV na przebieg infekcji i inwazji [14, 15].

25.8.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Zakażenie HIV wpływa na upośledzenie mechanizmów immunologicznych biorących udział w ochronie przeciwmalarycznej, przez co zwiększa wrażliwość na inwazję zarodźcami malarii. Na przykład interferon gamma, limfocyty T CD8, T CD4, komórki NK hamują rozwój pierwotniaków w obrębie wątroby i pobudzają aktywność makrofagów w zakresie fagocytozy pierwotniaków obecnych w erytrocytach.

Niepowikłana początkowo malaria może w ciągu kilku godzin rozwinąć się w ciężką chorobę prowadzącą do śmierci.

Malaria może wpływać na szybszą progresję zakażenia HIV poprzez aktywację układu immunologicznego [16].

25.8.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie leków antyretrowirusowych może zapobiec cięższemu przebiegowi choroby, nie ma natomiast wpływu na ograniczenie częstości zarażenia.

25.8.3. Postacie kliniczne i objawy

Wykazano, że cięższy przebieg malarii i rozwój powikłań oraz większa częstość zgonów, zwłaszcza w przypadku inwazji *Plasmodium falciparum*, zależy od rozwoju odporności przeciwmalarycznej we wczesnym okresie życia.

Ciężki przebieg malarii stwierdza się zwłaszcza u ciężarnych zakażonych HIV, co dotyczy wszystkich kolejnych ciąż. Istnieje możliwość przeniesienia malarii na dziecko (malaria łożyska).

25.8.3.1. Objawy

Początkowo niepokój, bóle mięśniowe, bóle głowy, objawy grypopodobne, następnie nagle pojawiające się dreszcze z wzrostem ciepłoty ciała do 40-42°C, po kilku godzinach spadek temperatury ze zlewnymi potami, pogłębiająca się niedokrwistość, hipoglikemia; ponadto leukopenia, trombocytopenia, żółtaczka.

Zimnica tropikalna: różnorodny obraz kliniczny (postać brzuszna, wstrząsowa, mocznicowa), w postaci mózgowej m. in. zaburzenia świadomości, drgawki, śpiączka.

25.8.3.2. Zespoły nakładania i toksyczność u osób zakażonych HIV

Gorączka: malaria, zakażenia oportunistyczne, samo zakażenie HIV, nadwrażliwość na leki

Niedokrwistość: jako skutek zakażenia HIV, stosowania ZDV, dapsonu, biseptolu, hemoliza z powodu niedoboru dehydrogenazy G-6-P, malarii

Agranulocytoza, pancytopenia: dapson, biseptol, ZDV, zakażenie HIV

Wysypka: większość leków przeciwmalarycznych i część leków antyretrowirusowych

Kwasica mleczanowa: malaria, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

Zapalenie wątroby: leki antyretrowirusowe, przeciwmalaryczne

Niewydolność nerek: malaria, zakażenie HIV, mikrosporydioza, tenofowir

25.8.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
krew	Poszukiwanie form morfologicznych pasożyta (formy pierścienia, schizonta, gametocyty) w krwi włośniczkowej	Badania mikroskopowe cienkiego rozmazu krwi oraz grubej kropli
	Wykrywanie przeciwciał	Odczyn immunoenzymatyczny: wykrywanie swoistych IgG – IgM; Odczyn immunofluorescencji pośredniej
	Wykrywanie DNA, oznaczanie gatunkowe (szczególnie istotne przy różnicowaniu <i>P. falciparum</i> !)	Badania molekularne PCR

25.8.5. Leczenie

Dobór leków jest uzależniony od ciężkości objawów klinicznych, gatunku zarodźca, lekooporności na danym terenie, potencjalnych przeciwwskazań i interakcji.

25.8.5.1. *P. vivax*, *P. ovale* oraz *P. malariae*

chlorochina 600 mg, następnie 300 mg po 6, 24 i 48 godz., następnie prymachina 30 mg/dobę przez 14 dni

25.8.5.2. *Plasmodium falciparum*

Ciężka malaria:

artezunat i.v. 2,4 mg/kg m.c., kolejne dawki po 12 i 24 godz., następnie 1 x dziennie do czasu poprawy klinicznej, następnie leczenie doustne 2 x 100 mg;

lub

chinina – pierwsza dawka 20 mg/kg mc, następnie 10 mg/kg mc co 8-godz. do czasu poprawy (co najmniej przez 24 godz.), następnie leczenie doustne

oraz doksycyklina iv 2x 100 mg, po kilku dniach lecz. p.o.

zamiast chininy można stosować chinidynę i.v.: dawka nasycająca 10 mg/kg we wlewie 1-2 godz., następnie 1,2 mg/kg/min. w ciągłym wlewie przez min. 24 godz.

Niepowikłana malaria:

atowakwon/proguanil 1x 4 tabl. przez 3 dni,

lub

artemeter/lumefantryna – pierwsza dawka 4 tabl., kolejne 4 tabl. po 8 godz., następnie 4 tabl. 2x dziennie przez 2 dni (łącznie 6 dawek),

lub

meflochina 3 tabl. i po 12 godz. 2 tabl.,

lub

sulfadoksyna/pirymetamina 2x 4 tabl. przez 3 dni

25.8.5.3. Działania niepożądane leków przeciwmalarycznych a objawy zakażenia HIV i cART

Meflochina: nudności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju, bezsenność, biegunka, psychoza. Ostrożnie w pierwszym trymestrze ciąży i u osób z zaburzeniami przewodnictwa lub arytmią

Doksycyklina: objawy ze strony przewodu pokarmowego, nadwrażliwość na promienie słoneczne, grzybica

Atowakwon/proguanil: nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka, przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz i diastazy, w pojedynczych przypadkach drgawki

U zakażonych HIV opisywano gorączkę i wysypkę po zastosowaniu atowakwonu

25.8.5.4. Leki przeciwmalaryczne – Interakcje z lekami antyretrowirusowymi i innymi

Atowakwon i meflochina metabolizowane przez cytochrom P450, brak informacji o znaczeniu klinicznym interakcji z lekami ARV. Brak interakcji z flukonazolem, ketokonazolem, NLPZ, antagonistami H₂, lekami p/wymiotnymi z wyjątkiem metoclopramidu. Leki p./biegunkowe obniżają stężenie ww.

Meflochina – obniża stężenie RTV i tym samym wpływa na stężenie bustowanych PI

Chinidyna: przeciwwskazana u leczonych nelfinawirem, tipranawirem, sakwinawirem i ritonawirem – nasilenie kardiotoxyczności. Bezwzględne wskazanie do stosowania chinidyny – ściśle monitorowanie

Chinidyna: ściśle monitorowanie przy stosowaniu amprenawiru, lopinawiru/ritonawiru.

Pochodne artemizyny (artezunat, artemeter) – potencjalne zmniejszenie stężeń etrawiryny, newirapiny, rylpiwiryny, elwitegrawirem z kobicystatem

RTV, LPV, ATV, TPV – zmieniają metabolizm atowakwonu i meflochiny

DRV – zmienia metabolizm atowakwonu

Wszystkie inhibitory proteazy mogą zwiększać stężenia artemizyn

EFV/NVP – zmienia metabolizm meflochiny, proguanilu, pirymetaminy, zmniejsza stężenie artemizyn

EVG/cobi – potencjalnie zwiększa stężenie artemizyn

Kliniczne znaczenie ww. interakcji jest niejasne, wskazane monitorowanie skuteczności oraz działań niepożądanych leków przeciwmalarycznych i ARV.

25.8.6. Zapobieganie

25.8.6.1. Nieswoiste

Stosowanie repelentów, moskitier, noszenie odzieży zapobiegającej ukłuciom przez komary, zwłaszcza po zachodzie słońca.

25.8.6.2. Swoiste

Brak jest szczepionki przeciwmalarycznej

Profilaktyka

Osoby zakażone HIV, wyjeżdżające w rejony malaryczne powinny stosować profilaktycznie leki antymalaryczne zgodnie z profilem wrażliwości. Należy odradzić wyjazd do krajów tropikalnych osobom zakażonym HIV z zaawansowanym upośledzeniem odporności (liczba limfocytów T CD4 < 200 kom/μl i odłożyć u osób z liczbą limfocytów T CD4 < 350 kom/μl.

25.9. *Leishmania* spp.

Wprowadzenie

Leiszmanioza jest wywoływana przez pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* pasożytujące wewnątrzkomórkowo w makrofagach tkankowych. Zarażenie następuje poprzez ukłucie samicy moskita z rodzaju *Phlebotomus* lub wtarcie pierwotniaka w uszkodzoną skórę lub błonę śluzową. Istnieje możliwość transmisji inwazji poprzez dożylnie stosowanie środków odurzających. Wśród pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS leiszmanioza w Europie najczęściej notowana jest w Hiszpanii, Włoszech, Francji, a poza Europą w Brazylii, Etiopii i Indiach. W krajach rozwiniętych, po wprowadzeniu cART częstość występowania tej choroby spadła [17].

25.9.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Objawy bardziej nasilone obserwuje się u osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom./μl. Najczęstszą postacią leiszmaniozy u osób zakażonych HIV jest postać trzewna.

25.9.2. Wpływ cART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia cART obserwuje się mniejszą częstość występowania koinfekcji HIV/Leishmania.

25.9.3. Postacie kliniczne

- trzewna – uporczywa gorączka, spadek masy ciała, hepatosplenomegalia, pancytopenia
- skórna – przewlekłe owrzodzenia
- skórno-śluzówkowa – zajęcie skóry i śluzówki w rejonie twarzoczaszki z trwałymi zniekształceniami i destrukcją tkanek miękkich (wyłącznie Ameryka Płd.)

25.9.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Krew	Wykrywanie przeciwciał	Odczyn immunofluorescencji pośredniej ELISA-IgG
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR
Biopaty tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie form amastigota	Badania mikroskopowe
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

25.9.5. Leczenie

25.9.5.1. Leczenie przyczynowe

W leczeniu postaci trzewnej leiszmaniozy lekiem z wyboru jest liposomalna amfoterycyna iv. 2-4 mg/kg/dobę przez 10 dni. Można również zastosować sole antymonu (Glucantine®) iv./im. 20 mg/kg/dobę przez 4 tygodnie lub miltefosynę po. 1 x 100 mg/kg/dobę

25.9.5.2. Leczenie podtrzymujące

Ze względu na wysoki odsetek nawrotów leishmaniozy zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200-350 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3 miesięcy, brak nawrotu przez co najmniej 6 mies. i ujemny wynik badania PCR z krwi lub brak wykrycia antygenu w moczu. W leczeniu podtrzymującym stosuje się liposomalną amfoterycynę B, lub miltefosynę, lub pentamidynę, lub sole antymonu.

25.9.6. Postacie kliniczne ZRI

Odnotowano przypadki ZRI pod postacią nowych lub nasilenia obecnych zmian skórnych.

25.9.7. Zapobieganie

25.9.7.1. Nieswoiste

Profilaktyka polega na stosowaniu repelentów oraz ochronie pomieszczeń przed dostępem owadów. W Hiszpanii potwierdzono przypadki zarażenia się leishmaniozą poprzez wielokrotne używanie jednorazowych igieł do iniekcji przez narkomanów.

25.9.7.2. Swoiste

Brak

25.10. *Acanthamoeba* spp.

Wprowadzenie

Pełzaki z rodzaju *Acanthamoeba* są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. U człowieka najczęściej stwierdza się *A. polyphaga*, *A. castellanii*, *A. hatchetti*. Obecność pełzaków wykrywano w glebie, wodzie słodkiej i morskiej, wodociągowej, zbiornikach rekreacyjnych, wodzie butelkowanej, w ciągach wentylacyjnych i na sprzęcie medycznym w szpitalach, cysty były izolowane z roślin i zwierząt. Człowiek zaraża się postacią cysty lub trofozoitu, które dostają się do organizmu przez układ oddechowy, rogówkę oka, uszkodzoną śluzówkę oraz chorobowe zmiany w skórze.

Pierwotniaki z rodzaju *Acanthamoeba* należą do pasożytów oportunistycznych [18].

25.10.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Głównie u osób z zaburzeniami odporności.

25.10.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak danych.

25.10.3. Postacie kliniczne

25.10.3.1. *Acanthamoeba castellanii*: *Acanthamoeba keratitis* (AK) – zapalenie rogówki oka z owrzodzeniem, często prowadzące do ślepoty

- GAE-encephalitis amoebica granulomatosa-przewlekłe ziarniniakowe zapalenie mózgu; duża śmiertelność
- zapalenia płuc
- zmiany skórne

25.10.4. Rozpoznanie [5]

Materiał badany	Kierunek badania	Metody
Treść BAL, płyn mózgowo-rdzeniowy	Poszukiwanie cyst i trofozoitów	Mikroskopowe, hodowla na podłożu agarowym
Zeskrobiny z rogówki, (soczewki kontaktowe, płyn do przechowywania soczewek)	Poszukiwanie cyst i trofozoitów (<i>Acanthamoeba keratitis</i>)	Hodowla zeskrobin, soczewek, płynu na podłożu agarowym
Rogówka oka	Poszukiwanie cyst (<i>Acanthamoeba keratitis</i>)	Mikroskop konfokalny
Pasożyty wyhodowane uprzednio na podłożu agarowym	Wykrywanie DNA pasożytów, oznaczanie przynależności gatunkowej	Metody molekularne PCR

25.10.5. Leczenie

Brak rekomendowanego leczenia. Można rozważyć zastosowanie w GAE kombinacji następujących leków: pentamidyny, flukonazolu lub itraconazolu, sulfadiazyny i flucytozyny.

Lekami I rzutu w leczeniu AK keratitis są biguanidy/chlorheksydyna/ w połączeniu z propamidyną.

25.10.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

25.10.7. Zapobieganie

25.10.7.1. Nieswoiste

Zwalczanie utrudnia powszechność występowania pełzaków z rodzaju *Acanthamoeba* w środowisku. Unikanie kąpiei w soczewkach kontaktowych. Przechowywanie i mycie soczewek tylko w środkach do tego przeznaczonych.

25.10.7.2. Swoiste

Brak

25.11. Strongyloides stercoralis – węgorzek jelitowy

Wprowadzenie

Nicień, który oprócz pasożytniczego trybu życia może prowadzić również wolnożyjący tryb życia w glebie; kosmopolityczny, choć częściej występuje w krajach strefy zwrotnikowej oraz podzwrotnikowej. Formami inwazyjnymi są larwy filariopodobne, które aktywnie wnikają do organizmu człowieka poprzez skórę lub błony śluzowe. Po wniknięciu larwa z krwią wędruje do serca, płuc, tchawicy, gardła, gdzie zostaje połknięta i przechodzi do jelita cienkiego. Migracjom larw węgorzka towarzyszą objawy chorobowe. Podejrzenie choroby może sugerować występowanie podwyższonej eozynofilii. W przebiegu strongyloidozy może wystąpić autoinwazja, która przyczynia się do chronicznego przebiegu choroby [11, 19].

25.11.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Pasożytuje w jelicie cienkim, jednak w stanach niedoborów immunologicznych może zasiedlać nietypowe miejsca w organizmie (np. układ nerwowy, różne tkanki i narządy), prowadząc do hiperinwazji.

25.11.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak informacji.

25.11.3. Postacie kliniczne

Zarażenie węgorkiem może przebiegać bezobjawowo.

Postacie objawowe przebiegają pod postacią biegunek, nudności, wymiotów, zapalenia jelita grubego, krwawienia z przewodu pokarmowego, spadku masy ciała, wyniszczenia.

Może wywoływać również zmiany skórne: linijne swędzące rumieniowe zmiany wzdłuż wędrówki larw.

W stanach immunosupresji może wywoływać hiperinwazję, tzw. posocznicę węgorkową.

U osób z obniżoną odpornością zarażenie może być przyczyną zgonu.

25.11.4. Rozpoznanie [5, 11]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Kał	Wykrywanie i identyfikacja larw nicieni	Badanie mikroskopowe (powinno być powtórzone co najmniej 3 razy) Metoda Harady-Moriego (hodowla)
Krew	Wykrywanie przeciwciał	Badania immunoenzymatyczne

25.11.5. Leczenie

W leczeniu stosuje się albendazol 400mg 1x/dobę przez 3 dni, lub ivermektynę 200 g 1x/dobę przez 1-2 dni.

25.11.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI przebiega pod postacią rozsianej choroby (hiperinwazja); możliwa jest autoendoinwazja.

25.12. *Toxocara canis* / *T. cati*

Wprowadzenie

Toksokaroza jest chorobą odzwierzęcą, wywoływaną przez nicienie z rodzaju *Toxocara* (*T. canis*, *T. cati*). Dorosłe pasożyty zasiedlają jelito cienkie psa, kota oraz lisa. Szczenięta i młode psy (do 6. miesiąca życia) wydalają formy inwazyjne z kałem. Do zarażenia dochodzi drogą pokarmową, rzadziej poprzez wdychanie kurzu zawierającego cząstki odchodów. Człowiek jest żywicielem przypadkowym, pasożyty występują jedynie w formie larwalnej i trafiają do różnych tkanek i narządów wewnętrznych: wątroby, płuc, gałki ocznej lub mózgu. Larwy pozostają żywe nawet przez kilka lat.

Objawy są spowodowane reakcją immunologiczną na larwy, a ich nasilenie i charakter zależą od stopnia inwazji i lokalizacji narządowej larw [9, 11].

25.12.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Brak informacji

25.12.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak wpływu.

25.12.3. Postacie kliniczne

Postać bezobjawowa, mózgowa, oczna, trzewna (uogólniona), tzw. zespół larwy wędrującej trzewnej i utajona. Uogólniona postać trzewna występuje najczęściej u dzieci do 5. roku życia. Postać oczna występuje u starszych dzieci i dorosłych.

25.12.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
krew	Poszukiwanie przeciwciał	Immunoserologia: wykrywanie swoistych przeciwciał IgG lub IgE w surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA); immunoblottingu (Western blot) oznaczenie awidności (siły wiązania z antygenem) swoistych przeciwciał IgG (ELISA);
Badania obrazowe		USG lub TK jamy brzusznej – stwierdzenie powiększenia wątroby, uwidocznienie ziarninaków w wątrobie tworzących się wokół postaci larwalnych <i>Toxocara</i>
		TK lub MR mózgu; RTG klatki piersiowej (zespół Löfflera) USG gałki ocznej-uwidocznienie ziarninaków zlokalizowanych wewnątrzgałkowo

25.12.5. Leczenie

Leczenie jest długotrwałe. Proces resorpcji obumarłych larw, likwidacja stanów zapalnych wokół martwych już larw, proces naprawczy tkanek trwa bardzo długo (kilka tygodni, a nawet miesięcy).

Leczeniem z wyboru jest albendazol.

25.12.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych

25.12.7. Zapobieganie

25.12.7.1. Nieswoiste

Odrobaczenie psów i kotów, sprzątanie odchodów zwierząt. Unikanie kontaktu ze szczeniętami i kociętami do 6 m-ca życia przez osoby zakażone HIV. Unikanie kontaktu z glebą, używanie rękawiczek do prac w ogrodzie; mycie rąk po kontakcie z glebą. zabezpieczenie piaskownic i placów zabaw dla dzieci przed kontaktem ze zwierzętami.

25.12.7.2. Swoiste

Brak

25.13. *Sarcoptes scabiei* – świerzbowiec

Wprowadzenie

Świerzbowiec jest roztoczem należącym do ektopasożytów bytujących w skórze człowieka i zwierząt. Zarażenie następuje przez kontakt bezpośredni z osobą chorą. Najczęściej umiejscawia się w okolicach, gdzie skóra jest cienka, pomiędzy palcami, na podbrzuszu, piersiach u kobiet, pośladkach i narządach płciowych [11].

25.13.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

U osób zakażonych HIV objawy świerzbu występują częściej lub pod postacią bardziej nasilonych zmian niż w populacji osób niezakażonych.

25.13.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak wpływu.

25.13.3. Postacie kliniczne

Zmiany skórne o charakterze wysypki krostkowej, hiperkeratotycznej, swędzącej głównie po rozgrzaniu, kąpieli oraz w nocy lub przeczośy zlokalizowane głównie na dłoniach, stopach, tułowi, pośladkach, fałdach skórnych.

Świerzb norweski- *scabies crustosa* – odmiana świerzbu występująca u osób z immunosupresją – charakteryzująca się największą zakaźnością oraz najcięższą postacią –zmiany skórne nasilone, rozsiane, hiperkeratotyczne. W tej postaci może się rozwinąć u zarażonego pacjenta około miliona osobników.

25.13.4. Rozpoznanie [3]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
Zeskrobiny skóry	Poszukiwanie form larwalnych, dorosłych oraz jaj pasożyta	Metody mikroskopowe

25.13.5. Leczenie

W leczeniu bardzo istotną rolę pełni higiena osobista, częste zmiany bielizny, kąpiele. Ponadto należy leczyć osoby z otoczenia.

Stosuje się głównie leczenie miejscowe przy zastosowaniu maści oraz płynów: benzoesan benzylu 10%, permetryna 5%, krotamiton, maści siarkowe, lub w przypadkach o ciężkim przebiegu doustnie iwermektynę.

25.13.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych

25.13.7. Zapobieganie

25.13.7.1. Nieswoiste

Przestrzeganie zasad higieny, częste mycie rąk, pranie ubrań, wietrzenie, prasowanie, zmiana pościeli. Pasożyt szeroko rozpowszechniony w środowisku. Łatwo się przenosi pomiędzy ludźmi.

25.13.7.2. Swoiste

Brak

25.14. *Demodex folliculorum* – nużeniec ludzki

Wprowadzenie

Nużeniec ludzki należy do roztoczy pasożytujących w mieszkach włosowych oraz gruczołach łojowych ssaków, u człowieka bytuje głównie w skórze twarzy. U człowieka występują dwa gatunki: *Demodex folliculorum* oraz *D. brevis*. Liczba osób zarażonych nużycą wzrasta po 60. roku życia; w populacjach osób starszych prewalencja wynosi 80-100% [11, 20].

25.14.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Brak.

25.14.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak.

25.14.3. Postacie kliniczne

Nużeniec bytuje w mieszkach włosowych i gruczołach łojowych. Powoduje zmiany skórne o charakterze złuszczeniowo-łojotokowych, zmiany trądzikowe, świąd skóry w okolicach nasady nosa, między brwiami, na policzkach oraz wywołuje przewlekłe zapalenie brzegów powiek, zespół suchego oka. Możliwe są nadkażenia bakteryjne.

25.14.4 Rozpoznanie [5]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
zeskrobiny skóry, rzęsy, brwi	Poszukiwanie form larwalnych i dorosłych pasożyta	Metody mikroskopowe

25.14.5. Leczenie

Całkowite wyleczenie jest bardzo trudne.

Istotna jest właściwa higiena skóry: mycie twarzy delikatnymi preparatami, używanie jednorazowych ręczników, unikanie pudrów, fluidów. Przemywanie miejsc zmienionych chorobowo szamponem dla dzieci.

Brak specyficznego, rekomendowanego leczenia.

Można stosować metronidazol równocześnie doustnie oraz zewnętrznie, maści z gentamycyną, olejek kamforowy, olejki z drzewa herbacianego, krem z 5% permetryną oraz ivermektynę po 200 ug/kg jednorazowo.

25.14.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych

25.14.7. Zapobieganie

25.14.7.1. Nieswoiste

Przestrzeganie zasad higieny, częste mycie rąk. Ograniczenie stosowania kosmetyków do makijażu. Częste pranie bielizny pościelowej, koców, zakupienie nowych poduszek. Badanie partnera, jeśli również zarażony, leczenie obojga.

25.14.7.2. Swoiste

Brak

Piśmiennictwo

1. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS-Associated Opportunistic Protozoal Diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29: 35–41.
2. Chawla R and Ichhpajani RL. Enteric spore-forming opportunistic parasites in HIV / AIDS. *Trop Parasitol*. 2011; 1: 15–19.
3. Caccio SM, Thompson RCA, McLauchlin J, Smith HV.: Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. *Trends in Parasitol*. 2005, 21: 430-437.
4. CDC Parasites http://www.cdc.gov/parasites/crypto/gen_info/infect_ic.html
5. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. 4th Edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2001.
6. Wumba R, Longo-Mbenza B, Menotti J. i wsp. Epidemiology, clinical, immune, and molecular profiles of microsporidiosis and cryptosporidiosis among HIV/AIDS patients. *Int J Gen Med*. 2012; 19:603-11.
7. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:485-92.
8. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004, 363:1965-1976.
9. Niebezpieczne zoonozy XXI wieku – toksokaroza, toksoplazmoza, echinokokoza” VI Konferencja, Warszawa, 11.06.2008.
10. Wawrzyniak I, Poirier P, Viscogliosi I i wsp. *Blastocystis*, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1:167-178.
11. Deryło A. *Parazytologia i akariontomologia medyczna*. PWN Warszawa 2011.

12. Hamour A, Curry A, Ridge A. i wsp. *Isospora belli* in a patient with AIDS J Infect. 1997;35:94-95.
13. Alfred DR. Babesiosis: persistence in the face of adversity. Trends in Parasitol. 2003;19:34-37.
14. CDC Malaria <http://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html>
15. WHO Malaria <http://www.who.int/topics/malaria/en/>
16. EACS Guidelines 8.0, październik 2015
17. WHO Leishmaniasis <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
18. Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. Clin Microbiol Rev. 2003;16: 273-307.
19. Taylor MJ, Garrard TA, O'Donahoo FJ, Ross KE. Human strongyloidiasis: identifying knowledge gaps, with emphasis on environmental control. Res Rep Trop Med 2014;5:55-63.
20. Divani S, Barpakis K, Kapsalas D. Chronic blepharitis caused by *Demodex folliculorum* mites. Cytopathology. 2009; 20:343-4.



G

Koinfekcije HIV/HBV/HCV

Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HBV/HIV

Pacjenci, u których nie stwierdza się obecności przeciwciał anty-HAV, powinni być szczepieni przeciw wzWA.

Obowiązuje systematyczna kontrola pacjentów z marskością wątroby:

- Kontrola alfa-fetoproteiny w surowicy i badanie ultrasonograficzne wątroby w kierunku zmian ogniskowych – co 6 miesięcy
- Gastroskopia – co 1-2 lata (ocena żylaków przełyku).

Należy rozważyć kwalifikację do transplantacji wątroby u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, u których istnieje możliwość skutecznej terapii antyretrowirusowej [1].

U pacjentów bez wywiadu klinicznie jawnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, u których stwierdza się izolowaną obecność przeciwciał anty-HBc (bez innych serologicznych markerów zakażenia HBV), zaleca się powtórzenie badania przeciwciał anty-HBc, najlepiej przy użyciu innego testu. U osób z potwierdzonym izolowanym anty-HBc wskazane jest wykonanie badania HBV DNA w celu wykluczenia utajonego zapalenia wątroby typu B (*occult hepatitis*) [2].

26.1. Koinfekcja HIV/HBV

Zakażenie HIV ma istotny wpływ na przebieg zapalenia wątroby typu B – rzadziej dochodzi do eliminacji HBsAg, a w przewlekłym, nieleczonym zakażeniu HBV stwierdza się wyższe wartości HBV DNA i słabszą odpowiedź zapalną wyrażoną niższą aktywnością ALT, co sprzyja przetrwaniu zakażenia HBV. Te negatywne zmiany naturalnego przebiegu HBV u zakażonych HIV wiążą się z przyspieszoną progresją choroby w kierunku marskości wątroby. Również pierwotny rak wątroby może wystąpić wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg.

26.2. Leczenie koinfekcji HIV/HBV

Leczenie zakażenia HBV analogami nukleoz(t)ydowymi musi być stosowane jednocześnie z pełnym leczeniem zakażenia HIV (cART), gdyż leki te wykazują także aktywność w stosunku do HIV. Bez pełnej supresji replikacji HIV może dojść do selekcji lekoopornych szczepów HIV [3]. Terapia anty-

retrowirusowa (cART) powinna być dostosowana do zakażenia HBV tak, by leki wchodzące w jej skład hamowały replikację obu wirusów. **PTNAIDS zaleca leczenie cART wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HBV.**

Leczenie powinno zawierać tenofovir (TDF lub TAF [4,5]) i jeden z następujących nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: lamiwudyna (3TC) lub emtrycytabina (FTC). Wybór pozostałego leku/leków wchodzących w skład ART uzależniony jest od indywidualnej sytuacji pacjenta.

Zastosowanie takiego schematu leczenia zaleca się również u pacjentów z przeciwciałami anty-HBc, jeżeli są wskazania do włączenia leczenia zakażenia HIV.

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV i liczbą CD4 > 500 kom/μl, wymagających leczenia HBV, z korzystnymi czynnikami prognostycznymi do odpowiedzi na interferon – zaleca się rozważenie leczenia interferonem pegylowanym przez 48 tygodni.

26.3. Monitorowanie pacjentów z HIV/HBV

Wskazane jest monitorowanie ilościowe HBV DNA u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HBV przynajmniej 1 raz w roku.

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV należy rozważyć badanie przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu delta (anty-HDV), szczególnie u osób zakażonych drogą narkotyków dożylnych. U osób z potwierdzonym badaniem HDV RNA zakażeniem HDV można rozważyć leczenie interferonem pegylowanym przez 48 tygodni, w skojarzeniu z cART zawierającą tenofovir.

26.4. Szczególnie problemy związane z leczeniem HIV/HBV

Przerywanie terapii

Każde przerwanie terapii lekami mającymi aktywność przeciw wirusowi HBV może spowodować zaostrenie przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby, któremu może towarzyszyć dekompensacja czynności wątroby [6]. Pacjent powinien być poinformowany o zagrożeniu związanym z samowolnym przerywaniem terapii. W przypadkach koniecznych, odstawienie inhibitorów HBV dopuszczalne jest jedynie co najmniej 6 miesięcy po serokonwersji w układzie HBe lub potwierdzonej serokonwersji w układzie HBs. Jednak również i w takich przypadkach istnieje prawdopodobieństwo reserokonwersji. Jeżeli NRTI wymaga zmiany z powodu nieskuteczności wirusologicznej leczenia HIV – należy mimo to utrzymać leki ARV aktywne w stosunku do HBV, w połączeniu z innymi lekami ARV niezbędnymi do utrzymania pełnej supresji HIV.

Nietolerancja lub przeciwwskazania do TDF

W przypadku nefrotoksyczności TDF zaleca się podawanie TAF [4,5]. Jeżeli leczenie tenofowirem jest całkowicie przeciwwskazane, u osób wcześniej nieleczonych 3TC można zastosować entekawir (dawka 1 mg/dobę), w połączeniu ze skuteczną cART.

Piśmiennictwo

1. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM. i wsp. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009;23(9): 1069-1076.
2. Shire NJ, Rouster SD, Rajicic N. i wsp. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36: 869-875.
3. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP. i wsp. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356: 2614-2621.
4. Buti M, Gane E, Seto WK i wsp. A Phase 3 Study of Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Patients With HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B: Week 48 Efficacy and Safety Results. *EASL 2016, Barcelona*.
5. Chan HLY, Fung S, Seto WK i wsp. A Phase 3 Study of Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Patients With HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B: Week 48 Efficacy and Safety Results. *EASL 2016, Barcelona*.
6. Bellini C, Keiser O, Chave JP. i wsp. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal In HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009;10: 12-18.

Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HCV/HIV

Wprowadzenie

Według danych WHO aktualnie na świecie żyje ok. 36,9 milionów osób zakażonych HIV, z których co najmniej 5 milionów również zakażonych HCV [1]. W populacji osób stosujących narkotyki drogą dożylną, odsetek ten wzrasta nawet do 90% [2]. W Polsce, od 1985 roku do końca 2015 roku zakażenie HIV potwierdzono u 19 915 osób, w tym u co najmniej 6142 osób zakażonych w związku ze stosowaniem narkotyków drogą dożylną. Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce szacunkowa liczba zakażonych HCV i HIV wynosi około 6-8tys. [3]. Koinfekcja HCV/HIV występuje znacznie częściej wśród osób zakażonych w wyniku stosowania dożylnych środków odurzających niż wśród zakażonych drogą seksualną. Jednak w ostatnich latach obserwuje się coraz częściej zachorowania na ostre wzw C w populacji MSM[4].

Naturalny przebieg zakażenia HCV u pacjenta zakażonego HIV charakteryzuje się szybszą progresją włóknienia wątroby i krótszym czasem potrzebnym do rozwoju marskości [5]. Częściej też niż w populacji bez koinfekcji HIV dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego [6]. Dane te dotyczą szczególnie chorych, u których terapia antyretrowirusowa była wdrażana zbyt późno (nadir $CD4+ < 200$ kom/uL) lub była nie w pełni skuteczna. Stało się to podstawą do zalecania rozpoczęcia terapii ARV u pacjentów z koinfekcją HCV niezależnie od liczby limfocytów $CD4+$ [7]. U pacjentów zakażonych HIV/HCV skutecznie leczonych antyretrowirusowo korzyści z tego leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko wynikające z hepatotoksyczności stosowanych leków.

27.1. Diagnostyka koinfekcji HCV/HIV

U każdego pacjenta zakażonego HIV należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HCV. Wstępnym badaniem jest test na obecność przeciwciał anti-HCV. Każdy dodatni wynik wymaga potwierdzenia oznaczeniem HCV RNA. U osób, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HCV, badanie powinno być powtarzane raz w roku i dodatkowo po każdym narażeniu na zakażenie. Badanie PCR jest również pomocne w diagnozowaniu zakażenia HCV (ostrego i przewlekłego) u osób z negatywnym wynikiem testu na obecność anti-HCV

Zasady kwalifikacji do leczenia są takie same, jak u chorych niezakażonych HIV. W tym celu wykonuje się:

- HCV RNA PCR (jakościowe i ilościowe)
- Określenie genotypu HCV
- Określenie polimorfizmu IL 28B – opcjonalnie
- Ocena zaawansowania włóknienia wątroby – biopsja wątroby, metody nieinwazyjne
- TSH, autoprzeciwciała – przed planowanym leczeniem PEGIFN

Złotym standardem oceniającym stopień zaawansowania zmian zapalnych oraz włóknienie w wątrobie jest biopsja wątroby. Mimo wielu ograniczeń badanie to jest wciąż bardzo pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, zwłaszcza w przypadkach podejrzenia współistnienia innych chorób wątroby.

W ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby coraz częściej wykorzystywane są metody nieinwazyjne w tym elastografia oraz testy surowicze (Fibrotest, Fibrometer i Hepascore). Jako badanie przesiewowe pomocne mogą być testy APRI i FIB-4. Decyzje terapeutyczne mogą być odłożone u chorych z niewielkim stopniem zaawansowania włóknienia wątroby (staging 0-1). Zalecane jest wówczas nieinwazyjne monitorowanie włóknienia raz w roku.

27.2. Zasady terapii pzw C w koinfekcji HCV/HIV

Terapia zakażenia HCV powinna być proponowana wszystkim pacjentom z koinfekcją HCV/HIV, którzy mogą odnieść korzyści z takiego leczenia. Szybka progresja włóknienia wątroby w tej grupie chorych przemawia za jak najwcześniejszym rozpoczynaniem terapii przeciwwirusowej. Koinfekcja HIV jest czynnikiem, który daje priorytet w kwalifikacji do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Intensywne badania nad nowymi lekami określanymi jako DAA (*direct antiviral agents*), które blokują aktywność enzymów ważnych dla cyklu replikacyjnego wirusa – proteazy i polimerazy HCV, oraz białka NSSA doprowadziły do opracowania wielu schematów leczenia, w tym także zestawów bez interferonu (*interferon-free*). Schematy te z uwagi na bardzo wysoką skuteczność i dobrą tolerancję są aktualnie najlepszą opcją terapeutyczną i ich stosowanie jest postępowaniem z wyboru w leczeniu pzw typu C zarówno u chorych bez koinfekcji HIV jak i w przypadku koinfekcji HCV/HIV. Identyczne w obu tych grupach pacjentów są także schematy terapeutyczne a ich wybór powinien być indywidualizowany i dopasowany do potrzeb pacjenta (terapia personalizowana) w kontekście m.in. ewentualnych interakcji ze stosowanym leczeniem antyretrowirusowym.

Wdrożenie DAA może skomplikować terapię antyretrowirusową (interakcje, toksyczność, większa liczba tabletek). Wdrożenie terapii DAA i prowadzenie jej bez ścisłego nadzoru lekarza leczącego HIV może spowodować nieskuteczność zarówno terapii HCV jak i HIV. PTN AIDS rekomenduje, aby leczenie zakażenia HCV w koinfekcji HIV/HCV było prowadzone w jednym ośrodku – przez lekarza leczącego zakażenie HIV. Zapewni to optymalizację obu terapii, gwarancję bezpiecznego i skutecznego ich prowadzenia a także obniży koszty.

Zalecane schematy DAA oraz czas trwania leczenia dla poszczególnych genotypów HCV u pacjentów bez i z marskością wątroby przedstawiono w tabelach 1,2,3. Decyzja o wyborze sposobu leczenia powinna być podejmowana w oparciu o analizę potencjalnych korzyści dla pacjenta, dostępności leków, ich bezpieczeństwa i możliwych interakcji z leczeniem antyretrowirusowym. PTN AIDS nie rekomenduje już stosowania PEG IFN+RBV oraz terapii trójkowej z symeprewirem, telaprewirem i boceprewirem.

Tabela 1.
Optymalny schemat terapeutyczny, czas trwania leczenia u zakażonych HIV/ HCV bez marskości wątroby we wszystkich genotypach

<i>Schemat leczenia</i>	<i>SOF+LDV</i>	<i>OMV/PTV/RTV + DSV + RBV</i>	<i>OMV/PTV/RTV + RBV</i>	<i>SOF+DCV</i>	<i>SOF+SMV</i>	<i>SOF+RBV</i>	<i>EBR/GZR*</i>
<i>Populacja</i>							
GT1a	8-12 tyg	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg	Nie stosować	12 tyg** 16 tyg z RBV^
GT1b		12 tyg (bez RBV)					12 tyg GT1a lub GT1b – 12 tyg ^^
GT2	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować
GT3	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	24 tyg	Nie stosować
GT4	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg	12 tyg	Nie stosować	12 tyg~ 16 tyg z RBV~~
GT5,6	12 tyg	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować

* aktualnie zaaprobowany przez FDA, EMEA- w trakcie opinii, u osób z GT1 konieczne oznaczenie polimorfizmu NS5A

** u nieleczonych lub leczonych IFN+RBV bez stwierdzonego polimorfizmu NS5A w pozycji 28, 30, 31 lub 93

^ u nieleczonych lub leczonych IFN+RBV z potwierdzonym polimorfizmem NS5A w pozycji 28, 30, 31 lub 93

^^ u leczonych INF+RBV+inhibitorem proteazy (boceprewir, telaprewir lub simeprewir); w przypadku stwierdzenia jednego lub więcej polimorfizmu w pozycji 28, 30, 31, lub 93- czas leczenia nie został określony

~ u nieleczonych

~~ u leczonych INF+RBV

Tabela 2.
Optymalny schemat terapeutyczny, czas trwania leczenia u zakażonych HIV/ HCV z wyrównaną marskością wątroby we wszystkich genotypach

Schemat leczenia	SOF+LDV	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	OMV/PTV/RTV + RBV	SOF+DCV	SOF+SMV	SOF+RBV	EBR/GZR*
	Populacja						
GT1a	12 tyg z RBV lub	24 tyg	Nie stosować	12 tyg bez RBV lub 24 tyg+RBV	12 tyg z RBV lub 24 tyg bez RBV	Nie stosować	12 tyg** 16 tyg z RBV^
	24 tyg bez RBV lub						
	24 tyg z RBV						
GT1b		12 tyg					12 tyg GT1a lub GT1b – 12 tyg ^^
GT2	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	16-20 tyg	Nie stosować
GT3	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	24 tyg+RBV	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować
GT4	12 tyg z RBV lub	Nie stosować	24 tyg	12 tyg bez RBV lub 24 tyg+RBV	12 tyg z RBV lub 24 tyg bez RBV	Nie stosować	12 tyg~ 16 tyg z RBV~~
	24 tyg bez RBV lub 24 tyg z RBV						
GT5,6	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg bez RBV lub 24 tyg+RBV	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować

*aktualnie zaaprobowany przez FDA, EMEA- w trakcie opinii, u osób z GT1 konieczne oznaczenie polimorfizmu NS5A

** u nieleczonych lub leczonych IFN+RBV bez stwierdzonego polimorfizmu NS5A w pozycji 28, 30, 31 lub 93

^ u nieleczonych lub leczonych IFN+RBV z potwierdzonym polimorfizmem NS5A w pozycji 28, 30, 31 lub 93

^^ u leczonych INF+RBV+inhibitorem proteazy

~ u nieleczonych

~~ u leczonych INF+RBV

Tabela 3.
Dawkowanie DAA

<i>Schemat</i>	<i>Dawkowanie</i>
SOF+LDV (sofosbuwir+ledipaswir)	400 mg/dobę + 90 mg/dobę
SOF+DCV (sofosbuwir+daklataswir)	400 mg/dobę + 60 mg/dobę
OBV/PTV/RTV + DSV + RBV (ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir + dazabuwir + rybawiryna)	25 mg/150 mg/100 mg + 250 mg 2xdz + 1000-1200 mg/dobę
OBV/PTV/RTV + RBV (ombitaswir/parytaprewir/ rytonawir + rybawiryna)	25 mg/150 mg/100 mg + 1000-1200 mg/dobę
EBR+GZR (elbaswir+grazoprewir)	50 mg/dobę + 100 mg/dobę
SOF+SMV (sofosbuwir+symeprewir)	400 mg/dobę + 150 mg/dobę
SOF+RBV (sofosbuwir+rybawiryna)	400 mg/dobę + 1000-1200 mg/dobę

Z zasady w pierwszej kolejności należy rozpoczynać terapię antyretrowirusową a po osiągnięciu jej skuteczności wdrażać leczenie zakażenia HCV. W indywidualnych przypadkach, przy jednoczesnym rozpoznaniu zakażeń HIV i HCV, gdy CD4>500kom/uL a włóknienie wątroby jest zaawansowane (staging >2) należy niezwłocznie, przed wdrożeniem cART rozpocząć leczenie HCV (unikanie interakcji DAA i ARV).

27.3. Zasady terapii cART u pacjentów zakażonych HCV/HIV

Wskazania do rozpoczynania terapii antyretrowirusowej u zakażonych HCV/HIV są rozszerzone w stosunku do wskazań ogólnych. Rozpoczynanie stosowania cART jest wskazane u chorych z koinfekcją HIV/HCV niezależnie od liczby limfocytów CD4+.

U chorych, u których planuje się rozpoczęcie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C zestaw terapeutyczny cART dobiera się uwzględniając potencjalne interakcje lekowe. Najważniejsze interakcje DAA i leków antyretrowirusowych zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4.
Interakcje DAA i leków antyretrowirusowych

	<i>SOF</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>LDV</i>	<i>OMV/PTV/ RTV + DSV</i>
NRTI					
abakawir	+	+	+	+	+
dydanozyna	+	+	+	+	+
emtrycytabina	+	+	+	+	+
lamiwudyna	+	+	+	+	+
stawudyna	+	+	+	+	+
tenofowir	+	+	+	+/-	+
zydowudyna	+	+	+	+	+

	<i>SOF</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>LDV</i>	<i>OMV/PTV/ RTV + DSV</i>
NNRTI					
efawirenc	+	-	+/-	+/-	-
etrawiryna	+	-	+/-	+	-
newiraapina	+	-	+/-	+	-
rylpiwiryna	+	+	+	+	+/-
Inhibitory proteazy					
atazanawir	+	-	+/-	+	+/-
darunawir	+	-	+	+	+/-
fosamprenawir	+	-	+/-	+	+/-
lopinawir	+	-	+	+	-
sakwinawir	+	-	+/-	+	-
Inhibitory integrazy					
dolutegrawir	+	+	+	+	+
elwitegrawir	+	-	+/-	+/-	-
marawirok	+	+	+	+/-	+/-
raltegrawir	+	+	+	+	+

SOF – sofosbuwir + można stosować łącznie

+/- możliwe interakcje wymagające zmiany dawki

– nie stosować łącznie

SMV – symeprewir

LDV – ledipaswir

DCV – daklataswir

OMV/PTV/RTV + DSV – ombitaswir/parytaprewir//rytonawir + dazabuwir

27.4. Zasady leczenia ozw typu C u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV

Leczenie w ostrym zapaleniu wątroby typu C jest zalecane u chorych, u których w 12 tygodniu od rozpoznania zakażenia nadal stwierdza się obecność HCV RNA w surowicy krwi. Badania nad skutecznością stosowania DAA w ostrym zapaleniu wątroby są dopiero w toku, stąd nie są na razie rekomendowane w tym wskazaniu. Decyzja o wdrożeniu terapii PEG IFN+ RBV powinna być indywidualizowana i podejmowana z uwzględnieniem działań niepożądanych i potencjalnych korzyści, także epidemiologicznych. W terapii stosuje się PegIFN- α 2a lub 2b w dawkach standardowych (PegIFN- α 2a – 180 μ g lub PegIFN- α 2b – 1,5 μ g/kg masy ciała) przez 24 tygodnie. Oznaczanie poziomu wirerii HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia może pomóc w podjęciu decyzji o jej ewentualnym wydłużeniu.

Piśmiennictwo

1. www.who.int.AIDS epidemic update 2015
2. Borgia G, Reynaud L, Gentilel, Plaza M: HIV and hepatitis C virus:facto and controversies. Infection 2003;31(4): 232-40
3. www.pzh.gov.pl
4. Danta M, Brown D, Bhagani S i wsp: Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high risk sexual behaviours. AIDS 2007;21:983-91

5. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L i wsp: Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquires hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5
6. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J i wsp: Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch InternMed* 2004;164:2349-54
7. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Summary.pdf>
8. AASLD Summary of Recommendations for HIV/HCV-Coinfected Patients Who Are Being Treated for HCV, by Genotype Updated 03/10/2016
9. Molina JM, Orkin C, Iser DM. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2, 3 and 4 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-2). *AIDS* 2014. 20th International AIDS Conference. Melbourne, July 20-25. Paper presented at: ID Week 2013. San Francisco, CA, October 2-6; 2014. p. Abstract MOAB0105LB.
10. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*.2014;312:353-361
11. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, Klinker H, Larrey D, Nikitin I, Pol S, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol*.2013;58:792-800.
12. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis*.2014;27:36-45



H

**Choroby przenoszone
drogą płciową**

Wprowadzenie

Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci zakażeni HIV często chorują na choroby przenoszone drogą płciową a pacjenci z STD częściej zakażają się wirusem HIV. Dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej (ARV) i rozwojowi wiedzy na temat przebiegu zakażenia HIV, osoby zakażone tym wirusem pozostają zdrowe i aktywne, realizując swoje plany życiowe, pozostają również aktywne seksualnie. Choć niewykrywalna wiremia HIV wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem transmisji HIV, zakażenia przenoszone drogą płciową (STD) zwiększają to ryzyko. Szacuje się, że ryzyko zakażenia HIV wzrasta 10-krotnie w przypadku rzeżączki, 5-krotnie w przypadku chłamydiozy i 2-4-krotnie w przypadku zakażenia wirusem opryszczki. [1,2,3,18]

28A

Kiła – *lues*

28A.1. Wpływ zakażenia HIV na przebieg kiły

Liczne obserwacje wskazują, że jednoczesne zakażenie HIV i kiłą zmienia przebieg obu tych infekcji. U osób zakażonych HIV miana kiłowych odczynów serologicznych mogą być nieadekwatne do okresu zakażenia krętkiem bładym. I tak kiła II okresu może występować z kiłą I okresu, okresy kiły mogą się na siebie nakładać, wcześniej dochodzi do zajęcia OUN i narządu wzroku. Odczyny serologiczne mogą być bardzo wysokie lub ujemne. [4,5,6,18,21]

28A.2. Rozpoznanie

Metoda pośrednia – wykrywanie przeciwciał przeciwkrętkowych w surowicy krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym – odczynami klasycznymi i krętkowymi.

Odczyny klasyczne niekrętkowe pojawiają się:

- VDRL po 5-6 tyg. od zakażenia (specyficzny, mało czuły). VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) Odczyn niekrętkowy, kłaczkujący. Odczytuje się go mikroskopowo.
- RPR po 5-6 tyg. od zakażenia (specyficzny, mało czuły). RPR (Rapid Plasma Reagin Test) odpowiednik testu VDRL. Jest to odczyn klasyczny niekrętkowy.[18].

Odczyn krętkowe pojawiają się:

- FTA (odczyn immunofluorescencji krętków) po 3 tyg. od zakażenia; mało swoisty, bardzo czuły
- FTA-ABS (modyfikacja absorpcyjna) w 3-4 tyg. od zakażenia; czuły niespecyficzny
- TPHA (odczyn biernej hemaglutynacji krętków) po 2-3 tyg. od zakażenia; najbardziej czuły

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Wskazania do badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) :

1. Odchylenia w badaniu neurologicznym, psychiatrycznym, okulistycznym lub laryngologicznym bez względu na okres kiły
2. Kiła III okresu
3. U pacjentów bez objawów klinicznych z kiłą późną jeśli liczba limfocytów CD4 <350 kom/mm a odczyn VDRL >1/32
 - kiła o nieznanym czasie trwania
 - U pacjentów u których nie obserwuje się właściwej odpowiedzi serologicznej po leczeniu
 - po 2 latach od zakończenia leczenia kiły wczesnej, jeśli kontrola serologiczna przebiega nietypowo
 - po 6 miesiącach i po roku, jeśli wcześniej były zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym
 - przy uczuleniu na penicylinę, a odczyn VDRL >1/32
 - przy ponownym wzroście odczynów serologicznych po leczeniu

Badanie ogólne PMR

- Pleocytoza (>5 w mm³)
- Białko (umiarkowanie podwyższone do 200 mg/dl)
- Glukoza (obniżona <40 mg/dl)

Badanie przeciwciał PMR

- VDRL – dodatni – potwierdza rozpoznanie kiły OUN, ale ujemny nie wyklucza.
- FTA-ABS** – dodatni łącznie z dodatnim odczynem VDRL potwierdza rozpoznanie kiły OUN. Ujemny – wyklucza kiłę OUN.
- TPHA dodatni miano odczynu > 1:320 – przemawia za kiłą OUN

* U 10% pacjentów dodatni odczyn FTA-ABS może występować w innych infekcjach, takich jak: leptospiroza, borelioza, gruźlica. Dlatego też jego wynik należy interpretować łącznie z innymi odczynami [6].

** VDRL 1/32 zwiększa ryzyko kiły OUN o 19%

Leczenie kiły

Najnowsze zalecenia dotyczące leczenia kiły rekomendują we wszystkich postaciach kiły Penicylinę Benzatynową/ Debecylinę.

W schemacie zalecanym stosuje się: penicylinę benzatynową, krystaliczną.

W leczeniu alternatywnym: Doksylicylinę, Tetracyklinę, Ceftriaksone, Penicylinę Prokainową, Azytromycynę.

Uwaga!

1. **Czas, dawka i rodzaj preparatu zależy od okresu kiły i objawów klinicznych**
2. **Doksycyklina** nie ma wskazań do leczenia kiły OUN. Lekiem z wyboru są penicyliny: krystaliczna lub benzatynowa.
3. **Azytromycyna** jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu kiły.

Należy pamiętać o odpowiedniej częstotliwości podawania leku tak aby czas, w którym stężenie jest zbyt niskie nie był dłuższy niż 23-30 godzin (jest to czas odpowiadający kilku podziałom krętków białych i wynosi 30-33 godziny).

U chorych uczulonych na penicylinę zaleca odczulanie.

Przy uczuleniu na Penicylinę stosuje się inne antybiotyki [18,21,22,23].

Profilaktyka kiły wrodzonej

Profilaktyka polega głównie na wykrywaniu i leczeniu kiły u kobiet w ciąży. Ciężarnym wykonuje się dwukrotnie odczyny serologiczne VDRL na początku i pod koniec ciąży.

U kobiet, które były leczone z powodu kiły przed ciążą należy zastosować leczenie profilaktyczne w I i II połowie ciąży. Z leczenia profilaktycznego można zrezygnować, gdy ciężarna zakończyła kontrolę serologiczną po leczeniu kiły przed zejściem w ciążę, a badania serologiczne wykonane w ciąży dwukrotnie były ujemne. Dzieci urodzone z matek serologicznie dodatnich powinny otrzymać pojedyncze wstrzyknięcie penicyliny benzatynową w dawce 50 000 j./kg domięśniowo, niezależnie od tego czy matka była leczona w czasie ciąży. [6,11,17,22,23].

28A.3. Leczenie kiły

Schemat zalecany

<i>Kiła wczesna I okresu</i>	<i>Kiła wczesna II okresu</i>	<i>Kiła późna</i>	<i>Kiła OUN</i>
Penicylina Benzatynowa 2,4 j i.m. jednorazowo	Penicylina Benzatynowa 1x 2,4 j i.m w 2 dawkach jeden raz w tyg. 1,8, dzień *	Penicylina Benzatynowa 1x 2,4 j i.m w 3 dawkach jeden raz w tyg. 1,8,15 dzień	Penicylina Krystaliczna 18-24 ml/dobę i.v. co 4 godz. przez 14-21 dni lub Penicylina Krystaliczna 18-24 ml/dobę i.v. co 4 godz. przez 10-14 dni, zakończyć Penicyliną Benzatynową 2,4 mln j, i.m 1 x w tyg. (tak aby łączny czas leczenia wynosił 3 tyg.)

* Zaleca się przy odczynie wyjściowym VDRL z krwi > 1/32 lub wyższym. O czasie terapii decyduje specjalista.

Schemat alternatywny

<i>Kiła wczesna I okresu</i>	<i>Kiła wczesna II okresu</i>	<i>Kiła późna</i>	<i>Kiła OUN</i>
Doksycyklina 2x 100 mg przez 14 dni	Doksycyklina 2x 100 mg przez 14-28 dni **	Penicylina Prokainowa 600 000 – 1 200 000 j. i.m przez 21 dni	Penicylina Prokainowa 2,4 mln im 1x/dobę+ Probenecid 500 mg p.o 4/dobę przez 10-14 dni zakończyć Penicyliną Benzatynową 2,4 mln j, i.m 1 x w tyg. (tak aby łączny czas leczenia wynosił 3 tyg.)

Ceftriakson 1-2 g / dobę i.m lub i.v przez 10 -14 dni	Ceftriakson 1-2 g / dobę i.m lub i.v przez 14 dni i dłużej ***	Doksycyklina 2 x 100 mg przez 28 dni	Ceftriakson 2 g/ dobę i.v. 14 dni i dłużej****
Tetracyklina 500mg 4x dziennie p.o przez 14 dni Azytromycyna* 2 g p.o. Jednorazowo	Penicylina Prokainowa 600 000 j.im – 1 200 000 j. i.m przez 14 dni	Tetracyklina 500mg 4x dziennie p.o przez 28 dni	

* Azytromycyna w Polsce wskazania w charakterystyce produktu leczniczego tylko dla chlamydii. W zakażeniu krętkiem błędym mogą wystąpić niepowodzenia terapeutyczne w około 23%.

** Zaleca się przy odczynie wyjściowym VDRL z krwi > 1/32 lub wyższym, a w wywiadzie przebyta i leczona kiła.

*** dawka i czas terapii zależy od nasilenia objawów klinicznych wysokości odczynów serologicznych (VDRL, FTA) decyduje specjalista.

**** po konsultacji neurologicznej.

Leczenie kiły u kobiet ciężarnych

Lekiem z wyboru jest długodziałająca Penicylina Benzatynowa stosowana zgodnie z okresem kiły.

LECZENIE ZALECANE

W kile wczesnej I okresu: Penicylina Benzatynowa – jedna iniekcja 2,4 mln j. i.m

W kile wczesnej II okresu: Penicylina Benzatynowa – dwie iniekcje po 2,4 mln j. i.m 1 x w tyg. w 1 i 8 dniu (o czasie terapii decyduje specjalista).

Kiła późna: Penicylina Benzatynowa – trzy iniekcje po 2,4 mln j. i.m 1 x w tyg. w 1,8,15 dniu.

LECZENIE ALTERNATYWNE

Penicylina Prokainowa 600 000 j i.m przez 14 dni **w kile wczesnej I i II okresu**

Penicylina Prokainowa 600 000 j i.m przez 21 dni **w kile późnej**

Uwaga!

- Nie ma alternatywy dla penicyliny w leczeniu kiły u kobiet w ciąży.
- Zaleca się odczulanie na penicylinę i leczenie penicyliną benzatynową zgodnie z rozpoznaniem.
- W innym przypadku decyzję o leczeniu podejmują wspólnie dermatolog-wenerolog z ginekologiem.

Kontrola serologiczna po leczeniu kiły opiera się na ocenie mian serologicznych: VDRL lub RPR

Surowica:

- Kiła I i II okresu: w 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącu
- Kiła późna – przez wiele lat co 3-6 miesięcy
- Kiła u ciężarnych (leczona w ciąży) – 1x na miesiąc do końca ciąży, później j.w.

Płyn mózgowo-rdzeniowy:

- 24 miesiące po leczeniu kiły
- Co 6 miesięcy przy wcześniejszych zmianach w PMR.

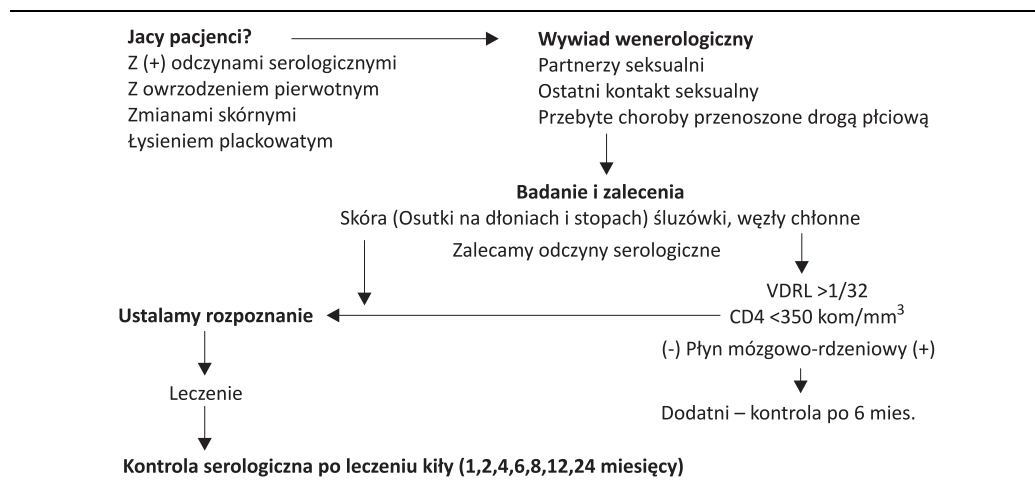
Ocena wyników leczenia kiły:

- Nie ma testu jednoznacznie stwierdzającego wyleczenie kiły
- Za wyleczenie uważa się: 4-krotny spadek odczynów serologicznych, w okresie od 6 miesięcy do 1 roku
- Jeśli nie nastąpi 4-krotny spadek zaleca się dodatkowe leczenie
- Penicyliną benzatynową przez 3 tyg. Podać w 1,8,15 dniu 2,4 mln/dobę im
- Konsultacja neurologiczna i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – do decyzji specjalisty
- 4-krotny wzrost odczynów serologicznych sugeruje reinfekcję lub reaktywację zakażenia. Należy ponownie włączyć leczenie.

28A.4. Zalecenia dla pacjentów

Tabela 4.

Zalecenie dla pacjentów u których kiłę rozpoznano w naszych ośrodkach



e

Tabela 5.
Zalecenia dla pacjentów u których kiłę rozpoznano w innych ośrodkach

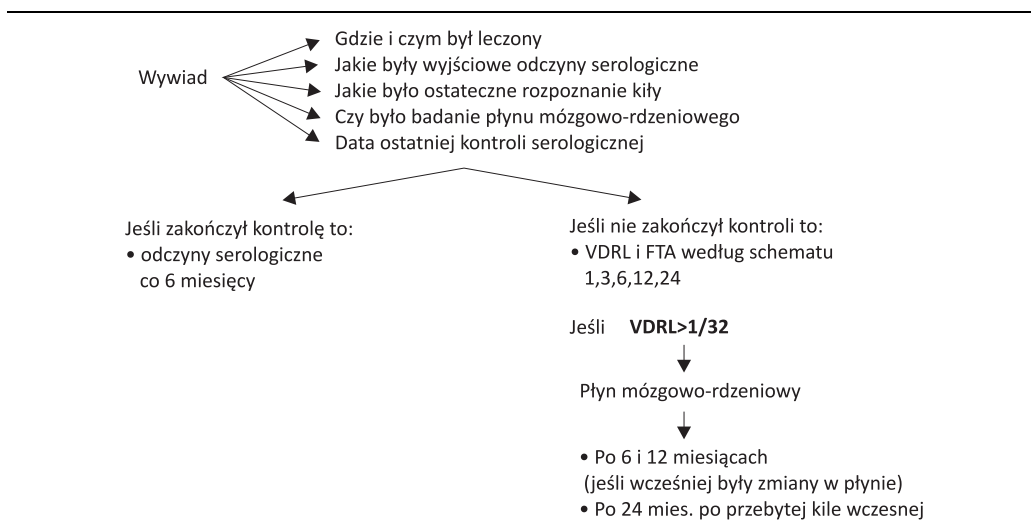
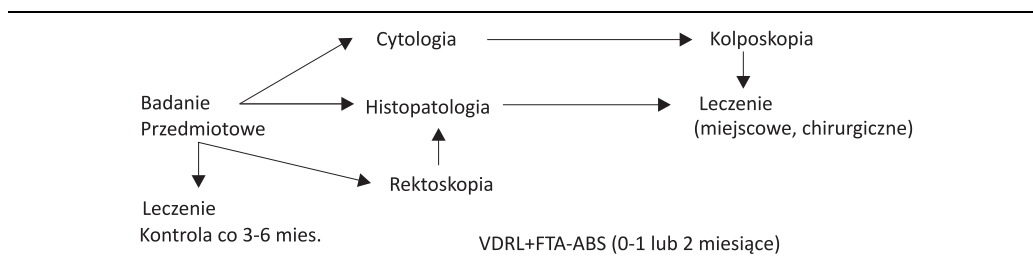


Tabela 6.
Przydatność odczynów serologicznych

Rozpoznanie	Kontrola	Pełna weryfikacja
VDRL FTA – ABS FTA	VDRL lub RPR	VDRL FTA – ABS FTA TPHA

28B.1. Rozpoznanie

Tabela 1.
Schemat diagnostyczny – kłykciny kończyste



Uwaga!

Histopatologię wykonać w przypadku zmian nietypowych takich jak: przebarwienia, stwardnienia, krwawienia, nacieczenie podstawy i gdy obraz zmian klinicznych jest niecharakterystyczny [16,23].

Tabela 2.
Profilaktyka zakażeń HPV

Profilaktyka raka szyjki macicy*

Badanie:

- Badanie ginekologiczne co 6 miesięcy
- Cytologia co 6-12 miesięcy
- U pacjentek z nowo rozpoznanym zakażeniem HIV w pierwszym roku, badanie w kierunku HPV dwukrotnie
- u pacjentek z HPV (+) co 6 miesięcy
- u pacjentek z HPV (–) 1x 12 miesięcy
- Kolposkopia wg. wskazań ginekologa
- Typowanie wirusa HPV (oznaczenie DNA wirusa);
- Szczepionka 0-1-6 (dwuwalentna) lub 0-2-6 mies.(czterowalentna), lub dziewięciowalentna (szczepimy ludzi młodych przed inicjacją seksualną)
- VDRL co 6 miesięcy

* Działania profilaktyczne prowadzone są w oparciu o systematyczne wizyty pacjentów w gabinetach lekarskich.

28B.2. Zapobieganie zakażeniom HPV

Obecnie stosuje się trzy szczepionki przeciw genitalnym typom wirusa HPV.

- Szczepionka dwuwalentna skierowana przeciw HPV 16,18
- Szczepionka czterowalentna skierowana przeciw HPV 6,11,16,18
- Szczepionka dziewięciowalentna skierowana przeciw HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58

Szczepionka dwuwalentna i czterowalentna zabezpiecza przed zakażeniami HPV 16 i 18. Są to wirusy które w ponad 90% przypadków odpowiedzialne są za raka szyjki macicy. Szczepionka dziewięciowalentna chroni dodatkowo przed pięcioma typami wirusa HPV, które są również odpowiedzialne w około 15% za raka szyjki macicy.

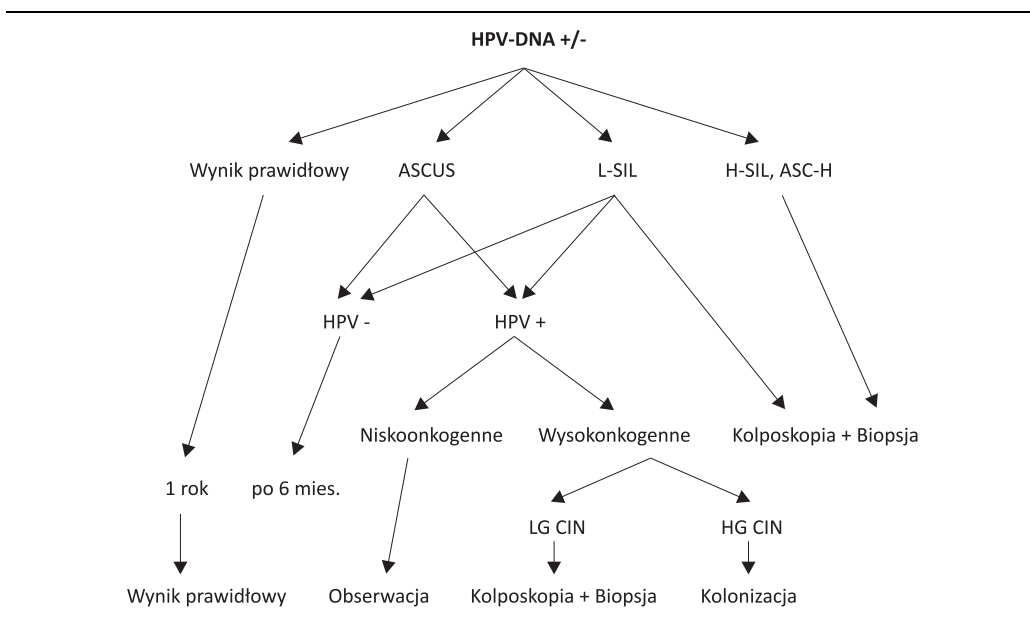
Uwaga! Nie szczepimy kobiet w ciąży. Wszystkie trzy szczepionki podaje się w trzech dawkach w ciągu 6 mies.

Podaje się ludziom młodym, przed inicjacją seksualną.

- Chłopców i młodych mężczyzn szczepimy szczepionką czterowalentną i dziewięciowalentną.
- Dziewczęta i młode kobiety możemy zaszczepić wszystkimi trzema szczepionkami [7,16,23].

Tabela 3.

Postępowanie przy zakażeniu HPV



Dalsze postępowanie zależy od wyników badań profilaktycznych:

Cytologia prawidłowa. Jeśli cytologia prawidłowa to dalsze postępowanie polega na:

Wynik prawidłowy lub gr I i II → Obserwacja → Badanie kontrolne za 6 m-cy (leczenie przeciwzapalne)

Cytologia nieprawidłowa. Wynik nieprawidłowy może być opisywany jako:

- **ASCUS** (Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance), atypowe komórki nabłonkowe nieokreślonego znaczenia
- **AGUS** (Atypical Glandular Cells), atypowe komórki gruczołowe
- **L-SIL** (Low Grade Squamous Intrapithelial Lesion), śródnabłonkowa neoplazja niskiego stopnia
- **H-SIL** (High Grade Squamous Intrapithelial Lesion), wysokiego stopnia
- **ASC-H-** atypowe komórki trudne do jednoznacznej interpretacji, nie można wykluczyć H-SIL. [8,9,10,21,22,23]

Tabela 4.
Postępowanie w przypadku rozpoznania zmian typu ASCUS i AGUS

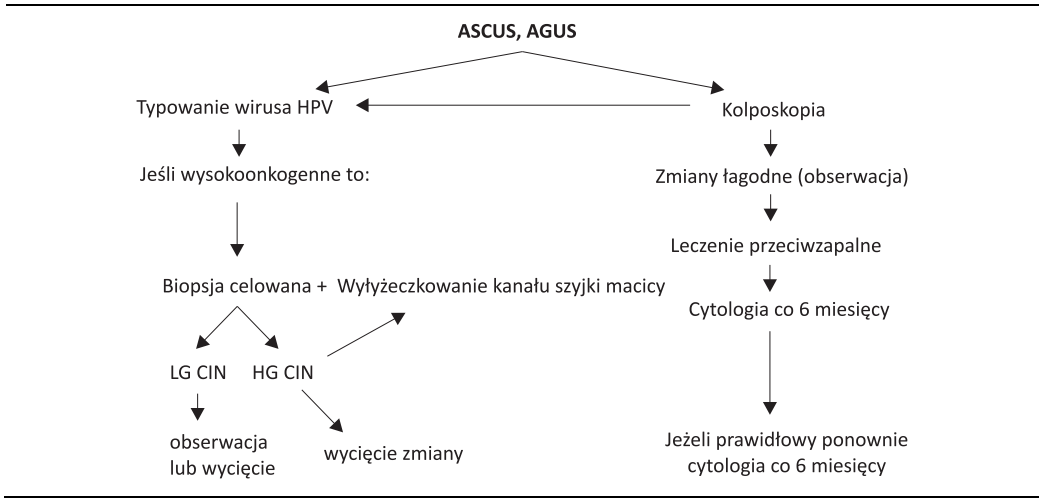
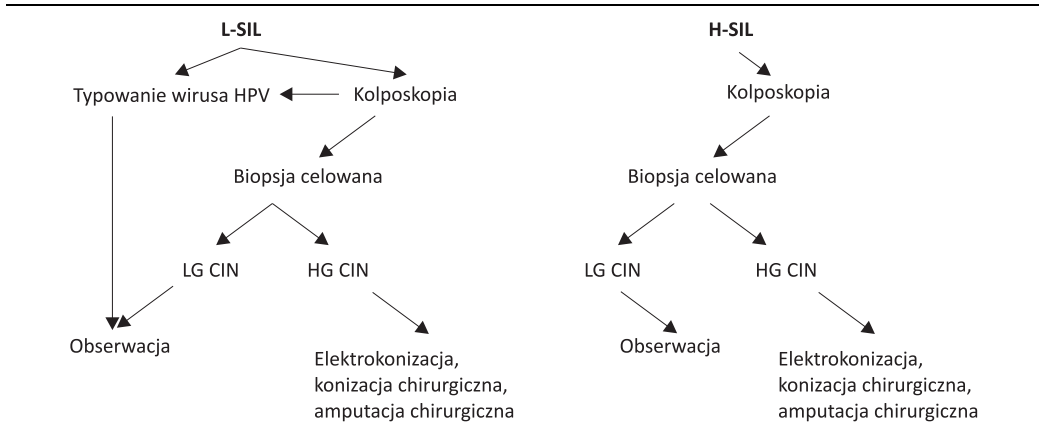


Tabela 5.
Postępowanie w przypadku rozpoznania zmian typu L-SIL i H-SIL



LG CIN (CIN I) – *Dysplasia minoris gradus*
HG CIN (CINIII) CaO – *Dysplasia maioris gradus vel ca preinvasium vel ca in situ*

28B.3. Leczenie zakażeń HPV

- Krioterapia za pomocą ciekłego azotu (odbyt, szyjka macicy, choroba Bowena)
- Podofilotoksyna. 0,5% roztwór – Condyline 2× dziennie przez 3 kolejne dni, 2-3 tyg.
nie stosować w ciąży!
- Podofilina 10-25% roztwór spirytusowy 2× tyg. na 2-6 godz. przez 2-3 tyg.
nie stosować w ciąży!
- Elektrokoagulacja (zmiany w okolicy cewki moczowej)
- Fotokoagulacja (zmiany chorobowe na sromie)
- Wycięcie chirurgiczne (kłykciny olbrzymie)
- Waporyzacja laserem (może być stosowana w ciąży)
- Imiquimodum – Aldara 5% krem 3× w tyg. przez ok. 8-12 tyg. (bowenoid papulosis, erythroplazja Queyrata).
- Sinecatechina krem 15% (do samodzielnego stosowania 3x dziennie przez wiele tyg.).

28C

Rzeżączka – *Gonorrhoea*

Wprowadzenie

Rzeżączkę wywołuje Gram-ujemna dwuinka (*Neisseria gonorrhoeae*). Ryzyko zakażenia rzeżączką zależy od płci i jest większe u kobiet niż u mężczyzn. W przypadku jednorazowego stosunku dopochwowego ryzyko zakażenia kobiety jest duże wynosi ponad 60%, podczas gdy u mężczyzn około 40%. [4,6,16,18,20]

28C.1. Postacie kliniczne

W większości przypadków jest zakażeniem miejscowym, ograniczającym się do cewki moczowej u mężczyzn, szyjki macicy i cewki moczowej u kobiet.

Inne postacie rzeżączki występujące zarówno u mężczyzn i kobiet:

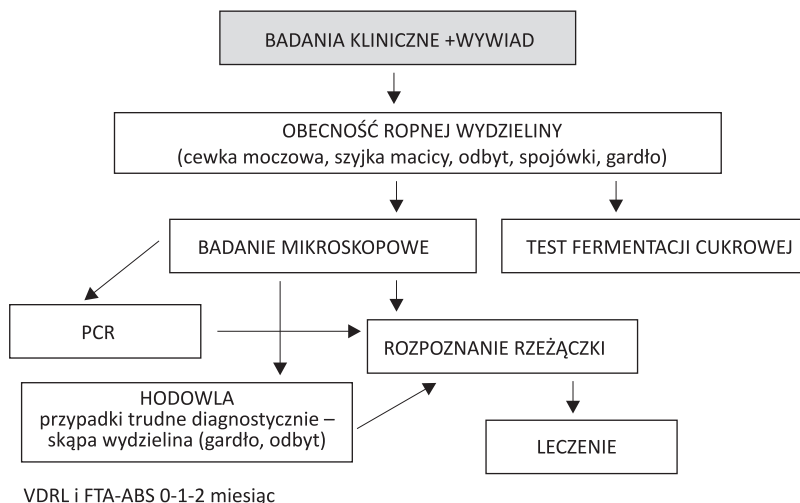
- rzeżączka gardła, odbytu i worka spojówkowego.
- rzeżączkowe zapalenie spojówek często u noworodków urodzonych z matek zakażonych dwuinką rzeżączki [16,18,20].

28C.2. Diagnostyka rzeżączki

Wskazania do wykonania badań w kierunku rzeżączki:

- u kobiet z zapaleniem szyjki macicy z obecnością śluzowo-ropnej wydzieliny
- u mężczyzn u których występuje wydzielina śluzowo-ropna w cewce moczowej
- u kobiet i MSM z licznymi przygodnymi kontaktami
- u wszystkich aktywnych seksualnie MSM

- u kobiet z patologicznymi upławami, wiek <30 r.ż, mających nowych lub licznych partnerów w ostatnim czasie
- u osób z ropnym zapaleniem spojówek, mających kontakty orogenitalne
- u mężczyzn <40 r.ż. z ostrym zapaleniem jąder i najądrzy [19,20].



28C.3. Leczenie rzeżączki

Ostatnie zalecenia CDC i Europejskie rekomendują w leczeniu rzeżączki następujące postępowanie:

Schemat zalecany:

- Dwa antybiotyki jednorazowo – Ceftriakson domięśniowo z Azytromycyną doustnie.

Schemat alternatywny:

- Cefiksym, Azytromycyna, Ofloksacyna, Ceftriakson. Podaje się doustnie lub domięśniowo w dawce jednorazowej.

W koinfekcjach:

- jednocześnie zakażenie dwoinką rzeżączki i chlamydiami stosuje się dwa antybiotyki.

Decyzje terapeutyczne powinny być poparte wywiadem epidemiologicznym uzyskanym od pacjenta. [5,11,12,16,19,20,21,22]

28C.4. Wskazania do leczenia rzeżączki

1. Stwierdzenie dwoinek wewnątrz leukocytów w preparacie bezpośrednim barwionym metodą Grama lub błękitem metylenowym.
2. Dodatni wynik hodowli lub potwierdzony wynik NAAT(Nucleid Acid Amplification Tests)
3. Wskazania epidemiologiczne:
 - ostatni partner (+) z potwierdzoną rzeżączką

- u kobiet które urodziły noworodka z potwierdzonym zakażeniem dwoinką rzeżączki
 - ofiary przemocy seksualnej
4. Obecność wydzieliny śluzowo-ropnej z cewki moczowej u mężczyzn oraz śluzowo-ropnej wydzieliny z kanału szyjki macicy u kobiet (jeśli nie można wykonać szybkiej diagnostyki laboratoryjnej, w takiej sytuacji należy zawsze leczyć zakażenie rzeżączkowe i chlamydialne) [20,21].

28C.5. Leczenie rzeżączki niepowikłanej

Tabela 1.

SCHEMAT REKOMENDOWANY
Ceftriakson 500 mg im. + Azytromycyna 1,5 – 2 g. p.o. jednorazowo
SCHEMAT ALTERNATYWNY*
Cefiksym*** 400 mg p.o. + Azytromycyna 1,5 -2 g. p.o. jednorazowo
Azytromycyna 1,0-1,5 g p.o. jednorazowo + Doksycyklina 100 mg 2x na dobę przez 7 dni **
Azytromycyna 1,5-2,0 g p.o. jednorazowo
Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo
Ofloksacyna 400 mg p.o. jednorazowo (1 tabl. = 200 mg)
Cefiksym*** 400 mg p.o. jednorazowo
Ceftriakson 1 g 1 raz dziennie i.m. przez 7 dni + Azytromycyna 1 g jednorazowo.****

* Gdy Ceftriakson jest niedostępny lub niemożliwe jest wykonanie iniekcji domięśniowej albo nie ma zgody pacjenta na iniekcję domięśniową.

** Leczenie zalecane przy jednoczesnym zakażeniu rzeżączką i chlamydiami

*** W Polsce dostępny tylko w zawieszynie, 100 mg w 5 ml, należy podać 20 ml = 400 mg (schemat szczególnie zalecany w rzeżączce gardła)

**** Zalecana w rzeżączce rozsianej (zmiany skórne i stawowe).

W rzeżączkowym zapaleniu wsierdza lub w rzeżączkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych dawkę Ceftriaksonu zwiększyć do 2 g a leczenie przedłużyć do 14 dni.

UWAGA ! Azytromycyna w Polsce wskazania w charakterystyce produktu leczniczego tylko dla chlamydii

28C.6. Leczenie rzeżączkowego zapalenia spojówek

Zalecana jest trzydniowa terapia ze względu na możliwy proces chorobowy w rogówce, która nie zawiera naczyń krwionośnych [20,21].

Zaleca się miejscowe przemywanie oka roztworem soli fizjologicznej

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. 1x dobę przez 3 dni
- Ceftriakson 1 g i.m. + Azytromycyna 1 g w dawce jednorazowej

Schemat alternatywny:

- Azytromycyna 1,5-2 g jednorazowo z Doxycykliną 100 mg 2x 1 dobę przez 7 dni oraz z Ciprofloksacyną 250 mg p.o. 1x dobę przez 3 dni

28C.7. Leczenie rzeżączkowego zapalenia gardła

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo z Azytromycyna 1,5-2 g. p.o. jednorazowo

Schemat alternatywny:

- Ofloksacyna 400 mg p.o. jednorazowo
- Azytromycyna 1,5-2 g. p.o. jednorazowo
- Ceftriakson 500 mg i.m. jednorazowo
- Cefiksym 400 mg p.o.+ Azytromycyna 1,5 -2 g. p.o. jednorazowo

28C.8. Leczenie rzeżączkowego zapalenia najądrzy, jąder lub narządów miednicy mniejszej**Schemat zalecany:**

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo z Doxycykliną 100 mg p.o. 2 x dobę 10-14 dni

Schemat alternatywny:

- Ciprofloksacyna 500 mg doustnie jednorazowo

28C.9. Leczenie rzeżączkowego zapalenia układu moczowo- płciowego, odbytnicy i gardła przy stwierdzonej oporności na cefalosporyny o szerokim spektrum

- Ceftriakson 1 g im. z Azytromycyną 1,5-2 g. p.o. jednorazowo
- Gentamycyna 240 mg i.m. z Azytromycyną 2 g. p.o. jednorazowo

28C.10. Leczenie zakażenia rzeżączką w czasie ciąży lub karmienia piersią**Schemat zalecany:**

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo

Schemat alternatywny:

- Azytromycyna 1,5-2 g. p.o. jednorazowo*

* Bezpieczeństwo Azytromycyny w ciąży nie zostało dotychczas potwierdzone, jednak praktyka kliniczna pokazuje że może być ona bezpiecznie stosowana w ciąży.

Azytromycyna przechodzi do mleka matki i **nie jest zalecana w czasie karmienia piersią**

Uwaga! Kobiety zakażone HIV nie karmią piersią.

Wprowadzenie

Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej w 35-70% wywołane są przez zakażenia *Chlamydia trachomatis* typ D-K rzadziej B oraz inne bakterie takie jak: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* czy *Gardnerella vaginalis*.

Okres wylegania NGU wynosi od 1 do 3 tyg. [4,6,11,12,13,16,18,21,22,]

1. **Obraz kliniczny** choroby jest podobny niezależnie od etiologii. Dominuje wyciek śluzowo wodnisty z cewki moczowej, ból, pieczenie, parcie na mocz.
2. **Rozpoznanie** ustalane jest na podstawie:
 - Obrazu klinicznego
 - Badanie mikroskopowe wydzieliny barwionej
 - metodą Grama
 - błękitem metylenowym
 - Hodowli
 - Diagnostyki molekularnej z wykorzystaniem PCR, LCR.

28D.1. Leczenie

Tabela 1

Leczenie nierzeżączkowego zapalenia cewki moczowej (NGU – Chlamydie)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Doxycyklina kaps. a 100 mg	100 mg 2× dziennie przez 7-10 dni
Azytromycyna tabl. a 500 mg	1 g w dawce jednorazowej
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Erytromycyna* tabl. a 250 mg	500 mg 4× dziennie przez 7-10 dni
Ofloksacyna tabl. a 200 mg	400 mg 1× dziennie przez 7 dni lub 200 mg 3× dziennie przez 7 dni
Lewofloksacyna tabl. a 500 mg	500 mg 1× dziennie przez 7 dni

Zaleca się leczenie partnerów seksualnych osób z NGU.

* W Polsce w chwili obecnej nie jest dostępna – tylko przez import docelowy

Tabela 2
Leczenie NGU (chłamydie u kobiet ciężarnych lub karmiących)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Azytromycyna tabl. a 500 mg	1 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Amoksycylina* tabl. a 500 mg	*500 mg 3× dziennie przez 7 dni
Erytromycyna tabl. a 250 mg	500 mg 4× dziennie przez 7 dni
Erytromycyna tabl. a 250 mg	250 mg 4× dziennie przez 14 dni
Erytromycyna *	*400 mg 4× dziennie przez 14 dni
Erytromycyna *	*800 mg 4× dziennie przez 7 dni

* W Polsce w chwili obecnej nie jest dostępna – tylko przez import docelowy

Tabela 3
Leczenie NGU (Trichomonas, Ureaplasma urealyticum)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Metronidazol	2 g p.o. jednorazowo
Tynidazol	2 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
Metronidazol	500 mg p.o. 2x na dobę przez 7 dni

28D.2. Profilaktyka zakażeń chłamydiami metodą PCR

1x w roku dla:

- wszystkich kobiet < 25 r.ż
- wszystkich aktywnych MSM
- u kobiet z licznymi kontaktami przygodnymi > 25 r.ż

co 3-6 mies. dla:

- dla MSM z licznymi przygodnymi partnerami
- dla osób używających narkotyki

28E

Mięczak zakaźny – *Molluscum contagiosum*

Leczenie

- Krioterapia*
- Elektroauteryzacja
- Imikwimod
- Usunięcie chirurgiczne
- Nalewka jodowa
- 25% Podofilina
- 5% kwas salicylowy lub 5% kwas mlekowy w zawiesinie kolodionu.

* U pacjentów zakażonych HIV to najlepsza metoda leczenia. U osób skutecznie leczonych ARV zmiany ustępują samoistnie [4,18,21,].

28F

Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową

Nie zaleca się profilaktycznego podawania antybiotyków po ekspozycji seksualnej lub nieseksualnej. Zaleca się jedynie wykonanie badań diagnostycznych, zależnych od patogenu, również bezpośrednio po ekspozycji. Dopiero w przypadku potwierdzenia zakażenia zaleca się wdrożenie leczenia.

W przypadku gwałtu należy jednak rozważyć podanie profilaktyki antybiotykowej obejmującej swoim spektrum rzeżączkę, chlamydię i rzęsistkowicę (schemat poniżej). Zalecenie to wynika z powodu rzadkiego zgłaszania się na wizyty kontrolne ofiar przemocy seksualnej.

Ceftriakson 250mg i.m. jednorazowo

lub

Cefiksım 400mg p.o. jednorazowo

plus

Metronidazol 2g p.o. jednorazowo

plus

Azytromycyna 1g p.o. jednorazowo

lub

Doksycyklina 100mg 2x dziennie przez 7 dni

Piśmiennictwo

1. 2004 Report on the global AIDS epidemic July 2004, UNAIDS/04.16E (English original, June 2004).
2. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM i wsp.; eds. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 17th Edition; Antimicrobial Therapy, Inc; 2009.
3. Chodyncka B, Serwin AB, Janczyło-Jankowska M. Epidemiology of syphilis and gonorrhoea in eastern Poland in the years 1998-1997 Int J STD AIDS, 1999; 10: 680-4.
4. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2006; 55 (No.RR-11).
5. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2009; 58 (No.RR-4).
6. Choroby przenoszone drogą płciową, pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006.
7. Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV, pod redakcją Majewskiego S, Sikorskiego M; wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006.
8. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Oncol 1993; 12: 186-92.
9. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to human papillomavirus in anogenital lesions. Hum Pathol 2006; 37: 513-519.
10. Markos AR. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. Int J STD AIDS. 2003; 14: 314-319.
11. MMWR 2010 r. (sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010
12. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2010
13. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2010
14. United Kingdom National guideline on the Management of Anogenital Warts, 2007
15. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012
16. Medycyna po Dyplomie „Praktyczne wytyczne postępowania w chorobach przenoszonych drogą płciową”, marzec 2016; 20-27
17. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy; 2013
18. Choroby przenoszone drogą płciową pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2012
19. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea In adults, Przegl. Dermatol 2014, 101, 168-178
20. Diagnostyka i leczenie rzeżączki: komentarz grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl. Dermatol 2014, 101,179-180
21. MMWR 2015 r. sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015
22. EACS European AIDS Clinical Society, GUIDELINES, October 2015
23. Przegląd Dermatologiczny; Diagnostyka i leczenie kiły w Europie – stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2015,102,476-478



Nowotwory

Nowotwory definiujące AIDS

Wprowadzenie

Historia zakażenia HIV oraz pełnoobjawowego AIDS nieodłącznie związana jest z chorobami nowotworowymi, charakteryzującymi się szczególnie wysoką częstością występowania w erze pre – HAART. W klasyfikacji klinicznej stworzonej przez Centers for Disease Control and Prevention, w 1987 roku włączono mięsaka Kaposiego oraz chłoniaki nieziarnicze do kategorii C, czyli jednostek chorobowych definiujących AIDS. Nieco później, w 1993 roku dodano kolejną chorobę nowotworową – raka szyjki macicy. W związku z wprowadzeniem cART, a w konsekwencji poprawą statusu immunologicznego osób zakażonych HIV, zaobserwowano, choć w różnym stopniu, spadek częstości występowania wyżej wymienionych nowotworów. Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej wpłynęło również w wielu przypadkach korzystnie na tolerancję terapii przeciwnowotworowej. Stwarza to możliwość leczenia bardziej skutecznego niż przed stosowaniem cART, które obecnie nie różni się od terapii stosowanej u osób seronegatywnych.

Obecnie obserwujemy inne problemy związane ze zjawiskiem „late presenters”, osób charakteryzujących się niskim poziomem limfocytów CD4 w momencie rozpoznania zakażenia HIV. Jest to praktycznie równoważne z koniecznością natychmiastowego wdrożenia terapii antyretrowirusowej. O ile włączenie cART oraz odpowiednia profilaktyka chorób oportunistycznych zapobiega tym ostatnim, o tyle obserwuje się zwiększoną częstość występowania mięsaka Kaposiego oraz chłoniaków w pierwszych sześciu miesiącach stosowania leków antyretrowirusowych (doniesienie z XX – th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta 2013 USA). Powyższa obserwacja pośrednio popiera wnioski płynące z badania START zgodnie z którymi każda nowo zdiagnozowana osoba winna być objęta leczeniem antyretrowirusowym. Stanowi to najlepszą profilaktykę chorób nowotworowych związanych z AIDS.

29.1. Mięsak Kaposiego

Patogeneza i epidemiologia

Mięsak Kaposiego jest jednostką chorobową, której występowanie łączy się z zakażeniem wirusem z grupy gamma herpeswirusów (KSHV – Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus, HHV – 8) [1]. Transmisja HHV – 8 występuje poprzez ślinę, drogą seksualną, wertykalną oraz krwiopochodną

a poziom wirerii w zmianach chorobowych jak i w surowicy pozostaje w związku z progresją KS [2,3]. Mięsak Kaposiego występuje w zdecydowanej większości wśród MSM [4]. Odmienna sytuacja epidemiologiczna dotyczy Afryki subsaharyjskiej, gdzie wobec ograniczonej dostępności do leków częstość nowotworu jest nadal wysoka, dotyczy zarówno dzieci jak i kobiet, szczególnie posiadających partnerów biseksualnych. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to obszar endemiczny dla tego nowotworu oraz, dodatkowo, chłoniaka Burkitta. Utrudnia to obiektywną odpowiedź na pytanie, w jakim stopniu zmalała zapadalność na oba te nowotwory pod wpływem cART.

W porównaniu z początkiem epidemii zakażenia HIV, kiedy mięsak Kaposiego był jedną z najczęstszych chorób, jego występowanie zmniejszyło się w sposób bardzo istotny. Najczęściej nowotwór ten występuje przy znacznie wyrażonych niedoborach immunologicznych. Jednocześnie zdarzają się przypadki KS, występujące u pacjentów ze stosunkowo wysoką liczbą limfocytów CD4.

Obraz kliniczny

Mięsak Kaposiego charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym. W łagodniejszej postaci skórnej obserwuje się zmiany o charakterze guzków, plam o różnym zabarwieniu, owrzodzeń, związanych z możliwymi krwawieniami i następowym odkładaniem się hemosyderyny. Często lokalizację stanowi obszar błon śluzowych narządów płciowych, oka i bardzo charakterystyczne zmiany dotyczące jamy ustnej, gdzie zajęte jest przede wszystkim podniebienie twarde. W przypadkach dotyczących narządów wewnętrznych, zmiany mogą obejmować przewód pokarmowy, układ oddechowy. W tej ostatniej wymienionej lokalizacji rokowanie jest bardzo poważne. Objawy KS mogą prezentować też zespół rekonstrukcji immunologicznej w przebiegu początkowej fazy cART [5]. Są to rzadkie zachorowania często mające przebieg bardzo agresywny, z lokalizacją trzewną.

Diagnostyka

Rozpoznanie mięsaka Kaposiego jest w większości przypadków pierwotnym rozpoznaniem klinicznym, potwierdzonym badaniem immunohistochemicznym (*vascular markers*). Jest to nowotwór wrzecionowatokomórkowy z tworzeniem szczelin naczyńniowych, wysłanych patologicznym śródbłonkiem. Należy podkreślić wartość dokładnego badania fizykalnego ze szczególnym uwzględnieniem skóry i błon śluzowych, ponieważ zdarzają się przypadki KS ograniczone do pojedynczych zmian. W związku z możliwością wystąpienia postaci trzewnej KS, zmieniającej w sposób radykalny terapię i rokowanie, niezbędne są badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG, TK oraz badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia). Oprócz RTG klatki piersiowej w uzasadnionych przypadkach wskazane jest badanie bronchoskopowe (postać płucna).

Diagnostyka różnicowa

Chłoniaki, angiosarcoma, kiła, bacillary angiomatosis

Leczenie

Wprowadzenie cART w istotny sposób wpłynęło na ograniczenie występowania KS: od 1996 roku stwierdzono ponad 80% spadek częstości występowania tego nowotworu. Zalety terapii antyretrowirusowej polegają na zahamowaniu replikacji HIV, zmniejszonej produkcji proteiny TAT, poprawie odpowiedzi immunologicznej przeciw HSV – 8.

Terapia antyretrowirusowa wykazuje też bezpośrednie działanie hamujące proces angiogenezy. W przypadku choroby ograniczonej do zmian skórnych, niejednokrotnie udaje się uzyskać całkowite cofnięcie się zmian chorobowych przy pomocy leków antyretrowirusowych. Nie ma określonego schematu terapeutycznego, który byłby preferowany. Mimo wykazania w badaniach eksperymentalnych oraz in vitro bezpośredniego działania anty – proliferacyjnego związanego ze stosowaniem PI, nie są one w sposób bezwzględny zalecane w tworzeniu schematów terapeutycznych. Należy podkreślić jednocześnie niekorzystny wpływ związany z przerwaniem cART, który, jak udowodniono, powodował, że KS był jedną z najczęstszych, nawrotowych chorób charakterystycznych dla AIDS (badanie SMART).

W przypadkach bardziej zaawansowanych oprócz cART stosuje się chemioterapię. Lekami pierwszego rzutu są antracykliny [6]. Wobec braku skuteczności liposomalnej doxorubicyny bądź nawrotu choroby, stosuje się preparaty paklitakselu [7]. W ograniczonych przypadkach, w zależności od rozmiaru zmian wdraża się terapię lokalną (radioterapię, krioterapię, miejscowe chirurgiczne usunięcie zmiany) oraz immunoterapię.

29.2. Chłoniaki nieziarnicze

Patogeneza i epidemiologia

Po wprowadzeniu cART zaobserwowano również spadek częstości występowania chłoniaków nieziarniczych (NHL), choć nie tak spektakularny jak w przypadku KS [8]. Występowanie NHL w ogólnej analizie jednak wzrasta, wobec faktu, iż osoby seropozytywne żyją dłużej. Wniosek ten dotyczy przede wszystkim pacjentów, którzy charakteryzują się mierną rekonstrukcją immunologiczną pomimo wdrożonego cART [9]. Większość chłoniaków należy do nowotworów o wysokiej złośliwości, wywodzących się z komórek B. Przewagę (>90%) stanowi chłoniak rozlany olbrzymio-komórkowy (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL) oraz chłoniak Burkitta [10]. Nowotworem ograniczonym narządowo jest pierwotny chłoniak mózgu (PCNSL). Kolejny, pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma), występuje tylko u osób seropozytywnych.

Analizując etiologię chłoniaków należy zaznaczyć, że DLBCL powiązany jest zazwyczaj z zakażeniem EBV i niską liczbą limfocytów CD4. Chłoniak Burkitta, któremu nie zawsze towarzyszy zakażenie EBV, występuje częściej niż DLBCL przy CD4 >200 kom/μl [8]. Dwa ostatnie typy chłoniaków, PCNSL oraz PEL charakteryzują się skrajnie niskimi poziomami limfocytów CD4 (w większości przypadków <50 kom/μl). PCNSL praktycznie w 100% związany jest z etiologią EBV. Z kolei PEL występuje zawsze w związku z infekcją HHV – 8 i czasami również EBV [11,12].

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem jest powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Są one twarde, nieprzesuwalne wobec podłoża, niebolesne. Zdecydowana większość pacjentów w momencie rozpoznania prezentuje zaawansowany obraz choroby wg skali Ann Arbor (III – IV stopień), z towarzyszącymi gwałtownie narastającymi objawami, jak spadek masy ciała, gorączka, nocne poty, ogólne osłabienie. Zmiany charakterystyczne dla nowotworu można znaleźć praktycznie wszędzie – w odczodole, jądrach, sercu, nerkach, pęcherzu, mięśniach albo kościach. Najbardziej charakterystyczne jest jednak zajęcie szpiku kostnego, przewodu pokarmowego, wątroby, centralnego układu nerwowego. W przypadku lokalizacji pozawęzłowej skargi chorego związane są z umiejscowieniem zmian rozrostowych: bóle brzucha wynikające z hepatosplenomegalii, krwawienia lub objawy niedrożności przewodu pokarmowego, bóle kości spowodowane naciekiem nowotworowym.

W przypadku pierwotnego chłoniaka mózgu (PCNSL) pierwszym objawem chorobowym mogą być napady padaczkowe. W obrazie klinicznym dominują bóle głowy, zmiany osobowościowe, zaburzenia neurologiczne i bardzo szybko postępujące wyniszczenie.

Równie dramatyczny postęp choroby obserwuje się w przypadku pierwotnego chłoniaka wysiękowego (zarówno PCNSL jak i PEL w momencie rozpoznania zostają zakwalifikowane do ostatniego, IV stopnia według skali Ann Arbor). PEL należy podejrzewać u każdego HIV+ pacjenta szybko wyniszczającego się, u którego nagle wystąpiły objawy wysięku do jamy opłucnowej, worka osierdziowego lub innej lokalizacji. W zdecydowanej większości przypadków nie znajduje się przy tym masy guza.

Diagnostyka

Najbardziej wiarygodnym materiałem diagnostycznym jest pobrany węzeł chłonny, bowiem biopstat zarówno węzła jak i szpiku kostnego może okazać się niewystarczający do postawienia prawidłowej diagnozy. Podstawowe badanie patomorfologiczne powinno określić subtyp chłoniaka w oparciu o immunofenotypizację (obowiązkowo CD20; wskazane zbadanie CD10, CD138, MUM-1), mającą wpływ na dobór terapii. Należy pamiętać o tym, iż często zdarzają się chłoniaki sprawiające duże problemy diagnostyczne i zasadą winno być korzystanie z placówek referencyjnych.

Rozpoznanie pierwotnego chłoniaka mózgu polega przede wszystkim na stwierdzeniu obecności masy patologicznej przy pomocy MRI. Należy przeprowadzić diagnostykę różnicową wykluczającą toksoplazmozę mózgu (obraz MRI, obecność przeciwciał anty – Toxo IgG, rezultat empirycznego leczenia przeciwtoksoplazmowego). Stosunkowo rzadko w postępowaniu diagnostycznym sięga się po biopsję mózgu. Jeżeli nie obserwuje się cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, należy wykonać punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo – rdzeniowego jako materiału diagnostycznego. Jednak wcześniejsze zastosowanie sterydów może utrudnić znalezienie komórek nowotworowych.

W przypadku obrazu klinicznego charakterystycznego dla PEL należy podjąć próbę znalezienia komórek nowotworowych w płynie wysiękowym. Należy przy tym pamiętać, że rozpoznanie histopatologiczne może nastroczać sporo trudności, w związku z tym patolog winien być poinformowany o stawianym wstępnym rozpoznaniu klinicznym.

Do pozostałych badań podstawowych wskazujących na stopień zaawansowania nowotworu należą: USG jamy brzusznej, TK szyi, klatki piersiowej, brzucha, biopsja szpiku, badania endoskopowe. Wśród badań laboratoryjnych należy wykonać: OB, CRP, aminotransferazy, parametry nerkowe, kwas moczowy, LDH.

Diagnostyka różnicowa

Choroby oportunistyczne przebiegające z gorączką, potami, utratą masy ciała (np. toksoplazmoza, gruźlica), inne nowotwory.

Leczenie

W przypadku chłoniaków rokowanie jest zdecydowanie mniej korzystne, w porównaniu z mięsakiem Kaposiego. Zasadniczym sposobem leczenia jest chemioterapia. W przypadku chłoniaka olbrzymiokomórkowego podstawą pozostaje schemat CHOP – Cyklofosfamid, Doxorubicyna, Vincristyna oraz Prednisolon (4 – 6 cykli). W przypadku pozytywnego badania fenotypowego w kierunku CD 20 można zastosować jednocześnie monoklonalne przeciwciała przeciw CD20 –

rituximab. Wówczas należy jednak brać pod uwagę większą częstość leukopenii oraz powikłań wynikających w wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych. Leczenie chłoniaka Burkitta wymaga chemioterapii bardziej agresywnej, z mniejszą szansą na uzyskanie trwałej remisji.

Podstawą leczenia PCNSL pozostaje radioterapia. Znaczenie Methotrexatu podawanego dokanałowo pozostaje nadal sprawą dyskusyjną.

Chłoniak wysiękowy charakteryzuje się małą skutecznością leczenia [12]. Podstawą pozostaje chemioterapia (CHOP).

Mimo gorszego, niż w przypadku mięsaka Kaposiego rokowania, wprowadzenie cART wpłynęło poza epidemiologią, również korzystnie na przeżywalność chorych z chłoniakiem. Obecnie w przypadku rozpoznania chłoniaka, oprócz chemioterapii, a w niektórych przypadkach radioterapii obowiązujące jest leczenie antyretrowirusowe.

Istnieją doniesienia o całkowitym cofnięciu się zmian chorobowych pod wpływem wyizolowanego cART. U pacjentów dotąd nieleczonych antyretrowirusowo, bez obciążeń ze strony nerek, niektórzy autorzy zalecają tenofovir, FTC oraz raltegravir oraz nowszy lek z grupy (II) – dolutegravir. Pozytywnym aspektem inhibitorów integrazy jest mały zakres interakcji lekowych oraz słabo wyrażone objawy uboczne. Ponadto podkreśla się szybszy spadek wirerii HIV w porównaniu z innymi lekami antyretrowirusowymi.

29.3. Rak szyjki macicy

Patogeneza i epidemiologia

Patogeneza i epidemiologia raka szyjki macicy związana jest ściśle z zakażeniem onkogennymi typami HPV (human papilloma virus). Około 95% kłykcin kończystych szyjki macicy, wszystkie stopnie CIN (cervical epithelial neoplasia) oraz inwazyjny rak szyjki macicy zawierają HPV DNA. HPV typ 16 i 18 związane są szczególnie z rakiem szyjki macicy: typ 6 i 11 – z łagodniejszymi zmianami [13]. Szereg badań potwierdziło również, iż głęboki deficyt immunologiczny wyrażony liczbą $CD4 < 200$ kom./ μ l wpływa na częstsze występowanie onkogennych typów HPV, charakteryzujących się wysoką wiramię [14].

Badanie diagnostyczne

Kobiety seropozytywne wymagają szczególnie wnikliwej opieki ginekologicznej. W porównaniu z populacją seronegatywną zapadają one dziewięć razy częściej na raka szyjki macicy [15]. Podstawowym badaniem jest cytologia pobrana z tarczy szyjki macicy. W pierwszym roku obserwacji kobiety HIV+ badanie powinno być wykonane 2-krotnie (co 6 miesięcy), w następnych – w odstępie roku. W przypadku stwierdzenia atypii bądź dysplazji komórek niezbędne jest badanie kolposkopowe z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. Należy również pamiętać o zwiększonej tendencji do nawrotów u kobiet HIV+, w szczególności u osób z głębokim deficytem immunologicznym [16]. Ostatnie doniesienia dotyczące terenów o znacznym nasileniu zakażeń HIV podkreślają rolę obrzezania u mężczyzn seronegatywnych jako formy profilaktyki w zakażeniu ich partnerek szczepami onkogennymi HPV. Ma to szczególne znaczenie wobec ograniczonej dostępności szczepionki przeciw HPV oraz limitowanych typów HPV, wchodzących w jej skład [17].

Leczenie

Krioterapia, laseroterapia, leczenie chirurgiczne (w zależności od stopnia zaawansowania CIN). Należy jednocześnie podkreślić, iż mimo częstszego występowania CIN w populacji kobiet zakażonych, jeśli są one objęte odpowiednią opieką i leczeniem, częstość inwazyjnego raka szyjki macicy jest podobna, jak w przypadku kobiet seronegatywnych [18]. Większość doniesień podkreśla też fakt, iż samo wprowadzenie cART nie miało istotnego wpływu na spadek występowania raka szyjki macicy [19]. W przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy leczenie nie różni się od terapii osób seronegatywnych. Podstawowym leczeniem jest zabieg operacyjny i/lub radioterapia. Zakres operacji ma związek z zaawansowaniem nowotworu i wiekiem pacjentki. W przypadku młodych kobiet, jeśli to możliwe, nie usuwa się jajników, ograniczając zabieg do histerektomii. W sytuacji rozległego procesu nowotworowego leczenie operacyjne ma charakter radykalny. Radioterapia ma zastosowanie we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. Szczególnie zaawansowane przypadki wymagają napromieniania zarówno z pól zewnętrznych jak i wewnętrznych, łącznie z chemioterapią.

Podsumowanie

Wraz z rosnącą liczbą późnych rozpoznań zakażenia HIV wzrasta możliwość występowania chorób nowotworowych definiujących AIDS. Jednocześnie obserwuje się występowanie chorób nowotworowych również u pacjentów objętych leczeniem antyretrowirusowym. Dotyczy to szczególnie osób w starszym wieku, które rozpoczęły terapię późno, z głębokim deficytem immunologicznym. Należy nie zapominać też o możliwości występowania niektórych nowotworów (np. mięsaka Kaposiego, chłoniaka Burkitta) przy wyższych poziomach limfocytów CD4. Odpowiednia wiedza na temat nowotworów definiujących AIDS pozwala na przeprowadzenie właściwych badań diagnostycznych szybko, bez opóźniania postawienia prawidłowej diagnozy. W przypadku nowotworów o szczególnie wysokiej złośliwości ma to fundamentalne znaczenie. Podsumowując, najlepszym rozwiązaniem problemu nowotworów definiujących AIDS jest profilaktyka równoznaczna z wczesnym rozpoznaniem zakażenia HIV, wdrożeniem terapii antyretrowirusowej zgodnie z obowiązującymi standardami. Jednocześnie osoby seropoztywne powinny być poddane regularnym badaniom profilaktycznym w kierunku chorób nowotworowych, pozwalającym na postawienie wczesnej diagnozy.

Piśmiennictwo

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS. i wsp. Identification of herpesvirus – like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994; 266: 1865-9.
2. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8:an update. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 152-6.
3. Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW. i wsp. Human herpes virus presence and viral load are associated with the progression of AIDS – associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2007; 21: 1541-5.
4. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol*. 2000; 27: 390-401.
5. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDs*. 2005; 19: 635-644.
6. Northfeld DW, Dezube BJ, Thommes JA. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS – related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2445-2451.

7. Gill PS, Tulpule A, Espina BM. i wsp. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS – related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2445-2451.
8. Kirk O, Petersen C, Cossi – Lepri A. i wsp. Non – Hodgkin lymphoma in HIV – infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001; 98: 3406-3412.
9. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P. i wsp. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS – defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 951-958.
10. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS – related non – Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003; 17: 786-82.
11. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist.* 2007; 12: 569-576
12. Simonelli S, Tedeschi R, Ghoghini A. i wsp. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV – infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic therapy and highly active antiviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1022-7.
13. Sun XW, Ellenbrock TV, Lungu O. i wsp. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus – seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 680-685.
14. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM. i wsp. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts and human papillomavirus test results. *Jama.* 2005; 293: 1471-6.
15. Mbulaiteye SM, Biggar SJ, Goedert JJ. i wsp. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J AIDS.* 2003; 27: 527-33.
16. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F. i wsp. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol.* 1994; 55: 253-258.
17. Giuliano AR, Nyitray AG and Albero G. Male circumcision and HPV transmission to female partners. *Lancet.* 2011; 377(9761): 183-184.
18. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH. i wsp. Low incidence invasive cervical cancer among HIV – infected US woman in a prevention program. *AIDS.* 2004; 18: 109-113.
19. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M. i wsp. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort study: associations with immunodeficiency, smoking and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 425-32.

Nowotwory niedefiniujące AIDS

Wprowadzenie

Przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego nowotwory niedefiniujące AIDS (NADCs) były przyczyną mniej niż 1% zgonów wśród zakażonych HIV, obecnie odpowiadają za 13% zgonów w tej grupie chorych [1,2]. W porównaniu z pacjentami niezakażonymi, NADCs występują w młodszej grupie wiekowej i mają bardziej agresywny przebieg, a rozpoznanie nowotworu stawiane jest często w zaawansowanym stadium klinicznym. Najczęściej występującymi NADCs są: raki skóry, rak płuca, ziarnica złośliwa, rak odbytu, rak pierwotny wątroby [1,3].

W zależności od rodzaju NADCs istnieją różne czynniki wpływające na ich rozwój, takie jak palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, koinfekcje (HPV, HCV, HBV, HHV-8, EBV), przetrwały proces zapalny związany z HIV, stosowanie NNRTI oraz bezpośredni wpływ HIV na ekspresję onkogenów (tabela 1) [1, 2, 4, 5, 6]. Nie wykazano korelacji między wielkością wirēmii HIV, a ryzykiem rozwoju NADCs, natomiast niska liczba CD4 sprzyja rozwojowi niektórych NADCs [7]. Jest ona szczególnie dobrym predyktorem ziarnicy złośliwej, raka wątroby, płuca i odbytu [4]. Szacuje się, że choroba nowotworowa rozwija się u 3% pacjentów leczonych antyretrowirusowo [8]. Pacjenci zakażeni HIV z rozpoznaniem nowotworem wymagają natychmiastowego włączenia leczenia antyretrowirusowego.

Jedną z wielu trudności terapeutycznych w leczeniu nowotworów u pacjentów zakażonych HIV są interakcje między lekami antyretrowirusowymi a chemioterapeutykami, zwiększające toksyczności leków lub obniżające skuteczność leczenia onkologicznego. Stosowanie inhibitorów proteazy oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy z niektórymi chemioterapeutykami tj. leki alkilujące (cyklofosfamid, dakarbazyna), alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego (winkrystyna, winblastyna, etopozyd, docetaksel, paklitaksel), inhibitory receptorów estrogenowych (tamoxifen) oraz inhibitory topoizomeraz (irinotekan) mogą wywoływać istotne klinicznie interakcje i wymagać monitorowania stężenia leków [9]. Wyjątkiem są bleomycyna, cytarabina, doksorubicyna, których stosowanie nie wiąże się z istotnymi klinicznie interakcjami międzylekowymi [9].

Stosowanie wymienionych grup chemioterapeutyków z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest bezpieczne, jedynie połączenie tych leków z doksorubicyną, winblastyną i winkrystyną wymaga ścisłego monitorowania stężenia leku (interakcja ta nie dotyczy abakawiru). Stosowanie większości chemioterapeutyków w połączeniu z inhibitorem koreceptora CCR5 lub inhibitorami integrazy (raltegrawir lub dolutegrawir) nie wiąże się z wystąpieniem istotnych interakcji międzylekowych [9]. Szczególne trudności terapeutyczne są związane ze stosowaniem inhi-

bitorów kinaz białkowych tj. imatynib, erlotynib, sunitynib, sorafenib, lapatynib, dasatynib i nilotinib używanych w leczeniu białaczek, chłoniaków, raków przewodu pokarmowego, płuca, nerki, piersi i wątroby. Większość tych chemioterapeutyków podobnie jak leki antyretrowirusowe jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP3A4). A zatem, leki będące inhibitorami izoenzymu CYP3A4 tj. inhibitory proteazy hamują metabolizm inhibitorów kinaz białkowych zwiększając ich toksyczność. Przeciwnie aktywatory izoenzymu CYP3A4 tj. nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy nasilając metabolizm tych chemioterapeutyków, zmniejszają ich skuteczność. Stosowanie inhibitorów kinaz białkowych u pacjentów zakażonych HIV, leczonych cART, wymaga ścisłego monitorowania stężenia leków oraz modyfikacji dawkowania chemioterapeutyków [9]. Należy pamiętać również, że niektóre chemioterapeutyki wydłużają odcinek Q-T co ma szczególne znaczenie przy jednoczesnym stosowaniu atazanawiru, lopinawiru lub sakwinawiru w schemacie antyretrowirusowym. Przykładem takich chemioterapeutyków są: antracykliny, lapatinib, sunitinib, tamoxifen stosowane w leczeniu przewlekłych białaczek, raka nerki, raka piersi i nowotworów przewodu pokarmowego [10].

30.1. Rak płuca

Epidemiologia

W erze leczenia antyretrowirusowego (cART) rak płuca jest najczęstszym NADCs, a zakażenie HIV 3,5-krotnie zwiększa ryzyko jego rozwoju. U ponad połowy pacjentów rak płuca jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium z obecnością przerzutów. Dominującym typem histopatologicznym w grupie zakażonych HIV jest rak niedrobnokomórkowy, a w szczególności rak gruczołowy [7].

Leczenie

Podstawową metodą leczenia raka płuca jest doszczętny zabieg operacyjny, jednak

ponad 75% chorych nie kwalifikuje się do operacji ze względu na zaawansowanie miejscowe lub rozsiew choroby. Wyniki leczenia raka płuca są złe. Radio- i chemioterapia wydłużają czas przeżycia o kilka miesięcy. Należy pamiętać, że inhibitory proteazy mogą nasilać mielosupresję związaną z stosowaniem **inhibitorów** tyrozynowej **kinazy** EGFR w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuc (gefitynib lub erlotynib) [7].

Profilaktyka

Aktualnie brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka płuca u pacjentów HIV(+) [5, 7,11]. W ostatnich latach wykazano, że wykonywanie jeden raz w roku niskodawkowej tomografii komputerowej w populacji osób o wysokim ryzyku zachorowania na raka płuca o 20 procent zmniejsza śmiertelność z powodu tego nowotworu w stosunku do grupy badanej za pomocą RTG. Niskodawkowa tomografia komputerowa powinna być wykonywana u osób w wieku powyżej 55 roku życia, które mają za sobą przynajmniej 30 paczko-lat palenia papierosów, a także u osób, które paliły taką ilość papierosów, a rzuciły palenie w ciągu ostatnich 15 lat. U pozostałych osób o niskim i średnim ryzyku zachorowania na raka płuca rutynowe wykonanie niskodawkowej tomografii komputerowej nie jest zalecane [7,12].

30.2. Rak odbytu

Przebieg kliniczny i zalecenia dotyczące profilaktyki raka odbytu umieszczone są w osobnym rozdziale.

30.3. Rak piersi

Profilaktyka raka piersi

Rak piersi i rak trzonu macicy występują z podobną, a nawet zdaniem niektórych autorów nawet niższą częstością u kobiet zakażonych HIV(+) w stosunku do populacji ogólnej [1]. Jednakże zakażenie HIV wiąże się z bardziej agresywnym jego przebiegiem [7]. Wykonywanie mammografii jest metodą z wyboru w wykrywaniu wczesnych postaci raka piersi, a skuteczność diagnostyczna w połączeniu z palpacyjnym badaniem sutka sięga 80-97%. U kobiet zakażonych HIV, tak jak u kobiet niezakażonych, w wieku 50-70 lat zaleca się regularnie co 2 lata wykonywanie badań mammograficznych [13].

30.4. Ziarnica złośliwa (chłoniak Hodkina)

Epidemiologia

1. U osób zakażonych HIV ziarnica złośliwa występuje od 10 do 20 razy częściej niż w populacji ogólnej [7]. Obecnie w erze leczenia antyretrowirusowego częstość występowania tego nowotworu jest nawet nieco większa, co zdaniem niektórych autorów jest związane ze stymulacją limfocytów B w procesie immunorekonstrukcji.
2. Istnieje związek między występowaniem tego nowotworu, a zakażeniem EBV [7].

Obraz kliniczny i diagnostyka

Ziarnica złośliwa jest nowotworem układu chłonnego, który u pacjentów zakażonych HIV często przebiega równocześnie z zajęciem szpiku kostnego i dlatego w diagnostyce zalecane jest jednocześnie pobranie wycinka węzła chłonnego i wykonanie biopsji szpiku [7].

Najczęściej dotyczy pacjentów z liczbą komórek CD4 poniżej 200 kom/μl.

U pacjentów zakażonych HIV występują głównie 2 typy histopatologiczne ziarnicy: postać mieszanokomórkowa i ubogolimfocytowa. U wszystkich pacjentów jest zalecane wykonanie badania PET celem oceny zaawansowania ziarnicy złośliwej i monitorowania odpowiedzi na stosowaną chemioterapię.

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania klinicznego ziarnicy określony według klasyfikacji Ann Arbor ma znaczenie w rokowaniu i wyborze metody leczenia:

Stopień I: zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozalimfatycznego

Stopień II: zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony

Stopień III: zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może:

- jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego
- zajęcie śledziony
- jednocześnie zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony

Stopień IV: wieloogniskowe zajęcie narządów pozalimfatycznych, niezależnie od stanu węzłów chłonnych.

Zajęcie szpiku lub wątroby oznacza zawsze IV stopień zaawansowania. Dodatkowo wszystkie stopnie są dzielone w zależności od obecności (B) lub braku objawów ogólnych (A) tj. gorączka, nocne poty lub spadek masy ciała o 10% lub więcej w ciągu co najmniej 6 miesięcy [7].

Leczenie

U wszystkich pacjentów HIV(+) z ziarnicą należy włączyć leczenie antyretrowirusowe gdyż poprawia ono rokowanie i odpowiedź na chemioterapię [7]. Nie zaleca się schematów zawierających inhibitor proteazy wzmocniony ritonawirem ze względu na nasilone ryzyko neurotoksyczności i neutropenii związanej z chemioterapią. W leczeniu ziarnicy preferowanym zestawem jest ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) lub alternatywnie BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizolon) połączone z radioterapią (przy zajęciu śródpiersia oraz w I i II stopniu według klasyfikacji Ann Arbor). Jednakże wyniki leczenia ziarnicy złośliwej u pacjentów HIV(+) są nieco gorsze niż w populacji ogólnej (całkowita remisja dotyczy odpowiednio 71% vs 76% pacjentów) [7].

Pacjenci zakażeni HIV ze wznową ziarnicy powinni być kwalifikowani do kolejnej linii chemioterapii połączonej z przeszczepem szpiku [7].

30.5. Choroba Castlemana

naczyniowo-grudkowy przerost węzłów chłonnych, olbrzymi przerost węzłów chłonnych

Obraz kliniczny

Choroba Castlemana jest przerostem węzłów chłonnych związanym z zakażeniem HHV-8. Wyróżnia się następujące typy choroby Castelmiana:

- postać zlokalizowaną występującą jako wolno rosnący guz śródpiersia (60%-70% przypadków), szyi (20% przypadków), przestrzeni zaotrzewnowej lub dołu pachowego
- postać wieloogniskową (złośliwy rozrost limfatyczny) dotyczy różnych grup węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

Poza powiększeniem węzłów chłonnych choroba Castlemana przebiega z objawami ogólnymi tj. gorączka, utrata masy ciała, nocne poty, hepatosplenomegalia.

W opisie badania histopatologicznego charakterystyczna dla choroby Castelmiana jest obecność plazmoblastów wykazujących ekspresję białek: HHV8 latency-associated nuclear antigen (LANA) i łańcuchów lekkich λ immunoglobuliny M. Rokowanie w postaci wieloogniskowej choroby Castelmiana jest złe. W wielu przypadkach dochodzi do transformacji w chłoniaka B komórkowego [7].

Leczenie

Leczenie chirurgiczne jest preferowane w postaci zlokalizowanej. Natomiast w przypadku wieloogniskowej choroby Castelmiana stosuje się terapię z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rituximab), a w przypadku progresji choroby przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rituximab) w połączeniu z chemioterapią według algorytmu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon) oraz radioterapią. U pacjentów HIV(+) i chorobą Castlemiana wskazane jest włącznie leczenia antyretrowirusowego [7].

30.6. Rak jelita grubego

Epidemiologia

Częstość występowania raka jelita grubego u osób zakażonych HIV jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej i dotyczy młodszej grupy wiekowej. W tej grupie chorych stwierdza się również częstsze występowanie zmian przedrakowych tj. gruczolaków o wysokim stopniu dysplazji śródnabłonkowej [7].

U pacjentów zakażonych HIV często obserwuje się **prawostronną lokalizację raka jelita grubego** [7].

Diagnostyka i leczenie

Zarówno diagnostyka, leczenie jak i rodzaj badań profilaktycznych jest taki sam u pacjentów zakażonych HIV jak i niezakażonych HIV.

Profilaktyka

Polski program badań przesiewowych obejmujący wczesną diagnostykę raka jelita grubego proponuje wykonywanie kolonoskopii co 10 lat u wszystkich pacjentów między 50 a 65 rokiem życia, zaś u pacjentów obciążonych wywiadem rodzinnym znacznie częściej. Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne zaleca dodatkowo przeprowadzanie badania kału na krew utajoną co 1-3 lata u wszystkich pacjentów po 50 roku życia [14].

30.7. Rak jądra

Epidemiologia

Nasieniaki są najczęstszym typem nowotworów jądra u osób HIV(+) i występują od 3-7x częściej niż w populacji ogólnej [7].

Diagnostyka

W diagnostyce wykorzystuje się: badanie ultrasonograficzne i tomograficzne jamy brzusznej i miednicy lub rezonans magnetyczny oraz oznaczenie stężenia alfa-fetoproteiny (AFP), gonadotropiny kosmówkowej i dehydrogenazy mleczanowej [7].

Leczenie

Leczenie jest takie samo jak w populacji ogólnej. W leczeniu raka jądra przeprowadza się orchidektomię, u niektórych pacjentów w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową. W nasieniakach stosuje się karboplatinę, zaś w nienasieniakach cykle BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). W przypadku nawrotu w ciągu sześciu miesięcy jest zalecane zastosowanie chemioterapii według algorytmu TIP (cisplatyna, ifosfamid, paklitaksel) [7].

Leczenie antyretrowirusowe powinno być wdrożone przed lub równocześnie z chemioterapią.

30.8. Rak prostaty

Obraz kliniczny i leczenie

Ryzyko rozwoju raka prostaty jest takie samo jak u mężczyzn niezakażonych HIV [1]. Większość (95%) nowotworów złośliwych gruczołu krokowego to tzw. gruczolakoraki. Złośliwość mikroskopową raka gruczołowego określa się w skali Gleasona. Opiera się ona na ocenie złośliwości poszczególnych obszarów guza w skali od 1 (najmniej złośliwy) do 10 (najbardziej złośliwy).

W diagnostyce stosuje się ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS trans rectal ultrasound) połączoną z biopsją prostaty. Przydatne jest oznaczenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Jest on produkowany zarówno przez komórki raka, jak i przez komórki nabłonkowe łagodnego przerostu stercza. Dlatego PSA nie można uznać za typowy marker raka prostaty, jednak każde nieprawidłowe wartości PSA wymagają dokładniejszych badań np. biopsji prostaty.

W leczeniu proponuje się chorym radykalną prostatektomię, radioterapię lub brachyterapię, hormonoterapię lub klasyczną chemioterapię.

Profilaktyka

Celowość badań przesiewowych w raku prostaty jest przedmiotem wielu dyskusji. Badania te pozwalają wykryć raka nawet wiele lat przed wystąpieniem objawów jednakże nadal nie udowodniono bezpośredniego wpływu wczesnej wykrywalności na obniżenie umieralności z powodu tego nowotworu. Z uwagi na często obserwowany mało agresywny przebieg raka prostaty w postaci nieaktywnych ognisk oraz małą swoistość metod diagnostycznych nie udowodniono pewnych korzyści z prowadzenia aktywnego skринingu.

Mimo to zaleca u wszystkich mężczyzn po 50 roku życia badanie per rectum i oznaczanie PSA jeden raz w roku [13].

30.9. Rak nerki

Rak nerki występuje 8,5-krotnie częściej u pacjentów zakażonych HIV. Przebieg kliniczny i leczenie jest identyczne jak u osób niezakażonych [1,2].

30.10. Rak prącia

Rak prącia występuje 6x częściej u pacjentów zakażonych HIV niż w populacji ogólnej. Najczęściej jest to rak płaskonabłonkowy [7]. Czynnikiem ryzyka jego rozwoju są stany przedrakowe np. rogowacenie białe lub neoplazja śródnabłonkowa prącia (PeIN) związana z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). U zakażonych HIV nowotwór ten występuje w młodszy wieku. Leczenie tego nowotworu nie różni się od populacji ogólnej [7].

30.11. Rak pierwotny wątroby (HCC)

Epidemiologia

U pacjentów HIV(+), współzakażonych HBV i/lub HCV, rak pierwotny wątroby występuje częściej, dotyczy młodszej grupy wiekowej i ma bardziej agresywny przebieg [7]. Jednakże przy optymalnej terapii rokowanie u pacjentów zakażonych HIV jest podobne jak w populacji osób HIV(-) [7].

Klasyfikacja i leczenie

W chwili obecnej najczęściej stosowaną klasyfikacją łączącą stopnie zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i rokowaniem jest klasyfikacja barcelońska (BCLC).

Chorzy z bardzo wczesną postacią raka (pojedynczy guz do 2 cm) bez rozpoznanej marskości wątroby lub z marskością wątroby ale bez objawów niewydolności wątroby (MELD poniżej 10, Child-Pugh A i z prawidłowym poziomem bilirubiny) oraz bez cech nadciśnienia wrotnego (HVPG poniżej 10 bez żyłaków przełyku i splenomegalii z poziomem płytek krwi powyżej 100 tysięcy/ μ l) mogą być poddani częściowej resekcji wątroby. Do termoablacji mogą być kierowani pacjenci z pojedynczym guzem o średnicy nawet do 4cm, u których nie stwierdza się również objawów niewydolności wątroby.

Natomiast chorzy z wczesną postacią raka pierwotnego wątroby (pojedynczy guz do 5cm lub maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) są kwalifikowani do transplantacji wątroby [18].

Przeżycie 3-letnie u pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji wątroby z powodu HCC dotyczy 74% pacjentów [7].

Pacjenci z pośrednim zaawansowaniem nowotworu w postaci dużego pojedynczego guza, lub zmian wieloogniskowych, bez inwazji naczyń i pozawątrobowego rozsiewu powinni być zakwalifikowani do chemoembolizacji. Postępowanie to jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wątroby (powyżej B7 według Child-Pugh) oraz zakrzepicą żyły wrotnej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem pierwotnym wątroby w postaci zmian wieloogniskowych z naciekiem żyły wrotnej i przerzutami odległymi mogą być leczeni inhibitorem kinaz serynowo/treoninowych i tyrozynowych-sorafenibem. U pacjentów z terminalnym stadium nowotworu stosuje się jedynie leczenie paliatywne [15].

Profilaktyka

Profilaktyka HCC obejmuje wykonywanie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej oraz oznaczenie stężenia alfafetoproteiny co 6 miesięcy. Jest ona zalecana u wszystkich pacjentów z marskością wątroby oraz u chorych zakażonych HBV nawet bez marskości wątroby, ale z wysoką wirurią HBV, z współistniejącymi innymi chorobami wątroby, z rodzinnym występowaniem HCC oraz w następujących grupach etnicznych: Azjaci-mężczyźni powyżej 40 roku życia i kobiety powyżej 50 roku życia oraz wszyscy Afrykanie powyżej 20 roku życia.

Chorzy, u których w badaniu USG opisano zmianę ogniskową w wątrobie do 1cm wymagają powtarzania tego badania co 4 miesiące przez okres 2 lat. Brak wzrostu tej zmiany w ciągu 2-letniej obserwacji pozwala ponownie wydłużyć odstęp między badaniami skirningowymi do 6 miesięcy. Zwiększenie średnicy zmiany ogniskowej w wątrobie w kolejnym badaniu USG jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki. W przypadku zmiany ogniskowej w wątrobie wielkości od 1cm do 2 cm opisanej w kontrolnym badaniu USG wymagana jest jej weryfikacja dwoma badaniami dynamicznymi: TK wielofazowe wątroby i MRI wątroby. Zmianę ogniskową w wątrobie o średnicy powyżej 2 cm należy ocenić jednym badaniem dynamicznym tj. TK wielofazowe wątroby lub MRI wątroby [16].

30.12. Rak skóry

Rak kolczystokomórkowy jest najczęstszym rakiem skóry u zakażonych HIV i wspólnie z rakiem podstawnomórkowym występuje od 2 do 5 razy częściej u zakażonych HIV w porównaniu do populacji ogólnej. Czerniak prawdopodobnie występuje również częściej u zakażonych HIV.

Nowotwory te występuje w młodszej grupie wiekowej. Rak kolczystokomórkowy u pacjentów HIV(+) występuje nie tylko na skórze narażonej na promienie UV a ponadto charakteryzuje się wieloogniskowym i agresywnym przebiegiem [7].

Szczególne znaczenie ma samodzielna obserwacja znamion skórnych i ich kontrola przez dermatologa jeden raz w roku u osób po 14 roku życia [17].

30.13. Profilaktyka zakażeń w trakcie chemioterapii

Zakażenia są istotną przyczyną zgonów wśród pacjentów będących w trakcie chemioterapii. W przypadku pacjentów niezakażonych HIV poddanych chemioterapii guzów litych z okresami neutropenii poniżej 7 dni, profilaktyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych nie jest rutynowo zalecana (wyjątkiem jest profilaktyka wtórna HSV u pacjentów z nawracającym zakażeniem). Natomiast u pacjentów z chłoniakami lub białaczkami, u których obserwuje się przedłużające okresy neutropenii poniżej 500 kom/ μ L w trakcie chemioterapii, zalecana jest profilaktyka zakażeń bakteryjnych (ciprofloksacyna) i grzybiczych (flukonazol) [18].

U większości pacjentów zakażonych HIV w trakcie chemioterapii obserwuje się obniżenie liczby limfocytów CD4 (w przypadku niektórych cytostatyków nawet o 50%) i dlatego zaleca się zastosowanie kotrimoxazolu w dawce 480mg dziennie przy liczbie limfocytów CD4 poniżej 200 kom/ μ L. Profilaktyczne zastosowanie kotrimoxazolu redukuje jednocześnie częstość reaktywacji *Toxoplasma gondii* i zapaleń płuc o etiologii *Pneumocystis jirovecii* oraz innych zakażeń bakteryjnych i może zastąpić profilaktykę przeciwbakteryjną ciprofloksacyną [7].

U pacjentów zakażonych HIV w trakcie chemioterapii z liczbą limfocytów CD4 poniżej 50 kom/ μ L, zalecana jest profilaktyka zakażeń *Mycobacterium avium* complex z zastosowaniem klarytomycyny lub azytromycyny (w przeciwieństwie do osób bez chemioterapii, zalecenie to dotyczy również osób leczonych ARV) [7].

Ze względu na wysokie ryzyko reaktywacji zakażeń wirusami z rodziny Herpes, u każdego pacjenta zakażonego HIV leczonego hematologicznie należy rozważyć profilaktyczne stosowanie acyklowiru w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Czas tej profilaktyki jest uzależniony od rodzaju choroby rozrostowej i stosowanej chemioterapii [18]. Natomiast u chorych z nawracającymi zakażeniami wirusami Herpes dawka profilaktyczna acyklowiru powinna być zwiększona do 800 mg dwa razy dziennie

Reaktywacja CMV w trakcie chemioterapii jest obserwowana rzadko. Nie zaleca się rutynowego stosowania gancyklowiru. Jednakże podobnie jak u osób niezakażonych HIV należy pamiętać o monitorowaniu reaktywacji zakażenia wirusem CMV u chorych w trakcie chemioterapii (ocena ilościowa metodą PCR lub antygenem pp65) [7].

Ponadto u pacjentów zakażonych HIV w trakcie chemioterapii zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokkom oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, a u pacjentów bez wykładników zakażenia HBV należy przeprowadzić szczepienia przeciw HBV [7].

Podsumowanie: Nowotwory niedefiniujące AIDS

Obserwowany wzrost częstości występowania NADCs w erze leczenia antyretrowirusowego jest przede wszystkim związany z wydłużeniem czasu życia pacjentów zakażonych HIV. U pacjentów zakażonych HIV prowadzenie leczenia osób z NADCs jest bardziej skomplikowane i wymaga ścisłej współpracy lekarzy chorób zakaźnych z onkologami. Należy pamiętać o licznych interakcjach pomiędzy lekami antyretrowirusowymi i chemioterapeutykami. Podobnie jak w populacji ogólnej wczesne wykrycie nowotworu wiąże się z lepszym rokowaniem, stąd w codziennej praktyce lekarskiej ważny jest skrupulatny skrining.

Epidemiologię, czynniki ryzyka, metody diagnostyczne, skrining oraz sposoby lecznicze prezentuje tabela 1.

Piśmiennictwo – Nowotwory niedefiniujące AIDS

1. Mitsuyasu. Non-AIDS defining cancers. – Topics in HIV Medicine 2008; 16: 117-118
2. Stein M, O'Sullivan P, Wachtel T, i wsp. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. Am J Med. 1992; 93: 387-390
3. Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS defining cancers. Curr. Opinion in Infectious Disease 2009;22:7-10
4. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2009; 24(23): 1743-1753
5. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-defining cancers and HIV Infection. Current Infectious Disease Reports 2005; 7: 227-234
6. Powles T, Robinson D, Stebbing J. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol 2009; 27: 884-890
7. <http://www.bhiva.org/>
8. Achenbach CH, Cole SR, Kitahata MM. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. AIDS 2011; 25:691-700
9. <http://www.hiv-druginteractions.org/interactions.aspx>
10. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. Curr Opin Oncol. 2009;21:445-454
11. Phillips AA, Justman JE. Screening HIV-infected patients for Non-AIDS-defining malignancies. Current HIV/AIDS Reports 2009; 6 :83-92
12. The National Lung Screening Trial Research Team. NEJM 2011;4(365): 395-409
13. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
14. <http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-jelita-grubego>
15. <http://www.easl.eu/>
16. <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>
17. <https://www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/conditions/skin-cancer>
18. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf

Tabela 1.

Rekomendacje PTN AIDS dotyczące nowotworów niedefiniujących AIDS

<i>Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej</i>	<i>Czynniki ryzyka</i>	<i>Diagnostyka nowotworu</i>	<i>Leczenie</i>	<i>Skrining</i>
Rak piersi (częstość jak w populacji ogólnej)	• czynniki genetyczne: mutacje genów: BRCA1, BRCA2* • wywiad rodzinny • hormonoterapia zastępcza • menopauza w późnym wieku • pierwsza miesiączka we wczesnym wieku	• mammografia • USG piersi • biopsja i ocena histopatologiczna	• operacyjne • radioterapia • chemioterapia • hormonoterapia • przeciwciała monoklonalne wiążące się z receptorem Her-2*	• między 50 a 70 rokiem życia: mammografia co 1-3 lata, regularne badanie palpacyjne
Rak odbytu** (37-krotnie wyższe u mężczyzn, 6,8-krotnie wyższe u kobiet)				
Rak pierwotny wątroby (HCC) (7x częściej)	• HBV • HCV (zaawansowane włóknienie F3 i F4 ocenione metodą fibroelastografii) • marskość wątroby o różnej etiologii ***	• TK wielofazowe wątroby • MRI wątroby • USG jamy brzusznej z podaniem kontrastu	• postępowanie zgodne z klasyfikacją Barcelońską (BCLC): • resekcja guza wątroby • termoablacja • transplantacja wątroby • chemoembolizacja • terapia inhibitorem kinaz serynowo/treoninowych i tyrozynowych (sorafenib) ****	• badania ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz oznaczenie stężenia alfa-fetoproteiny co 6 miesięcy
Rak jelita grubego (2x częściej)	• czynniki genetyczne • zespół Lyncha • rodzinna polipowatość jelit • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • choroba Leśniowskiego-Crohna	• kolonoskopia i ocena histopatologiczna	• operacyjne • chemioterapia • radioterapia	• między 50-75 rokiem życia: • test na obecność krwi utajonej w kale wykonywany co 1-3 lata • kolonoskopia co 10 lat, w przypadku zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego częstość wykonywania

	- wiek - nikotyzm - dieta uboga w błonnik		- badanie per rectum - określenie stężenia PSA* w surowicy krwi - ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) gruczołu krokowego z biopsją i oceną architektoniki komórek według 10 stopniowej skali Gleasona	- operacyjne - radioterapia - hormonoterapia (analogii LH-RH*, antyandrogeny) - chemioterapia - u chorych z rakiem niskiego ryzyka baczna obserwacja (active surveillance)	kolonoskopii zależy od konkretnej przyczyny zwiększonego ryzyka i jego szacunkowej wielkości i waha się od 1 do 5 lat mężczyźni w wieku powyżej 50 rż: - badanie per rectum - określenie stężenia PSA* w surowicy krwi co 1-3 lata
Rak stercza (jak w populacji ogólnej)	- wiek - dodatni wywiad rodzinny - rasa czarna		- RTG płuc - TK klatki piersiowej - bronchoskopia z pobraniem wycinków - markery: – w raku drobno-komórkowym: NSE * – w raku płaskonabłonkowym: CYFA 21.1 *	- operacyjne - radioterapia - chemioterapia	- niskodawkowa TK płuc 1x w roku osób z wysokim ryzykiem wystąpienia raka płuca, czyli: w populacji między 55-75 rokiem życia wieloletnich palaczy (min. 30 paczolat), lub u osób, które palily z podobną intensywnością, a rzuciły palenie w okresie ostatnich 15 lat - u osób o niskim i średnim ryzyku zachorowania na raka płuca rutynowe badania skringowe nie są zalecane
Ziarnica złośliwa (10-20x częściej)	- wirusy: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV - promieniowanie jonizujące - niska liczba limfocytów CD4		- biopsja węzłów chłonnych - TK klatki piersiowej - TK jamy brzusznej - PET* - biopsja szpiku	- chemioterapia - radioterapia	niezalecany
Rak pęca 5-6x częściej (głównie rak płaskonabłonkowy)	- neoplazja śródnałonkowa pręca (PeIN)* - liszaj płaski		biopsja zmiany	- operacyjne (czasem penektomia) - radioterapia - chemioterapia	samodzielna kontrola

	• nikotynizm • zakażenie HPV 16-18, • kłykciny kończyste • erytroplazja Queyrata -choroba Bowena.				
Rak jądra 3-7x częściej (głównie nasieniaki)	• wnetrzość • czynniki genetyczne	• USG moszny • TK jamy brzusznej • markery: – AFP* – b-HCG * – LDH*	• orchidektomia • radioterapia • chemioterapia	• samodzielna kontrola	
Rak nerki 8,5-krotnie częściej	• nikotynizm • otyłość • nadciśnienie tętnicze • mutacja w genie VHL (von Hippel-Lindau)*	• USG jamy brzusznej • TK jamy brzusznej • biopsja przezskórna lub ocena histopatolog-giczna preparatu po nefrektomii	• tumorektomia • nefrektomia • chemioterapia: • inhibitory kinaz tyrozynowych • przeciwciała monoklonalne anty-VEGF *	• niezalecany	
Choroba Castlemana	• HHV-8	• badanie histopatolog-giczne guza	• operacyjne, • chemioterapia, • przeciwciała monoklonalne anty-CD20 • radioterapia.	• niezalecany	
Rak skóry rak podstawno-komórkowy i kolczysto-komórkowy (2-5x częściej) czerniak (2-3x częściej)	• promieniowanie ultrafioletowe • leki immunosupresyjne • fototyp skóry • wiek • środki światłoczułujące (np. psolaren) • przewlekłe drażnienie skóry • blizny • rogowacenie słoneczne i róg skóry • rogowacenie starcze	• badanie histopatolog-giczne zmiany skórnej • PET*	• operacyjne • miejscowe: – imikwimod – krioterapia – radioterapia – chemioterapia	• samodzielna kontrola znamion • badanie fizykalne skóry przez dermatologa u osób po 14 roku życia 1x w roku	

	• choroba Bowena • rogowacenie białe • Bowenoid papulosis • erytroplazja Queyrata			
--	--	--	--	--

* BRCA 1 i 2 (Breast Cancer genes 1 i 2), HER2 (human epidermal growth factor receptor2), PSA (Prostate Specific Antigen), analogi LH-RH (*luteinizing hormone releasing hormone analogues*), EGFR (Epidermal growth factor receptor gene), NSE (Neuron-specific enolase), CYFRA 21.1 (Cytokeratin 19 Fragment), PET (positron emission tomography), PeIN (Penile intraepithelial neoplasia), AFP (alfa-fetoprotein), beta-HCG (**beta-human chorionic gonadotropin**), **LDH (Lactate dehydrogenase)**, **VHL gene (von Hippel-Lindau gene)**, **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)**.

** Przebieg kliniczny i zalecenia dotyczące profilaktyki raka odbytu umieszczone są w osobnym rozdziale.

*** Do skriningu powinni być włączeni pacjenci z:

- marskością wątroby niezależnie od przyczyny
- aktywnym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B
- przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z wywiadem rodzinnym w kierunku HCC
- przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z zaawansowanym włóknieniem (F3 i F4).

**** Postępowanie terapeutyczne dla raka pierwotnego wątroby zgodnie z klasyfikacją Barcelońską (BCLC):

resekcja guza wątroby

- w przypadku bardzo wczesnej postaci raka (pojedynczy guz do 2 cm) u pacjenta bez marskości wątroby lub z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a bez cech nadciśnienia wrotnego:HVP<10 mmHg, bez żylaków przełyku i splenomegalii oraz z poziomem PLT>100 tys

transplantacja wątroby

- w przypadku wczesnej postaci raka (kryteria Mediolańskie: pojedynczy guz do 5cm lub maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) u pacjenta bez istotnych przeciwwskazań do transplantacji wątroby

termoablacja

- w przypadku wczesnej postaci raka (kryteria Mediolańskie: pojedynczy guz do 5cm lub maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) u pacjenta z przeciwwskazaniami do transplantacji wątroby

chemoembolizacja

- w przypadku pośredniego zaawansowania nowotworu w postaci dużego pojedynczego guza, lub zmian wieloogniskowych, bez inwazji naczyń i pozawątrobowego rozlewu u pacjenta z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a

terapia inhibitorem kinaz serynowo/ treoninowych i tyrozynowych (sorafenib)

- w przypadku zaawansowanego raka pierwotnego wątroby w postaci zmian wieloogniskowych z naciekiem żyły wrotnej i przerzutami odległymi u pacjenta z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a.



J

Choroby współistniejące

Zaburzenia hematologiczne u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Najczęstszymi zaburzeniami hematologicznymi występującymi u osób zakażonych HIV są cytopenie izolowane (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość) lub pancytopenia. Ich częstość rośnie wraz z zaawansowaniem choroby. Wpływają one na skuteczność leczenia HIV, zakażeń oportunistycznych i chorób nowotworowych, a neutropenia może być przyczyną wtórnych, ciężkich infekcji bakteryjnych. Z tego powodu zaburzenia hematologiczne mogą obniżać jakość i długość życia chorych z HIV. Wśród przyczyn zaburzeń hematologicznych wymieniane są infekcje oportunistyczne, nowotwory, leki i używki zażywane przez chorego oraz niedobory żywieniowe. Sam HIV również wpływa na proces hematopoezy w szpiku kostnym.

31.1. Niedokrwistość

Niedokrwistość to zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów we krwi obwodowej o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych. Ze względu na nasilenie wyróżnia się niedokrwistość łagodną (Hb: 10-12 g%), umiarkowaną (Hb: 8-10 g%), ciężką (Hb: 6,5-8 g%) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g%). Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią u osób zakażonych HIV. Występuje u 10-20% z bezobjawowym zakażeniem i u 50-85% chorych w stadium AIDS [1].

Badanie EuroSIDA wykazało, że obok liczby limfocytów CD4, wielkości HIV RNA oraz chorób wskaźnikowych anemia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zaawansowania choroby i zgonu [2]. Liczne badania wskazują, że leczenie niedokrwistości ze wzrostem stężenia Hb > 12g% obniża śmiertelność i poprawia jakość życia w tej populacji chorych [3].

31.1.1. Przyczyny niedokrwistości

31.1.1.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych

Zaburzenia erytropoezy w przebiegu HIV

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości u osób z HIV są zaburzenia erytropoezy w szpiku. Wynikają one z wielu przyczyn. Sam wirus poprzez zakażenie limfocytów, monocytów, makrofagów, komór-

rek endotelium i fibroblastów zaburza produkcję cytokin ($\downarrow$ G-CSF i IL-3, $\uparrow$ TNF- α i IFN γ) biorących udział w erythropoezie. Niektórzy autorzy uważają, że celem HIV mogą być także komórki macierzyste szpiku kostnego (CD34+). Ponadto tak jak w każdej przewlekłej infekcji dochodzi do nieadekwatnego wydzielania erytropoetyny (EPO) przez komórki aparatu przykłębuszkowego nerek. Hormon ten reguluje różnicowanie i dojrzewanie erytrocytów w szpiku. U większości chorych z HIV, u których występuje anemia, stężenie EPO jest niższe niż 500 jm/l [4].

Zakażenia oportunistyczne

W wyniku zakażeń oportunistycznych takich jak *Mycobacterium tuberculosis*, prątki atypowe (MAC), CMV, grzyby dochodzi do infiltracji szpiku kostnego najczęściej z upośledzeniem tworzenia wszystkich linii komórkowych, a więc do powstania pancytopenii.

Nowotwory

Pancytopenia może być także wynikiem chorób nowotworowych przed wszystkim mięsaka Kaposiego i chłoniaków.

31.1.1.2. Parwowiroza

Zakażenie parwowirusem B19 u osób z prawidłową odpornością często przebiega bezobjawowo lub pod postacią krótkotrwałej choroby gorączkowej, a u dzieci jako rumień zakaźny. Natomiast chorzy z zaawansowanym zakażeniem HIV nie wytwarzają wystarczającej ilości przeciwciał neutralizujących wirusa co prowadzi do destrukcji komórek prekursorowych erythropoezy i przewlekłej niedokrwistości aplastycznej.

Z kolei u chorych z patologiami układu czerwonekrwinkowego przebiegającymi z hemolizą erytrocytów, parwowiroza może wywołać kryzę aplastyczną.

Do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej. Źródłem infekcji są osoby, u których we krwi występuje wiremia i które wydają wirusy w wydzielinach dróg oddechowych. U osób z niedoborami odporności występuje długotrwała wiremia, co wiąże się z dużą zakaźnością tych osób dla otoczenia i koniecznością izolacji.

31.1.1.3. Leki i używki

Chorzy z zakażeniem HIV otrzymują często liczne leki nie tylko w przebiegu terapii antyretrowirusowej ale także podczas leczenia infekcji oportunistycznych i nowotworów. Wiele z nich może upośledzać erythropoezę (tabela 1). Należy także pamiętać o tym, że część pacjentów jest uzależniona od alkoholu lub środków psychoaktywnych, które również wpływają na produkcję erytrocytów w szpiku.

Tabela 1.

Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie niedokrwistości
azydotymidyna (AZT)
fosamprenawir
tipranawir
darunawir
gancyklowir
sulfonamidy
primachina
pyrimetamina
amfoterycyna B

fenytoina
interferon alfa
rybawiryna
cytostatyki
alkohol i inne używki

31.1.1.4. Niedobór żelaza

Główną przyczyną niedokrwistości z niedoboru żelaza jest utrata krwi w wyniku krwawień z przewodu pokarmowego lub nadmiernych krwawień miesięcznych czy pomenopauzalnych. Ponadto niedobory żelaza występują w przypadku upośledzonego wchłaniania z przewodu pokarmowego np. przy zmniejszonej kwasności soku żołądkowego i w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Przyczyną obniżenia stężenia żelaza w surowicy mogą być także niedobory żywieniowe oraz stany zwiększonego zapotrzebowania na żelazo tak jak w ciąży, podczas laktacji i dojrzewania płciowego.

31.1.1.5. Niedobór witaminy B12

Najczęstszą przyczyną niedoboru witaminy B12 jest nieprawidłowa dieta (wegetarianizm) oraz alkoholizm. Ponadto do niedokrwistości tej dochodzi w wyniku zaburzeń wchłaniania witaminy B12 np. w chorobie Addisona-Biermera i chorobie Leśniowskiego-Crohna.

31.1.1.6. Niedobór kwasu foliowego

Do niedoboru kwasu foliowego w organizmie może dojść w wyniku nieprawidłowej diety bez świeżych pokarmów, zwłaszcza warzyw, alkoholizmu, zaburzeń wchłaniania z przewodu pokarmowego, marskości wątroby oraz długotrwałego stosowania niektórych leków takich jak fenytoina, metotreksat czy trimetoprim.

31.1.1.7. Hemoliza

Kolejną grupą niedokrwistości jest utrata erytrocytów w wyniku hemolizy. Są to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu krwinek czerwonych i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). Przyczyną hemolizy może być pierwotny defekt wewnątrzkrwinkowy (choroba wrodzona) lub zaburzenia zewnątrzkrwinkowe (postaci nabyte). Hemoliza może zachodzić wewnątrznaczyniowo lub pozanaczyniowo (w śledzionie lub wątrobie).

Wrodzone postaci niedokrwistości hemolitycznej występują wskutek defektu błony komórkowej erytrocytów jak w sferocytozie lub w enzymopatiach, hemoglobinopatiach i talasemiach. Nabyte niedokrwistości hemolityczne są wynikiem działania autoprzeciwciał lub czynników zewnętrznych takich jak zakażenia, czynniki chemiczne, choroby serca czy wątroby.

Najczęstszą wrodzoną anemią hemolityczną (1/5000 – 1/1000 urodzeń) dziedziczną autosomalnie dominująco lub recesywnie jest sferocytoza wrodzona, natomiast najczęściej występującym defektem metabolicznym erytrocytów sprzężonym z płcią jest niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) (1/100 000 urodzeń).

U zakażonych HIV należy pamiętać o tych wadach wrodzonych z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomów aplastycznych w parwowirusie. Z kolei w wyniku używania leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym (sulfonamidy, inhibitory proteazy zawierające grupę sulfonamidową – darunawir, fosamprenawir i tipranawir, primachina, chlorochina, dapson, nitrofurantoina, witamina C) u chorych z niedoborem G-6-PD może dojść do przełomów hemolitycznych.

31.1.2. Rozpoznanie niedokrwistości

31.1.2.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych

- anemia normocytowa (MCV w normie)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- stężenie Fe w szpiku w normie
- obniżenie TIBC (całkowita zdolność wiązania żelaza)
- wzrost stężenia ferrytyny
- obniżenie liczby retikulocytów
- spadek stężenia EPO

31.1.2.2. Parwowiroza

- MCV w normie
- MCH w normie
- obniżenie liczby retikulocytów
- odczyny serologiczne (IgM, IgA, IgG) dodatnie, jednak u zakażonych HIV często są one fałszywie ujemne
- metody biologii molekularnej wykrywające wirusowy DNA (PCR, hybrydyzacja) w surowicy krwi lub szpiku kostnym
- szpik kostny ubogokomórkowy z charakterystycznymi komórkami olbrzymimi progenitorowymi –w kilka dni po transfuzji KKCz brak tych cech w szpiku, przejściowo szpik kostny może być bogatokomórkowy z odmłodzonymi formami erytropoezy w wyniku obecności przeciwciał neutralizujących parwowirusa B19 w KKCz

31.1.2.3. Leki i używki

- MCV w normie
- MCH w normie
- czasem także leukopenia
- czasem także trombocytopenia
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- obniżenie TIBC
- stężenie ferrytyny w normie
- obniżenie liczby retikulocytów

31.1.2.4. Niedobór żelaza

- anemia mikrocytarna (obniżenie MCV)
- anemia hypochromiczna (obniżenie MCH)
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- obniżenie stężenia ferrytyny
- wzrost TIBC
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia Fe w szpiku
- szpik bogatokomórkowy

31.1.2.5. Niedobór witaminy B12

- anemia makrocytarna (wzrost MCV)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia wit. B12 w surowicy
- wzrost stężenia Fe w surowicy
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

31.1.2.6. Niedobór kwasu foliowego

- anemia makrocytarna (wzrost MCV)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia kwasu foliowego w surowicy
- wzrost stężenia Fe w surowicy
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

31.1.2.7. Hemoliza

- MCV w normie
- MCH w normie
- wzrost liczby retikulocytów
- wzrost stężenia bilirubiny wolnej
- wzrost stężenia LDH
- obniżenie stężenia haptoglobiny
- sferocyty w rozmazie (sferocytoza wrodzona)
- obniżenie oporności osmotycznej erytrocytów
- hepatosplenomegalia
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

31.1.3. Leczenie niedokrwistości

31.1.3.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych w przebiegu zakażenia HIV

- leczenie antyretrowirusowe (cARV) – w wyniku skutecznej terapii po około roku uzyskuje się wzrost stężenia Hb o 2-3 g% [4, 5]
- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) w ciężkiej niedokrwistości – należy jednak pamiętać, że częste przetaczanie KKCz działa immunosupresyjnie i przyspiesza progresję do AIDS (wzrost replikacji HIV, wzrost liczby chorób oportunistycznych), ponadto niesie za sobą ryzyko zakażeń krwiopochodnych i wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej. Preparaty KKCz ubogoleukocytarne nie zmniejszają częstości ww. powikłań [4, 5].
- epoetyna α czyli syntetyczna erytropoetyna nie jest obecnie zalecana. Metaanaliza badań z udziałem epoetyny α nie wykazała jej skuteczności w postaci zmniejszenia śmiertelności, częstości stosowania KKCz oraz wzrostu Hb [6, 7]. Ponadto w Polsce epoetyna α nie posiada rejestracji do leczenia anemii w przebiegu zakażenia HIV.
- testosteron – nie jest zalecany z uwagi na działania niepożądane [5]

31.1.3.2. Zakażenia oportunistyczne i choroby nowotworowe

- leczenie przyczynowe
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

31.1.3.3. Parwowiroza

- cARV
- immunoglobuliny IgG w dawce 0,4g/kg m.c./dobę iv przez 5-10 dni, lub 1g/kg m.c./dobę przez 2 dni. Czasem należy terapię powtórzyć lub podawać dawki podtrzymujące 0,4g/kg m.c./miesiąc [8].

31.1.3.4. Leki i używki

- odstawienie leku (nie zawsze jest to możliwe)
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

31.1.3.5. Niedobór żelaza

- suplementacja preparatów żelaza drogą doustną lub parenteralną w przypadku nietolerancji preparatów doustnych, upośledzonego wchłaniania lub konieczności szybkiego zgromadzenia zapasów pierwiastka. Suplementacje należy kontynuować przez 3 miesiące po normalizacji Hb
- zahamowanie krwawienia
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

31.1.3.6. Niedobór witaminy B12

- suplementacja wit. B12 – 1000 µg/dobę im lub po (w Polsce brak preparatów doustnych w tak dużych dawkach) przez 7-14 dni, następnie 1000 µg/tydzień przez 4-8 tygodni do ustąpienia niedokrwistości

31.1.3.7. Niedobór kwasu foliowego

- suplementacja kwasu foliowego w dawce 1-5 mg/dobę przez 1-4 miesiące, do czasu normalizacji Hb
- w niedokrwistości związanej ze stosowaniem antagonistów kwasu foliowego (np. metotrexat, pirymetamina) należy stosować foliniany a nie kwas foliowy
- zawsze należy wykluczyć niedobór witaminy B12. W przypadku jej niedoboru suplementacja tylko kwasu foliowego skutkuje ujawnieniem lub nasileniem zaburzeń neurologicznych.

31.1.3.8. Niedokrwistość hemolityczna

- KKCz
- immunoglobuliny IgG w zakażeniu parwowirusem B19
- unikanie leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym w niedoborze G-6-DP
- do rozważenia splenektomia u chorych z częstymi i ciężkimi epizodami hemolizy (brak badań u zakażonych HIV)

31.2. Neutropenia

Neutropenia to obniżenie liczby neutrofilów poniżej 1500 kom/mm^3 , natomiast agranulocytozę definiujemy jako obniżenie liczby neutrofilów poniżej 500 kom/mm^3 . W wyniku spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych u chorych z HIV dochodzi do ciężkich infekcji bakteryjnych. Przy obniżeniu liczby neutrofilów poniżej 1000 kom/mm^3 zakażenia te występują dwukrotnie częściej, natomiast przy liczbie neutrofilów poniżej 500 kom/mm^3 siedmiokrotnie częściej niż u chorych z prawidłową liczbą granulocytów obojętnochłonnych [9].

31.2.1. Przyczyny neutropenii

31.2.1.1. Zakażenie HIV

Podczas infekcji HIV dochodzi do zaburzeń syntezy cytokin i czynników wzrostu granulocytów (G-CSF i GM-CSF) produkowanych przez monocyty, makrofagi, śródbłonek i fibroblasty pod wpływem Il-1, TNF oraz endotoksyn. Ponadto u 1/3 chorych pojawiają się przeciwciała anty-neutrofilowe w wyniku czego dochodzi do nasilonej apoptozy komórek oraz zaburzenia funkcji granulocytów obojętnochłonnych. Liczba neutrofilów obniża się wraz z zaawansowaniem choroby – neutropenia występuje u 10-30% pacjentów z bezobjawowym zakażeniem HIV i aż u 50-75% chorych z AIDS [4, 5].

31.2.1.2. Stosowane leki (tabela 2)

Tabela 2.

<i>Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie neutropenii</i>
AZT
gancyklowir
foskarnet
sulfonamidy
pyrimetamina
pentamidyna
interferon alfa
amfoterycyna B
flucytozyna
cytostatyki
alkohol

31.2.1.3. Zakażenia oportunistyczne

31.2.1.4. Choroby nowotworowe

31.2.2. Leczenie neutropenii i agranulocytozy

31.2.2.1. Leczenie antyretrowirusowe

jak wykazały badania takie postępowanie często jest wystarczające, jednakże wciąż jest zbyt mało danych oceniających, które z leków są najbardziej skuteczne [10]

31.2.2.2. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF)

- filgrastym
- lenograstym
- pegfilgrastym

G-CSF zalecany jest w przypadku agranulocytozy ($< 250 - 500 \text{ kom/mm}^3$). Stymuluje on proliferację i różnicowanie neutrofilów, w wyniku czego dochodzi do wzrostu ich liczby oraz poprawy funkcji. G-CSF nie wpływa na liczbę limfocytów CD4 i wielkość wirerii HIV, umożliwia natomiast stosowanie koniecznych leków mielosupresyjnych [11].

Jak wykazały badania, zastosowanie G-CSF u zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 kom./mm^3 i liczbą neutrofilów poniżej $750-1000 \text{ kom/mm}^3$, skutkowało zdecydowanie rzadszym występowaniem agranulocytozy (1,7% vs 22%) i dwukrotnym spadkiem liczby ciężkich infekcji bakteryjnych. Postępowanie takie nie jest jednak rutynowo zalecane [11].

31.2.2.3. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)

GM-CSF (molgramostym, regramostym, sargramostym) stymuluje proliferację i różnicowanie neutrofilów oraz eozynofilów i monocytów. U osób zakażonych HIV nie jest zalecany z uwagi na rozbieżne wyniki badań dotyczące jego wpływu na replikację HIV. Preparaty te nie są zarejestrowane w Polsce.

31.3. Małopłytkowość w przebiegu zakażenia HIV

31.3.1. Płytki krwi a zakażenie wirusowe

Płytki krwi (PLT) odgrywają w organizmie kluczową rolę nie tylko w procesie hemostazy, lecz także w przebiegu reakcji zapalnych i infekcji, w rozwoju miażdżycy oraz naprawie tkanek. Małopłytkowość jest częstym powikłaniem infekcji wirusowej, w tym także zakażenia HIV. Jest to odzwierciedleniem interakcji zachodzących w organizmie pomiędzy PLT a wirusem [12, 13]. Już w 1959 roku opublikowano obraz z mikroskopu elektronowego przedstawiający wirusa grypy wnikaącego do PLT, a w 1961 roku Jerushalmy i wsp. opisali wpływ myksowirusów na PLT w warunkach *in vitro* [12]. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że małopłytkowość w przebiegu infekcji wirusowej może rozwijać się w następstwie niszczenia PLT przez związaną z nimi immunoglobulinę G, tworzenia agregatów PLT i leukocytów, sekwestracji PLT w powiększonej śledzionie, upośledzenia produkcji trombopoetyny oraz bezpośredniego wpływu wirusa na PLT [12, 14, 15].

31.3.1.1. Płytki krwi a zakażenie HIV

Na podstawie dotychczasowych doniesień można wnioskować, że PLT odgrywają istotną rolę w przebiegu zakażenia HIV. Przyczyniają się do rozprzestrzenienia się zakażenia, a równocześnie stanowią jeden z elementów biorących udział w obronnie organizmu przed nowym patogenem. Przeprowadzone badania, w tym w szczególności *in vitro* wykazują, że w przebiegu zakażenia HIV dochodzi do interakcji pomiędzy wirusem, a megakariocytami (MKs) i PLT, które mogą dokonać jego endocytozy. W wyniku tego procesu wirus staje się niedostępny dla układu immunologicznego i może być transportowany w różne miejsca organizmu. Równocześnie jednak HIV wchodząc w interakcje z PLT doprowadza do ich destrukcji. Należy także pamiętać, że PLT, które dokonały

endocytozy wirusa ulegają aktywacji i na powierzchni ich błony komórkowej dochodzi do ekspresji P-selektyn, będących receptorami dla makrofagów. W efekcie zakażone PLT zostają usunięte przez makrofagi z krążenia, czyli obserwowana w przebiegu zakażenia HIV małopłytkowość może być niczym innym, jak rezultatem mechanizmów obronnych organizmu [12,16]. Również MKs są wrażliwe na zakażenie HIV. Na powierzchni niedojrzałych ludzkich MKs, w przeciwieństwie do dojrzałych MKs i PLT, dochodzi do ekspresji Ag CD4+, co umożliwia HIV wniknięcie do ich wnętrza w drodze fuzji. Wykazano, że MKs mogą posiadać także receptor integrynowy (DC-SIGN), co z kolei umożliwia im dokonanie endocytozy HIV. Powyższe informacje potwierdza fakt, iż w MKs pochodzących od pacjentów zakażonych HIV z małopłytkowością, wykazano obecność glikoprotein wirusa. Nie ma więc wątpliwości, że MKs są wrażliwe na zakażenie HIV i może to wpływać na rozwój małopłytkowości [12, 13, 15, 16].

Małopłytkowość o różnym stopniu nasilenia może pojawić się niezależnie od innych cytopenii na każdym etapie zakażenia HIV. Częstość jej występowania ocenia się na 20 do 60%, chociaż według ostatnich obserwacji Marksa i wsp. stwierdza się ją jedynie u 3% pacjentów, co mogłoby wskazywać na mniejszą częstość występowania tego powikłania w dobie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) [15,17].

Rozwój małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV jest wynikiem oddziaływania różnorodnych czynników, wśród których istotną rolę odgrywają:

- mediowana immunologicznie zwiększona destrukcja PLT,
- upośledzenie produkcji PLT,
- fragmentacja PLT,
- skrócenie czasu przeżycia PLT,
- oddziaływanie leków mielosupresyjnych (tabela 3),
- uszkodzenie szpiku spowodowane zakażeniami oportunistycznymi, naciekami nowotworowymi.

Tabela 3.

<i>Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie małopłytkowości</i>
sulfonamidy
gancyklowir
flucytozyna
tiazydy
heparyna
chinidyna/chinina
cytostatyki
kokaina
alkohol

Wprowadzenie skutecznego leczenia antyretrowirusowego znacząco zmniejszyło częstość występowania małopłytkowości [13, 15, 16, 17]. Wśród czynników odpowiedzialnych za jej wystąpienie w dobie cART wymienia się:

- niekontrolowaną replikację HIV,
- niekontrolowaną replikację HCV, zwłaszcza gdy wiąże się ona z zaawansowaną chorobą wątroby (nadciśnienie wrotne, hipersplenizm, zmniejszona produkcja trombopoetyny, autoprzeciwciała przeciw płytkowe, krioglobuliny)

31.3.2. Stadia immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP)

- nowo zdiagnozowana małopłytkowość: 3 miesiące od czasu rozpoznania
- przetrwała małopłytkowość: 3-12 miesięcy od rozpoznania – obejmuje pacjentów, u których nie doszło do spontanicznej remisji lub nie odpowiedzieli na terapię
- przewlekła małopłytkowość: trwa > 12 miesięcy
- ciężka małopłytkowość: obecność krwawień wymagających wprowadzenia leczenia lub konieczność intensyfikacji leczenia z powodu krwawień.

31.3.3. Postępowanie w przypadku ciężkiej małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV

W przypadku stwierdzenia liczby PLT < 20 x 10⁹/l zaleca się:

1. Sprawdzić czy pacjent otrzymuje leki mielosupresyjne, jeżeli tak to zredukować dawkę lub zaprzestać ich podawania.
2. Rozważyć wykonanie biopsji szpiku celem wykluczenia zakażeń i chłoniaka jako przyczyny małopłytkowości.
3. W przypadku stwierdzenia ITP optymalizację cART, rozważenie zastosowania glikokortykosteroidów, immunoglobulin, przeciwciał anty-Rh.
4. Po uzyskaniu wzrostu liczby PLT > 20 x 10⁹/l odstawienie glikokortykosteroidów.
5. Jeśli liczba PLT < 5 x 10⁹/l rozważyć wykonanie splenektomii lub zastosowanie innych dostępnych metod terapeutycznych.

Tabela 4.

Zestawienie wartości PLT uznanych za bezpieczne do przeprowadzenia wybranych procedur inwazyjnych

Procedura	Liczba PLT
ekstrakcja zęba	≥ 30 x 10 ⁹ /l
małe zabiegi chirurgiczne	≥ 50 x 10 ⁹ /l
duże zabiegi chirurgiczne	≥ 80 x 10 ⁹ /l
punkcja lędźwiowa, znieczulenie nadoponowe	≥ 50 x 10 ⁹ /l

31.3.4. Leczenie małopłytkowości

W przypadku podejmowania decyzji dotyczących leczenia małopłytkowości w przebiegu zakażenia HIV należy pamiętać, że brak jest badań, które oceniałyby skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych w grupie pacjentów zakażonych HIV. Istotne znaczenie odgrywa także fakt, że spontaniczna remisja występuje jedynie u 1 do 2% pacjentów, natomiast pomimo niskiej liczby PLT istnieje małe ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień [13, 16]. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o dane dotyczące przebiegu zakażenia HIV i nasilenia małopłytkowości.

31.3.4.1. Glikokortykosteroidy w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Podanie glikokortykosteroidów zwiększa czas przeżycia PLT, co powoduje wzrost ich liczby u 40 do 80% pacjentów. Długotrwała remisja obserwowana jest jednak jedynie u 10-20% pacjentów i do

utrzymania pożądanej liczby PLT zazwyczaj potrzebne jest stałe podawanie niskiej dawki glikokortykosteroidów.

Zastosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu objawów ubocznych:

- nasilają immunosupresję i mogą zwiększać replikację HIV,
- zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych.

Opisywano przypadki: proksymalnej miopatii, mięsaka Kaposiego o piorunującym przebiegu, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

Wydaje się, że glikokortykosteroidy powinny mieć zastosowanie w przypadkach gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wzrostu liczby PLT [16]. W takich sytuacjach zaleca się podanie prednizonu doustnie, w dawce: 1-2 mg/kg mc., po uzyskaniu odpowiedzi zmniejszenie dawki. Odpowiedź na leczenie stwierdza się u 60-80% pacjentów, pojawia się ona po 7-10 dniach, maksymalny efekt występuje po 2-4 tyg. Jak już wspomniano niewielka grupa pacjentów ma trwałą odpowiedź [4, 16].

Alternatywnym schematem terapeutycznym jest podanie deksametazonu doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni. Proponuje się zastosowanie jednego lub więcej cykli w odstępach 2 tygodniowych. Takie postępowanie może się wiązać z częstszym występowaniem trwałej remisji [18].

31.3.4.2. Splenektomia w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Nie jest jasne czy efekty zastosowania splenektomii w grupie pacjentów zakażonych HIV są porównywalne z leczeniem pacjentów z ITP [4, 14, 16]. Należy pamiętać, że usunięcie śledziony zwiększa ryzyko zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Przydatną metodą leczenia małopłytkowości może być napromieniowanie śledziony z zastosowaniem kobaltu-60 [16].

31.3.4.3. Immunoglobuliny w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin (400mg/kg/dobę przez 4-5 dni) mogą powodować szybki wzrost liczby PLT. Efekt terapii występuje u 70-90% pacjentów i utrzymuje się zazwyczaj przez 2-3 tyg. Jednak trwałą remisję obserwuje się u mniej niż 10% pacjentów.

Zastosowanie immunoglobulin ma więc szereg ograniczeń. Pamiętać należy także o wysokich kosztach terapii i objawach ubocznych, takich jak bóle głowy, zakrzepy i możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej u osób z niedoborem IgA [4, 16].

Uwzględniając powyższe uwarunkowania, immunoglobuliny powinny znaleźć zastosowanie w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

Większą skuteczność uzyskuje się w przypadku zastosowania przeciwciał anty-Rh (anty-D), które powodują hemolizę erytrocytów i blokadę receptorów Fc makrofagów. Wstępna dawka przeciwciał anty-Rh wynosi 50 µg/kg i.v. przez 2-5 min. Powinna zostać zmniejszona gdy stężenie hemoglobiny (Hb) spadnie poniżej 10 g%. Krótkoterminowa odpowiedź występuje w 75% przypadków. Efekt terapii utrzymuje się dłużej w porównaniu do zastosowania immunoglobulin [16].

31.3.4.4. Transfuzja koncentratu krwinek płytkowych (KKP) w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Przetoczenie KKP wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu objawów ubocznych, w tym ryzyka zakażeń bakteryjnych. Ponadto powoduje nasilenie immunosupresji i zwiększenie wirerii HIV (10 do 100 razy). Należy pamiętać także o krótkim czasie przeżycia PLT, bardzo wysokim koszcie terapii oraz przeciwwskazaniu do transfuzji w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej z małopłytkowością (TTP) [16]. W związku z powyższym przetoczenie KKP w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV znajduje uzasadnienie w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

31.3.4.5. Rola cART w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

cART wykazuje skuteczność w leczeniu małopłytkowości u 30-50% chorych. Pacjenci otrzymujący leki antyretrowirusowe (ARV) wykazują normalny rozwój megakariocytów, co potwierdza, że cART korzystnie wpływa na megakariocytopoezę. Pacjenci, którzy przerwali terapię ponownie rozwijają małopłytkowość. Najwięcej danych dotyczy zastosowania azidotymidyny (AZT). AZT powoduje wzrost liczby PLT u 30% pacjentów dotychczas nieleczonych ARV w ciągu 12 tyg. od rozpoczęcia terapii. Zwiększenie dawki AZT do 1000 mg/dobę zwiększa skuteczność [13].

Coraz częściej pojawiają się doniesienia, że zastosowanie innych schematów terapeutycznych może wiązać się ze wzrostem liczby PLT. Carbonara i wsp. wykazali, że cART z zastosowaniem PIs może być skuteczne w leczeniu ciężkiej małopłytkowości odpornej na AZT [13,19]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność nowych leków ARV: nowych PIs, inhibitorów wejścia, inhibitorów integrazy.

31.3.4.6. Nowe możliwości leczenia małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Obiecującym lekiem jest rituximab (Mabthera, Rituxam), przeciwciało monoklonalne anty-CD-20 stosowane dożylnie w dawce 375 mg/m² (4-tygodniowe dawki). Pacjenci z przewlekłą ITP uzyskali odpowiedź terapeutyczną utrzymującą się ponad rok, a 63% miało PLT > 30 x 10⁹/l po 5 latach od terapii.

Wśród innych leków, które mogą okazać się przydatne w leczeniu ITP wymienia się:

- interferon alfa (3 000 000 IU sc, 3 razy w tygodniu)
- pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów (PEG-rHuMGDF)
- rekombinowaną ludzką trombopoetynę (rHuTPO)
- winkrystynę do 2 mg/dawkę iv (4-6 tygodniowych dawek)
- IL-11 (brak rejestracji FDA dla pacjentów zakażonych HIV) [13, 16]

Zastosowanie wymienionych preparatów opiera się jedynie o doniesienia dotyczące przeprowadzonych badań klinicznych, w związku z powyższym ich podanie może zostać rozważone jedynie po wcześniejszej konsultacji z hematologiem, w przypadkach w których nie uzyskano wzrostu liczby PLT pomimo prób innego postępowania terapeutycznego.

31.4. HIV a zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

31.4.1. Definicja i epidemiologia TTP

Mikroangiopatia zakrzepowa charakteryzuje się powstawaniem zakrzepów złożonych z agregatów PLT i czynnika von Willebranda (vWF) w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy blokują mikrokążenie upośledzając perfuzję narządów, przede wszystkim nerek i mózgu. Stałym elementem mikroangiopatii zakrzepowej jest wewnątrznaczyńniowa hemoliza.

TTP w przebiegu zakażenia HIV występowała częściej przed erą cARV (7%) i wiązała się wtedy z wysoką, sięgającą niemal 100% śmiertelnością. Moore przebadał 350 pacjentów zakażonych HIV przyjętych do John Hopkins Hospital i aż u 24% stwierdził obecność schistocytów. W chwili obecnej TTP jest rzadkim powikłaniem (0,3%) i dotyczy najczęściej zaawansowanych postaci zakażenia z liczbą limfocytów CD4 < 100 kom/ul.

TTP częściej występuje u pacjentów, u których równocześnie diagnozuje się inne schorzenia, takie jak: pneumocystozowe zapalenie płuc, mięsak Kaposiego, zakażenie CMV, kryptokokowe zapalenie opon m-rdz [20, 21].

31.4.2. Patogeneza TTP w przebiegu zakażenia HIV

W grupie osób zakażonych HIV patogeneza rozwoju TTP, różni się od tej obserwowanej w innych jednostkach chorobowych, kiedy to dochodzi do znacznego spadku (< 5%) aktywności metaloproteiny ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metaloprotease with ThromboSpondin-type 1 motif 13*). ADAMTS13 trawi duże multimery vWF na małe fragmenty nieaktywujące PLT. Niedobór metaloproteiny powoduje krążenie dużych multimetrów czynnika vWF, co z kolei powoduje agregację PLT i tworzenie się zakrzepów. Erytrocyty przeciskając się przez zakrzepy ulegają rozpadowi, czego konsekwencją jest hemoliza i pojawienie się schistocytów [20, 21].

W rozwoju TTP u osób zakażonych HIV, ważną rolę odgrywa uszkodzenie komórek śródbłónki przez sam wirus HIV, inne zakażenia (np. CMV) oraz leki. Konsekwencją uszkodzenia śródbłónki jest uwalnianie do krążenia czynnika vWF i przejściowy spadek aktywności ADAMTS13. Powoduje to także turbulentny przepływ krwi, co sprzyja tworzeniu się zakrzepów i fragmentacji erytrocytów. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że w przebiegu TTP związanego z zakażeniem HIV rzadziej dochodzi do znacznego spadku aktywności ADAMTS13 i dotyczy on pacjentów, u których nie stwierdzano równocześnie powikłań charakterystycznych dla AIDS. Te odmienności w patogeniezie powodują że aktywność ADAMTS13 może mieć w tej grupie chorych znaczenie prognostyczne. Śmiertelność i oporność na leczenie, jest większa w przypadkach z wykrywalną aktywnością ADAMTS13 [22, 23, 24].

W związku z odmienną patogeniezą stwierdzanych zaburzeń zaleca się, żeby wystąpienie TTP w przebiegu HIV, określić mianem mikroangiopatii zakrzepowej w przebiegu HIV (HIV-TMA) aby odróżnić ją od idiopatycznej TTP [22]. Wystąpienie TTP może być przyczyną rozpoznania zakażenia HIV, w związku z powyższym w grupie pacjentów o nieznanym statusie serologicznym należy zebrać wywiad epidemiologiczny i rozważyć wykonanie stosownych badań. [20, 22]

31.4.3. Przebieg kliniczny TTP

- niedokrwistość hemolitycznej i objawy niedokrwienia różnych narządów
- skaza krwotoczna małopłytkowa

- zaburzenia neurologiczne
- gorączka
- ból brzucha i mięśni
- powiększenie wątroby i śledziony
- zatory naczyń skóry (u części chorych)
- ostra niewydolność nerek (u części chorych).

31.4.4. Diagnostyka TTP

- niedokrwistość normocytowa
- erytroblasty i schistocyty
- małopłytkowość znacznego stopnia
- wzrost LDH
- białkomocz, krwinkomocz, wałeczki w osadzie moczu
- cechy niewydolności nerek
- zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC)
- ujemne odczyny Coombsa

31.4.5. Leczenie TTP

W związku z odmienną patogenezą podstawowe znaczenie w leczeniu TTP w grupie pacjentów zakażonych HIV ma cART oraz leczenie schorzeń oportunistycznych, współuczestniczących w uszkodzeniu śródbłona.

Ponadto w terapii HIV–TMA zastosowanie znajduje:

- świeżo mrożone osocze
- plazmaferaza – nie ma dowodów na jej skuteczność, nie powinna być traktowana jako standard w terapii HIV-TMA, zwłaszcza w zaawansowanym stadium zakażenia HIV [20, 22, 23, 24].

31.5. HIV a inne zaburzenia krzepnięcia

Zaburzenia krzepnięcia w przebiegu zakażenia HIV obserwuje się częściej, niż w ogólnej populacji. Stwierdza się m.in:

- niedobór białka S (PS)
- niedobór białka C (PC)
- niedobór II kofaktora heparyny (HCII)
- niedobór antytrombiny III (AT)
- zaburzenia fibrynolizy
- antykoagulant toczniowy
- zespół antyfosfolipidowy
- zespoły mieloproliferacyjne
- schorzenia nowotworowe
- schorzenia autoimmunologiczne [25, 26]

31.5.1. Zakażenie HIV a ryzyko zakrzepicy naczyniowej

Wieloletnie obserwacje wskazują, że zakażenie HIV sprzyja wystąpieniu zakrzepicy. Ryzyko zakrzepicy tętniczej jest większe 2 do 6 razy, zarówno w grupie pacjentów leczonych jak i nie leczonych ARV, w porównaniu do ogólnej populacji. Zakrzepica żylna występuje od 2 do 10 razy częściej.

Do czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy zalicza się:

- niską liczbę limfocytów CD4
- zakażenia oportunistyczne (MAC, CMV, PCP, HSV, TB, toksoplazmoza)
- anemię hemolityczną w przebiegu AIDS
- schorzenia nowotworowe (KS, NHL, HL)

Białko S (PS) – zależne od witaminy K białko syntetyzowane przez komórki śródbłonka, hepatocyty, megakariocyty. Jako nieenzymatyczny kofaktor białko S bierze udział w proteolizie aktywowanego czynnika V i VIII. Niedobór PS u osób zakażonych HIV wiąże się z ryzykiem zakrzepicy. W jednym z badań 65% pacjentów zakażonych HIV miało niższe poziomy PS w porównaniu z grupą kontrolną.

Przyczyny niedoboru PS:

- zmniejszenie syntezy
- nieprawidłowa dystrybucja
- krążące kompleksy immunologiczne
- zmiany w zakresie śródbłonka naczyń

Białko C (PC) zależne od witaminy K – antykoagulant inaktywujący kofaktor Va i VIII. Zmniejszona aktywność PC koreluje ze stopniem immunosupresji w przebiegu zakażenia HIV.

II kofaktor heparyny (HCII) – specyficzny inhibitor trombiny. Niedobór HCII jest częstszy w grupie pacjentów z AIDS w porównaniu z ogólną populacją i może prowadzić do nawracającej zakrzepicy.

Przyczyny niedoboru HCII:

- zmniejszenie jego syntezy,
- obecność inhibitora,
- zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonka naczyń

Antytrombina – syntetyzowany w wątrobie serynowy inhibitor proteinazy. Nieodwracalnie neutralizuje wszystkie serynowe proteazy (czynnik IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) z wyjątkiem czynnika VIIa.

Przyczyny zmniejszenia stężenia w grupie osób zakażonych HIV:

- niedożywienie (zmniejszenie produkcji w wątrobie)
- nefropatia w przebiegu zakażenia HIV

Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u 53-70% pacjentów zakażonych HIV, zaś przeciwciała antykardiolipinowe u 46-90%.

Zakażenia sprzyjające produkcji autoprzeciwciał to m.in.:

- kiła
- PCP
- HCV

Ryzyko zakrzepicy zwiększa się w grupie pacjentów zakażonych HIV, u których doszło do rozwoju schorzeń nowotworowych. Wiąże się to ze zmianami przepływu krwi, w składzie krwi, w zakresie ścian naczyń. Również zakażenia oportunistyczne sprzyjają wystąpieniu tego typu powikłań. Dotyczy to zwłaszcza PCP, w przebiegu którego obserwuje się przeciwciała antyfosfolipidowe

i antykoagulant toczeniowy. Zakażenie CMV sprzyja wystąpieniu zakrzepicy obwodowej, udarom, zatorowości płucnej [25, 26, 27, 28].

31.5.2. Leczenie ARV a ryzyko zakrzepicy

Ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia w grupie leczonej cART jest mniejsze w porównaniu z grupą nieleczoną. U osób tych wstępuje:

- mniejsza aktywacja komórek śródbłonna naczyń
- mniejsze stężenia czynników krzepnięcia i fibrynolitycznych
- wyższe stężenie białek o właściwościach antykoagulacyjnych

Pomimo to 50% pacjentów leczonych ma nieprawidłowe poziomy wymienionych czynników, co zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy pomimo stosowania terapii.

Istnieją przesłanki, że terapia ARV może także zwiększać ryzyko zakrzepicy. W przebiegu leczenia PIs opisywano przypadki:

- zakrzepicy żyły wrotnej
- przedwczesnych zmian w naczyniach wieńcowych
- zakrzepicy żył głębokich
- zatorowości płucnej

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy zależy także od stopnia immunosupresji. Badania wykazują, że liczba limfocytów CD4<350 kom/ul wiąże się z aktywacją komórek śródbłonna wyrażoną zwiększonym stężeniem czynnika vWF. Feffer i wsp. wykazali znaczące różnice w poziomie vWF pomiędzy grupą z CD4< 200 kom/ul i CD4> 400 kom/ul.

Do innych czynników wpływających na zwiększoną aktywację śródbłonna należą:

- wykrywalny poziom wirusii HIV
- brak terapii ARV

Należy więc pamiętać, że zastosowanie cART wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia vWF i D-dimerów, ale nie ich normalizacją [25, 28, 29, 30, 31].

Piśmiennictwo

1. Belperio PS, Rhew DC: Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 7A):27-43.
2. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, et al: A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2002; 185:178-187.
3. Levine AM: Anemia in the setting of cancer and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 4): 304-314.
4. Moor RD. Hematologic diseases. W: Dolin R, Masur H, Saag M. eds. *AIDS Therapy*, Churchill Livingstone; 2009:1187-1205.
5. Vishnu P, Aboulafia DM: Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol*. 2015;171(5):695-709.
6. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Pena-Marti GE, et al: Treatment for anemia in people with AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5(10):CD004776
7. Redig AJ, Berliner N: Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;377-81.
8. Koduri PR: Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*.2000;14(1):7-11.

9. Moore RD, Keruly J, Chaisson RE, et al: Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:1965-1970.
10. Huang SS, Barbour JD, Deeks SG, et al: Reversal of human immunodeficiency virus type 1 associated hemato-suppression by effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:504-510.
11. Lyman GH: Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5:1635-1646.
12. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Borde E. Platelets and viruses: An ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:545-56.
13. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: Old and new aspects. *Curr HIV Res.* 2008;6:411-8.
14. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc. Hematol Educ Program* 2008;212-8.
15. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16:73-6.
16. Miguez-Burbano MJ, Jackson J Jr, Hadrihan S. Thrombocytopenia in HIV disease: Clinical relevance, physio-pathology and management. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3:365-76.
17. Marks KM, Clarke RM, Bussell JB i wsp. Risk factors for thrombocytopenia in HIV-infected persons in the era of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:595-9.
18. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S. i wsp. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: A GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-7.
19. Carbonara S, Fiorentino G, Serio G. i wsp. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J Infect.* 2001;42:251-6.
20. Scully MA, Machin SJ. Berend houwen memorial lecture: The pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:268-76.
21. Myśliwiec M. Mikroangiopatie zakrzepowe. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006;10:82-87.
22. Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher.* 2008;23:186-190.
23. Park YA, Hay SN, Brecher ME. ADAMTS13 activity levels in patients with human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathy and profound CD4 deficiency. *J. Clin. Apher.* 2009;24:32-6
24. Malak S, Wolf M, Millet GA. i wsp. Human Immunodeficiency Virus-Associated Thrombotic Microangiopathies: Clinical Characteristics and Outcome According to ADAMTS13 Activity. *Scand J Immunol.* 2008;68:337-44.
25. Jong E, Louw S, Meijers J. i wsp. The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs.* 2009; 23:1001-7.
26. Jong E., Meijers J, van Gorp E. i wsp. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther.* 2010;7:7-9.
27. Lijfering W, Sprenger HG, Georg RR. i wsp. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *Clin Chem.* 2008;54:1226-33.
28. Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. *AIDS Patient Care STDs.* 2001;15:15-24
29. Soentjens P, Osty B, Van Outryve S. i wsp. Portal vein thrombosis in patient with HIV treated with protease inhibitor – containing regimen. *Acta Clin Belg.* 2006;6:24-9.
30. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Thromboses among HIV-infected patients during the HAART era. *AIDS Patient Care STDs.* 2008;22:771-8
31. Feffer SE, Fox RL, Orsen MM. i wsp. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV. *South Med J.* 1995;88:1126-30.

Postępowanie diagnostyczno- lecnicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV

Wprowadzenie

Hiperglikemia, rozwój jawnej klinicznie cukrzycy (DM) oraz dekompensacja już istniejącej cukrzycy występuje wśród chorych zakażonych HIV z częstością 2-14% [1,2,3,4]. Leczenie antyretrowirusowe określonymi lekami z grupy inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy generuje u części chorych zespół zaburzeń metabolicznych – obserwuje się u nich insulinooporność, zaburzenia tolerancji glukozy, DM, dyslipidemię, stłuszczenie wątroby, lipoatrofię obwodową z (lub bez) centralną akumulacją tkanki tłuszczowej [5,6,7,8,9,10]. Zespół ten nazywany jest niekiedy zespołem lipodystrofii związanej z terapią antyretrowirusową (ART).

Powyższe obserwacje, jak i starzenie się populacji osób żyjących z HIV/AIDS, dłuższe przeżycie związane z efektywną kontrolą infekcji HIV, skłaniają do uaktualniania standardów postępowania z chorym HIV(+) i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

32.1. Rozpoznanie cukrzycy i stanu przedcukrzycowego (*prediabetes*) [11]

32.1.1. Rozpoznanie cukrzycy

Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest wykazanie jednorazowe nieprawidłowości 1. lub 3. lub dwukrotne wykazanie nieprawidłowości 2.:

1. glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i objawy kliniczne mogące odpowiadać DM – chudnięcie, polidypsja, poliuria, osłabienie,
2. glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l),
3. glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Stwierdzenie nieprawidłowości 1. i 2., czyli rozpoznanie cukrzycy, jest przeciwwskazaniem do wykonania OGTT.

39.1.2.

Doniesienia o oznaczaniu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u chorych z zakażeniem HIV nie określają jednoznacznie, czy jest to badanie diagnostyczne dla rozpoznania cukrzycy w tej grupie pacjentów [12,13]. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z 2011 standaryzowane oznaczenie HbA_{1c} służy rozpoznaniu cukrzycy przy wartości $\geq 6,5\%$ [14]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w Zaleceniach 2013 nie uwzględnia oznaczenia HbA_{1c} w rozpoznaniu DM [11]. W Polsce brak jest powszechnej standaryzacji metody oznaczania HbA_{1c}. Biorąc powyższe pod uwagę, PTN AIDS nie rekomenduje oznaczania HbA_{1c} w celu rozpoznawania cukrzycy. Można rozważyć wykonanie tego badania u niektórych chorych – przy klinicznym podejrzeniu cukrzycy, gdy glikemia przygodna i na czczo nie są rozstrzygające oraz nie ma możliwości wykonania OGTT.

32.1.3. Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*)

1. nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), tzn. poziom glukozy 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

lub

2. nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), tzn. poziom glukozy w 120 minucie OGTT 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l).

Stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, stąd jego rozpoznanie u chorych z infekcją HIV musi prowadzić do intensyfikacji działań prewencyjnych dla redukcji tego ryzyka.

32.2. Oznaczanie glikemii u chorego zakażonego HIV

32.2.1.

U chorych nieleczonych ART należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo na wizycie wstępnej, a następnie 1 raz w roku. Zalecenia kontroli glikemii w tej grupie pacjentów, jeśli rozpoznaje się u nich stan przedcukrzycowy lub cukrzycę, zostały przedstawione w podrozdziale 40.5.

32.2.2.

Leczeni ART wymagają kontroli glikemii w chwili rozpoczęcia terapii, następnie po 6 i 12 miesiącach. Jeżeli poziomy glukozy są prawidłowe, należy oznaczać glikemię co 6 miesięcy. Chorzy z *prediabetes* lub cukrzycą otrzymujący ART powinni być monitorowani według zasad zawartych w podrozdziale 40.5.

32.2.3.

Glikemię należy oznaczyć w każdym przypadku wystąpienia klinicznych objawów cukrzycy (p. podrozdział 40.1.1). U chorego z infekcją HIV nierzadko występują takie wskazania kliniczne do oznaczenia glikemii, jak: ostre zakażenie, cechy uszkodzenia trzustki, glikokortykoterapia.

32.3. Wskazania do wykonania doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)

Wykonanie OGTT należy zlecić następującym chorym:

1. z normoglikemią na czczo i zespołem metabolicznym
2. z nieprawidłową glikemią na czczo,
3. z glikozurią przy normoglikemii na czczo,
4. w ciąży (po oznaczeniu glikemii na czczo).

U chorych HIV(+) leczonych antyretrowirusowo należy rozszerzyć wskazania do wykonania OGTT o osoby z co najmniej dwoma objawami zespołu lipodystrofii związanego z ART, a także w przypadku współistnienia zakażenia HCV (zwłaszcza przy obecności dyslipidemii i klinicznych objawów lipo dystrofii). Nie dotyczy to chorych z rozpoznaną cukrzycą i *prediabetes*. Wystąpienie akumulacji tkanki tłuszczowej prowadzące do otyłości centralnej oraz dyslipidemii w trakcie ART nie jest rzadkie. Wówczas taki chory spełni kryteria zespołu metabolicznego (p. podrozdział 40.4) i będzie wymagał wykonania OGTT.

32.4. Definicja zespołu metabolicznego według International Diabetes Federation (IDF) [15]

Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według stanowiska IDF z 2006 r. to

- otyłość centralna*, czyli obwód talii u mężczyzn ≥ 94 cm, u kobiet ≥ 80 cm (dla populacji europejskiej, wg EGIR 1999)
- oraz współistnienie 2 z 4 poniższych kryteriów:
 1. triglicerydy ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipertriglicerydemii,
 2. HDL-Ch – mężczyźni < 40 mg/dl (1,03 mmol/l); kobiety < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) lub leczenie dyslipidemii,
 3. ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mmHg; rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego,
 4. stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznana cukrzyca typu 2.

*Jeżeli BMI > 30 kg/m², to można rozpoznać otyłość centralną bez pomiaru obwodu talii.

Prostota przedstawionej powyżej definicji sprawia, że celowe jest jej stosowanie w codziennej pracy z chorymi zakażonymi HIV. Zarówno pomiary antropometryczne, badanie ciśnienia tętniczego oraz okresowa kontrola glikemii oraz lipidów krwi obwodowej należą do standardu monitorowania i leczenia infekcji HIV.

32.5. Cukrzyca i stan przedcukrzycowy u chorego HIV(+)

32.5.1.

Jeżeli zostanie postawione rozpoznanie cukrzycy, nie podejmuje się próby „niefarmakologicznego” leczenia – tzn. nie zaleca wyłącznie diety i zmiany trybu życia. Leczenie cukrzycy typu 2 jest postępowaniem etapowym i indywidualizowanym. Na każdym etapie obejmuje ono farmakoterapię oraz modyfikację trybu życia (dieta i umiarkowany wysiłek fizyczny).

32.5.2. Farmakoterapia cukrzycy

Tabela 1.
Farmakologiczne leczenie cukrzycy

Lek	Wskazania	Przeciwwskazania	Uwagi
Doustne leki hipoglikemizujące	cukrzyca typu 2	1. aktywność ALT > 2,5 górnej granicy normy 2. GFR < 60 ml/min 3. wszystkie stany, gdzie istnieją wskazania do insulinoterapii	1. metformina – ryzyko kwasicy mleczanowej (rzadko), ostrożnie przy dysfunkcji nerek* 2. pochodne sulfonilomocznika – ryzyko hipoglikemii 3. u chorych z HIV/HCV – ryzyko hepatotoksyczności leków doustnych
Insulina	1. cukrzyca typu 1 2. stężenie HbA _{1c} > 7% na terapii doustnymi lekami 3. glikemia > 300mg/dl 4. DM z wysokimi wartościami glikemii i objawami klinicznymi 5. ostre zakażenia 6. przewlekłe zakażenia 7. niewydolność krążenia, nerek, wątroby 8. <u>planowanie ciąży</u> i ciąża 9. zawał serca, udar mózgu 10. inne specyficzne typy DM 11. <u>u chorych HIV(+)</u> – niektóre stany wynikające z choroby podstawowej, zaostrzenie współistniejącej patologii (p. Uwagi)	brak wskazań	U chorych HIV(+) insulinoterapia okresowa: 1. zespół „odbudowy immunologicznej” 2. gruźlica – najczęstsza infekcja oportunistyczna definiująca AIDS, leczona lekami potencjalnie hepatotoksycznymi

* zachować ostrożność u chorych leczonych tenofowirem; nie stosować przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m²

Farmakoterapia cukrzycy obejmuje doustne leki hipoglikemizujące i insulinę. Obecnie w doustnym leczeniu hipoglikemizującym są stosowane następujące leki: metformina (lek z wyboru, o ile nie ma przeciwwskazań do jej stosowania – p. Tabela 1), pochodne sulfonylo-mocznika, inhibitory α -glukozydazy, leki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-IV). W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego nie uwzględniono glitazonów. Leki inkretynowe są stosowane rzadko ze względu na wysokie koszty leczenia. U chorych HIV(+) z cukrzycą znajdują zastosowanie głównie metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Nie ma dotychczas doniesień o doświadczeniach w stosowaniu inhibitorów α -glukozydazy i leków inkretynowych w leczeniu cukrzycy u chorych seropozytywnych. Rozpoczęcie i ustalenie leczenia cukrzycy powinno być przeprowadzone w oparciu o konsultację diabetologa.

32.5.3. Kryteria wyrównania cukrzycy

Kryteria wyrównania cukrzycy nie różnią się w odniesieniu do chorych HIV(+) w porównaniu z zaleceniami dla chorych bez infekcji HIV. Należy dążyć do uzyskania wartości „docelowych” nie tylko parametrów gospodarki węglowodanowej (HbA_{1c}), ale także gospodarki lipidowej oraz war-

tości ciśnienia tętniczego (tabela 2). Intensywność dążenia do wartości „docelowych” należy indywidualizować.

Podstawowym kryterium ogólnym wyrównania gospodarki węglowodanowej jest stężenie HbA_{1c} ≤ 7,0%. Dla różnych grup chorych istnieją kryteria szczegółowe. Są one bardziej restrykcyjne – HbA_{1c} ≤ 6,1% – dla kobiet planujących ciążę lub ciężarnych oraz HbA_{1c} ≤ 6,5% – dla dzieci i młodzieży, w cukrzycy typu 1 i w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2. W przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) kryterium wyrównania jest bardziej liberalne i wynosi HbA_{1c} < 8,0% – patrz rozdział *Starzenie się pacjentów zakażonych HIV. Zalecenia PTN AIDS dla chorych powyżej 50 roku życia*.

Tabela 2.
Wartości „docelowe” u chorych z cukrzycą.

Parametr	Wartość „docelowa”
HbA _{1c} – kryterium ogólne	≤ 7,0%
Cholesterol całkowity	< 175 mg/dl (4,5 mmol/l)
Cholesterol LDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l) przy współistnieniu choroby niedokrwiennej serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l)
Cholesterol HDL	> 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) – mężczyźni > 50 mg/dl (> 1,3 mmol/l) – kobiety
Triglicerydy	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Ciepłota ciała:	
– skurczowe	< 140 mm Hg
– rozkurczowe	< 90 mm Hg

32.5.4.

Chorego ze stanem przedcukrzycowym i zakażeniem HIV należy prowadzić według zaleceń dla chorych niezakażonych. Należy rekomendować dietę, redukcję masy ciała, umiarkowaną aktywność fizyczną, zaprzestanie palenia tytoniu. Do lekarza należy ocena innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie schorzeń współistniejących (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia), stała edukacja chorego oraz kontrola glikemii:

- u chorego nieleczzonego ART – co 6-12 miesięcy,
- u chorego na terapii ART – co 3 miesiące.

U chorego z zakażeniem HIV, *prediabetes* oraz lipodystrofią (gdy dominuje centralna akumulacja tkanki tłuszczowej, a lipopatrofia nie jest wybitnie wyrażona), można rozważyć włączenie metforminy. Należy oczywiście uwzględnić przeciwwskazania do jej stosowania.

32.5.5.

Schemat badań okresowych chorego HIV(+) dla monitorowania cukrzycy i jej powikłań obejmuje m.in. kontrolę lipidogramu, stężenia kreatyniny, badanie ogólne moczu, ocenę dna oka, elektrokardiogram. Wszystkie te parametry, jak i pomiar masy ciała i ciśnienia tętniczego oraz ocena ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wchodzi w skład panelu badań, który został przedstawiony w rozdziale *Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV*.

Raz w roku należy wykonać badanie moczu w kierunku albuminurii. Przy dodatnim wyniku badania przesiewowego należy wykonać badanie ilościowe albumin w moczu i wyliczyć wskaźnik UA/C – albumina w moczu/kreatynina, w $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny. Wartości > 30 świadczą o albuminurii (pośrednio o dysfunkcji kłębków nerkowych) i wymagają wdrożenia działań prewencyjnych i leczniczych dla zapobieżenia rozwojowi nefropatii cukrzycowej.

Należy pamiętać o kontroli stężenia mleczanów w przypadku podejrzenia kwasicy mleczanowej w trakcie terapii metforminą.

32.5.6.

Należy rozważyć w profilaktyce pierwotnej zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-150 mg/dobę u chorych na cukrzycę typu 2 oraz typu 1 w wieku > 40 lat, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodu wieńcowego w ciągu 10 lat. Natomiast należy zalecić lek przeciwplatekarny chorym na cukrzycę ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, jako profilaktykę wtórną. Przy przeciwwskazaniach do stosowania kwasu acetylosalicylowego, można podawać tiklopidynę w dawce 250 mg dwa razy dziennie lub kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

32.5.7.

U chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego należy włączyć statynę niezależnie od stężenia lipidów we krwi (PTD 2012). U chorych HIV(+) leczonych antyretrowirusowo wybór preparatu oraz dawkowanie zależne jest od rodzaju leków antyretrowirusowych.

32.6. Terapia antyretrowirusowa a cukrzyca

32.6.1.

U chorego HIV(+) z cukrzycą należy wdrożyć ART niezależnie od tego, czy istnieją wskazania kliniczne, immunologiczne czy wirusologiczne. Tak więc nawet zakażeni bezobjawowo, z liczbą limfocytów T CD4 $> 500/\text{mm}^3$ i niskim poziomem HIV-RNA we krwi, powinni rozpocząć terapię infekcji HIV. Takie postępowanie ma na celu lepszą kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U takiego chorego są nimi zarówno cukrzyca, jak i niekontrolowane zakażenie, z przewlekłym zapaleniem, które sprzyja rozwojowi miażdżycy.

32.6.2.

Przy wyborze pierwszorazowej ART dla chorego z cukrzycą należy uwzględnić następujące czynniki:

- generowanie przez określone leki hiperlipidemii (inhibitory proteazy wzmacniane rytonawirem, efawirenz)
- potencjalne ryzyko rozwoju lipodystrofii – zarówno lipoatrofii, jak i centralnej lipoakumulacji (inhibitory proteazy, niektóre nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)
- prostotę dawkowania ART – terapia ART powinna „wpisać się” w już stosowane przez chorego leczenie cukrzycy i chorób współistniejących
- możliwość interakcji między ART a lekami stosowanymi dotychczas przez chorego
- funkcję nerek – przy kwalifikacji do leczenia tenofowirem

- współistniejące choroby wątroby – zwłaszcza koinfekcję HCV (częstsze występowanie insulinooporności), stłuszczenie wątroby.

32.6.3.

W przypadku chorego już leczonego antyretrowirusowo, u którego rozwija się DM, należy rozważyć, czy aktualna ART generuje zaburzenia metaboliczne, np. insulinooporność czy dyslipidemię. Jeżeli rozważa się zmianę terapii, priorytetem jest utrzymanie pełnej skuteczności przeciwwirusowej. Korzystne są zmiany w obrębie tej samej klasy leków: dotyczy to zarówno inhibitorów proteazy, jak i inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Możliwe jest także włączenie do terapii leków z innych klas, takich jak raltegravir i marawirok. W świetle dotychczasowych doświadczeń z ich stosowaniem nie wydaje się, żeby generowały one poważne zaburzenia o typie lipodystrofii czy hiperlipidemii.

32.7 Opieka diabetologiczna

Chory z infekcją HIV leczony ART rozwija złożone zaburzenia metaboliczne. Jeżeli z zakażeniem HIV współistnieje cukrzyca, chory musi pozostawać pod opieką specjalisty chorób zakaźnych i diabetologa. Podobnie jak terapię antyretrowirusową, tak i osiągnięcie celów leczenia cukrzycy należy indywidualizować.

PTN AIDS, opierając się na zaleceniach PTD 2012 oraz Wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i PTD 2010, rekomenduje następujące zasady wspólnego prowadzenia chorych HIV(+) z cukrzycą [11,16]:

1. jeżeli jest stabilny klinicznie, wymaga kontroli u diabetologa nie rzadziej niż raz w roku. Konsultacja taka ma na celu:
 - ocenę wyrównania metabolicznego,
 - ocenę stanu zaawansowania późnych powikłań DM i ewentualnego wdrożenia ich terapii,
 - edukowania w zakresie modyfikacji stylu życia,
 - ustalenia celów terapeutycznych i określenia sposobu ich realizacji;
2. chorego HIV(+) z cukrzycą typu 1 i innych typów, leczoną wielokrotnymi iniekcjami insuliny, należy konsultować diabetologicznie nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Chora z cukrzycą ciążową musi być prowadzona we współpracy diabetologa, ginekologa oraz lekarza chorób zakaźnych, który ustala ART pod kątem optymalnej profilaktyki zakażenia odmatczywego HIV oraz bezpieczeństwa ciąży i dziecka.

Jeżeli występują późne powikłania cukrzycy, niezbędna staje się współpraca z okulistą, neurologiem, nefrologiem, kardiologiem oraz innymi specjalistami.

Podsumowanie

Obecna aktualizacja zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dla chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zakażonych HIV nie wprowadza istotnych zmian. Obecna edycja rekomendacji podtrzymuje zalecenie włączenia farmakoterapii już w chwili rozpoznania cukrzycy. Lekiem z wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 pozostaje metformina, którą należy stosować również u chorych HIV(+), uwzględniając szereg możliwych w tej grupie przeciwwskazań.

Współczesne leki antyretrowirusowe pozwalają na taki dobór ART, aby zminimalizować niepożądane efekty metaboliczne: hiperlipidemię, insulinooporność i lipodystrofię. Mimo to liczba chorych seropozytywnych z cukrzycą zwiększa się wskutek starzenia się tej populacji oraz wzrastającej liczby rozpoznanych infekcji HIV u osób po 50 roku życia [18]. Cukrzyca jest głównym czynnikiem ryzyka zgonu z następujących przyczyn: na AIDS, zgonu z powodu niewydolności wątroby i zgonu z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego [19].

W niniejszych zaleceniach utrzymano zalecenie współpracy z diabetologiem w opiece nad chorym żyjącym z HIV/AIDS i cukrzycą. Realizacja tej współpracy jest możliwa dzięki programowi KOMPLEKSOWEJ AMBULATORYJNEJ OPIEKI SPECJALISTYCZNEJ NAD PACJENTEM ZAKAŻONYM HIV, LECZONYM LEKAMI ANTYRETROWIRUSOWYMI (KAOS-HIV), finansowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia [20].

Piśmiennictwo

1. Buchacz K, Patel P, Baker R i wsp. Elevated Rates of Diabetes Mellitus among HIV-infected Women on HAART Compared with the General Population in the US. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 786.
2. De Wit S, Sabin CA, Weber R i wsp. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-infected Patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1224-1229.
3. Galli L, Salpietro G, Pellicciotta A i wsp. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and its predictive factors in Italy: A comparison between HIV-infected and uninfected subjects. *Journal of the International AIDS Society* 2010; 13 (Suppl 4):P230.
4. Worm SW, De Wit S, Weber R i wsp. Diabetes Mellitus, Preexisting Coronary Heart Disease Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Circulation* 2009; 119: 805-811.
5. Carr A. i wsp.: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999, 353, 2093.
6. Dubé M.P. i wsp.: Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 350, 713.
7. Eastone J.A., Decker C.F.: New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann. Intern. Med.* 1997, 127, 948.
8. Mulligan K. i wsp.: Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2000, 23, 35.
9. Murata H., Hruz P.W., Mueckler M.: The mechanisms of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 20251.
10. Tsiondras S. et al.: Effects of protease inhibitors on hyperglycaemia, hyperlipidaemia, and lipodystrophy. A 5-year cohort study. *Archives of Internal Medicine* 2000, 160, 2050.
11. „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2013, tom 2, Suplement A.”
12. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. HbA1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1591-1593.
13. Eckhardt B, Holzman R, Kwan C i wsp. Glycated Hemoglobin A1C as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-infected Individuals. *AIDS Patient Care STDS*, 2012 Feb 10 [Epub ahead of print]
14. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34(suppl 1): S11-S61
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006. www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
16. Zasady postępowania w cukrzycy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2010. Aktualizacja 2010. Wydawnictwo „AKTIS” Sp. z o.o., Łódź 2010.

17. European AIDS Clinical Society Guidelines, November 2011, version 6. Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities in HIV.
18. Hasse B, Lederberger B, Egger M i wsp. Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27 March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 792.
19. Smith S, Sabin CA, Lundgren JD i wsp. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. AIDS 2010; 24: 1537-1548.
20. Kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna nad pacjentem zakażonym HIV, leczonym lekami antyretrowirusowymi (KAOS-HIV) – zasady realizacji. Załącznik nr 3 część d do zarządzenia Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r.

Rak odbytu i pozostałe HPV zależne choroby odbytu u osób zakażonych

Zakażenia HPV okolic moczowo-płciowych i odbytu dotyczą niemal każdego, aktywnego seksualnie człowieka.

W normalnych warunkach, immunokompetentny system odpornościowy eliminuje zakażenie w ciągu 6-12 miesięcy. Wirusy HPV atakują niemal wyłącznie komórki warstwy podstawnej nabłonków (*stem-like cells*), przede wszystkim w strefach przejściowych – szyjce macicy i kanale odbytu. Zakażenie może prowadzić do produkcji kompletnych, zdolnych do zakażenia cząstek wirusa z tworzeniem brodawkowatych struktur – kłykcin kończyste, lub przez wbudowanie na stałe łańcucha DNA HPV do genomu ludzkiego, może wywoływać zakażenie przetrwałe (zdolność do wywoływania tego typu zakażenia mają tzw. podtypy onkogenne HPV) – które klinicznie prowadzi do powstawania ANA (Anal Intraepithelial Neoplasia) i raka płaskonabłonkowego odbytu.

Wykazano, że osoby zakażone HIV są szczególnie predysponowane do zakażeń HPV, z powodu uszkodzeń wiązań miedzykomórkowych nabłonków (mikroszkodzenia), co ułatwia penetrację cząstek HPV do komórek warstwy podstawnej.

Kłykcin kończyste występują u niemal 80% osób zakażonych HIV i są spowodowane zakażeniem podtypami 6 i 11 HPV.

Chorych tych uważa się także za grupę największego ryzyka powstawania AIN i raka odbytu w wyniku zakażenia przetrwałego (najczęstsze podtypy to HPV 16 i 18). Przebycie w przeszłości kłykcin kończystych dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej, bowiem jak wykazano, zwykle do zakażenia HPV dochodzi „paczką” 5-7 podtypów wirusa, z których część ma potencjał onkogeny.

Zmiany o charakterze AIN i raka odbytu dotyczą najczęściej chorych starszych, w 5 i 6 dekadzie życia.

Jedyną metodą zapobiegania zakażeniom HPV są szczepienia. Zawsze, niezależnie od wieku pacjenta oraz istnienia lub nie zmian HPV-zależnych, w grupie wysokiego ryzyka (HIV+ MSM, HIV+ kobiety uprawiające seks analny) należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV szczepionką zawierającą białka kapsydu 9 najczęstszych patogennych podtypów wirusa HPV Gardasil®-9.

Zleca się aby każdemu zakażonemu HIV, co najmniej raz w roku, zbadać palcem kanał odbytu. Należy podkreślić, że chodzi o badanie kanału odbytu – zatem w praktyce strefy „zaciśniętej” zwieraczami, a nie jak zalecano w przeszłości, w celu wykrycia raka odbytnicy, „per rectum” czyli badanie palcem bańki odbytnicy.

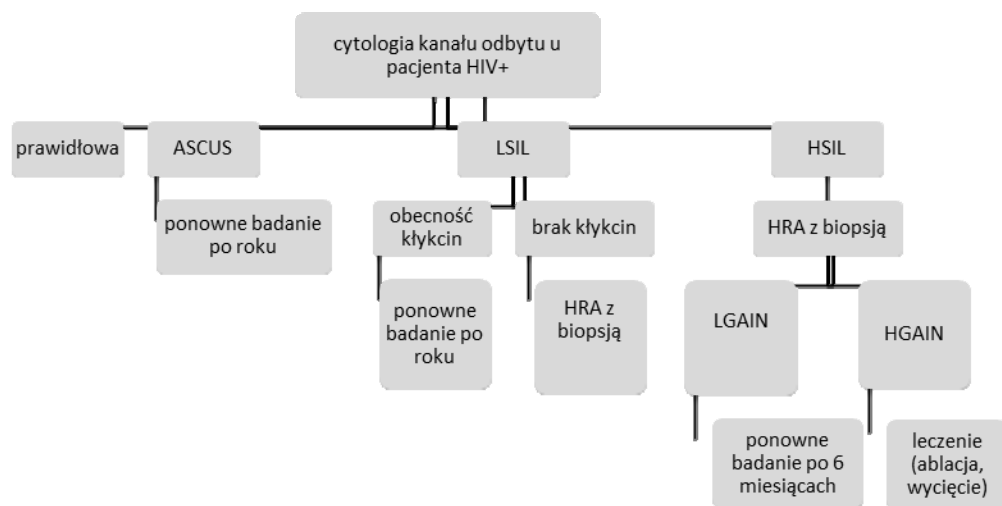
W przypadku stwierdzenia kłykcin chory powinien być leczony w doświadczonych ośrodkach, z wyłączeniem miejscowej terapii podofiliną. Zalecane są dwa preparaty miejscowo pobudzające układ odpornościowy nabłonka i anodermy : Aldara® (Imiquimod) i Veregen® (sinacatehiny).

U pacjentów starszych, po leczeniu zaleca się wykonanie wymazu cytologicznego z kanału odbytu, celem wykluczenia AIN.

W przypadku stwierdzenia w badaniu odbytu palcem zgrubień, stwardnienia, szczeliny, owrzodzenia zaleca się skierowanie chorego do proktologa, celem wykonania HRA (High Resolution Anoscopy) z biopsją.

W grupie MSM zaleca się profilaktyczny wymaz cytologiczny z kanału odbytu raz na 1-3 lata, tym częściej im starszy jest chory.

Optymalny diagram postępowania profilaktycznego w grupie pacjentów najwyższego ryzyka (HIV+ MSM i HIV+ kobiety uprawiające seks analny, kobiety które chorowały na raka sromu) przedstawiono na diagramie.



Podstawowe postępowanie profilaktyczne polega na wykonywaniu wymazu cytologicznego z odbytu (anoderma i strefa przejściowa kanału odbytu), a HRA (Anoskopia Wysokiej Rozdzielczości) jest metodą weryfikacji rozpoznań cytologicznych.

Wymazy z odbytu są oceniane wg systemu Bethesda, a wycinki pobrane podczas HRA podlegają ocenie histopatologicznej.

Obecnie w Polsce nie ma praktycznie ośrodków wyspecjalizowanych w diagnostyce cytologicznej AIN oraz raka odbytu.

We Wrocławiu we zajmuje się tym Centrum Melita we współpracy z Zakładem Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Szpitalem Specjalistycznym EuroMediCare.

Rozpoznanie cytologiczne wg Bethesda	Interpretacja/uwaga	Rozpoznanie histopatologiczne
ASCUS (Abnormal Squamous Cells of Undetermined Significance)	Bez znaczenia klinicznego, niekiedy może występować w przypadku obecności kłykcin kończystych	
LSIL (Low-grade Squamous Cell Intraepithelial Lesion)	Zmiany dysplastyczne małego stopnia – kłykciny kończyste, wskazane jest wykonanie kontrolnego wymazu cytologicznego z odbytu po leczeniu kłykcin	LGAIN (Low Grade Anal Intraepithelial Neoplasm)
HSIL (High-grade Squamous Cell Intraepithelial Lesion)	⇐ HSIL – zmiany z dysplazją dużego stopnia – wskazane skierowanie chorego HRA z biopsją, w wyspecjalizowanym ośrodku HGAIN w biopsji HRA ⇒ Wymaga leczenia miejscowego (dawniej „ca in situ”)	HGAIN (High Grade Anal Intraepithelial Neoplasm)

Pytania można kierować mailem na adres cytologiahpv@melitamedical.pl

Piśmiennictwo

1. Silvera RJ, Smith CK, Swedish KA, Goldstone SE: Anal condyloma treatment and recurrence in HIV-negative men who have sex with men. *Dis Col Rect* 2014, 57, 752-761
2. Grazi E, Enriquez-Navasquez JM, Placer C.: Anal intraepithelial neoplasia: a narrative review. *Rev Esp Enferm Dig* 2016, 108, 31-39
3. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PKC.: HPV infection, anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. *BMC Cancer* 2012, 12, 398
4. Kollipara R, Ekhlasi E, Downing K. i wsp. : Advancements in pharmacotherapy of noncancerous manifestations of HPV. *J Clin Med*. 2015, 4, 832-846
5. Leeds IL, Fang SH.: Anal cancer and anal intraepithelial screening: a review. *World J Gastroenterol* 2016, 27, 41-51
6. Gescus RB, Gonzalez C, Torres M, i wsp. : Incidence and clearance of high risk human papillomavirus in HIV-positive men who have sex with men: estimates and risk factors. *AIDS* 2016, 30, 37-44
7. Mendez-Martinez R, Riviera-Martinez NE, Crabtree-Ramirez B. i wsp.: Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency-positive men who have sex with men. *BMC Inf Dis* 2014, 14, 671
8. Brugnaro P, Morelli E, Petrucci A. i wsp.: Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol* 2015, 12, 209-218
9. Bonani P, Bechini A, Donato R, i wsp. : Human papilloma virus vaccination: impact and recommendation across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015, 3, 3-13

Przeszczep narządowy u osoby zakażonej HIV – zasady kwalifikacji i postępowanie potransplantacyjne

34.1. Kryteria kwalifikacji do przeszczepu narządowego u osoby zakażonej HIV

Postęp w terapii ARV doprowadził do istotnej zmiany w obserwowanej chorobowości i śmiertelności wśród osób HIV(+) – zmniejszeniu częstości występowania powikłań infekcyjnych i onkologicznych towarzyszy wzrost liczby przypadków schyłkowej niewydolności nerek i wątroby wywołanych między innymi nefropatią związaną z zakażeniem HIV (HIV associated nephropathy; *HIVAN*), nefrotoksycznością stosowanego leczenia oraz obecnością koinfekcji HBV i/lub HCV [1]. W efekcie coraz więcej ośrodków podejmuje się przeszczepiania narządów, zwłaszcza wątroby i nerek, u osób HIV(+), po spełnieniu ścisłych kryteriów kwalifikacji do transplantacji [2, 3].

Kryteria kwalifikacji do przeszczepu narządowego u osoby zakażonej HIV:

- związane z zakażeniem HIV:
- liczba limfocytów CD4 >200 kom/ μ l – dotyczy osób oczekujących na przeszczep nerki lub osób kwalifikowanych do przeszczepu wątroby z wywiadem przebytej choroby oportunistycznej i/lub choroby nowotworowej związanej z AIDS,
- liczba limfocytów CD4 >100 kom/ μ l – dotyczy osób kwalifikowanych do przeszczepu wątroby bez wywiadu choroby wskaźnikowej AIDS,
- HIV RNA w surowicy <50 kopii/ml w trakcie cART stosowanej minimum od 3 miesięcy (wyjątek ! => HIV RNA może wynosić >50 kopii/ml u osoby z schyłkową niewydolnością wątroby w związku z ograniczeniami w doborze ART z powodu hepatotoksyczności),
- brak aktualnej choroby oportunistycznej lub nowotworowej,
- brak wywiadu dotyczącego przebytych chorób, przeciw którym nie ma skutecznego leczenia po transplantacji narządowej – PML, przewlekła kryptosporidioza, pierwotny chłoniak OUN, lekooporna grzybica,
- odpowiednia adherencja pacjenta do leczenia, warunki społeczno-socjalne,
- świadoma zgoda pacjenta na bezterminowe leczenie immunosupresyjne oraz profilaktykę chorób oportunistycznych,
- dostęp do monitorowania stężenia leków w surowicy,

- stabilnie prowadzona cART,
- brak zespołu wyniszczenia.

34.2. Czynniki wpływające na rokowanie dotyczące długoterminowej funkcji przeszczepu narządowego u osób zakażonych HIV

Udowodniono, że w przypadku pacjentów zakażonych HIV oczekujących na przeszczep wątroby najmiarodajniejszym wykładnikiem określenia stopnia pilności do zabiegu transplantacji jest wskaźnik MELD, podobnie jak u osób immunokompetentnych [4]. Pacjenci HIV(+) wymagający przeszczepienia wątroby z innych przyczyn niż pozapalana marskość wątroby w przebiegu pzw typu C mają porównywalne do populacji biorców HIV(-) rokowanie zarówno co do odległej funkcji przeszczepu, jak i przeżycia biorców. Trzyletnie przeżycie przeszczepu wątroby u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV wynosi 85%, natomiast w grupie z koinfekcją HIV/HCV jedynie około 60% [5-8].

Czynniki ryzyka utraty przeszczepionej wątroby u osób zakażonych HIV [1, 2]

- koinfekcja HIV/HCV,
- wysoki wskaźnik MELD (≥ 25) w okresie przedtransplantacyjnym,
- BMI $< 21 \text{ kg/m}^2$ u biorcy w okresie przedtransplantacyjnym,
- rasa czarna,
- nietolerancja cART.

Dodatkowe czynniki ryzyka utraty przeszczepionej wątroby u osób z koinfekcją HIV/HCV [9]:

- starszy wiek dawcy (≥ 65 . rok życia),
- jednoczesna transplantacja wątroby i nerek,
- dawca anty-HCV(+).

Czynniki ryzyka utraty przeszczepu nerki u osób zakażonych HIV:

- starszy wiek dawcy (≥ 65 . rok życia),
- opóźniony czas podjęcia funkcji przeszczepionego narządu,
- czas tzw. zimnego niedokrwienia > 16 godzin.

Wykazano, że pacjenci zakażeni HIV mają 2-3-krotnie większe ryzyko ostrego odrzutu przeszczepionego narządu, zwłaszcza nerki, w porównaniu do populacji ogólnej [9–13]. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne, wydaje się jednak, że istotne znaczenie może mieć dysregulacja układu immunologicznego towarzysząca zakażeniu HIV oraz interakcje pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a lekami ARV. Istotne znaczenie zdaje się też mieć aktywna choroba cytomegalowirusowa, dlatego sugeruje się stosowanie uniwersalnej profilaktyki anty-CMV walgancyklowirem, foskarne-tem lub cidofowirem u wszystkich chorych HIV(+) z ryzykiem jej rozwoju we wczesnym okresie potransplantacyjnym. Proponuje się też unikanie PIs i EFV w stosowanych schematach cART [8, 14, 15].

34.3. Monitorowanie funkcji przeszczepu oraz parametrów zakażenia HIV

Zaleca się przeprowadzenie diagnostyki, w tym wykonie biopsji przeszczepionego narządu, w przypadku utrzymującej się dysfunkcji przeszczepu. U osób z koinfekcją HIV/HCV po przeszczepie wątroby sugeruje się wykonywanie protokolarnych biopsji przeszczepionej wątroby w okresach 6-miesięcznych w celu wczesnego wykrycia progresji zakażenia HCV w przeszczepionym narządzie, ponieważ u osób tych aktywność enzymów wątrobowych nie koreluje ze stopniem uszkodzenia tkanki wątrobowej. Podobnie wygląda sytuacja z pacjentami z koinfekcją HIV/HCV lub HIV/HBV oczekujących na przeszczep nerki, dlatego każda z tych osób powinna mieć wykonaną biopsję wątroby w trakcie kwalifikacji do przeszczepu. Pacjent, u którego w badaniu histopatologicznym zostanie potwierdzona marskość wątroby, powinien być kwalifikowany jednocześnie do przeszczepu wątroby i nerki [2].

Pierwsze oznaczenie HIV RNA w surowicy oraz liczby limfocytów CD4 powinno być przeprowadzone miesiąc po przeszczepieniu. Kolejne kontrole skuteczności cART zaleca się co 2-3 miesiące. W przypadku utrzymującej się wirerii HIV > 50 kopii/ml wskazane jest wykonanie badania lekooportności w celu modyfikacji stosowanego schematu terapeutycznego. Należy pamiętać o tym, że we wczesnym okresie potransplantacyjnym dochodzi do przejściowego obniżenia liczby limfocytów CD4 oraz okresowych niewielkich wzrostów wirerii HIV w surowicy, jednak nie wykazano, aby zjawisko to miało wpływ na kontrolę zakażenia HIV czy zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych w tym okresie [15, 16]. Wyjątek stanowi stosowanie tymoglobuliny, które związane jest z stałym spadkiem liczby limfocytów CD4 oraz upośledzeniem funkcji cytotoksycznych limfocytów T, co wiąże się z możliwością wystąpienia zagrażających życiu zakażeń bakteryjnych [17, 18].

34.4. Zalecenia terapeutyczne u osób zakażonych HIV po przeszczepie narządowym

Najczęściej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi u chorych po transplantacji narządów unaczynionych są:

- inhibitory kalcyneuryny (głównie cyklosporyna A) hamujące aktywację limfocytów T,
- mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu hamujące proliferację limfocytów poprzez selektywną, odwracalną, niekompetycyjną inhibicję dehydrogenazy inozynomonofosforanu,
- glikokortykosteroidy.

W schematach leczenia immunosupresyjnego po transplantacji narządów unaczynionych mogą znaleźć się także leki z grupy inhibitorów mTOR (mammalian target of rapamycin).

Ustalając optymalny protokół leczenia immunosupresyjnego biorcy przeszczepu, należy uwzględnić poza odrębnością rodzaju przeszczepianego narządu następujące elementy: chorobę podstawową wątroby własnej, współistniejące schorzenia, np. niewydolność nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość, cukrzycę, osteoporozę, a także interakcje wybranych leków immunosupresyjnych z innymi stosowanymi lekami oraz spodziewane działania niepożądane.

Ostatnio podkreśla się też przewagę rapamycyny wobec inhibitorów kalcyneuryny u osób HIV(+) po przeszczepieniu wątroby z powodu HCC, zwłaszcza ze względu na udowodnione przeciwnowotworowe działanie rapamycyny [19].

Głównym wyzwaniem w leczeniu pacjentów HIV(+) po przeszczepie narządowym są interakcje lekowe między lekami ARV a lekami immunosupresyjnymi. PIs są silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, dlatego ich jednoczesne stosowanie z inhibitorami kalcyneuryny czy rapamycyną wymaga zmniejszenia dawki oraz wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami wymienionych leków

immunosupresyjnych. NNRTIs, zwłaszcza EFV, mają odwrotne działanie, stąd ich stosowanie wymaga zwiększenia dawki inhibitorów kalcineuryny. W efekcie zaleca się częste monitorowanie terapeutycznych stężeń leków immunosupresyjnych u osób HIV(+) leczonych PIs lub EFV, zwłaszcza we wczesnym okresie potransplantacyjnym [20, 21]. Obecnie najczęściej rekomendowanym lekiem ARV u osób po przeszczepach narządowych jest raltegravir ze względu na jego profil bezpieczeństwa oraz minimalne interakcje z lekami immunosupresyjnymi [22].

Zalecane postępowanie u osób z koinfekcją HIV/HBV po OLT:

- stosowanie cART, w którego skład wchodzi TDF+FTC/3TC,
- stosowanie adefowiru w przypadku okresowej przerwy w cART w wczesnym okresie potransplantacyjnym,
- podaż HBIG ml – I dawka w trakcie przeszczepu, następnie codziennie przez 5-7 dni po OLT, potem okresowo w celu utrzymania poziomu przeciwciał anty-HBs >200 IU/ml,
- nie zaleca się żadnej przerwy w leczeniu przeciwwirusowym HBV ze względu na ryzyko reaktywacji zakażenia [9, 23, 24].

W przypadku koinfekcji HIV/HCV, w miarę możliwości zaleca się podjęcie terapii IFN+RBV przed przeszczepem. U osób z aktywnym zakażeniem HCV w momencie przeszczepu sugeruje się jak najwcześniejsze leczenie pegIFN+RBV, jednak jest ono nierzadko utrudnione ze względu na często występującą nietolerancję leczenia przez chorych. Dodatkowo optymalny czas trwania leczenia anty-HCV po przeszczepie wątroby nie jest nadal znany [2].

34.5. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych

Biorcy przeszczepów narządowych zakażeni HIV powinni otrzymywać profilaktykę pierwotną przeciwko [9]:

- zakażeniu *Pneumocystis jirovecii* (profilaktyka bezterminowa),
- zarażeniu *Toxoplasma gondii* (przy liczbie limfocytów CD4 <200 kom/μl u osób z przeciwciałami IgG przeciwko *Toxoplasma gondii*),
- zakażeniu *Mycobacterium avium complex* (przy liczbie limfocytów CD4 <50 kom/μl),
- zakażeniu CMV (jak w populacji ogólnej),
- zakażeniu *Cryptococcus* (jak w populacji ogólnej),

według obowiązujących zaleceń opisanych w odpowiednich rozdziałach.

Wtórą profilaktykę należy rozważyć u pacjentów z wywiadem przebytej choroby oportunistycznej oraz ryzykiem reaktywacji latentnego zakażenia w trakcie immunosupresji. U biorców narządów od dawców anty-CMV (+) oraz anty-*Toxoplasma gondii* (+) sugeruje się zastosowanie profilaktyki według powszechnie przyjętych zasad.

Przed przeszczepem każdy pacjent powinien mieć wykonany test tuberkulinowy lub test IGRA w celu wykluczenia gruźlicy latentnej. Ponieważ u osób HIV(+) często występuje anergia odporności komórkowej, w ocenie ryzyka zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* należy brać pod uwagę ekspozycję na zakażenie lub przebytą gruźlicę w wywiadzie. Zaleca się również okresowe, np. coroczne, przesiewowe badanie RTG klatki piersiowej. Każda postać aktywnej gruźlicy oraz gruźlica latentna wymaga natychmiastowego leczenia zgodnie z ogólnymi zasadami u osób HIV(+) [25].

34.6. Szczepienia w grupie potencjalnych biorców przeszczepu narządowego oraz u osób po transplantacji

Istotnym elementem profilaktyki i ograniczenia częstości występowania zakażeń wirusowych i bakteryjnych oraz ich następstw klinicznych jest przeprowadzenie obowiązującego i dodatkowo indywidualnie ustalonego programu szczepień profilaktycznych [6].

Wyłącznie dopuszczalne i uważane za bezpieczne w grupie biorców przeszczepu narządowego są preparaty szczepionek zawierające jako źródło antygeny zabite (inaktywowane) chorobotwórcze drobnoustroje lub syntetyczne peptydy uzyskiwane drogą syntezy chemicznej lub przez rekombinacje DNA. W obserwacji klinicznej nie potwierdzono, teoretycznie możliwego wpływu szczepienia na występowanie procesów ostrego odrzucania przeszczepionego narządu [27]. W przypadku braku szczególnych zaleceń wynikających z praktyki klinicznej dotyczących szczepienia w tej grupie chorych w Stanach Zjednoczonych przyjęto zasady zgodnie z rekomendacjami ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) dla ogólnej populacji. Jak wspomniano, po transplantacji nie podaje się żywych szczepionek. Szczepienie przeciwko odrze, śwince i różyczce powinno być zatem przeprowadzone przed transplantacją, jeśli jest wskazane [28].

Leczenie immunosupresyjne, zależnie od zastosowanego schematu i dawek leków, upośledza kluczowe mechanizmy swoistej i nieswoistej odporności oraz ogranicza efektywność procesu immunizacji czynnej w tej grupie pacjentów. Choć odpowiedni czas do rozpoczęcia szczepień po transplantacji narządów unaczynionych nie został w pełni oceniony, w większości ośrodków zaleca się rozpoczęcie szczepień w 3–6 miesięcy po przeszczepieniu, kiedy ogólny potencjał leczenia immunosupresyjnego jest zazwyczaj istotnie mniejszy. Ocena serologiczna skuteczności szczepienia powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni od szczepienia. Należy pamiętać, że ocena serologiczna nie jest jedynym elementem oceny odpowiedzi immunologicznej, a zatem może nie być wiarygodnym parametrem oceny skuteczności przeprowadzonej immunizacji i nie korelować jednoznacznie ze stanem odporności na określony drobnoustrój. Omówienie znaczenia poszczególnych elementów układu immunologicznego w odpowiedzi na kontakt z drobnoustrojami wykracza poza ramy tego opracowania. Ocena odporności komórkowej, niedostępna dziś w rutynowej diagnostyce, powinna być przedmiotem dalszych badań [28].

Osoby podróżujące do rejonów endemicznego występowania chorób zakaźnych także należy poddać odpowiednim szczepieniom profilaktycznym. Szczepionki przeciwko cholerze, japońskiemu zapaleniu mózgu, durowi brzuszemu, biegunce podróży są zalecane u chorych oczekujących na transplantację. Natomiast u biorców przeszczepów narządowych dopuszczalne i zalecane są szczepionki przeciwko cholerze (zabite pałeczki *V.cholerae*), japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowany wirus), biegunce podróży i durowi brzuszemu (zabite pałeczki *Salmonella typhi*) [29–32]. Należy pamiętać, że osoby zaszczepione szczepionką zawierającą żywe mikroorganizmy będą mogły być poddane zabiegowi transplantacji dopiero po ok. 2-miesięcznym okresie karencji [33].

Wskazane jest też stosowanie szczepień ochronnych wśród domowników, osób z bliskiego kontaktu oraz pracowników ochrony zdrowia w celu stosowania tzw. strategii kokonu zapobiegającym zakażeniom osób na immunosupresji. Podsumowanie zaleceń dotyczących szczepień ochronnych u osób dorosłych zawiera tabela 1 [28].

Tabela 1.

Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych u osób dorosłych

Szczepionka przeciwko	Zabita/żywa atenuowana	Zalecane przed przeszczepem	Zalecane po przeszczepie	Monitorowanie poziomu przeciwciał ochronnych
Grypa ¹	zabita	tak	tak	nie
HBV ²	zabita	tak	tak	tak
HAV	zabita	tak	tak	tak
Tężec	zabita	tak	tak	nie
Krztusiec	zabita	tak	tak	nie
Polio	zabita	tak	tak	nie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	zabita	tak	tak	tak
<i>Neisseria meningitidis</i> ⁴	zabita	tak	tak	nie
Wścieklizna ⁵	zabita	tak	tak	nie
HPV ⁶	zabita	tak	tak	nie
Ospa wietrzna	żywa	tak	nie	tak
Półpasiec	żywa	nie	nie	nie
BCG ⁷	żywa	tak	nie	nie
Ospa prawdziwa	żywa	nie	nie	nie
Waglik	zabita	nie	nie	nie
<i>Vibrio cholerae</i> ⁸	zabita	tak	tak	nie
Żółta gorączka	żywa	tak	nie	nie
<i>Salmonella typhi</i> (im)	zabita	tak	tak	nie
<i>Salmonella typhi</i> (doustna)	żywa	tak	nie	nie

¹ żywa donosowa szczepionka jest przeciwwskazana zarówno przed, jak i po przeszczepie narządowym² zaleca się monitorowanie poziomu anty-HBs przed przeszczepem, a następnie co 6–12 miesięcy³ szczepienie podstawowe i dawki przypominające według zaleceń producenta⁴ rekomendowana u osób z czynnikami ryzyka inwazyjnego zakażenia *Neisseria meningitidis*⁵ rekomendowana jedynie w profilaktyce poekspozycyjnej i w wybranych przypadkach profilaktyki przedekspozycyjnej⁶ zalecana u kobiet między 9. a 26. rokiem życia⁷ według krajowego kalendarza szczepień⁸ żywa doustna szczepionka jest przeciwwskazana u osób z immunosupresją

34.7. Procesy nowotworzenia u pacjentów zakażonych HIV po transplantacji narządów unaczynionych

Nie udowodniono wyższego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej *de novo* w grupie biorców HIV(+) przeszczepu narządowego w porównaniu do pacjentów immunokompetentnych. Jednym z częściej obserwowanych nowotworów u osób leczonych immunosupresyjnie jest mięsak Kaposiego. Częstość występowania tego nowotworu u osób po przeszczepieniu wątroby szacuje się na ok. 2% [34]. Wszystkie postacie mięsaka Kaposiego u osób HIV(+), które obserwowano w badaniu HIV-TR (Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study), były postaciami skórnymi ulegającymi remisji po zastosowaniu rapamycyny – leku immunosupresyjnego o działaniu przeciwnowo-

tworowym w stosunku do mięsaka Kaposiego [35]. Dodatkowo w badaniu HIV-TR u osób HIV(+) stwierdzono zwiększone ryzyko neoplazji związanej z zakażeniem HPV. Ryzyko to było zwiększone niezależnie od rodzaju przeszczepianego narządu oraz zastosowania leków upośledzających funkcję limfocytów T. Obserwowano też pojedyncze przypadki nowotworów skóry oraz wznowy HCC u osób HIV(+), jednak ich częstość była porównywalna jak w grupie HIV(-) [36].

Podsumowanie

Podsumowując powyższe zalecenia, mimo ustalenia zasadniczych kryteriów kwalifikacji pacjentów HIV(+) do transplantacji, nadal obowiązuje zasada, że podstawą postępowania jest staranna, indywidualna analiza każdego chorego z uwzględnieniem wszelkich odrębności przebiegu klinicznego zakażenia HIV. Współpraca interdyscyplinarna specjalistów zespołu transplantacyjnego jest najistotniejszym czynnikiem powodzenia tej metody leczenia.

Piśmiennictwo

1. Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation*. 2007;84(5):563-71.
2. Blumberg EA, Stock P; AST Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S131-5.
3. Nissen NN, Barin B, Stock PG. Malignancy in the HIV-infected patients undergoing liver and kidney transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):517-21.
4. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, Dove L, Roland M, Florman S, Blumberg E, Stosor V, Jayaweera DT, Huprikar S, Fung J, Pruett T, Stock P, Ragni M. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2010;138(1):159-64.
5. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, Ragni M, Regenstien FG, Sherman KE, Roland ME, Terrault NA. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1268-75.
6. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, Medja F, Lombes A, Jarrel C, Teicher E, Sebah M, Roche B, Castaing D, Samuel D, Duclos-Vallee JC. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS*. 2009;23(9):1069-76.
7. Joshi D, Aluvihare V, Belgamkar A., Norris S. Węda J *Hepatology*;48(supl):311 A
8. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, Ragni MV, Barin B, Simon D, Olthoff KM, Johnson L, Stosor V, Jayaweera D, Fung J, Sherman KE, Subramanian A, Millis JM, Slakey D, Berg CL, Carlson L, Ferrell L, Stablein DM, Odum J, Fox L, Stock PG; Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18(6):716-26.
9. Harbell J, Terrault NA, Stock P. Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10:217-225.
10. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizat-Martin I, Chaffaut C, Chevret S, Trinchet JC, Salmon D; ANRS CO13 Hepavih study group; ANRS CO12 Cirvir study group. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavih and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):214-21.
11. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C, Castaing D, Samuel D, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011;53(2):475-82.
12. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004-14.

13. Touzot M, Pillebout E, Matignon M, Tricot L, Viard JP, Rondeau E, Legendre C, Glotz D, Delahousse M, Lang P, Peraldi MN. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2263-9.
14. Malat GE, Ranganna KM, Sikalas N, Liu L, Jindal RM, Doyle A. High Frequency of Rejections in HIV-Positive Recipients of Kidney Transplantation: A Single Center Prospective Trial. *Transplantation.* 2012;94(10):1020-1024.
15. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, Freise CE, Benet LZ, Ascher NL, Roberts JP, Murphy B, Keller MJ, Olthoff KM, Blumberg EA, Brayman KL, Bartlett ST, Davis CE, McCune JM, Bredt BM, Stablein DM, Stock PG. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant.* 2008;8(2):355-65.
16. Stock P, Roland M, Hanto D et al. Early and unexpected results in a multicenter study of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl2): 197.
17. Gasser O, Bihl F, Sanghavi S, Rinaldo C, Rowe D, Hess C, Stablein D, Roland M, Stock P, Brander C. Treatment-dependent loss of polyfunctional CD8+ T-cell responses in HIV-infected kidney transplant recipients is associated with herpesvirus reactivation. *Am J Transplant.* 2009;9(4):794-803.
18. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(4): 753-60.
19. Di Benedetto F, Tarantino G, De Ruvo N, Cautero N, Montalti R, Guerrini GP, Ballarin R, Spaggiari M, Smerieri N, Serra V, Rompianesi G, D'Amico G, Mimmo A, Iemmolo RM, Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, Gerunda GE. University of Modena experience in HIV-positive patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1114-8.
20. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2816-20.
21. Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int.* 2007;20(8):649-58.
22. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, Barrou B, Duvivier C, Fontaine C, Welker Y, Billy C, de Truchis P, Delahousse M, Vittecoq D, Salmon-Céron D. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1946-52.
23. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, van der Ende ME, Kroon FP, Richter C, Brinkman K, Meenhorst PL, de Man RA. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol.* 2002; 24(3):173-81.
24. Terrault NA, Carter JT, Carlson L, Roland ME, Stock PG. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(5):801-7.
25. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
26. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009;49:1550-56.
27. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: What clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008;8:9-14.
28. Danzinger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S258-62.
29. Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31:561-565.
30. Takahashi H, Pool V, Tsai TF, Chen RT. Adverse events after Japanese encephalitis vaccination: review of post-marketing surveillance data from Japan and the United States. The VAERS Working Group. *Vaccine* 2000;18:2963-69.
31. Engels EA, Bennish ML, Falagas ME, Lau J. Typhoid fever vaccines. *Vaccine* 2000;18:143-34.
32. Jelinek T, Kollaritsch H. Vaccination with Ducoral® against travelers' diarrhea (ETEC) and colera. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:561-567.
33. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA, Sharrar RG The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S165-9.

34. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Ballarin R, Cocchi S, Potenza L, Luppi M, Gerunda GE. Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(6):653-8.
35. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005; 352(13):1317-23.
36. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-901.

Zespół lipodystrofii związanej z HIV – zapobieganie, postępowanie

Wprowadzenie

Lipodystrofie to grupa rzadkich chorób, charakteryzujących się nieprawidłowym rozkładem tkanki tłuszczowej w ciele. W zależności od lokalizacji tkanki tłuszczowej można je podzielić na dwie grupy: uogólnione i częściowe. Lipodystrofie mogą być wrodzone (uwarunkowane genetycznie) lub nabyte. Lipodystrofie nabyte występują znacznie częściej niż wrodzone. Obecnie najczęściej stwierdza się lipodystrofie nabyte występujące u pacjentów zakażonych HIV i są one związane z zaburzeniami metabolicznymi [1,2].

Terapia cART wywołuje szereg działań niepożądanych, wśród nich m.in. zaburzenia metaboliczne. Należą one do najpoważniejszych działań ubocznych. Zalicza się do nich zespół lipodystrofii związanej z zakażeniem HIV (zespół lipodystrofii związany ze stosowaniem cART). Termin „zespół lipodystrofii” został wprowadzony w 1998 przez A. Carra dla opisanego zespołu objawów obserwowanych u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy [3]. Na podstawie badań przeprowadzonych przed rokiem 2005 ustalono, że klinicznie jawny zespół lipodystrofii związanej ze stosowaniem cART występował u 30-50% leczonych pacjentów. Można oczekiwać, że stosowane obecnie schematy leczenia cART będą obciążone znacznie niższym ryzykiem wystąpienia zespołu lipodystrofii.

Wyniki większości badań wskazują, że zaburzenia dystrybucji tkanki tłuszczowej pojawiają się najczęściej pomiędzy 10 i 18 miesiącem leczenia [4].

Zarówno zaburzenia metaboliczne, jak i lipodystrofia, występują częściej u chorych leczonych inhibitorami proteazy HIV.

Lipodystrofii często towarzyszą: insulinooporność, nietolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2, hiperlipidemia oraz obniżone stężenie adiponektyny [5].

35.1. Postaci kliniczne zespołu lipodystrofii związanej z HIV

Lipoatrofia – związana najczęściej ze stosowaniem NRTI. Charakteryzuje się zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej w obrębie kończyn, pośladków i twarzy. Brak zmian beztłuszczowej masy ciała (przede wszystkim masy mięśniowej) odróżnia lipoatrofię od zespołu wyniszczenia towarzyszącego AIDS. Zanik tkanki tłuszczowej na twarzy jest jednym z najbardziej stygmatyzujących objawów zakażenia HIV. Lipoatrofia podskórnej tkanki tłuszczowej, jako przejaw lipodystrofii w przebiegu

zakażenia HIV, w znaczącym stopniu obniża jakość życia i samoocenę pacjenta, co może niekorzystnie wpłynąć na przestrzeganie reżimu terapii cART.

Lipohipertrofia – związana najczęściej ze stosowaniem PI i EVZ. Występuje także u pacjentów zakażonych HIV, nie leczonych. Charakteryzuje się gromadzeniem tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz na brzuchu (ze zwiększeniem jego obwodu), w okolicy szyi i górnej części karku (tzw. byczy kark) i/lub w gruczołach piersiowych (ginekomastia) oraz narządach wewnętrznych. Opisywano również akumulację tłuszczu u pacjentów zakażonych HIV w postaci nadłonowej poduszki tłuszczowej oraz pasma tkanki tłuszczowej ciągnące się od piersi do dołów pachowych [6]. Patologiczny rozrost tkanki tłuszczowej w obrębie karku stanowi nie tylko defekt kosmetyczny, ale bywa przyczyną zaburzeń postawy i dolegliwości bólowych, podczas gdy patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej wywołuje uczucie pełności i bóle w jamie brzusznej [3,7,8].

Obwodowa lipoatrofia i centralna lipohipertrofia mogą występować u danego pacjenta oddzielnie lub łącznie, co wskazuje, że stanowią one odrębne, rozwijające się niezależnie od siebie jednostki chorobowe, o odmiennych mechanizmach patogenetycznych [9].

35.2. Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu lipodystrofii związanej z zakażeniem HIV w praktyce (poza badaniami klinicznymi) stawia się najczęściej na podstawie stwierdzenia widocznych objawów klinicznych i zmian zaobserwowanych przez samego pacjenta. Dzieje się tak na skutek braku jednoznacznych definicji i nie do końca wyjaśnionej patogenetyki tego zaburzenia.

Dostępnych jest kilka metod umożliwiających pomiar miejscowych zaburzeń dystrybucji tłuszczu. Należą do nich: absorpcjometria podwójnej energii promieniowania (DEXA), tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) i ultrasonografia. W kilku badaniach udowodniono, że pojedynczy przekrój metodą CT lub MRI daje powtarzalne wyniki i pozwala odróżnić pacjentów z lipoatrofią i bez niej. Nowatorskie technologie, takie jak skanowanie laserowe lub fotografia trójwymiarowa, są tanie, łatwe w użyciu i wystarczająco dokładne w identyfikacji tego schorzenia, nie są jednak stosowane na szeroką skalę i wymagają dalszych badań.

Najprostszym i najtańszym sposobem monitorowania objawów lipodystrofii są pomiary antropometryczne: pomiar wskaźnika talia–biodro (stosunek obwodu talii do obwodu bioder), pomiar obwodu talii, pomiar grubości fałdu skórniego.

Dokładne rozpoznanie lipodystrofii, zwłaszcza w jej łagodnych i umiarkowanych przypadkach, stwarza trudności i niemal zawsze polega na ocenie subiektywnej, ponieważ nie zostało dotychczas wystandaryzowane i nie może być prowadzone przy użyciu tylko jednej metody diagnostycznej.

Dla wczesnego rozpoznania lipoatrofii istotne znaczenie ma wyjściowa ocena stanu tkanki tłuszczowej przez lekarza i pacjenta; najbardziej przydatne okazują się proste metody antropometryczne, zwłaszcza w ramach długofalowej obserwacji przy kolejnych wizytach kontrolnych.

35.3. Monitorowanie pacjentów

W celu monitorowania zespołu lipodystrofii podczas każdej wizyty należy:

- przeprowadzić dokładne badanie fizykalne i uwzględnić samoocenę wyglądu pacjenta;
- ocenić BMI;

- zmierzyć obwód talii (pomiaru dokonuje się pomiędzy dolnym brzegiem żebra a górnym brzegiem grzebienia biodrowego);
- wykonać pomiar obwodu bioder w celu ustalenia wartości wskaźnika talia–biodro (pomiaru obwodu biodra dokonujemy na poziomie największego uwypuklenia mięśni pośladkowych). Zwiększenie obwodu pasa, wzrost wskaźnika talia–biodro, wzrost BMI wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zespołu metabolicznego.

W monitorowaniu pacjentów zagrożonych wystąpieniem zespołu lipodystrofii przydatny może być regularny pomiar fałdu skórno, najlepiej dokonywany przez osoby z doświadczeniem w tej dziedzinie, ze względu na konieczność porównania pomiarów.

W odniesieniu do osób z podejrzeniem rozwijającego się zespołu lipodystrofii wskazane jest monitorowanie zmian z wykorzystaniem technik obrazowych (DEXA, CT, MRI). Ograniczeniem do stosowania tych metod jest ich wysoki koszt i ekspozycja na promieniowanie.

Ze względu na ścisłe powiązanie zespołu lipodystrofii związanej z HIV z zespołem metabolicznym konieczne jest rutynowe zbieranie wywiadu dotyczącego czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 i zaburzenia lipidowe, w celu ich eliminacji.

35.4. Zapobieganie zespołowi lipodystrofii

Zapobieganie lipoatrofii

- unikanie schematów terapii opartych na NRTI lub zamiana na niezawierające NRTI (należy pamiętać, że może to prowadzić do zwiększenia ryzyka dyslipidemii)
- stosowanie schematów zawierających bustowane IP prowadzi do większego odkładania się tłuszczu na kończynach niż stosowanie schematów zawierających NRTI
- stosowanie schematów z użyciem inhibitorów koreceptora CCR5 i integrazy – w badaniach rejestracyjnych nie obserwowano występowania lipoatrofii, nie ma jednak danych z badań porównawczych [10].

Zapobieganie lipohypertrofii

Nie istnieje poparta dowodami skuteczna strategia zapobiegania lipodystrofii. Czynniki, które mają wpływ na zapobieganie lipodystrofii:

- dieta niskotłuszczowa, zapobieganie zwiększaniu masy ciała – niektóre badania wykazały, że stosowanie dobrze zbilansowanej kalorycznie, niskotłuszczowej diety oraz utrzymywanie stałej masy ciała może zmniejszyć nasilenie otyłości trzewnej [11,12].
- regularna aktywność fizyczna – ma wpływ zarówno na metabolizm trójglicerydów, insulinoporność jak i redukcję otyłości brzusznej [13].
- unikanie wziewnych kortykosteroidów (zwłaszcza flutikazonu) – w połączeniu z bustowanymi IP mogą wywołać zespół Cushinga lub niewydolność kory nadnerczy [10].

35.5. Postępowanie

Postępowanie w lipoatrofii

Modyfikacja ART:

- zamiana ZDV na ABC lub TDF (udowodniony przyrost podskórnej tkanki tłuszczowej; wzrost tkanki tłuszczowej kończyn ok. 400-500 g/rok) [10]
- zamiana terapii na schemat niezawierający NRTI.

Leczenie chirurgiczne:

- proponowane w lipoatrofii twarzy – stosowanie preparatów wypełniających (kolagen, kwas hialuronowy, kwas L-polimlekowy), autologiczny przeszczep tkanki tłuszczowej, implanty stałe.

Postępowanie w lipohypertrofii

Dieta i aktywność fizyczne mogą zredukować otyłość trzewną:

- ograniczone dane, brak prospektywnych badań wyznaczających zakres i intensywność ćwiczeń i /lub stosowanie diety w celu osiągnięcia redukcji tłuszczu tkankowego
- przy zastosowaniu ćwiczeń i diety możliwość nasilenia lipoatrofii tkanki podskórnej

35.6. Leczenie

Leczenie farmakologiczne

Nie udowodniono długotrwałych efektów farmakologicznego leczenia zespołu lipohypertrofii związanej z HIV. Farmakoterapia może powodować interakcje i pojawienie się nowych działań niepożądanych. Należy rozważyć stosowanie leków hipolipemizujących po indywidualnej ocenie ryzyka sercowo- naczyniowego.

Metformina:

- redukuje otyłość trzewną u osób z insulinoopornością
- może nasilić podskórną lipoatrofię.

Hormon wzrostu:

- zmniejsza trzewną tkankę tłuszczową
- może nasilić lipoatrofię podskórnej tkanki tłuszczowej i insulinooporność.

Tesamorelina – czynnik uwalniający hormon wzrostu – podawany w iniekcjach powoduje zmniejszenie objętości tłuszczu trzewnego. Lek jest zarejestrowany w Europie [14].

Leczenie chirurgiczne

- chirurgiczne usuwanie tłuszczaków i „byczego karku”
- liposukcja miejscowa

Podsumowanie

Zespół lipodystrofii związany z HIV opisywany jako zaburzenie w dystrybucji tkanki tłuszczowej, włącznie z metabolicznymi powikłaniami jest efektem działań niepożądanych cART. Z obserwacji wynika, że stosowanie schematów zawierających leki nowej generacji znacznie rzadziej prowadzi do nieprawidłowości w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Zaburzenia metaboliczne mogą prowadzić do znaczącego zwiększenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Dodatkowo zmiany w wyglądzie pacjenta związane z lipoatrofią i hipertrofią wpływają na jakość życia i mogą prowadzić do zmniejszenia adherencji. Ze względu na niedokładnie poznane mechanizmy patogenezyczne, trudności w standaryzowanej ocenie zaburzeń oraz ograniczonych możliwościach zapobiegania rozwojowi jak i leczenia – zespół lipo dystrofii pozostaje jednym z metabolicznych schorzeń związanych z HIV, który wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Garg A.:Lipodystrophies. Am J Med. 2000; 108(2):143-52.
2. Garg A.:Lipodystrophies. N Engl J Med. 2004 18; 350(12):1220-34.
3. Carr A, Samaras K, Burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to protease inhibitors. AIDS. 1998;12(7):F51-58.
4. Olczak A. Znaczenie zaburzeń metabolicznych podczas terapii antyretrowirusowej HAART. Przegl Epidemiol 2007;61:639-646
5. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, et al.:Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy; the LipolCoNa Study. Arch Intern Med. 2002; 9-23;162(22):2621-28.
6. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al.: Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS. 2000;14(1):37-49.
7. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients.J Antimicrob Chemother. 2004;53:10-4
8. Chen D, Mistra A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(11):4845-5856
9. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making . J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Aug 1;39(4):395-400
10. The European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, version 6.1 Nov 2012
11. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. AIDS. 2007;21:1591-1600
12. Lazzaretti R, Pinto-Ribeiro J, Kummer R et al. Dietary intervention when starting HAART prevents the increase in lipids independently of drug regimen: a randomized trial. Program and abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEAB303
13. Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. AIDS. 2004 Feb 20;18(3):465-73
14. Falutz J, Mamputu JC, Potvin D, et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4291-4304

Starzenie się pacjentów zakażonych HIV. Zalecenia PTN AIDS dla chorych powyżej 50 roku życia

Wprowadzenie

Lecząc pacjentów zakażonych HIV coraz częściej spotykamy osoby, które skończyły 50 rok życia. Powodem tego jest skuteczne leczenie antyretrowirusowe (ART) i „starzenie się na leczeniu” oraz nowe rozpoznania wśród chorych po 50 roku życia, często z objawami niedomogi odporności lub pełnoobjawowego zespołu nabytego niedoboru odporności.

W erze skutecznego ART oczekiwana długość życia zakażonych HIV zbliża się do populacji seronegatywnej i dlatego należy spodziewać się zwiększania się liczby starszych pacjentów w poradniach leczenia HIV/AIDS [1, 2].

Według danych Centrum Kontroli Chorób w Atlancie w latach 1990-2000 zanotowano w USA 5-krotny wzrost liczby pacjentów zakażonych HIV w wieku powyżej 50 lat, w okresie 2000-2004 stanowili oni 19-27% żyjących z HIV. Szacuje się, że w 2015 roku odsetek ten osiągnie 50% [3].

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla zakażonych HIV. Wpływa na szybkość progresji zakażenia do pełnoobjawowego AIDS i przyspiesza zgon. Wiek ma również znaczenie dla utrzymania wydolności immunologicznej – im starszy pacjent, tym w krótszym czasie po zakażeniu HIV „traci” limfocyty CD4. Wpływa na to przede wszystkim naturalny proces starzenia się układu immunologicznego [4,5,6,7,8,9].

Ryzyko zakażenia HIV w wieku powyżej 50 roku może być znaczące, gdyż podejmowanie przez kobiety kontaktów seksualnych nie wiąże się z istotnym ryzykiem ciąży, zmiany w obrębie narządów płciowych w okresie menopauzalnym sprzyjają łatwiejszemu zakażeniu HIV. Również w tym wieku stabilizacja materialna i zawodowa, niekiedy wdowieństwo, zmniejszenie obciążeń wynikające z usamodzielnienia się dzieci są czynnikami, które sprzyjają podejmowaniu ryzykownych zachowań seksualnych [10].

Pojęcie fenotypu niedołężności, „kruchości” (*frailty phenotype*) pojawia się coraz częściej w doniesieniach na temat HIV/AIDS. [11,12,13]. Jest to zespół objawów lub markerów zależnej od wieku utraty masy i dysfunkcji w obrębie narządu ruchu (mięśnie szkieletowe i kości). Stanowi o zwiększ-

szonym ryzyku zgonu, inwalidztwa i zależności od osób trzecich. Rozpoznaje się go, gdy stwierdza się > 3 z poniżej wymienionych stanów:

- wyczerpanie
- wolniejsze poruszanie się
- niski poziom aktywności
- osłabienie
- utrata wagi.

Należy przyjąć, że ze zjawiskiem zniedołężnienia wśród chorych żyjących z HIV/AIDS będziemy mieć coraz częściej do czynienia.

36.1. Starzenie się a wyniki leczenia antyretrowirusowego

36.1.1.

U starszych pacjentów liczba limfocytów T CD4 wzrasta na skutecznym ART wolniej niż u osób młodych. I mimo, że ta grupa chorych dokładniej stosuje się do zaleceń i osiąga wyższe współczynniki adherencji, to jednak nie odbudowuje układu immunologicznego tak efektywnie jak pacjenci poniżej 35 roku życia. Paradoksalnie jednak u części leczonych jest to efekt pozytywny, gdyż rzadziej rozwijają zespół rekonstrukcji immunologicznej [14,15].

36.1.2.

Starzeniu się chorych leczonych antyretrowirusowo towarzyszą jednak:

- wyższe ryzyko działań niepożądanych leków antyretrowirusowych,
- częściej występujące interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu chorób współistniejących,
- wyższe koszty terapii dla pacjenta.

36.2. Choroby współistniejące a starzenie się chorych seropozytywnych

36.2.1.

Starzenie się nie dotyczy tylko układu immunologicznego. Wraz z wiekiem narasta częstość chorób związanych z miażdżycą, otyłością lub niedowagą, niezdrowym stylem życia (palenie papierosów, nadużywanie alkoholu i narkotyków), brakiem aktywności fizycznej. Niemały wpływ na kondycję w starszym wieku mają też czynniki dziedziczne [16,17,18].

Starsi pacjenci z HIV z reguły wymagają wielospecjalistycznego leczenia i przyjmowania różnorodnych leków z powodu chorób współistniejących. Wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego, płuc, wątroby i nerek [19]. Na przebieg tych chorób wpływ, często negatywny, wywiera samo zakażenie HIV oraz leczenie antyretrowirusowe. Z dłuższym przeżyciem chorych skutecznie leczonych antyretrowirusowo wiąże się ryzyko występowania nowotworów niezwiązanych z zakażeniem HIV oraz depresji – schorzeń częściej występujących w starzejącej się populacji ogólnej.

36.2.2.

Szczególną pozycję wśród chorób związanych z wiekiem i samym zakażeniem HIV stanowią osteopenia i osteoporoza. Osteoporozę stwierdza się u 40-80% zakażonych HIV niezależnie od wieku,

a problem ten może być szczególnie istotny w populacji starszej, gdzie ryzyko złamań z racji wieku jest najwyższe. Doniesienia z ostatnich lat wskazują na kolejny problem w zakażeniu HIV, znacząco wpływający na choroby kości, jakim jest niedobór witaminy D3. W przedstawionych badaniach występuje on u ponad 70% pacjentów [20,21]. Suplementacja witaminy D3 zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy i epizodów sercowo-naczyniowych u osób z zakażeniem HIV [22].

Prewencja chorób kości szczególnie u starszych pacjentów staje się kolejnym ważnym czynnikiem, który determinuje długofalowe bezpieczeństwo i efektywność leczenia zakażenia HIV.

36.2.3.

Wiek negatywnie wpływa na występowanie działań niepożądanych ART. Przy ocenie występowania zespołu metabolicznego wśród leczonych antyretrowirusowo wykazano, że oprócz wykrywalnej w trakcie leczenia wirerii HIV, wiek jest drugim czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego zarówno w analizie jedno- jak i wieloczynnikowej [23]. Z wiekiem związane jest również częstsze występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego wśród osób na ART. [24].

36.3. Skala zjawiska w Polsce

W grudniu 2012 r. wśród 6317 osób leczonych ART w Polsce ukończony 50 rok życia miało 959 (15,2%) chorych (informacja personalna, pani dr Beata Zawada, Krajowe Centrum ds. AIDS). W 2011 r. ośrodku szczecińskim 18,6% wśród leczonych ART stanowili chorzy > 50 r.ż., a w białostockim – 9,7% (w roku 2009 odpowiednio 15% i 7%). U ponad połowy chorych współistniały nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia (dane własne, niepublikowane).

36.4. Zalecenia PTN AIDS dla chorych powyżej 50 roku życia

36.4.1. Edukacja i prewencja

W ramach kształcenia lekarzy rodzinnych należy:

- wprowadzić element szkolenia pacjentów w wieku dojrzałym o ryzyku zakażenia HIV związanym z aktywnością seksualną;
- edukować ustawicznie w zakresie powszechnego zlecenia testów w kierunku infekcji HIV ze wskazań medycznych („objawy niedoboru odporności”) ze szczególnym uwzględnieniem populacji powyżej 50 roku życia.

36.4.2. Leczenie antyretrowirusowe

PTN AIDS rekomenduje wdrożenie leczenia antyretrowirusowego u każdego chorego powyżej 50 roku życia niezależnie od liczby limfocytów T CD4.

Przy wyborze pierwszej terapii, jak i przy zmianach terapii należy szczególnie ostrożnie wdrażać leki o mniej korzystnym profilu „metabolicznym” oraz takie, których potencjalne działania niepożądane mogą być bardziej nasilone lub występować częściej u chorych w starszym wieku. Współistnienie miażdżycy i jej powikłań, niewydolności krążenia oraz fizjologicznie z wiekiem obniżającej się filtracji kłębkowej obligują do szczególnie uważnego doboru terapii antyretrowirusowej [25]. Wyniki badań nad wpływem abakawiru na ryzyko sercowo-naczyniowe u leczonych antyretrowirusowo nie są jednoznaczne. Badania: D:A:D, ANRS, SMART, QUEBEC, STEAL, wykazały związek schorzeń układu krążenia z jego stosowaniem, nie potwierdziły go natomiast takie opracowania

jak: GSK analysis, ACTG A5001, VA. Związek leczenia abakawirem z incydentami sercowo-naczyniowymi był słabiej wyrażony po wyłączeniu z analizy pacjentów z chorobami nerek, często leczonych tym lekiem z racji przeciwwskazań do stosowania tenofoviru [26,27]. Wyniki metaanalizy przedstawione ostatnio nie potwierdziły związku leczenia abakawirem a ryzykiem zawału serca [28].

36.4.3. Badania przesiewowe w kierunku chorób nowotworowych

Każdy chory powyżej 50 roku życia powinien być informowany o aktualnie prowadzonych (lokalnie lub regionalnie) programach profilaktycznych chorób nowotworowych i regularnie zachęcany do wykonania badań przesiewowych. Dotyczy to nowotworów następujących narządów: płuc, piersi, gruczołu krokowego, jelita grubego (w przypadku mężczyzn uprawniających seks z mężczyznami badanie w kierunku raka odbytu należy zalecać niezależnie od wieku chorego). Badanie cytologiczne w kierunku raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV należy zlecać nie rzadziej niż raz w roku niezależnie od wieku.

36.4.4. Zapobieganie chorobom kości

Należy oceniać występowanie czynników ryzyka osteoporozy takich jak:

- płeć (kobiety w okresie menopauzy mają wyższe ryzyko),
- długotrwała sterydoterapia,
- palenie papierosów,
- nadużywanie alkoholu,
- stosowanie leków antyretrowirusowych, które mogą sprzyjać rozwojowi chorób kości: efawirenz, tenofovir
- wieloletnie leczenie antyretrowirusowe.

Chorym powyżej 50 roku życia i choć jednym czynnikiem ryzyka przedstawionym powyżej należy wykonać badania gęstości kości (densytometria) i rozważyć oznaczenie stężenia witaminy D3 we krwi.

Konieczne są ustawiczne działania edukacyjne, a w szczególności propagowanie zmiany stylu życia: rzucenie palenia papierosów, ograniczenie spożycia alkoholu, aktywność ruchowa.

Wdrożenie suplementacji witaminy D3 w przypadku stwierdzenia jej niedoboru lub leczenie bifosfonianami w zaawansowanej osteoporozie powinno być zgodne z zaleceniami adekwatnych specjalistów. Profilaktyczne podawanie tranu i preparatów wapnia (przy braku przeciwwskazań do ich stosowania) może mieć miejsce przy dobrej współpracy z chorym (unikanie polipragmazji, minimalizowanie ryzyka interakcji lekowych).

36.4.5. Ocena ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

U każdego chorego powyżej 50 roku życia konieczna jest ocena ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego rekomendowanymi przez PTN AIDS metodami nie rzadziej niż jeden raz w roku. Chorych należy regularnie monitorować i modyfikować te czynniki ryzyka, które mogą ulec zmianie. Szczególną uwagę powinno się poświęcić motywowaniu pacjentów do korzystnych zmian trybu życia (rzucenie palenia, aktywność fizyczna, redukcja wagi ciała).

36.4.6. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze u osób starszych z infekcją HIV

Najważniejsze w prewencji cukrzycy jest unikanie nadwagi. „Docelowa” HbA_{1c} dla chorych starszych, niedożywionych („frail”) – zwłaszcza gdy oczekiwany czas przeżycia wynosi < 5 lat, z wysokim ryzykiem hipoglikemii, licznymi chorobami współistniejącymi – wynosi 8% i jest wyższa od wartości „docelowej” określonej jako cel ogólny wyrównania cukrzycy.

Nadciśnienie powinno być leczone u osób starszych HIV(+) zgodnie z ogólnymi zaleceniami i celami; należy unikać wartości niższych niż 130/70 mm Hg. Inhibitory ACE i blokery AR skutecznie redukują ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i rozwoju schyłkowej dysfunkcji nerek i powinny być stosowane u wszystkich chorych z nadciśnieniem. Ze względu na duże ryzyko ortostatycznego niedociśnienia i zaburzeń elektrolitowych u osób starszych należy rozpocząć leczenie nadciśnienia niskimi dawkami leków. Konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych przy zwiększaniu dawek [29].

Podsumowanie

Ponieważ zwiększa się liczba żyjących z HIV chorych starzejących się, zalecenia opieki specjalistycznej nad nimi muszą być uaktualniane oraz uzupełnione o zasady diagnozowania i leczenia deficytów hormonalnych u kobiet i mężczyzn (gonady, tarczyca). Odrębnego opracowania wymaga rozpoznawanie i terapia depresji u osób starszych, które musi znaleźć swoje miejsce w zaleceniach dotyczących schorzeń psychiatrycznych u osób seropozytywnych.

Piśmiennictwo

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293-9.
2. The unexplored story of HIV and ageing. *Bulletin of World Health Organization* 2009; 87: 162-162.doi:10.2471/BLT.09.064030.
3. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS among persons aged 50 and older. Atlanta; 2008 Feb. CDC HIV/AIDS facts; <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/resources/factsheets/pdf/over50.pdf>.
4. Welch K, Morse A. Predictors of survival in older men with AIDS. *Geriatr Nurs* 2002; 23: 62-8.
5. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5: 150-8.
6. Franceschi C. Inflammaging as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured? *Nutrition Reviews* 2007; 65: S173-S176.
7. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transplant International* 2009; 22: 1041-1050.
8. Rickabaugh TM, Klipathrick RD, Hultin LE i wsp. The Dual Impact of HIV-1 Infection and Aging on Naïve CD4+T-Cells: Additive and Distinct Patterns of Impairment. *PLoS ONE* 2011; 6:e16459.
9. Desquilbet L, Margolick JB, Fried JP i wsp. Relationship between a frailty related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-1 infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 299-306.
10. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO i wsp. A study of sexuality and health and older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762-774.
11. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried JP i wsp. HIV-1 infection is associated with earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 1279-1286.
12. Sacktor N, Skolasky RL, Cox C i wsp. Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *J Neurovirol* 2010; 16: 335-341.
13. Margolick J, Li X, Detels R i wsp. Earlier Occurrence of the Frailty Phenotype in HIV+ Men than in HIV – Men: MACS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 794.
14. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 263-72.
15. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA i wsp. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 281-90.
16. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 804-17.

17. Nachega JB, Trotta MP, Nelson M i wsp. Impact of metabolic complications on antiretroviral treatment adherence: clinical and public health implications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6: 121-9.
18. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI i wsp. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1: S19-S25.
19. Hasse B, Lederberger B, Egger M i wsp. Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27 March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 792.
20. French A, Adeyemi O, Agniel D i wsp. Vitamin D Deficiency and Bacterial Vaginosis among HIV-infected Women In the United States. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstr. 754.
21. Mueller N, Fux C, Ledergerber B i wsp. High Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency in cART Naïve and Successfully Treated Swiss HIV Patients. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstr. 752.
22. Guaraldi G, Zona S, Orlando G i wsp. Vitamin D Supplementation Decreased the Risk of Diabetes Mellitus among Patients with HIV Infection. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 827.
23. Squillace N., Zona S, Stentarelli Ch. i wsp. Detectable HIV Viral Load is Associated with Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52: 459-464.
24. Worm SW, Sabin C, Weber R i wsp. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *JID* 2010; 201:318-330.
25. Avihingsanon A, Praditpornsilpa K, Wongsabur J i wsp. Prevalence and Prognostic Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients, HIV-NAT 006 Cohort, Thailand. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 843.
26. Obel N., Farkas D.K., Kronborg G. i wsp. Abacavir and Risk of Myocardial Infarction in HIV-infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy: A Population-based Nationwide Cohort Study. *HIV Medicine.* 2010; 11: 130-136.
27. Das S. Risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 368-389.
28. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C i wsp. No Association of Myocardial Infarction and ABC Use: An FDA Meta-analysis. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 808.
29. The HIV and Aging Consensus Project. Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV. American Academy of HIV Medicine, AIDS Community Research Initiative of America, American Geriatrics Society. <http://aahivm.org>

Zdrowie seksualne osób żyjących z HIV. Profilaktyka transmisji HIV podczas opieki nad osobami seropozytywnymi

Wprowadzenie

Przez wiele lat epidemii AIDS niemal nie wspomniano o życiu seksualnych osób żyjących z HIV. Dopiero po wprowadzeniu do stosowania skojarzonej terapii antyretrowirusowej, po radykalnej poprawie rokowania osób zakażonych HIV zaczęto zwracać większą uwagę na seksualność osób żyjących z HIV.

W polskim systemie opieki medycznej lekarz leczący jest głównym źródłem wiedzy o zdrowiu i wsparciem dla ludzi żyjących z HIV. Dobre relacje z lekarzem leczącym poprawiają znacząco jakość życia pacjentów. Jednak kwestie dotyczące seksualności pacjentów rzadko są podnoszone przez lekarzy, nie tylko polskich. Lekarze nie rozmawiają ze swoimi pacjentami o ich życiu seksualnym z wielu powodów, między innymi z obawy o niezręczność takiej sytuacji, z braku wiedzy dotyczącej seksualności człowieka, a także braku czasu [1]. Z kolei pacjenci nie są skłonni do rozmów o swoich problemach związanych z aktywnością seksualną. W dodatku w początkach epidemii HIV/AIDS wraz z przekazaniem informacji o zakażeniu ludziom żyjącym z HIV mówiono, że nie będą mogli już uprawiać seksu [2].

Zaburzenia sfery życia seksualnego osób żyjących z HIV mogą mieć wiele konsekwencji. Mogą wpływać na stosowanie się pacjentów do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych, co z kolei może prowadzić do nieskuteczności wirusologicznej terapii, wzrostu poziomu wirerii w wydzielinach narządów płciowych, a to może zwiększać ryzyko przeniesienia zakażenia HIV na partnerów seksualnych [3, 4]. Wśród osób żyjących z HIV krążą informacje o tym, które leki antyretrowirusowe powodują dysfunkcje seksualne, a które przyczyniają się do ich zmniejszenia. To także może powodować niestosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych. W literaturze medycznej pojawiają się informacje o częstych dysfunkcjach seksualnych u pacjentów leczonych HAART, przy czym mogą je powodować wszystkie leki antyretrowirusowe, szczególnie inhibitory proteazy [5]. Mężczyźni doświadczający zaburzeń erekcji mogą przyjmować leki należące do inhibitorów 5-fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil, wardenafil), bez wiedzy lekarza [6], co może powodować farmakologiczne interakcje z lekami antyretrowirusowymi [7].

W ostatnich latach pojawiła się koncepcja „pozytywnej prewencji”, w ramach której powinno się wspierać prawo ludzi żyjących z HIV do prowadzenia zdrowego życia seksualnego, stwarzać dostęp do strategii wspierających i chroniących tę sferę życia, zapobiegać i leczyć choroby przenoszone drogą płciową i utrzymywać dobry stan zdrowia przy pomocy leków antyretrowirusowych [8]. Pozytywna prewencja powinna polegać też na przyznaniu przez ludzi żyjących z HIV, iż odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu epidemii i zapobieganiu transmisji HIV na innych, zaś oni sami mają także prawo do zdrowia i bezpieczniejszego seksu. Jednak by móc korzystać z przyjemności bezpieczniejszego seksu ludzie żyjący z HIV powinni otrzymać edukację dotyczącą zdrowia seksualnego, ryzyka nadkażenia (superinfekcji), prawdopodobieństwa transmisji HIV na partnerów seksualnych – stałych i przypadkowych, a także pomoc w nabyciu umiejętności negocjowania bezpieczniejszych kontaktów seksualnych, powinni mieć też dostęp do prezerwatyw, lubrykantów, a także informacji, jak ich używać.

37.1. Dane epidemiologiczne

W Polsce dane dotyczące epidemiologii HIV są ciągle niekompletne. W 2008 r. zarejestrowano 808 przypadków zakażeń HIV. W porównaniu z 2007 r. wzrósł udział zakażeń nabytych w drodze kontaktów seksualnych między mężczyznami – z 6,06% ogółu zakażeń do 31% przypadków o znanej drodze zakażeń. Jednak dla większości osób, u których rozpoznano zakażenie (80,4%) brak było informacji o prawdopodobnej drodze zakażenia [9]. Większość zakażeń rozpoznano u osób w wieku od 20 do 39 lat – 68,5%, a więc w wieku, w którym aktywność seksualna jest największa. Jednak, między innymi dzięki inhibitorom fosfodiesterazy, aktywność seksualna starszych wiekiem mężczyzn także jest większa. Prawie 20% zgłoszonych w 2008 r. zakażeń dotyczyło kobiet, których też dotyczyć mogą zaburzenia funkcji seksualnych [10].

37.2. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczące zdrowia seksualnego osób żyjących z HIV

Rozmowy o seksualności osób żyjących z HIV pozwalają zmniejszyć negatywne skutki psychologiczne zakażenia, poprawiają jakość życia, wpływają na bardziej świadome podejmowanie decyzji dotyczących aktywności seksualnej i prokreacji, a także przyczyniają się do zmniejszenia liczby nowych zakażeń.

Lekarz leczący pacjentkę/pacjenta żyjącego z HIV powinien modyfikować jego styl życia: jego nawyki dotyczące żywienia i aktywności fizycznej, w celu zapobiegania ewentualnym późnym działaniom ubocznym HAART, ale także styl życia seksualnego, by umożliwić bezpieczniejsze zachowania w interesie pacjentki/pacjenta i jego partnerów seksualnych.

37.2.1. Wywiad dotyczący zdrowia seksualnego

Podczas zbierania wywiadu niezbędne jest stworzenie w gabinecie atmosfery sprzyjającej rozmowie na tematy trudne dla obu stron. Powinna się ona odbywać przy zamkniętych drzwiach, nie powinny w niej przeszkadzać inne osoby czy telefony, a lekarz powinien się koncentrować na tym, co mówi pacjent.

Rozmowa o seksualności pacjenta powinna się odbywać bez pośpiechu – ważne jest danie pacjentce/pacjentowi czasu na znalezienie właściwych słów do wyrażenia uczuć, emocji, obaw.

Niezwykle ważne jest zachowanie empatii. Nigdy nie powinno się oceniać pacjentki/pacjenta.

Zagadnienia, które powinny zostać omówione podczas zbierania wywiadu:

- a) rola seksu w życiu pacjentki/pacjenta – przed i po zakażeniu,
- b) orientacja seksualna:
 - czy pacjentka/pacjent miał kontakty seksualne z kobietami? mężczyznami? czy zarówno z kobietami i mężczyznami?
 - własna ocena swojej orientacji seksualnej: heteroseksualna, homoseksualna, biseksualna (własna ocena orientacji nie musi się pokrywać z zachowaniami seksualnymi).
- c) zachowania seksualne:
 - posiadanie stałego partnera/partnerki seksualnej:
 - związek formalny/nieformalny,
 - od jak dawna,
 - posiadanie dzieci lub chęć ich posiadania,
 - częstość kontaktów seksualnych w ciągu jednego tygodnia,
 - opinia na temat bezpieczniejszego seksu, bezpieczniejszych aktywności seksualnych,
 - częstość bezpieczniejszych kontaktów seksualnych,
 - stosowanie (lub nie) antykoncepcji,
 - liczba partnerów seksualnych w przeszłości,
 - liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego roku.
- d) ewentualne problemy pojawiające się podczas kontaktów seksualnych (dysfunkcje seksualne),
- e) zadowolenie, satysfakcja z życia seksualnego,
- f) styl radzenia sobie ze stresem,
- g) szacowany poziom poszukiwania wrażeń (potrzeby stymulacji).

37.2.2. Profilaktyka zakażeń HIV

- a) czy po rozpoznaniu zakażenia HIV nastąpiły jakieś zmiany w Pani/Pana zachowaniach seksualnych?
- b) czy partnerzy seksualni zawsze wiedzą o Pani/Pana zakażeniu HIV?
- c) w jaki sposób chroni Pani/Pan swoich partnerów/partnerki seksualne przed HIV?
- d) czy kontakty seksualne z partnerem/partnerką zakażoną HIV są w pełni bezpieczne?

37.2.3. Edukacja pacjenta

Pacjentka/pacjent w momencie rozpoznania zakażenia na ogół nie ma podstawowych informacji o HIV/AIDS, często nie ma też podstawowych informacji o seksualności człowieka.

Dlatego niezbędnym jest dostarczenie mu niezbędnych wiadomości o:

- drogach przenoszenia HIV,
- rodzajach aktywności seksualnej wiążących się z ryzykiem przeniesienia HIV na partnerkę/partnera seksualnego,
- sposobach zmniejszania ryzyka zakażenia HIV w kontaktach seksualnych,
- możliwości nadważenia (superinfekcji),

- zasadach etycznej i prawnej odpowiedzialności za bezpieczeństwo swoje i partnerki/partnera seksualnego – w tym o konieczności poinformowania partnera/partnerki o swoim statusie serologicznym.

Wskazane jest także wyjaśnienie kwestii związanych z terapią antyretrowirusową, gdyż wielu pacjentów boi się jej rozpoczęcia przede wszystkim z obawy o wystąpienie lipo dystrofii [11], a także krążących w środowisku osób żyjących z HIV opinii o wpływie leków antyretrowirusowych na potencję.

Ważne jest także prostowanie mitów dotyczących seksu, krążących w populacji ogólnej i wśród pacjentów, jak przekonanie, że zakażenie HIV uniemożliwia realizację potrzeb seksualnych, pogląd, iż prezerwatywy przepuszczają HIV i plemniki, poczucie, że „niewykrywalna wiremia” oznacza brak zakaźności w kontaktach seksualnych, a także spotykany także w Polsce pogląd, że HIV nie powoduje AIDS [12, 13].

39.2.4. Częstotliwość prowadzenia rozmów o seksualności osób żyjących z HIV

Rozmowy dotyczące seksualności pacjentów powinny być prowadzone od początku objęcia opieką lekarską pacjenta zakażonego HIV, choć nie zawsze podczas pierwszej wizyty. Powinny być także powtarzane w czasie kolejnych wizyt pacjenta. Zachowania dotyczące seksu zmieniają się w czasie. Pacjent, który w szoku związanym z rozpoznaniem zakażenia HIV deklaruje chęć zachowania abstynencji seksualnej, wraz z oswajaniem się, godzeniem z własnym statusem serologicznym może i na ogół zmienia nastawienie do seksu.

Nie ma granicy wieku, poniżej lub powyżej której seksualność nie dotyczy pacjentów.

Niezwykle istotnym jest przezwycięzenie istniejących uprzedzeń panujących wśród pracowników opieki medycznej, zwłaszcza świadczących opiekę i leczących osoby żyjące z HIV. Szczególnie niebezpieczne jest podzielane przez niektórych lekarzy przekonanie, iż nie ma sensu mówić o bezpieczniejszym seksie, bo i tak wielu pacjentów nie będzie przestrzegało zasad z nim związanych [6]. Bezpieczniejsze zachowania seksualne chronią zarówno naszych pacjentów, jak i bliskich im ludzi.

W uzasadnionych przypadkach wskazane jest korzystanie z konsultacji psychologów i seksuologów.

Piśmiennictwo

1. Trotta MP, Ammasari A, Murri R, d'Arminio Monforte A, Antinori A. Sexual dysfunction in HIV infection. *Lancet* 2007;369:905-6.
2. Rogowska-Szadkowska D, Knysz B, Gąsiorowski J. Jak przekazywana jest wiadomość o pozytywnym wyniku testu na HIV – doświadczenia polskich pacjentów. *Wiad Lek* 2006;59:214-9.
3. Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A i wsp. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 2003;17:1099-102.
4. Miguez-Burbano MJ, Espinoza L, Lewis JE. HIV treatment adherence and sexual functioning. *AIDS Behav* 2008;12:78-85.
5. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002;31:322-6.
6. Meyers JJ, Rose CD, Shade SB, et al. Sex, risk and responsibility: provider attitudes and beliefs predict HIV transmission risk prevention counseling in clinical care setting. *AIDS Behav* 2007;11:30-9.
7. Nandwani R, Gourlay Y. Possible interaction between sildenafil and HIV combination therapy. *Lancet* 1999;353:840.
8. Shapiro K, Ray S. Sexual health for people living with HIV. *Reprod Health Matters* 2007;15 (29 Suppl):67-92.

9. Werbińska-Sienkiewicz B, Staszewska E, Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2008 r. *Przegl Epidemiol* 2010;64:265-71.
10. Wilson TE, Jean-Luis G, Schwartz R, et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:360-7.
11. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz A, Ołtarzewska AM, Sawiczka-Powierza J. Which factors hinder the decision of Polish HIV-positive patients to take up antiretroviral therapy? *AIDS Care* 2009; 21:280-3.
12. Izdebski Z. Wiedza, przekonania o HIV/AIDS w społeczeństwie polskim. *Zachowania seksualne*. PZWL, Warszawa, 2006.
13. Izdebski Z. Rzykowna dekada. Seksualność Polaków w dobie HIV/AIDS. Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, 2006.

Kobieta zakażona HIV

W połowie lat osiemdziesiątych XX wieku, wśród chorych na AIDS w USA, kobiety powyżej 13 roku życia stanowiły jedynie 8%. Według danych szacunkowych obecnie kobiety stanowią połowę populacji zakażonych HIV na świecie i 25% chorych na AIDS [1]. Przebieg zakażenia oraz odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe jest niezależna od płci, obserwuje się niewielkie różnice w zakresie działań niepożądanych [2,3]. Nie ma odrębnych zaleceń odnośnie wskazań do leczenia antyretrowirusowego oraz rekomendowanych leków z wyjątkiem kobiet w okresie ciąży [4].

Ocena wstępna dotycząca zaawansowania zakażenia HIV i schorzeń towarzyszących jest taka sama u obu płci. Wywiad wstępny powinien uwzględniać aktywność seksualną, ilość i wiek potomstwa, przebyte i/lub aktualnie leczone schorzenia narządu rodowego, datę ostatniej miesiączki. U kobiet w wieku rozrodczym należy zebrać informacje dotyczące profilu miesiączkowania (wiek pierwszej i datę ostatniej miesiączki, długość cyklu miesiączkowego, obfitość krwawień) oraz stosowanych metod antykoncepcyjnych i planowania potomstwa. Zakażenie HIV zwiększa ryzyko zakażeń układu rodowego i raka szyjki macicy stąd też wszystkie pacjentki niezależnie od wieku powinny pozostawać pod stałą opieką doświadczonego ginekologa [5,6].

Badanie wstępne kobiet po rozpoznaniu HIV

- test ciążowy
- badanie ginekologiczne z oceną cytologiczną
- badanie czystości pochwy
- ocena narządów miednicy (usg)
- usg przezpochwowe
- badania w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową

Badania cytologiczne

Wstępne badanie cytologiczne połączone oceną czystości pochwy należy wykonać jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia HIV i nawet jeśli wynik był prawidłowy zaleca się kontrolę po sześciu miesiącach [4]. Termin kolejnych badań kontrolnych oraz ich częstotliwość są uzależnione od wieku pacjentki, zaawansowania zakażenia HIV, obciążeń rodzinnych oraz wyniku pierwszego badania cytologicznego [4-7].

Obecność w rozmazach cytologicznych atypowych komórek gruczolowych (*AGUS*) lub atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego (*ASCUS*) może być objawem rozwijającej się śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (*CIN*) i wymaga szerszej diagnostyki z kolposkopią i biopsją celowaną [8-10]. Badanie cytologiczne cechuje się wysoką czułością, a uzupełnione badaniem kolposkopowym umożliwia rozpoznanie wczesnych postaci neoplazji szyjki macicy [11].

Tabela 1.
Harmonogram badań cytologicznych kobiet zakażonych HIV

Sytuacja kliniczna	Zalecenia
prawidłowy wynik cytologii	1 raz w roku
objawowe zakażenie HIV lub CD4 <200	2 razy w roku
ASCUS/LGSIL nie leczone	co 4-6 miesięcy
kontrola po leczeniu dysplazji	w pierwszym roku co 3-4 miesiące, następnie co 6 miesięcy

Wskazania do kolposkopii

- nieprawidłowy wynik badania cytologicznego z obecnością w rozmazach komórek gruczolowych atypowych (*AGUS*) lub nieprawidłowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego (*ASCUS*) [12],
- Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego w przeszłości i brak leczenia z tego powodu (LSIL – dysplazja małego stopnia, GSIL dysplazja dużego stopnia)
- Kontrola po leczeniu dysplazji szyjki macicy
- Kolposkopię należy rozważyć również u wszystkich pacjentek
 - z potwierdzonym zakażeniem HPV [13]
 - z liczbą limfocytów CD4 <200 k/μl [14]

38.1. Zakażenia dróg rodnych

Leczenie wszystkich schorzeń narządu rodowego powinno być prowadzone przez specjalistę ginekologa.

38.1.1. Zapalenia pochwy

Prawidłowa mikroflora pochwy jest zdominowana przez tlenowe i fakultatywnie beztlenowe pałeczki z rodzaju *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *casei*, *brevis*, *plantarum*, *fermentatum*), które pokrywają ściśle nabłonek, zapewniają kwaśny odczyn mikrośrodowiska, stymulują układ immunologiczny, a ich produkty przemiany materii, a zwłaszcza H_2O_2 , hamują rozwój bakterii chorobotwórczych. Zaburzenia mikroflory pochwy zwane bakteryjną waginozą (BW) są najczęstszą przyczyną upławów oraz zwiększają ryzyko powikłań po zabiegach ginekologicznych i położniczych. W ponad połowie przypadków przebieg jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy, a chorobę rozpoznaje się najczęściej jako towarzyszącą innym stanom patologicznym narządu rodowego [16,17].

38.1.2. Zapalenia szyjki macicy

Bakteryjne zapalenia szyjki macicy przebiegają najczęściej bezobjawowo lub objawy przypominają zapalenie pochwy. Uszkodzenie mechanizmów ochronnych umożliwia szerzenie zakażenia drogą wstępującą. W konsekwencji prowadzi to do zmian zapalnych narządów miednicy mniejszej i powikłań położniczych. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zapalenia szyjki macicy są *Neisseria gonorrhea*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* (TV) oraz HSV [18].

Leczenie zgodnie z rozpoznaniem mikrobiologicznym pod kontrolą specjalisty ginekologa

38.1.3. Grzybica pochwy (*vulvovaginal candidiasis* VVC)

W odróżnieniu od wielu innych zakażeń układu rodowego VVC nie jest zaliczana do STD i występuje niezależnie od aktywności seksualnej. Szacuje się, że około 40% kobiet jest nosicielkami *Candida albicans*, u 75% spośród nich w ciągu całego życia dochodzi do rozwoju grzybicy, a u 40-45% obserwuje się więcej niż 2 epizody. Zgodnie z klasyfikacją zakażenia HIV (CDC 1993), grzybica przewlekła, nawrotowa lub oporna na leczenie, jest zaliczana do schorzeń kategorii B. W badaniach prospektywnych wykazano, że skuteczne leczenie grzybicy dróg rodnych zmniejsza ponad trzykrotnie zarówno stężenie HIVRNA jak i liczbę komórek zakażonych HIV w wydzielinie pochwowej [19, 20].

38.1.4. Rzęsistkowica

Zakażenia *Trichomonas vaginalis* (TV) należą do najczęściej rozpoznawanych chorób przenoszonych drogą płciową. W 10-50% przebieg jest bezobjawowy, u 30% występują pieniste, zielonkawe upławy. Zakażenie HIV nie zmienia przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Rzęsistkowica zwiększa natomiast zakaźność kobiety z infekcją HIV/TV, nasilając miejscową replikację. Skuteczne leczenie rzęsistkowicy powoduje obniżenie stężenia HIV-RNA w dolnym odcinku narządu rodowego. Rzęsistkowicę rozpoznaje u 5-23% kobiet zakażonych HIV [21-23].

Leczenie w rozdziale Choroby przenoszone drogą płciową

38.1.5. Owrzodzenia narządów płciowych

Etiologia tych zmian jest złożona i poza *Treponema pallidum*, *Herpes simplex* (HSV) czy *Haemophilus ducreyi* również ich przyczyną mogą być inne drobnoustroje [24,25].

38.1.6. Zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*)

Zmiany zapalne dotyczą górnego odcinka narządu rodowego: błony śluzowej trzonu macicy, jajowodów, przymacicza, jajników, mogą być powikłane ropniem jajowodów lub jajników oraz zapaleniem otrzewnej miednicy mniejszej. Choroba rzadko występuje u kobiet nieaktywnych seksualnie, w okresie ciąży i przed pokwitaniem. Najczęściej zapalenie narządów miednicy mniejszej jest wynikiem zakażenia wstępującego z pochwy lub szyjki macicy, zakażenia szerzącego się przez ciągłość z narządów jamy brzusznej, a w około 10% przypadków jest powikłaniem poronienia, łyżeczkowania jamy macicy lub wprowadzenia zakażenia w czasie innych inwazyjnych zabiegów ginekologicznych. Sporadycznie przyczyną są zakażenia krwiopochodne. Wśród czynników ryzyka wymienia się: promiskuityzm, młody wiek, bakteryjne zapalenie pochwy, stosowanie antykoncepcyjnej wkładki wewnątrzmacicznej oraz niską liczbą limfocytów CD4 [26-28].

Najczęstszym objawem są bóle podbrzusza, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, nieprawidłowa wydzielina z pochwy, ból podczas stosunków płciowych. W obrazie klinicznym mogą dominować objawy ze strony przewodu pokarmowego (luźne stolce, zaparcia stolca, bolesne parcie na stolec) lub objawy dysuryczne. Najczęstszą przyczyną zapalenia narządów miednicy mniejszej są zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* lub zakażenia mieszane. U kobiet zakażonych HIV czynniki etiologiczne PID są podobne jak w populacji ogólnej z wyjątkiem częściej występujących zakażeń *Mycoplasma hominis*, *Candida* sp, HSV i HPV. Zapalenie narządów miednicy mniejszej są obarczone ryzykiem poważnych odległych powikłań, w tym niepłodności jajowodowej, predyspozycji do rozwoju ciąży ektopowej lub przewlekłych dolegliwości bólowych brzucha. Bóle w miednicy małej u kobiet, które przeżyły PID, mogą sygnalizować zaostrenie przewlekłego procesu zapalnego [27].

Leczenie PID jest uzależnione od ciężkości choroby i wyników badania bakteriologicznego. Do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych zaleca się empiryczną antybiotykoterapię skojarzoną [29].

- klindamycyna 900 mg co 8 godz.i.v. + genatmicyna 2 mg/kg m.c, lub lewofloksacyna 500 mg 1x dziennie lub ofloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v. ± metronidazol 500 mg co 8 godzin i.v.
- cefoksitin 2,0 g co 6 godz. i.v
- ampicylina z sulfabactamem 3 g co 6 godzin i.v. + doksycyklina 100 mg co 12 godzin p.o lub i.v
- ofloksacyna 400 mg co 12 godzin i.v. + metronidazol, 500 mg co 8 godzin i.v
- leczenie chirurgiczne – najcięższe przypadki nie odpowiadające na leczenie zachowawcze [51]

38.2. Rak sutka

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu choroby nowotworowej w Polsce. Najwyższą zapadalność odnotowuje się u kobiet w przedziale wiekowym 45-69 lat, a ponad połowa przypadków to pacjentki w wieku 50-69 lat. Nie obserwuje się wyższej zapadalności u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z ogólną populacją. Zasady profilaktyki dotyczą wczesnego rozpoznawania i leczenia choroby.

Wskazania do mamografii:

- Podejrzenie zmian rozrostowych w obrębie sutka w badaniu przedmiotowym
- Badania profilaktyczne u pacjentek nieobciążonych wywiadem rodzinnym:
 - pierwsze badanie pomiędzy 35-40 rokiem życia
 - do 50 roku życia: co 2 lata
 - po 50 roku życia – 1 raz w roku
- Kobiety obciążone rodzinnie (zachorowania na raka sutka u blisko spokrewnionych kobiet)
 - po 40 roku życia – 1 raz w roku.

38.3. Kobiety zakażone HIV w wieku rozrodczym

38.3.1. Antykoncepcja

Żadna ze stosowanych współcześnie metod antykoncepcyjnych nie jest w 100% pewna w zapobieganiu ciąży. Zaleca się stosowanie podwójnej metody antykoncepcyjnej stanowiącej połączenie metody barierowej i hormonalnej. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia HIV i innych chorób przenoszonych drogą płciową a też zabezpiecza przed nieplanowaną ciążą.

W ocenie skuteczności metody antykoncepcyjnej najczęściej posługujemy się wskaźnikiem Pearl, który określa liczbę ciąży na 100 par w czasie jednego roku stosowania metody. U aktywnych seksualnie kobiet zakażonych HIV metoda antykoncepcyjna musi z jednej strony skutecznie zapobiegać ciąży, ale przede wszystkim zmniejszać ryzyko transmisji HIV oraz zakażeń układu rodowego. Dlatego też metodą z wyboru jest stosowanie prezerwatyw, w połączeniu z inną metodą antykoncepcyjną. Doustne hormonalne preparaty antykoncepcyjne nie są zalecane pacjentkom przyjmującym leki z grupy NNRTI lub PI. W tych sytuacjach rekomenduje się wkładki domaciczne z miedzią, srebrem lub uwalniające lewonorgesterol (*Mirena*) [30,31]. Ze względu na wysoką skuteczność i odwracalność antykoncepcji, małą możliwość błędu podczas stosowania oraz uniknięcie interakcji lekowych i politerapii wkładki wewnątrzmaciczne wydają się jedną z korzystniejszych metod antykoncepcji dla kobiet zakażonych HIV (1,2). Ze względu na dostępność wkładek o bardzo małych rozmiarach systemy wewnątrzmaciczne coraz częściej rekomendowane są u pacjentek, które dotychczas nie rodziły. Chociaż koszt wkładki jest wyższy od innych form antykoncepcji należy pamiętać, że jest to metoda długoterminowa (od 3 do 5 lat) i w dłuższej perspektywie bardziej opłacalna dla pacjentki. Z ich stosowaniem wiąże się ryzyko ciąży ekotopowych i odczynów zapalnych narządów miednicy małej co zwłaszcza dotyczy kobiet o duże aktywności seksualnej oraz z niską liczbą limfocytów CD4. Inną rekomendowaną metodą jest stosowanie octanu medroksyprogesteronu (Depo-Provera) w zawieszynie do wstrzyknięć (1 ml zawiera 150 mg substancji czynnej) [32].

Tabela 1.
Wskaźnik Pearl wybranych metod antykoncepcyjnych

Metoda	Wskaźnik Pearl (wartość idealna – wartość w codziennej praktyce)
Metody barierowe	3-14
wkładka wewnątrzmaciczna	
• z miedzią lub srebrem	1-2
• z lewonogesterolem	0,6-0,8
dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne	0,1-3
antykoncepcja progestagenna – niskie dawki	0,3-0,3
hormonalna antykoncepcja przezskórna	1-2

Podstawowym składnikiem wszystkich preparatów zarówno jedno jak i trójfazowych jest etinyloestradiol (EE). Dawka EE w większości współczesnych preparatów antykoncepcyjnych nie przekracza 35 µg, a najczęściej wynosi od 15-30 µg. Interakcje zachodzące pomiędzy hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi i lekami antyretrowirusowymi mogą być przyczyną ich niepełnej skuteczności. Obecnie w Polsce jedynym zarejestrowany do zapobiegania ciąży preparatem o takim składzie jest Elin (Polfarma).

Przed rozpoczęciem antykoncepcji hormonalnej należy wykluczyć ciążę, wykonać badanie cytologiczne, usg miednicy małej oraz przezpochwowe. W każdej sytuacji ostateczny wybór metody antykoncepcyjnej jest uzależniony od wielu czynników i wymaga indywidualizacji. Doustne hormonalne preparaty antykoncepcyjne można stosować jako skuteczną metodę zapobiegania ciąży u pacjentek leczonych inhibitorami integrazy, enfuwirtydem lub antagonistami CCR-5 w skojarzeniu z NRTI/NtRTI.

Pacjentki leczone atazanawirem mogą stosować środki antykoncepcyjne o zawartości EE ≥30 µg, (Femodene, Logest, Harmonet, Marvelon, Avren, Cilest, Diane 35).

Tabela 2.

Farmakokinetyka etinyloestradiolu (EE) u pacjentek leczonych c-ART

Leki ARV	Wpływ na AUC EE	Zalecenia
ATV/r	Obniżenie o 19% AUC	tabletki antykoncepcyjne muszą zawierać ≥ 30 μg EE
LPV/r, SQV/r, DRV/RIT, DRV/COBI, NFV, FPV/r, NVP	Znaczna redukcja AUC	Nie wystarczająca metoda antykoncepcyjna zaleca się stosowanie metod alternatywnych lub jednoczesnego stosowania innej metody
MRV	Brak wpływu	może być stosowany w połączeniu z EE
RAL	Obniżenie o 2%	może być stosowany w połączeniu z EE
EVF	Brak wpływu	tylko w połączeniu z metodą barierową
DTG	Brak wpływu	Może być stosowany z EE
EVG/COBI	Obniżenie o 25%	Tabletka musi zawierać >30 EE

38.4. Ciąża u kobiety zakażonej HIV

Zmniejszenie ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko w okresie ciąży porodu oraz wydłużenie i poprawa jakości życia spowodowały, że współcześnie wiele pacjentek zakażonych HIV świadomie planuje posiadanie potomstwa. Liczne badania prowadzone w Europie i USA wskazują, że odsetek kobiet zakażonych i niezakażonych HIV deklarujących chęć posiadania dziecka jest porównywalny. W świetle współczesnej wiedzy zakażenie HIV nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa, a ciąża nie wpływa negatywnie na przebieg zakażenia HIV. Ciąża u kobiety zakażonej HIV jest wskazaniem do stosowania terapii antyretrowirusowej niezależnie od liczby limfocytów CD4 oraz stężenia HIV RNA. Wybór leków stosowanych w okresie ciąży musi uwzględniać bezpieczeństwo płodu oraz zmiany parametrów farmakokinetycznych w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Planując terapię u pacjentek w wieku rozrodczym należy zawsze uwzględniać ryzyko nieplanowanej ciąży. W praktyce oznacza to konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej jeśli stosowane są leki potencjalnie teratogenne lub ich wpływ na bezpieczeństwo płodu jest nie znany. Nie zaleca się stosowania EVF w leczeniu kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. NVP może być stosowana u kobiet z liczbą limfocytów CD4 <250 k/ml. Pacjentki z wyższą liczbą limfocytów CD4 mogą przyjmować NVP tylko jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna pod ścisłą kontrolą lekarską [4,31-35]

Leczenie antyretrowirusowe kobiet w ciąży opisano w rozdziale dotyczącym profilaktyki zakażeń odmatczych.

38.5. Menopauza a zakażenie HIV

Menopauza jest naturalnym, fizjologicznym okresem życia kobiety. Przeciętnie występuje pomiędzy 48-52 rokiem życia. Rozpoznanie menopauzy ustala się na podstawie danych z wywiadu, które wskazują na brak miesiączki w okresie dłuższym niż 12 miesięcy. W diagnostyce menopauzy nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia FSH i estradiolu, natomiast w badaniach te wykonuje się w przypadkach wątpliwych.

Obecnie przyjmuje się, że zakażenie HIV nie powoduje obniżenia wieku menopauzalnego, z kolei menopauza nie wpływa negatywnie na przebieg zakażenia i jego leczenie (3). Ponieważ obraz kliniczny menopauzy nie różni się od obserwowanego u kobiet HIV(-) w grupie kobiet z HIV znajdują zastosowanie te same wytyczne co w populacji ogólnej (4). Mimo, że część leków antyretrowirusowych i hormonalnych wykorzystuje ten sam szlak metaboliczny nie zaleca się modyfikacji dawek HTZ ze względu na stosowany schemat cART (5).

Rutynowa opieka nad kobietą zakażoną HIV w okresie menopauzy:

- ocena wskazań i przeciwwskazań do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
- mammografia
- pełne badanie ginekologiczne w tym usg przezpochwowe
- ocena ryzyka sercowo-naczyniowego
- monitorowanie ciśnienia tętniczego
- ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej
- ocena gęstości mineralnej kości (DEXA)
- ocena układu krzepnięcia i ryzyka choroby zatorowo-zakrzepowej
- usg sutków i mammografia o ile nie została wykonana w okresie krótszym niż 9-12 miesięcy

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje w HTZ stosowanie niskich dawek hormonów [36]:

- doustnie:
 - estradiol (E_2) – 0,5-1 mg/dobę
 - estrogeny skoniugowane (EE) – 0,3-0,45 mg doustnie
- przezskórnie:
 - 17 β -estradiol-25-27,5 μ g uwalnianego z plastra w okresie 24 godzin.
 - (*Dermestril 25, Estrapatch, Climara, Estraderm MX* – 25 μ g/24 h).

Wskazania do HTZ:

- nasilone objawy wypadowe: (ryzyko jest o 24% wyższe u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z niezakażonymi)
 - neurowegetatywne: uderzenia gorąca, zlewne poty, zawroty głowy
 - chwiejność emocjonalna, zaburzenia snu
 - depresja, zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi
- przedwczesna menopauza w wieku <40 roku życia
- profilaktyka/ leczenie osteoporozy i zmniejszenie ryzyka złamańiskoenergetycznych
- profilaktyka i leczenie atrofii urogenitalnej
- profilaktyka demencji i zaburzeń poznawczych.

Przeciwwskazania do HTZ:

- rak sutka i endometrium lub pacjentka z grupy wysokiego ryzyka
- choroba zakrzepowo-zatorowa
- niewydolność wątroby

- choroba niedokrwienna serca
- niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych.

Hormonalna terapia zastępcza musi być dobierana indywidualnie pod nadzorem doświadczonego specjalisty ginekologa. Przed rozpoczęciem HTZ należy wykonać badania oceniające ogólny stan zdrowia oraz stan narządu rodowego. Zaleca się przezpochwowe usg mammografię i badania biochemiczne (próby wątrobowe, lipidogram, poziom glukozy). Badania w kierunku genetycznej predyspozycji do raka sutka: u pacjentek obciążonych rodzinnie.

- Optymalny czas do rozpoczęcia HTZ: jak najwcześniej gdy pojawią się objawy okresu przekwitania (zaburzenia miesiączkowania, objawy wypadowe) najczęściej pomiędzy 50-59 rokiem życia
- Strategia terapii:
 - dobór dawki – najniższa skuteczna dawka estrogenów; indywidualny dobór progestagenów
 - droga podania – uwzględniając choroby towarzyszące stosowane leki w tym zwłaszcza inhibitory proteazy HIV, doustne preparaty antykoncepcyjne i indywidualne potrzeby pacjentki
 - doustna ciągła: Femoston Conti (1 mg E₂+5 mg dehydrogestronu [DSG]), Acivelle (1 mg E₂ + 0,5 mg NETA)
 - przezskórna – System Conti.

Zaletą niskodawkowej terapii hormonalnej jest wysoki, porównywalny ze stosowaniem dawek wyższych, efekt terapeutyczny, przy istotnie niższym ryzyku powikłań. Wykazano, że 1 mg estradiolu/dobę jest optymalną dawką niwelującą objawy wypadowe, a w połączeniu z niską dawką (0,5 mg) octanu noretisteronu (NETA) powoduje szybsze złagodzenie objawów wazomotorycznych. Niskie dawki estrogenów zapewniają ochronę przed rozwojem i postępem osteoporozy pierwotnej, a najlepsze efekty uzyskuje się w połączeniu niskiej dawki estrogenów z octanem noretisteronu (NETA).

Zalety parenteralnej HTZ

- niewielkie dobowe dawki estradiolu uwalniane z plastra redukują objawy wypadowe już w czasie pierwszego miesiąca leczenia
- redukuje ryzyko rozwoju cukrzycy i zaburzeń lipidowych
- zapobiega atrofii urogenitalnej
- niższe ryzyko nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych w porównaniu z tradycyjną dawką (2 mg/dobę)
- nie wpływa na przyrost masy ciała
- skuteczna metoda profilaktyki osteoporozy.

Progestageny w HTZ

Są niezbędne u kobiet z zachowaną macicą, chronią śluzówkę narządu przed nadmierną stymulacją estrogenową. Wybór progestagenu musi uwzględniać wywiad, czynniki ryzyka, schorzenia towarzyszące.

- Dydrogesteron (DSG)
- Octan noretisteronu (NETA):
 - nawet w niskich dawkach wykazuje silne działanie progestagenne na endometrium, skutecznie zabezpiecza przed przerostem
 - wykazuje synergistyczne z estrogenami działanie antyosteoporotyczne

- Zmniejsza niekorzystny wpływ doustnego estradiolu na wzrost prozapalnych markerów miażdżycy
- wykazuje korzystny wpływ na metabolizm glukozy i lipidów
 - obniża stężenie triglicerydów
 - obniża stężenie apolipoproteiny A i B
 - nie wpływa na tolerancję glukozy i nie upośledza wrażliwości tkanek na insulinę
 - w przeciwieństwie do pochodnych progesteronowych, nie stymuluje receptora trombinowego co powoduje nisko ryzyko zakrzepicy żyłnej i tętniczej
 - w terapii ciągłej obniża częstość mastopatii i mastodyni
 - poprawia nastrój i libido
- może być stosowany u kobiet z przerostem endometrium w wywiadzie, z żylakami i czynnikami ryzyka choroby zatorowej, z cukrzycą i zaburzeniami gospodarki lipidowej [37-40].

38.6. Osteoporoza postmenopauzalna – zapobieganie i leczenie

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się obniżeniem masy kostnej i obniżoną jakością tkanki kostnej. Patogeneza osteoporozy jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Od wielu lat poszukuje się metod diagnostycznych, które umożliwiłyby określenie podatności na złamania i wczesne wdrożenie profilaktyki. W praktyce klinicznej najczęściej stosowanym parametrem oceniającym masę kostną jest badanie gęstości mineralnej kości (*BMD – bone mineral density*), który jest również często wykorzystywany w ocenie skuteczności leczenia.

Osteoporoza pierwotna jest związana z procesami inwolucyjnymi i występuje przede wszystkim u kobiet. Ocenia się, że po 50 roku życia na tę postać osteoporozy choruje 45% kobiet. Osteoporoza wtórna towarzyszy wielu przewlekłym schorzeniom lub jest efektem ubocznym stosowanej terapii. Występuje niezależnie od wieku i z podobną częstością u obu płci, stanowiąc 50% osteoporozy u mężczyzn. W patogenezie bierze udział kilka czynników w tym przewlekłe schorzenia innych narządów, przewlekłe zapalenie, unieruchomienie oraz wpływ leków. Osteoporoza wtórna towarzyszy przewlekłym schorzeniom nerek, przewodu pokarmowego, chorobom autoimmunologicznym, nowotworom, a także przewlekłym zakażeniom. Niekorzystny wpływ na gęstość mineralną kości wywierają leki w tym glikokortykosterydy, cykloseryna, leki przeciwpadaczkowe, antydepresyjne, acenokumarol, heparyna, leki stosowane w chemioterapii nowotworów. Pojawiły się również hipotezy o wpływie leków antyretrowirusowych na metabolizm kości. Ocenia się, że 70% zakażonych HIV wykazuje zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej. Kobiety zakażone HIV po leczeniu antyretrowirusowo i po menopauzie stanowią grupę wysokiego ryzyka osteoporozy. W profilaktyce i leczeniu bardzo ważne znaczenie odgrywa edukacja w zakresie prozdrowotnego trybu życia.

Zalecenia

1. Hormonalna terapia zastępcza [40]
2. Calcium 1200-1500 mg/dobę
3. Witamina D3-1000 IE/dobę
4. Bifosoniany – przez okres 3-5 lat

- Kwas alendronowy (Fosamax 70, Alendran 70, Alendrogen, Oseomax 70, Ostolek, Ostenil 70, AledrolLek),
 - 1 tabletka 1 raz w tygodniu na czczo, popijając 1 szklanką wody. Po przyjęciu leku konieczne utrzymanie pozycji pionowej przez 30 min. W trakcie leczenia wyłączyć z diety kawę i sok pomarańczowy. Należy zachować co najmniej 30 minutowy odstęp pomiędzy przyjęciem leku a porannym posiłkiem i stosowaniem innych leków
- Ryzedronian sodu – Actonel tabl a 35 mg – stosuje się podobnie jak pochodne kwasu alendronowego: 1 raz w tygodniu 1 tabletka
- Edukacja; zdrowy tryb życia (właściwa dieta, aktywność fizyczna, rezygnacja z palenia tytoniu oraz nadużywania alkoholu)

Piśmiennictwo

1. UNAIDS. 2006 Raport of the global AIDS epidemic. <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006>
2. Jarrin I, Del Amo, J, Bhaskaran K. Changes over time in the risk of AIDS by sex: slower progression in women in recent periods. 14th CROI 2007; Poster 776.
3. Nicastri E, Angeletti C, Palmisano L. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005;19:577-583.
4. European AIDS Clinical Society. Guidelines for clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Revised 2010. www.eacs.eu/guide/index.htm
5. Frankel RE, Selwyn PA, Mezger J, Andrews S. High prevalence of gynecologic disease among hospitalized women with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 1997;25:706-712.
6. Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. Gynecol Oncol. 2001;80:350-354.
7. Ahdieh L, Klein RS, Burk R. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papilloma-virus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. J Infect Dis 2001;184:682-690.
8. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA. 2000;282:1031-1037.
9. Massad LS, Ahdieh L, Benning L. Evaluation of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from the Women's Interagency HIV Study. JAIDS 2001; 27: 432-442.
10. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. JAIDS 1999;21:33-41.
11. Swierczynski SL, Lewis-Chambers S, Anderson JR, Hinkle DA, Ali SZ. Impact of liquid-based gynecologic cytology on a human immunodeficiency virus-positive population. Paper presented at: 50th American Society of Cytopathology Annual Meeting; November 5-9, 2002; Salt Lake City, UT.
12. Adachi A, Flemnig I, Burk RD, Ho GY, Klein RS. Women with human immunodeficiency virus and abnormal papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome. Obstet Gynecol 1993; 81: 372-377.
13. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M. Natural history and possible reactivation of human papilloma virus in human immunodeficiency virus-positive women. J Natl Cancer Inst 2005;97:577-586.
14. Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. Gynecol Oncol. 2001;80:350-354.
15. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. Clin Infect Dis. 2001;33:894-896.
16. Hawes SE, Hillier SL, Bendetti J. H₂O₂-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infection. J Infect Dis 1996; 174:1058-1063.
17. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1737-42.

18. Kreiss J, Willerford DM, Hensel M, et al. Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. *J Infect Dis* 1994; 170:1597-601.
19. Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE. Mucosal candida colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1161-7
20. Duerr A, Heilig CM, Meikle SF. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: risk factors and severity. *Obstet Gynecol.* 2003;101:548-556.
21. Niccolai LM, Kopicko JJ, Kassie A. Incidence and predictors of reinfection with *Trichomonas vaginalis* in HIV infected women. *Sex Transm Dis* 2000;27:284-288.
22. Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, Hogan JW, Schuman P, Anderson J, Klein RS. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Prevalence, incidence and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1406-1411.
23. Sobel DJ. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *CID* 2000;31: 1225-1233.
24. Wright PW, Hoesley CJ, Squires KE, Croom-Rivers A, Weiss HL, Gnann JW Jr. A prospective study of genital herpes simplex virus type 2 infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-seropositive women: correlation with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level. *Clin Infect Dis.* 2003;36:207-211.
25. Heng M, Heng S, Allen S. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus. *Lancet* 1994;343:255-258.
26. Barbosa C, Macasaet M, Brockman SA. Pelvic inflammatory disease and human immunodeficiency virus infection, *Obstet Gynecol*, Volume: 89, (1997), pp. 65-70.
27. Kamenga MC, De Cock KM, St Louis ME. The impact of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease: a case-control study in Abidjan, Ivory Coast. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:919-925.
28. Korn A, Landers DV, Green JR, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 1993;82:765-768.
29. Walker CK, Weisenfield HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines. *CID* 2007;44:S 111-122.
30. Stinger EM, Koseba C, Levy JA. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 144.e1-144.e8
31. Heikinheimo O, Lerhtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding – of HIV. *Hum Reprod* 2006;21: 2857-2861.
32. Watts J, Park S, Cohn S. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 2008; 77:84-90.
33. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
34. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. *J Infect Dis* 2000; 181:99-106.
35. Minkoff H, Hershow R, Watts DH. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:552-559.
36. Paszkowski T. Porównanie skuteczności i tolerancji dwóch doustnych preparatów niskodawkowych zawierających 1 mg 17 β -estradiolu oraz dydrogesteronu lub octanu noretisteronu zastosowanych jako złożona ciągła terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych. *Przegl Menopauzalny* 2006;6:367-373.
37. Pornel B, Chevalier O, Natelenbos J. Oral 17 β -estradiol (1mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9:171-177.
38. Rapa D, Paszkowski T. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na jakość życia seksualnego kobiet po menopauzie. *Nowa Medycyna* 2002;5:6-10.
39. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T. The influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6:36-42.

40. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P. A combination of low doses of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2000;11: 177-178.
41. Kakaire O, Tumwesigye NM, Byamugisha JK, Gemzell-Danielsson K. Acceptability of intrauterine contraception among women living with human immunodeficiency virus: a randomised clinical trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016 Feb 19:1-7.
42. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5: 561–574.
43. Imai K, Sutton MY, Mudo R, Del Rio C. HIV and Menopause: A Systematic Review of the Effects of HIV Infection on Age at Menopause and the Effects of Menopause on Response to Antiretroviral Therapy. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013:340309
44. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat hormonalnej terapii menopauzy – stan wiedzy grudzień 2013 roku. *Prz Menopauzalny* 2014; 18(1): 1-12. 2013.
45. New York State Department of Health AIDS Institute. Medical Care for Menopausal and Older Women with HIV Infection. Available at: <http://www.hivguidelines.org> Dostęp dn.25 Marca 2016 [Internet].

Mężczyzna żyjący z HIV

Od wielu lat obserwuje się znaczną przewagę odsetkową mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM, *men having sex with men*) w grupie osób zakażonych HIV. Choć od 2 do 7% mężczyzn deklaruje kontakty seksualne z innymi mężczyznami, to wśród osób zakażonych HIV grupa MSM stanowi od 22% do 75% (w zależności od populacji oraz okresu). Pomimo tego, że grupa MSM stanowi jedynie 0,2% populacji ogólnej, to nawet ponad 7% tej populacji może być zakażona HIV. Ponadto w latach 2000-2014 wzrost liczby nowych zakażeń HIV stwierdzono jedynie w grupie mężczyzn (liczba kobiet z nowo wykrytym zakażeniem w powyższym okresie pozostawała na stałym poziomie; niewielki wzrost stwierdzono w 2014 roku), a największy wystąpił właśnie w populacji MSM – w 2000 roku stanowili oni około 12% spośród wszystkich rozpoznanych zakażeń, a w 2014 roku ponad 75%. Dlatego też nie ma wątpliwości, że obecnie główną drogą nabywania nowych zakażeń HIV, ale również coraz większą grupą pacjentów leczonych w poradniach dla osób żyjących z HIV, są mężczyźni mających kontakty seksualne z mężczyznami. Zwrócenie uwagi na potrzeby zdrowotne i styl życia tej grupy pozwoli ograniczyć liczbę nowych zakażeń, ale również dostosować opiekę zdrowotną do potrzeb MSM. Ponadto powinno to doprowadzić do zmniejszenia liczby nowych zakażeń w grupie heteroseksualnych kobiet. Mężczyźni mających kontakty seksualne z mężczyznami to heterogenna grupa, którą łączy uprawianie seksu z innymi mężczyznami. Należą do niej zarówno mężczyźni identyfikujący się jako osoby homo- i biseksualne, ale również mężczyźni heteroseksualni, którzy sporadycznie (np. pod wpływem środków psychoaktywnych, w celach zarobkowych) mają kontakty seksualne z innymi mężczyznami. Na podstawie analizy ankiet z punktów konsultacyjno-diagnostycznych oraz badania EMIS stwierdzono, że w grupie MSM 20% osób deklarowało się jako osoby biseksualne, 39% respondentów miało w życiu co najmniej jedną partnerkę seksualną kobietę, a 9% uprawiało seks z kobietą w ciągu ostatniego roku [6,14,18, 23,31].

Tak duży odsetek MSM zakażonych HIV oraz stały wzrost liczby nowych zakażeń w tej grupie wynika z częstszego niż w populacji ogólnej podejmowania zachowań ryzykownych. Ryzyko zakażenia HIV podczas receptywnego seksu analnego wynosi do 3% (dla porównania receptywnego i insertywnego seksu dopochwowego odpowiednio 0,01-0,15% i poniżej 0,01%), a dodatkowo zwiększa się ono w przypadku współwystępowania innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (w zależności od rodzaju zakażenia od 2 do 7 razy). Poza Chłamydia trachomatis wszystkie inne STI są częściej rozpoznawane w tej grupie. W ostatnich latach zwiększyła się również liczba mężczyzn zakażonych HIV nie stosujących prezerwatywy podczas seksu analnego. Według badań z USA w przypadku kontaktu z mężczyzną zakażonym HIV (tzw. *serosorting*) odsetek ten wynosi 30%, jeśli partner nie zna swojego statusu serologicznego – 16%, a gdy jest niezakażony – 13% [5].

Tabela 1.

Lp.	Schorzenie, działanie profilaktyczne / rodzaj badania, interwencja terapeutyczna	Częstość podejmowania danej interwencji				Uwagi	Więcej informacji w rozdziale
		Przed rozpoczęciem leczenia ARV	co 6-12 miesięcy	1 raz na 2 lata	w przypadku wystąpienia objawów		
Zaburzenia psychiczne i neurologiczne							
1.	Depresja / badanie przesiewowe*	x	x			podejrzenia depresji – skierować na konsultację do psychiatry i psychologa	46
2.	Zaburzenia lękowe	x	x			podejrzenia zaburzeń lękowych – skierować na konsultację do psychiatry i psychologa	46
3.	Zaburzenia neuropsychologiczne / badanie przesiewowe	x		x		podejrzenie zaburzeń neuropsychologicznych – skierować do psychologa (w celu wykluczenia depresji oraz przeprowadzenia badania neuropsychologicznego)	45
4.	Uzależnienie od tytoniu / motywowanie do zaprzestania palenia	x	x			brak skuteczności interwencji (np. dialogu motywacyjnego) podczas wizyt kontrolnych przez 6 miesięcy – skierować do specjalisty terapii uzależnień	47
5.	Uzależnienie od alkoholu / motywowanie do zgłoszenia się do specjalisty terapii uzależnień	x	x				48
6.	Przyjmowania narkotyków i innych środków rekreacyjnych / motywowanie do zgłoszenia się do specjalisty terapii uzależnień	x	x				48
Choroby nowotworowe							
7.	Rak odbytu / badanie per rectum ± badanie cytologiczne odbytu (w przypadku zmian – anoskopia)	x		x			33

Lp.	Schorzenie, działanie profilaktyczne / rodzaj badania, interwencja terapeutyczna	Częstość podejmowania danej interwencji				Uwagi	Więcej informacji w rozdziale
		Przed rozpoczęciem leczenia ARV	co 6-12 miesięcy	1 raz na 2 lata	w przypadku wystąpienia objawów		
8.	Nowotwór jądra / badanie fizykalne	x			x		30
9.	Rak prącia / badanie fizykalne	x			x		30
Choroby weneryczne							
10.	Kiła / badanie przesiewowe		x		x	W grupie MSM podejmujących zachowania ryzykowne – <u>oralne</u> i/lub analne kontakty seksualne bez prezerwatywy; należy rozważyć badanie co 6 miesięcy w przypadku częstego podejmowania zachowań ryzykownych	28
11.	HCV / badanie przesiewowe					W grupie MSM podejmujących zachowania ryzykowne – <u>oralne</u> i/lub analne kontakty seksualne bez prezerwatywy; należy rozważyć badanie co 6 miesięcy w przypadku częstego podejmowania zachowań ryzykownych	27
12.	Rzeżączka, Chlamydia trachomatis / wymaz – badanie molekularne	x		x	x	W grupie MSM podejmujących zachowania ryzykowne – <u>oralne</u> i/lub analne kontakty seksualne bez prezerwatywy; należy rozważyć badanie co 6 miesięcy w przypadku częstego podejmowania zachowań ryzykownych. Wymaz należy pobrać z cewki moczowej, odbytu i gardła (w zależności od rodzaju odbywanych kontaktów seksualnych)	28
13.	Mycoplasma genitalium / wymaz – badanie molekularne				x	Rozważyć pobranie wymazu i wykonanie badania molekularnego w przypadku mężczyzn, u których występują objawy ze strony układu moczowo-płciowego (ból, pieczenie, śluzowy wyciek z cewki moczowej) i wynik badania w kierunku innych STI był ujemny. Szczególnie w przypadku kontaktów seksualnych bez prezerwatywy z obcokrajowcami.	28

Lp.	Schorzenie, działanie profilaktyczne / rodzaj badania, interwencja terapeutyczna	Częstość podejmowania danej interwencji			Uwagi	Więcej informacji w rozdziale
		Przed rozpoczęciem leczenia ARV	co 6-12 miesięcy	1 raz na 2 lata		
14.	Zakażenia przewodu pokarmowego przenoszone drogą płciową				w przypadku wystąpienia objawów x Podczas seksu oralno-analnego należy stosować chusteczki do seksu oralnego	28
Działania profilaktyczne						
15.	HAV / szczepienie	x			Badanie anty-HAV na początkowych wizytach W przypadku osób nieszczepionych podczas seksu oralno-analnego należy stosować chusteczki do seksu oralnego	19
16.	HBV / szczepienie	x			Badanie anty-HBc i HBsAg na początkowych wizytach	19
17.	HPV / szczepienie	x			Zalecane u mężczyzn do 26 roku życia	19

* w celu wykluczenia depresji zaleca się stosowanie krótkich skal posiadających polską normalizację (np. kwestionariusza zdrowia psychicznego PHQ-9 dostępnego na stronie <http://www.iapt.nhs.uk/silo/files/the-phq9-in-polish.pdf>)

Ponadto coraz popularniejsze stają się kontakty seksualne pod wpływem środków psychoaktywnych (*chemsex*). Nie bez znaczenia pozostaje również kontekst społeczny – grupa ta częściej doznaje stygmatyzacji i napiętnowania. Może to prowadzić do wzrostu częstości angażowania się w zachowania ryzykowne oraz wywoływać zaburzenia psychiczne [3,10,11,22].

Tabeli 1 przedstawia schorzenia, których częstość występowania różni się od częstości w pozostałej populacji, a także działania profilaktyczne, które należy podejmować ze względu na styl życia MSM oraz uwarunkowania psychospołeczne.

Depresja

Mężczyźni posiadający doświadczenia seksualne z innymi mężczyznami ponad dwukrotnie częściej cierpią w jakimś okresie swojego życia na nawracającą depresję lub dużą depresję (odpowiednio w zależności od badań od 12,2% do 17,1% w stosunku do od 3,5% do 5,2% w populacji ogólnej i od 13,3% do 31,0% vs. od 5,1% do 10,2%). Ponadto stwierdzono ponad 6-krotne częstsze, głównie w grupie mężczyzn poniżej 30 roku życia, podejmowanie prób samobójczych. W przypadku osób zakażonych HIV odsetek obu zaburzeń jest jeszcze większy (dodatkowy stres środowiskowy z powodu zakażenia HIV). Szacuje się, że epizody depresyjne występują u 40% mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (w grupie osób zakażonych HIV odsetek ten wynosi 20-25%). Zaleca się farmakoterapię selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny w połączeniu z psychoterapią behawioralno-poznawczą [1,3,6,10,12].

Zaburzenia lękowe

Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami prawie trzykrotnie częściej niż populacja ogólna doświadczają zespołu lęku napadowego (w zależności od badań od 6,4% do 19,5% vs od 2,0% do 7,6%). W przypadku osób zakażonych HIV częstość występowania zaburzeń lękowych jest jeszcze większa (dodatkowy stres środowiskowy z powodu zakażenia HIV). Szacuje się, że zaburzenia lękowe występują u 20% mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (dwa razy częściej niż w populacji mężczyzn HTX). W przypadku farmakoterapii ryzyko uzależnienia się od benzodiazepin jest większe w populacji MSM niż HTX. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od psychoterapii behawioralno-poznawczej, a w razie dużego lęku farmakoterapia benzodiazepinami powinna trwać maksymalnie 2-3 tygodnie (nie zaleca się nagłego ich odstawienia) [1,3,6,10].

Zaburzenia neuropsychologiczne

Część badań sugeruje, że zaburzenia neuropsychologiczne występują rzadziej w populacji MSM w porównaniu do ogółu osób zakażonych HIV (od 12 do 26% vs. od 45% do 62%). Przyczynę tego upatruje się w wyższym statusie socjoekonomicznym pacjentów MSM HIV(+) (lepszy poziom wykształcenia, wyższy poziom życia materialnego). Jednak wystąpienie zaburzeń neuropsychologicznych w grupie MSM zdecydowanie bardziej pogarsza ich jakość życia [6,12,24,25].

Uzależnienie od tytoniu

MSM częściej palą papierosy niż mężczyźni HTX. Szacuje się, że aż od 27,3 do 65,9% populacji MSM jest uzależniona od tytoniu. Do czynników zwiększających ryzyko uzależnienia należą: życie niezgodnie z obowiązującymi normami społecznymi (tzw. heteronormatywność), homofobia społeczna oraz współwystępowanie depresji i zaburzeń lękowych [1,3,10].

Uzależnienie od alkoholu

Mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami ponad dwukrotnie częściej spożywają w sposób szkodliwy alkohol i są od niego uzależnieni [1,3,10].

Przyjmowania narkotyków i innych środków rekreacyjnych

Stosowanie narkotyków i innych środków psychoaktywnych w grupie MSM może przyjmować formę: uzależnienia, rekreacyjnego ich stosowanie (w celu zwiększenia wydolności fizycznej i przedłużenia zabawy) oraz chemsex (przyjmowanie środków psychoaktywnych podczas kontaktów seksualnych). Dwie pierwsze formy zostały omówione w pozostałych rozdziałach, natomiast nowym i typowym dla grupy MSM zjawiskiem jest chemsex. Polega on na długotrwałym (nawet przez kilka dni) uprawianiu seksu (również grupowego podczas którego mogą zmieniać się partnerzy seksualni) bez odpoczynku, bez prezerwatywy i bez lubrykantów. Ze względu na rozhamowanie seksualne osoby uprawiające chemsex częściej podejmują zachowania ryzykowne, co zwiększa ryzyko przeniesienia HIV na inne osoby, a mężczyznę HIV(+) naraża na zakażenie innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową. Najczęściej stosowanymi środkami są: metamfetamina, mefedron i GHB/GBL (kwas gamma-hydroksymasłowy, butyrolakton), a niekiedy również: poppers, kokaina i ketamina. Początkowo zwiększają one aktywność seksualną, jednak po kilku tygodniach ich stosowania dochodzi do zmniejszenia potencji – osoby insertywne mogą stać się receptywne. Innym środkiem rekreacyjnym coraz popularniejszym w grupie MSM są inhibitory fosfodiesterazy typu 5: sildenafil, wardenafil i tadalafil. Wszystkie powyższe substancje mogą wchodzić w interakcje z lekami ARV. Dlatego też osoby je przyjmujące i otrzymujące inhibitory proteazy lub kobicystat powinny przyjmować mniejsze ilości środków psychoaktywnych. Zaleca się zmniejszenie ich dawki (sildenafil – nie należy przekraczać dawki 25 mg co 48 godzin, tadalafil – nie przekraczać dawki 10 mg co 72 godziny, wardenafil – nie przekraczać dawki 2,5 mg co 72 godziny) [1,4,10,11,12,22,29].

Należy również pamiętać o możliwości przyjmowania przez grupę MSM nielegalnych sterydów anabolicznych (szacuje się, że w Wielkiej Brytanii 10-14% MSM stosowało tę grupę środków rekreacyjnych). Ich przewlekłe stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i epizodów depresyjnych [12].

Przyczynę częstszego występowania wszystkich zaburzeń psychicznych oraz uzależnień w grupie MSM zakażonych HIV upatruje się w następujących zjawiskach: stres mniejszościowy (wrogie nastawienie środowiska), stygmatyzacja (z powodu występującego w religii, prawie i medycynie hetereoseksizmu) oraz zinternalizowana homofobia (polega na skierowaniu na siebie przez osobę homo- lub biseksualną negatywnych ocen wyznaczanych przez heteroseksualną większość, co stanowi dewaluację siebie, obniżenie poczucia własnej wartości oraz konfliktów wewnętrznych). A więc stworzenie przyjaznego, akceptującego środowiska (choćby na poziomie poradni dla osób żyjących z HIV) dla grupy MSM może znacząco ograniczyć częstość występowania zaburzeń psychicznych oraz uzależnienia od środków psychoaktywnych [1,3,10,12].

Rak odbytu

Główną przyczyną nowotworów odbytu i kłykcin kończystych jest zakażenie HPV. W populacji MSM HIV(+) mającej receptywne kontakty analne bez prezerwatywy zaleca się regularne (co 1-3 lata) badanie per rectum i (ewentualnie) badanie cytologiczne odbytu (w przypadku zmian – anoskopia i ablacja zmian) [6,12,30]. Należy również regularnie wykonywać manulane badanie kanału odbytu palcem (2cm) w celu wykrycia kłykcin niewidocznych podczas oglądania okolicy odbytu.

Nowotwór jądra

Nowotwór jądra występuje najczęściej u mężczyzn w wieku pomiędzy 20 a 30 lat. Ryzyko jego rozwoju w przypadku mężczyzn zakażonych HIV jest 2,5-krotnie większe niż w populacji HIV(-) [12].

Rak prącia

Rak prącia występuje 5-6 razy częściej u mężczyzn zakażonych HIV w porównaniu do niezakażonych. Leczenie antyretrowirusowe nie ma wpływu na ryzyko jego rozwoju. Czynniki zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia są: nieobrzezanie, zaniedbanie higieny osobistej, palenie tytoniu, liszaj twardzinowy oraz zakażenie HPV [12].

Kiła

Według danych CDC w latach 2009-2012 odsetek MSM z rozpoznaną kiłą pierwszo- lub drugorzędową zwiększył się z 77% do 83,9%. Ponadto częściej występowała ona w grupie MSM zakażonych HIV (9,8%) niż MSM HIV(-) (2,5%), a prawdopodobieństwo ponownego zakażenia w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia było 4,7 razy większe jeśli mężczyzna był również zakażony HIV [2,6,19,20,30].

HCV

Według danych z Wielkiej Brytanii aż 7% MSM żyjących z HIV jest równocześnie zakażonych HCV. Ponadto wśród osób już zakażonych HIV i HCV odsetek osób z reinfekcją może wynosić od 25% do 39% [6,8,13,16,17,26,30].

Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HCV zaleca się w grupie MSM podejmujących ryzykowne zachowania: dzielenie się sprzętem do przyjmowania środków psychoaktywnych (w tym *chemsex*), kontakty analne bez prezerwatywy, fisting bez rękawiczek lateksowych oraz wszystkie praktyki seksualne podczas których dochodzi do kontaktu z krwią osoby zakażonej HCV lub o nieznanym statusie serologicznym. Ponadto ryzyko zakażenia HCV zwiększa się w przypadku osób z inną chorobą przenoszoną drogą płciową.

Rzeżączka, Chlamydia trachomatis

Według danych CDC częstość zakażenia cewki moczowej dwóinką rzeżączki była większa w grupie mężczyzn zakażonych HIV w porównaniu z MSM HIV(-) (15% vs. 10,1%). Ponadto w grupie MSM HIV(+) w porównaniu z MSM HIV(-) dwukrotnie częściej stwierdzano rzeżączkę lub chlamydię odczynu. Badania przeprowadzone w San Francisco wykazały, że 85% zakażeń zlokalizowanych w odczynie było bezobjawowych, a 53% zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* oraz 64% przez dwóinkę rzeżączki było zlokalizowanych w odczynie. Dlatego też w przypadku mężczyzn mających kontakty oralne lub analne bez prezerwatywy z mężczyznami wymazy należy pobrać również z gardła i odczynu (w zależności od rodzaju kontaktu seksualnego). Pobranie materiału tylko z cewki moczowej może prowadzić do nierozpoznania pozacewkowej lokalizacji powyższych zakażeń.

Ponadto odsetek szczepów *Neisseria gonorrhoeae*, dla których MIC dla cefiksymu wynosi powyżej 0,25 µg/ml jest większy w populacji MSM niż u pozostałych osób (większy odsetek szczepów opornych na cefalosporyny II generacji). W celu zapobiegnięcia dalszemu rozwojowi lekooporności dwóinki rzeżączki, w grupie MSM antybiotykoterapia musi obejmować dwa antybiotyki: cefriakson w jednorazowej dawce domięśniowej 250 mg i 1,0 g azytromycyny podanej doustnie. Nie zaleca się stosowania cefalosporyn podawanych doustnie ze względu na mniejszą skuteczność leczenia rzeżączkowego zakażenia gardła.

Neisseria gonorrhoeae i *Chlamydia trachomatis* są najczęstszą przyczyną zapalenia najądrzy u mężczyzn do 35 roku życia. W przypadku MSM odbywających kontakty analne insertywne bez prezerwatywy należy również rozważyć zakażenie bakteriami jelitowymi [2,6,9,15,28,30].

Mycoplasma genitalium

Nowym coraz istotniejszym pod względem epidemiologicznym patogenem przenoszonym drogą płciową jest *Mycoplasma genitalium*. Objawy zakażenia są identyczne jak w przypadku *Chlamydia trachomatis*. W Polsce brak statystyk na temat liczby zakażeń *M. genitalium*, jednak zgodnie z danymi ECDC i CDC, zakażenie nią obserwuje się głównie w USA, Wielkiej Brytanii oraz Azji Południowo-Wschodniej. W przypadku objawów (ból, pieczenie w cewce moczowej, śluzowy wyciek z cewki moczowej), ujemnych wyników badań molekularnych w kierunku innych patogenów zaleca się wykonanie badania w kierunku *M. genitalium* (zwłaszcza jeśli pacjent odbywał kontakty seksualne bez prezerwatywy z obcokrajowcami) [2,28,30].

Zakażenia przewodu pokarmowego przenoszone drogą płciową

Ze względu na kontakty oralno-analne mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami są bardziej narażeni na zakażenie patogenami wywołującymi zakażenie przewodu pokarmowego, w tym również lekoopornymi. Zgodnie z wynikami badań w USA w grupie MSM odsetek zakażeń wywołanych przez *Shigella* spp. opornych na cyprofloksacynę, azytromycynę i inne antybiotyki jest większy niż w pozostałych populacjach. W przypadku MSM mających kontakty analne insertywne bez prezerwatywy jedną z przyczyn zapalenia najądrzy może być zakażenie bakteriami jelitowymi [2,12,28,30].

HAV

Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami są bardziej narażeni na zakażenie HAV – z powodu częstszych niż w populacji ogólnej kontaktów oralno-analnych. W przypadku ujemnego badania przesiewowego anty-HAV (badanie należy wykonać na początkowych wizytach) zaleca się zaproponowanie szczepienia [6,12].

HBV

U około 20% MSM w USA stwierdzono obecność markerów świadczących o zakażeniu HBV, z replikacją HBV lub bez niej. Ponadto 15-25% nowych zakażeń HBV stwierdza się w grupie MSM, głównie zakażonych HIV. Wśród mężczyzn w wieku 40-49 lat w porównaniu do MSM w wieku 18-24 lat odsetek osób, u których występowały markery zakażenia HBV był większy, natomiast odsetek osób zaszczepionych był mniejszy. Ze względu na podejmowanie zachowań ryzykownych (kontakty analne bez prezerwatywy, dzielenie się sprzętem do iniekcji) każdy mężczyzna mający kontakty seksualne z mężczyznami powinien zostać zaszczepiony przeciw HBV. Odsetek MSM, którzy byli szczepieni ciągle jest zbyt mały i wynosi w zależności od kraju oraz wieku osób od 17,2% do 45% [6,7,13,21,27].

HPV

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia raka odbytu w grupie MSM HIV(+) zaleca się szczepienie przeciw HPV do ukończenia 26 roku życia. Obecnie zalecana jest szczepionka zapobiegająca zakażeniu serotypami: 6, 11, 16 i 18 (czterowalentna) lub 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (dziewięciowalentna). W cyklu szczepienia wszystkie trzy dawki powinny być identyczne [6,12,28,30].

Piśmiennictwo

1. Bostwick W.B., Boyd C.J., Hughes T.L., McCabe S.E.: Dimensions of sexual orientation and the prevalence of mood and anxiety disorders in United States. *Am. J. Publ. Health*, 2010, 100, 468-475.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2014. Department of Health and Human Services, Atlanta, 2015. <http://www.cdc.gov/std/stats12/Surv2014.pdf>.
3. Cochran S.D., Mays V.M.: Relation between psychiatric syndromes and behaviorally defined sexual orientation in sample of U.S. population. *Am. J. Epidemiol*, 2000, 151, 516-523.
4. Colfax G., Coates T.J., Husnik M.J., Huang Y., Buchbinder S., Koblin B., Chesney M., Vittinghoff E.: Longitudinal patterns of methamphetamine, popper (amyl nitrite), and cocaine use and high-risk sexual behavior among a cohort of San Francisco men who have sex with men. *J. Urban Health.*, 2005, 82, i62-70.
5. Crepaz N., Marks G., Liao A., Mullins M.M., Aupont L.W., Marshall K.J., Jacobs E.D., Wolitski R.J.: Prevalence of unprotected anal intercourse among HIV-diagnosed MSM in the United States: a meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23, 1617-1629.
6. European AIDS Clinical Society: Guidelines. Version 8.0. October 2015.
7. Falade-Nwulia O., Seaberg E.C., Snider A.E., Rinaldo C.R., Phair J., Witt M.D., Thio C.L.: Incident hepatitis B virus infection in HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men from pre-HAART to HAART periods: a cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2015, 163, 673-680.
8. Gamage D.G., Read T.R., Bradshaw C.S., Hocking J.S., Howley K., Chen M.Y., Fairley C.K.: Incidence of hepatitis-C among HIV infected men who have sex with men (MSM) attending a sexual health service: a cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2011, 11, 39.
9. Gunn R.A., O'Brien C.J., Lee M.A., Gilchick R.A.: Gonorrhea screening among men who have sex with men: value of multiple anatomic site testing, San Diego, California, 1997-2003. *Sex. Transm. Dis.*, 2008, 35, 845-848.
10. Hatzenbuehler M.L., McLaughlin K.A., Keyes K.M., Hasin D.S.: The impact of institutional discrimination on psychiatric disorders in lesbian, gay, and bisexual populations: a prospective study. *Am. J. Publ. Health*, 2010, 100, 452-459.
11. Hoenigl M., Chaillon A., Moore D., Morris S.R., Smith D., Little S.J.: Clear links between starting methamphetamine and increasing sexual risk behavior: a cohort study among men who have sex with men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2016, 71, 551-557.
12. Hoffmann C., Rockstroh J.K., HIV 2015/16. ZMedizin Fokus Verlag, Hamburg.
13. Hoover K.W., Butler M., Workowski K.A., Follansbee S., Gratz B., Hare C.B., Johnston B., Theodore J.L., Tao G., Smith B.D., Chomba T., Kent C.K.: Low rates of hepatitis screening and vaccination of HIV-infected MSM in HIV clinics. *Sex. Transm. Dis.*, 2012, 39, 349-353.
14. Ipsos Polska. Analiza ankiet z Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych z 2013 r. Raport przygotowany dla: Krajowego Centrum ds. AIDS. Warszawa, 2014.
15. Kent C.K., Chaw J.K., Wong W., Liska S., Gibson S., Hubbard G., Klausner J.D.: Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, 67-74.
16. Lambers F.A., Prins M., Thomas X., Molenkamp R., Kwa D., Brinkman K., van der Meer J.T., Schinkel J.: Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS*, 2011, 25, 21-27.
17. Martin T.C., Martin N.K., Hickman M., Vickerman P., Page E.E., Everett R., Gazzard B.G., Nelson M.: Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS*, 2013, 27, 2551-2557.
18. Openchowska M., Kuźma K.: Badanie dotyczące wiedzy i zachowań mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami w oparciu o ankiety zebrane w projekcie EMIS. Raport przygotowany przez TNS OBOP na zlecenie Krajowego Centrum ds. AIDS. Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa, 2011.
19. Patton M.E., Su J.R., Nelson R., Weinstock H.: Primary and secondary syphilis – United States, 2005-2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2014, 63, 402-406.
20. Phipps W., Kent C.K., Kohn R., Klausner J.D.: Risk factors for repeat syphilis in men who have sex with men, San Francisco. *Sex. Transm. Dis.*, 2009, 36, 331-335.

21. Pitasi M.A., Bingham T.A., Sey E.K., Smith A.J., Teshale E.H.: Hepatitis B virus (HBV) infection, immunity and susceptibility among men who have sex with men (MSM), Los Angeles County, USA. *AIDS Behav.*, 2014, Suppl 3, 248-255.
22. Reback C.J., Fletcher J.B., Shoptaw S., Grella C.E.: Methamphetamine and other substance use trends among street-recruited men who have sex with men, from 2008 to 2011. *Drug Alcohol. Depend.*, 2013, 133, 262-265.
23. Rosińska M., Gwiazda P., DeAngelis D., Presanis A.: Bayesian evidence synthesis to estimate HIV prevalence among men who have sex with men in Poland at the end of 2009. *Epidemiol. Infect.*, 2015, DOI: 10.1017/S0950268815002538.
24. Sackor N., Skolasky R.L., Seaberg E., Munro C., Becker J.T., Martin E., Ragin A., Levine A., Miller E.: Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 2016, 86, 337-340.
25. Schouten J., Su T., Wit F.W., Kootstra N.A., Caan M.W.A., Geurtsen G.J., Schmand B.A., Stolte I.G., Prins M., Majoie C.B., Portegies P., Reiss P.: Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2016, 30, 1027-1038.
26. Wandeler G., Gsponer T., Bregenzer A., Gunthard H.F., Clerc O., Calmy A., Stockle M., Bernasconi E., Furrer H., Rauch A.: Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55, 1408-1416.
27. Weinbaum C.M., Lyerla R., Mackellar D.A., Valleroy L.A., Secura G.M., Behel S.K., Bingham T., Celentano D.D., Koblin B.A., Lalota M., Shehan D.A., Thiede H., Torian L.V.: The Young Men's Survey phase II: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am. J. Public Health.*, 2008, 98, 839-845.
28. Workowski K.A., Bolan G.A.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2015, 64, 1-138.
29. <http://www.hiv-druginteractions.org/data/ExtraPrintableCharts/ExtraPrintableChartID12.pdf>
30. www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm
31. www.sialon.eu

Postępowanie dietetyczne u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Ze względu na skalę zakażeń i tempo rozprzestrzeniania się ludzkiego wirusa niedoboru odporności, zakażenia HIV są jednym z priorytetowych zagadnień zdrowia publicznego. W Polsce opieka nad pacjentem zakażonym skoncentrowana jest na klasycznej terapii, lecz nie uwzględnia zagadnień związanych z prawidłowym odżywianiem. Żywnienie powinno odgrywać istotną rolę w multidyscyplinarnej opiece nad pacjentem zakażonym HIV. Prawidłowe odżywianie pomaga poprawić nie tylko stan zdrowia, ale również jakość życia. Utrzymanie optymalnego statusu żywieniowego stanowi obecnie wyzwanie dla zakażonych.

40.1. Metaboliczne następstwa i żywienie u zakażonych HIV

Przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej duży problem kliniczny stanowiło wyniszczenie i znaczne niedożywienie osób zakażonych. Wyniszczenie organizmu definiowane jest, jako niespodziewany spadek masy ciała powyżej 5%. Niedożywienie organizmu związane jest ze wzrostem umieralności, jak i występowaniem licznych powikłań.

Głównym celem terapii żywieniowej u pacjentów zakażonych HIV jest utrzymanie beztłuszczowej masy ciała a leczenie dietetyczne powinno być skoncentrowane na optymalnym odżywianiu i jakości życia.

40.1.1. Energia

Odpowiednia podaż energii jest odpowiedzialna za utrzymanie prawidłowej masy ciała. Zalecane jest spożywanie 30-35 kcal na kilogram rzeczywistej masy ciała. Aby dokładnie oszacować zapotrzebowanie energetyczne należy podejść indywidualnie do każdego pacjenta. Głównymi determinantami do obliczenia całodobowego wydatku energetycznego są: masa ciała, wzrost, wiek, płeć oraz stan fizjologiczny. Ponadto elementem składowym całkowitej przemiany materii jest stopień aktywności fizycznej. Pomocny w tym celu jest wzór Harissa – Benedicta.

PPM (dla kobiet) = $665 + (9,56 \times W) + (1,85 \times H) - 4,67 \times L$

PPM (dla mężczyzn) = $66,5 + (13,75 \times W) + (5 \times H) - 6,75 \times L$

PPM – podstawowa przemiana materii [kcal]

W – waga [kg]

H – wzrost [cm]

L – wiek [lata]

$$\text{CPM} = \text{PPM} \times \text{PAL}$$

CPM – całkowita przemiana materii [kcal]

PAL – współczynnik aktywności fizycznej:

- 1,4-1,6 (niska aktywność fizyczna)
- 1,7-1,9 (umiarkowana aktywność fizyczna)
- 2,0-2,4 (wysoka aktywność fizyczna)

U osób znacznie niedożywionych i pacjentów pełnoobjawowych należy zwiększyć ilość podanej energii w pożywieniu o 20-30%. Zwiększona podaż energii związana jest ze wzrostem podstawowej przemiany materii.

40.1.2. Białko

Białko stanowi zasadniczy element budowy wszystkich tkanek ustroju człowieka i wielu czynnych biologicznie związków. U osób zakażonych podaż białka w codziennej diecie powinna wynosić 1,5 g na kilogram rzeczywistej masy ciała. Należy również pamiętać, że białka powinny pochodzić w połowie z produktów zwierzęcych: chudych mięs, mleka i jego przetworów oraz ryb.

40.1.3. Tłuszcz

U osób zakażonych nie ma powodów do zwiększania procentowego udziału tłuszczów w diecie. Zalecana norma spożycia tłuszczów wynosi 30% dobowego zapotrzebowania energetycznego. Produkty najlepiej tolerowane przez chorych to tłuszcze łatwostrawne, pochodzące z: masła, śmietany, mleka i olejów. Ich zaletą jest poprawianie smaku, ponadto są źródłem witamin i energii. Należy wykluczyć definitywnie z diety tłuszcze zwierzęce o wysokim punkcie topnienia, takie jak smalec, słonina i tój.

40.1.4. Węglowodany

Uzupełnieniem zapotrzebowania energetycznego są węglowodany. Spożycie tego składnika u osób zakażonych powinno wynosić 55-60% dobowego zapotrzebowania energetycznego.

40.1.5. Składniki mineralne i witaminy

Niedobory witamin oraz składników mineralnych upośledzają podstawowe funkcje immunologiczne. Liczne badania dowodzą, że witaminy, w szczególności z grupy B oraz witaminy A, E i C mają własności immunostymulujące. Niski poziom tych witamin można zaobserwować u osób zakażonych a rekomendacje spożycia witamin dla tej grupy są znacząco wyższe, w porównaniu z zalece-

niami dla osób zdrowych. Rekomenduje się podaż mikroskładników pokrywającą 100-150% zalecanego dziennego spożycia.

40.1.6. Posiłki

Oprócz podstawowych składników pokarmowych ważne w codziennej diecie osoby zakażonej jest optymalne spożywanie posiłków. Należy pamiętać, aby pacjenci spożywali od 4 do 6 posiłków dziennie. Równomierne rozłożenie posiłków w ciągu dnia jest w stanie zapewnić prawidłowy dawkowanie podstawowych składników diety.

Tabela 1.

Przykładowy jadłospis dla pacjenta zakażonego HIV bez wprowadzonego leczenia antyretrowirusowego.

<i>Śniadanie</i>		Pełnoziarniste płatki zbożowe z jabłkiem, cynamonem, orzechami włoskimi i jogurtem naturalnym
<i>II Śniadanie</i>		Kanapki z sałatą, pieczonym indykiem i pomidorem
<i>Obiad</i>	<i>I</i>	Zupa krem z jarzyn z dzikim ryżem
	<i>II</i>	Pieczona ryba morska podawana z surówką z marchewki z dodatkiem oliwy oraz ziemniakami z koperkiem
<i>Podwieczorek</i>		Pudding z kaszy jaglanej z dodatkiem gruszki i posiekanych migdałów
<i>Kolacja</i>		Twarożek ziarnisty z koperkiem, pomidorem i pieczywem pełnoziarnistym

40.2. Terapia antyretrowirusowa a żywienie

Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej zmieniło postępowanie żywieniowe u pacjentów. Wdrożenie skojarzonego leczenia poprawiło znacznie jakość życia, jak również zmniejszyło śmiertelność. Jednak terapia antyretrowirusowa u 30-50% pacjentów powoduje przyrost masy ciała oraz zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej. Zmianom tym towarzyszą często niepożądane zaburzenia metaboliczne:

- Hiperglikemia
- Hipercholesterolemia
- Hipertriglicerydemia
- Kwasica mleczanowa
- Insulinooporność

U pacjentów, u których stwierdzono hiperlipidemię należy wprowadzić racjonalną dietę dopasowaną do rodzaju zaburzeń lipidowych.

40.2.1. Zasady postępowania dietetycznego u osób z dyslipidemią zakażonych HIV

Należy zachować równowagę pomiędzy ilością spożywanych kalorii, a całkowitym dziennym wydatkiem energetycznym

Ograniczyć spożycie tłuszczów <30%

- W codziennej diecie należy zmniejszyć ilość spożywanych tłuszczów nasyconych. Winny one stanowić 7-10% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Produkty bogate w nasycone

kwasów tłuszczowych to: tłuste mięsa, tłuste produkty mleczne, twarde margaryny, smalec, olej palmowy.

- Ponadto należy ograniczyć spożycie kwasów tłuszczowych trans, poniżej 1%, które powstają podczas uwodornienia olejów roślinnych.
- Należy ograniczyć spożycie cholesterolu do < 300 mg na dobę
- Do codziennej diety należy wprowadzić jednonienasycone kwasy tłuszczowe, które zmniejszają stężenie cholesterolu LDL. Winny one stanowić do 20% dziennego zapotrzebowania. Źródłem kwasów jednonienasyconych są: oliwa z oliwek, olej rzepakowy, orzechy laskowe, pistacje, migdały, awokado
- Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-6 i omega-3 powinny stanowić do 10% dziennego zapotrzebowania. Źródła w żywności: tłuste ryby morskie, orzechy włoskie, olej rzepakowy, olej lniany, ziarna słonecznika, olej krokoszowy, olej rydzowy, słonecznikowy

Białko w codziennej diecie powinno wynosić 12-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Źródłem białka w diecie są: chude mięsa, ryby, chude mleko i jego przetwory, rośliny strączkowe.

Spożycie węglowodanów powinno stanowić 55-60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego.

- Zawartość błonnika w diecie powinna wynosić powyżej 30 g na dobę
- Należy ograniczyć spożycie cukrów prostych pochodzących z cukru rafinowanego, przetworów cukierniczych, słodzonych napojów owocowych i gazowanych
- Głównym źródłem cukrów powinny być węglowodany złożone pochodzące z gruboziarnistych kasz, surowych warzyw i owoców, orzechów, roślin strączkowych, pełnoziarnistych płatków zbożowych

Należy unikać alkoholu, gdyż jego spożycie zwiększa stężenie trójglicerydów

40.2.2. Produkty zalecane i przeciwwskazane w dyslipidemii u osób zakażonych HIV

Tabela 2.

Produkty zalecane i przeciwwskazane u osób zakażonych w przebiegu dyslipidemii

<i>Grupa</i>	<i>Produkty zalecane</i>	<i>Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach</i>	<i>Produkty przeciwwskazane</i>
Produkty zbożowe	Pieczywo pełnoziarniste, maca, owsianka, ryż brązowy, makaron pełnoziarnisty, musli domowe, kasze pełnoziarniste		Rogaliki francuskie
Nabiał	Chude mleko, sery twarogowe, chude jogurty naturalne, białko jaja kurzego, kefir	Mleko półtłuste, ser brie, gouda, jajka całe	Pełne mleko, śmietana pełna, mleko skondensowane, zabielać do kawy, jogurt grecki, sery pełnotłuste
Zupy	Zupy i wywary warzywne, zupy na chudym mięsie		Zupy zagęszczane śmietaną, zasmażką
Ryby	Ryby bez skóry z rusztu, gotowane, pieczone		Ryby smażone w głębokim tłuszczu i w panierkach
Mięso	Indyk, kurczak, królik, cielęcina, dziczyzna	Bardzo chuda wołowina,	Kaczka, podroby, tłuste części wieprzowiny, pasztety mięsne, salami, salcesony

<i>Grupa</i>	<i>Produkty zalecane</i>	<i>Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach</i>	<i>Produkty przeciwwskazane</i>
Tłuszcze		Oliwa z oliwek, olej lniany, rydzowy, krokoszowy, rzepakowy,	Masło, smalec, tój, stonina, olej palmowy
Owoce i warzywa	Warzywa i owoce świeże i mrożone, ziemniaki,		Ziemniaki lub frytki smażone na olejach, warzywa solone i konserwowe, owoce marynowane
Desery	Sorbety, galaretki, budynie na chudym mleku, sałatki owocowe, koktajle owocowe i warzywne		Lody na śmietanie, kremy, sosy na śmietanie i maśle
Wypieki			Torty i ciasta przemysłowe
Wyroby cukiernicze			Czekolady, karmelki, batony, chałwa
Napoje	Herbata zielona, owocowa, woda, soki warzywne		Pitna czekolada, kawa mocna, herbata czarna, soki przecierowe, owocowe gotowane. Alkohol, wody smakowe, coca-cola, napoje energetyzujące
Sosy i przyprawy	Pieprz, zioła, przyprawy korzenne		Majonez, sosy kremy na śmietanach i zasmażkach
Orzechy	Włoskie, migdały, kasztany	Laskowe, ziemne, pistacjowe, brazylijskie	Orzechy kokosowe, orzeszki solone

W przypadku insulinooporności czy kwasicy mleczanowej postępowanie dietetyczne jest identyczne jak u osób niezakażonych HIV. Podstawowe zasady dietetyczne u osób z insulinoopornością to:

- Spożywanie 5-6 posiłków dziennie, co 3-3,5 h
- Zapotrzebowanie na białko w ilości 15% pochodzące z chudych mięs, ryb, produktów mlecznych fermentowanych, jajek, czy roślin strączkowych
- Ograniczenie tłuszczów poniżej 30%
- Węglowodany w ilości 55%. Należy szczególnie zwrócić uwagę na węglowodany złożone pochodzące z pieczywa pełnoziarnistego, gruboziarnistych kasz, pełnoziarnistych płatków zbożowych, świeżych warzyw
- Codzienna dieta powinna być wzbogacona o błonnik pokarmowy >30 g na dobę
- Należy spożywać produkty o niskim indeksie glikemicznym
- Przygotowując codzienne posiłki należy je gotować w wodzie, na parze, piec, dusić z dodatkiem małej ilości tłuszczu.
- Należy unikać rozgotowywania produktów zbożowych i jarzyn, gdyż powoduje to szybki wzrost stężenia glukozy we krwi
- Należy ograniczyć spożycie potraw smażonych, napojów słodzonych i słodczy oraz potraw bogatych w tłuszcze i cukier rafinowany.

Tabela 3.

Przykładowy jadłospis dla pacjenta zakażonego HIV w trakcie leczenia antyretrowirusowego

<i>Śniadanie</i>		Płatki owsiane z tartym jabłkiem, nasionami chia, orzechami nerkowca, cynamonem oraz jogurtem naturalnym
<i>II Śniadanie</i>		Kanapki z chudym serem twarogowym i pomidorem
<i>Obiad</i>	<i>I</i>	Zupa krem z pomidorów i pełnoziarnisty makaronem
	<i>II</i>	Pieczona pierś z kurczaka podawana z surówką z marchewki i brązowym ryżem
<i>Podwieczorek</i>		Koktajl z kefiru i truskawek
<i>Kolacja</i>		Salatka z mieszanki sałat, pomidorami koktajlowymi, pieczoną rybą morską oraz lekkim winegretem podawana z pieczywem pełnoziarnistym

47.2.3. Leczenie antyretrowirusowe a pożywienie

Leki antyretrowirusowe mogą wchodzić w interakcje z żywnością w różny sposób wywołując pozytywne lub negatywne skutki.

Żywność może wpływać na wchłanianie, metabolizm, dystrybucję i wydzielanie leków. Wybrane produkty poprawiają skuteczność jednych leków, a obniżają innych. Dlatego też niektóre leki powinny być przyjmowane na pusty żołądek, a inne wraz z pożywieniem, niekiedy uwzględniając szczególnie jego skład.

Zależności pomiędzy lekami antyretrowirusowymi (zarejestrowanymi w Polsce) i przyjmowaniem posiłków zebrano w tabeli nr 2.

Leki z kolei mogą wpływać na wchłanianie, metabolizm, dystrybucję i wydzielanie składników pokarmowych. Udowodniono, że niektóre z nich (np. AZT, d4T, EFV, ETV, RPV, ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, SQV, TPV) mogą indukować zaburzenia gospodarki lipidowej oraz powodować redystrybucję tkanki tłuszczowej. Wykazano także wpływ wybranych leków (ETV, ATV, DRV, IDV, LPV, SQV) na gospodarkę węglowodanową, prowadzący do powstawania insulinooporności i cukrzycy.

Ponadto objawy niepożądane związane z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych, takie jak brak apetytu, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, biegunka mogą negatywnie wpływać na spożywanie pokarmów i wchłanianie składników pokarmowych.

Na szczególną uwagę zasługują także konkretne interakcje pomiędzy wybranymi lekami i produktami spożywczymi:

- sok grejpfrutowy – wskutek blokowania cytochromu P450 3A4 wpływa na metabolizm wielu leków, m. in. sakwinawiru (wzrost stężenia), indynawiru (obniżenie stężenia),
- czosnek i preparaty czosnku – należy ich unikać, gdy pacjent przyjmuje sakwinawir (obniżenie dostępności SQV, wskutek indukcji CYP450 3A4 oraz działania glikoproteiny P);
- dziurawiec (ziele św. Jana) – należy unikać przyjmowania podczas stosowania leków z grupy NNRTI i PI oraz marawiroku (obniżenie stężenia);
- alkohol – przyjmowanie nie jest wskazane z żadnym z leków, szczególnie uwagę należy zwrócić na NNRTI i efawirenz.

Tabela 4.

Zależności pomiędzy lekami antyretrowirusowymi (zarejestrowanymi w Polsce) i przyjmowaniem posiłków

<i>Grupa</i>	<i>Lek</i>	<i>Zalecenia</i>
NRTI	Lamiwudyna	Bez związku z posiłkiem
	Abakawir	Bez związku z posiłkiem
	Emtrycytabina	Bez związku z posiłkiem
	Tenofowir	Przyjmować z posiłkiem.
	Zydowudyna	Bez związku z posiłkiem (lepiej na pusty żołądek lub z niskotłuszczowym posiłkiem).
NNRTI	Efawirenz	Przyjmować na pusty żołądek lub z lekkim niskotłuszczowym posiłkiem).
	Newirapina	Bez związku z posiłkiem
	Etrawiryna	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
	Rilpiwiryna	Przyjmować z posiłkiem.
PI	Atazanawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
	Darunawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
	Fosamprenawir	Bez związku z posiłkiem
	Indynawir	Przyjmować na pusty żołądek.
	Lopinawir	Bez związku z posiłkiem
	Nelfinawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
	Rytonawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
	Sakwinawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
INHIBITORY INTEGRAZY	Typrenawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku.
	Raltegrawir	Bez związku z posiłkiem
	Elwitegrawir	Przyjmować z posiłkiem.
INHIBITORY KORECEPTORA CCR-5	Dolutegrawir	Przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami
	Marawirok	Bez związku z posiłkiem
FI	Enfuwirtyd	Bez związku z posiłkiem

Piśmiennictwo

1. Lebiedzińska A., Bierzwińska N., Lemańska M., Jankowska M., Trocha H.: Witaminy w diecie osób dorosłych HIV-pozytywnych, *Bromat.Chem. Toksykol.* XLII, 2009, 3, 672-677.
2. Maksymowicz-Jaroszczuk J., Grzeszczuk A., Fiłon J., Karczewski J.: Ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia pacjentów na terenie Podlasia zakażonych wirusem HIV, *Probl. Hig. Epidemiol.* 2013, 94(4), 919-922.
3. Hendricks M., Eley B., Bourne L.: Nutrition and HIV/AIDS in infants and children in South Africa: implications for food-based dietary guidelines. *Matern Child Nutr* 2007, 3: 322-333.
4. Capili B., Anastasi JK.: Body massindex and nutritional intake in patients with HIV and chronic diarrhoea: A secondary analysis. *JAANP* 2008, 20: 463-470.
5. Lebiedzińska A i wsp.: Ocena wartości energetycznej całodziennych racji pokarmowych osób dorosłych HIV-pozytywnych. *Rocz PZH* 2009, 60: 191-194.
6. WHO: Global summary of the HIV/AIDS epidemic. <http://www.aapa.org/.../26-GlobalEpidemicHIV.pdf>. (December 2009).

7. Salamon J., De Truchis P., Melchior J.: Nutrition and HIV infection, *British Journal of Nutrition* (2002), 87, 1, 111–119.
8. World Health Organization, Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS, Report of a technical consultation, Geneva, 13-15 May, 2003.
9. Saskia de Pee, Semba R.: Role of nutrition in HIV infection: Review of evidence for more effective programming in resource-limited settings, *Food Nutr Bull* December 22, 2010, 31, 4, 4, 313-344
10. Orlicz-Szczęśna G., Szymańska M., Kucharska K.: Rola żywienia w leczeniu zaburzeń lipidowych, *Curr Probl Psychiatri* 2011, 12, 3, 363-366.
11. Pribram V., Childs K., Poulton M.: A nutritional screening audit of new adult out-patients with HIV, *J Hum Nutr Diet* 2008, 21, 373-406.
12. Simon P., Karin B., Berger M. i wsp.: Podstawy żywienia klinicznego, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 411-416.
13. Białkowska M., Cybulska B., Gawęcki J., Gertig H. i wsp.: Żywnienie człowieka zdrowego i chorego, Warszawa 2000, tom 2, 136-153.

Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV

Wprowadzenie

W praktyce klinicznej zmiany skórne i śluzówkowe są obserwowane u 90% pacjentów zakażonych HIV. Występują we wszystkich okresach zakażenia. Mogą one stanowić pierwsze objawy choroby prowadząc do jej wykrycia i wczesnego wdrożenia leczenia. Często są też manifestacją chorób układowych. Mają znaczenie prognostyczne, pozwalając na ocenę stopnia niedoboru immunologicznego, zaawansowania infekcji HIV i rozwoju AIDS. Do zmian tych należy zaliczyć schorzenia o charakterze infekcyjnym, rozrosty nowotworowe o często nietypowym przebiegu, a także dermatozy zapalne o nieustalonej etiopatogenezie.

41.1. Wczesny okres zakażenia

Zmiany skórne i śluzówkowe pojawiają się już we wczesnym okresie zakażenia HIV. Obserwuje się je u 40-80% pacjentów z ostrą chorobą retrowirusową. Najczęściej przybierają postać osutki skórnej – drobnoplamistej, drobnogrudkowej, plamisto-grudkowej, czasem drobnopekcherzykowej lub pokrzywkowej, albo zlewnych zmian rumieniowych, głównie na skórze tułowia i okolicy barkowej. [1] W obrębie błon śluzowych jamy ustnej mogą pojawić się afty – okrągłe białawe zmiany, o średnicy 5-10 mm, otoczone rumieniową obwódką. Afty występują na ruchomych odcinkach błony śluzowej jamy ustnej, zazwyczaj goją się samoistnie bez pozostawienia blizn, jednak mają tendencję do nawrotów. W leczeniu miejscowym aft stosuje się glikokortykosteroidy w żelu lub zawiesinie, tetracykliny w zawiesinie lub GM-CSF (40 µg w 200 ml 5% glukozy). W leczeniu ogólnym znajduje zastosowanie talidomid (jego stosowanie jest obciążone ryzykiem zakrzepicy żył głębokich) oraz glikokortykosteroidy.

41.2. Dermatozy zakaźne

41.2.1. Zakażenia wirusowe

A. Zakażenia wirusami opryszczki pospolitej (HSV-1 i HSV-2) [1, 2]

Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej w grupie chorych HIV(+) są bardzo częste. Manifestacja kliniczna jest bardziej nasiloną niż w populacji ogólnej, objawy trwają dłużej, zmiany są bardziej rozległe i mają nietypową morfologię, a nawroty zakażenia występują częściej. Opryszczka może

przybierać postać głębokich, trudno gojących się owrzodzeń z dużym ryzykiem wtórnych nadkażeń bakteryjnych. Zmiany na czerwieni wargowej szerzą się często na skórę policzków, błonę śluzową jamy ustnej i przełyku. W obrębie narządów płciowych wirus HSV-2 jest przyczyną powstawania bolesnych owrzodzeń, którym towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych. W grupie homoseksualnych mężczyzn zakażenie HSV-2 często przebiega ze zmianami wokół odbytu lub na jego błonie śluzowej. Opryszczka narządów płciowych, zwiększa ryzyko zakażenia HIV drogą kontaktu seksualnego, gdyż zmiany opryszczkowe zawierają dużą liczbę limfocytów T CD4+. Z kolei transmisja HIV jest bardziej prawdopodobna od osób zakażonych HSV-2, ponieważ podczas reaktywacji zakażenia HSV w wydzielinie narządów płciowych znajduje się duża liczba kopii wirusa HIV. Leczenie zakażeń wirusem opryszczki pospolitej w zależności od stadium infekcji przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Leczenie infekcji skóry i błon śluzowych spowodowanych przez wirusy opryszczki pospolitej (HSV) u pacjentów HIV-dodatnich.

<i>stadium choroby</i>	<i>lek</i>	<i>dawkowanie</i>	<i>czas leczenia</i>
pierwszy epizod	acyklowir	doustnie 200-400 mg 5x dziennie	10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 2x dziennie	7-10 dni
	famcyklowir	doustnie 250 mg 3x dziennie	5-10 dni
ostra infekcja	acyklowir	dożylnie 5 mg/kg m.c. 3x dziennie	przez 5 dni, następnie leczenie doustne
infekcja nawrotowa (leczenie epizodyczne)	acyklowir	doustnie 400 mg 3x dziennie	5-10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 2x dziennie	5-10 dni
	famcyklowir	doustnie 500 mg 2x dziennie	5-10 dni
infekcje nawrotowe (leczenie supresyjne)	acyklowir	doustnie 400-800 mg 2x dziennie	miesiące-lata; w zależności od stanu klinicznego
	walacyklowir	doustnie 500 mg 2x dziennie	miesiące-lata; w zależności od stanu klinicznego
	famcyklowir	doustnie 500 mg 2x dziennie	miesiące-lata; w zależności od stanu klinicznego
infekcje odporne na acyklowir	foskarnet	dożylnie 40 mg/kg m.c. 3x dziennie	14-21 dni
	cydofowir	zewnętrznie 1-3% żel lub krem	5 dni

Na podstawie tabeli 1 w: Creed R, Morrison LK, Ravanfar P i wsp., 2009 [2].

B. Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) [1]

U osób zakażonych HIV 10 razy częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do reaktywacji latentnej postaci VZV. Zmiany są atypowe, przebieg choroby ciężki, z obecnością głębokich, przewlekających się owrzodzeń, zmian krwotocznych i zgorzeliń, czasem z wtórną infekcją bakteryjną. Półpaśiec w tej grupie chorych często rozwija się jako postać uogólniona z zajęciem rozległych powierzchni skóry lub przetrwała z obecnością hiperkeratotycznych strupów. Leczenie zakażeń VZV u pacjentów HIV-dodatnich przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Leczenie infekcji skóry i błon śluzowych spowodowanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów HIV-dodatnich.

stadium choroby	lek	dawkowanie	czas leczenia
Leczenie standardowe	acyklowir	doustnie 800 mg 5x dziennie	7-10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 3x dziennie	7 dni
	famcyklowir	doustnie 500 mg 3x dziennie	7 dni
ostra infekcja	acyklowir	dożylnie 5-10 mg/kg m.c. 3x dziennie	7 dni

Na podstawie tabeli 1 w: Creed R, Morrison LK, Ravanfar P i wsp., 2009 [2].

C. Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

Do najczęstszych zmian skórnych i śluzówkowych spowodowanych przez wirusy HPV zalicza się brodawki zwykłe i płaskie, kłykciny kończyste oraz raki odbytu i narządów płciowych, a także nabytą postać dysplazji brodawkowej naskórka (*Epidermodysplasia verruciformis*). Zakażenie HPV oraz leczenie zmian z nim związanych omówiono szczegółowo w rozdziale dotyczącym chorób przenoszonych drogą płciową.

D. Mięczak zakaźny (*Molluscum Contagiosum* – MC) [1, 3]

Zakażenia MC występują u 5-18% osób zakażonych HIV. Dotyczą zarówno dzieci, jak i dorosłych. U dorosłych MC często jest zlokalizowany w okolicy narządów płciowych oraz (nietypowo) na twarzy, np. wokół oczu, w okolicach zgięciowych kończyn i na tułowie. Czynnikiem etiologicznym jest wirus z rodziny *Poxviridae*. Choroba manifestuje się niekiedy bardzo licznymi zmianami o charakterze perlistobiałych, czasem dużych (Ø 2-3 cm) guzków z zagłębieniem w środku.

Leczenie obejmuje:

- usuwanie zmian przez łyżeczkowanie, elektrokoagulację, kriochirurgię ciekłym azotem (-195,8 °C) lub podtlenkiem azotu (-88,7 °C), usuwanie laserowe, chemabrazję 50% kwasem trójchlooroctowym.
- metody zachowawcze – imikwimod w kremie raz dziennie na noc, 3-10% nalewka jodowa 1-2× dziennie, preparaty zawierające wodorotlenek potasu, retinoidy, podofilotoksynę, azotan srebra, kwas mlekowy, kwas salicylowy.

E. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)

Zmiany skórne stanowią rzadką manifestację infekcji CMV u osób zakażonych HIV. Występują pod postacią swędzącej plamistej osutki, zmian grudkowych o brodawkowatej powierzchni lub owrzodzeń okołoodbytniczych. Objawy te są wyrazem rozsiewu infekcji i stanowią niekorzystny objaw rokowniczy.

W leczeniu ogólnym zakażenia CMV stosuje się:

- gancyklowir 5 mg/kg m.c. 2× dziennie dożylnie w powolnym wlewie (w terapii podtrzymującej 6 mg/kg m.c. 5× w tygodniu),
- walgancyklowir doustnie 900 mg 2× dziennie (900 mg/d w leczeniu podtrzymującym),
- cidofovir 5 mg/kg m.c. dożylnie w powolnym wlewie raz w tygodniu przez pierwsze 2 tyg., a następnie co 2-gi tydzień.

F. Leukoplakia włochata jamy ustnej (HL) [4]

Za powstawanie HL odpowiedzialny jest wirus Epsteina-Barr, który replikuje w komórkach nabłonkowych. Zmiany umiejscawiają się na bocznych powierzchniach języka, tworząc szorstkie, brodawkowate „włochate” grudki o szaro-białym zabarwieniu. Inną lokalizację mogą stanowić: grzbietowa i brzuszną powierzchnia języka, śluzówki jamy ustnej i dziąseł, gdzie tworzą się wykwity płaskie, gładkie, pozbawione charakterystycznego „owłosienia”. Łagodne postaci HL nie wymagają leczenia, chyba że przemawiają za tym względy estetyczne. Leczenie przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.
Leczenie leukoplakii włochatej jamy ustnej

leczenie przeciwwirusowe	leczenie miejscowe
- acyklowir 800 mg 5× dziennie doustnie - famcyklowir 500 mg 3× dziennie doustnie Leczenie to nie eliminuje jednak stanu zakażenia utajonego	- roztwory podofiliny - tretynoina w żelu - leczenie zabiegowe – ablacja laserowa, kriochirurgia podtlenkiem azotu lub ciekłym azotem.

41.2.2. Zakażenia bakteryjne

A. Zapalenie dziąseł i przyzębia [5]

Zapalenie dziąseł i przyzębia występuje u większości pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, a u około 9% przechodzi w ostre martwicze wrzodziejące zapalenie dziąseł (*acute necrotizing ulcerative gingivitis*, ANUG). Etiologia tych zmian jest złożona. Składają się na nią czynniki infekcyjne (bakterie beztlenowe i tlenowe, jak np. pałeczki *Enterobacter cloacae* i *Klebsiella pneumoniae*, a także prątki *Mycobacterium avium* i grzyby *Candida*), niedożywienie oraz niewłaściwa higiena jamy ustnej. Początkowo zmiany mają charakter ograniczony – martwice ulegają brodawki przestrzeni międzyzębowych, dochodzi do wypadania zębów, po czym zmiany wrzodziejące i martwicze gwałtownie się szerzą, prowadząc do destrukcji kości i samoistnych krwawień. Objawy te dotyczą szczególnie pacjentów z AIDS.

Leczenie obejmuje:

- ogólne stosowanie chemioterapeutyków i antybiotyków zgodnie z wynikami posiewów bakteriologicznych (metronidazol, trimetoprym-sulfametoksazol, antybiotyki z grupy aminoglikozydów, tetracyklin i makrolidów);
- miejscowe stosowanie roztworów do odkażania zawierających np. chlorheksydynę oraz środków przeciugrzybiczych do stosowania na błony śluzowe;
- tkanki martwicze wymagają usunięcia przez stomatologa lub chirurga szczękowego.

B. Bakteryjna angiomatoza (*Bacillary angiomatosis* – BA) [6]

Czynnikiem etiologicznym BA jest *Bartonella henselae* (źródłem zakażenia jest kot) lub *Bartonella quintana* (źródłem zakażenia jest wesz), które u osób z prawidłową odpornością wywołują odpowiednio chorobę kociego pazura i gorączkę okopową. BA występuje u około 0,12% pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS, szczególnie w zaawansowanym stadium, gdy liczba limfocytów T CD4+ spada poniżej 100 kom/μl. Wykwity skórne mają postać kopulastych, rumieniowych grudek przekształcających się w ciemnoczerwone, krwawiące i wrzodziejące guzki. Zmiany guzowate

mogą szerzyć się i obejmować tkankę podskórną i kości, prowadząc do osteolizy. Niekiedy nacieki zapalne stwierdza się także w narządach wewnętrznych – wątrobie, śledzionie, płucach oraz w mózgu.

Leczenie przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.
Leczenie bakteryjnej angiomatozy

leczenie ogólne	leczenie miejscowe
- erytromycyna – 500 mg co 6 godzin - doksycyklina 100-200 mg/dobę 8-12 tygodni doustnie - azytromycyna (pierwszego dnia 500 mg/dobę, a następnie 250 mg/dobę przez kolejne 4 dni) - klarytromycyna (2x 250 mg). W przypadku rozległych zmian skórnych oraz przy zajęciu narządów wewnętrznych antybiotyki te podaje się dożylnie.	- erytromycyna w maści, kremie lub żelu. - okłady odkażające (np. 0,05% hibitan w roztworze wodnym, 0,25% wodny roztwór chloraminy)

C. Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych

Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych u pacjentów zakażonych HIV przebiega jako ropne zapalenie mieszków włosowych i tkanki okołomieszkowej. Najczęściej wywołane przez gronkowce (zazwyczaj *Staphylococcus aureus*). Dermatoza ta charakteryzuje się obecnością swędzących okołomieszkowych krost na podłożu rumieniowym, które mają predylekcję do zajmowania skóry głowy, szyi, pleców, ud i pośladków, a także dołów pachowych i okolicy odbytu. Zmiany są uporczywe i mają tendencję do nawrotów. W leczeniu stosuje się antybiotykoterapię ogólnie, zgodnie z wynikami antybiogramów. Miejscowo zaleca się antybiotyki w roztworach, zawiesinach i emulsjach.

41.2.3. Zarażenia pasożytnicze

Zarażenia pasożytnicze (w tym te dotyczące skóry) omówiono w odrębnym rozdziale.

41.2.4. Zakażenia grzybicze

A. Zakażenia powierzchowne grzybami z rodzaju *Candida* [7]

Kandydoza skóry i błon śluzowych uważana jest za marker postępującego niedoboru odporności i może towarzyszyć każdej fazie zakażenia HIV. Zmiany w jamie ustnej i gardle występują u około 90% tych chorych. Głównym czynnikiem etiologicznym powierzchownych zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* jest gatunek *C. albicans*, jakkolwiek z pobranego materiału izoluje się też szczepy: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* i *C. parapsilosis*, a także nowe gatunki *Candida*, takie, jak: *C. dubliniensis* i *C. inconspicua*. Do klinicznych manifestacji kandydozy błon śluzowych jamy ustnej, gardła i należą postacie:

- rzekomobłoniasta (białawe naloty na błonie śluzowej jamy ustnej, podniebienia, języka i gardła, które można usunąć przy pomocy szpatułki),
- przewlekła rozrostowa (zmiany o „froterowatej” powierzchni, u części pacjentów powodujące dolegliwości w postaci bólu, pieczenia, zaburzeń smaku i trudności w połykaniu),

- zanikowa (z typowym tklwym, obrzękniętym i wygładzonym językiem oraz zmianami nadżerkowymi),
- zapalenie kącików ust.
- rumieniowa.

Zmiany śluzówkowe mają postać czerwonych plam, zlokalizowanych na grzbiecie języka lub na podniebieniu twardym, bądź też jednocześnie w obydwu tych miejscach, jako tak zwane plamy kontaktowe. Drożdżaki z rodzaju *Candida* powodują często nawracające infekcje pochwy u kobiet oraz żołądki i napletka u mężczyzn. Z wykwitami drożdżakowymi na błonach śluzowych współistnieć mogą zmiany wyprzeniowe w fałdach skórnych oraz drożdżycza narządów paznokciowych.

Leczenie kandydozy błon śluzowych jamy ustnej i gardła u pacjentów HIV-dodatnich uzależnione jest od ciężkości zakażenia oraz gatunku wyhodowanego drożdżaka. Lekiem pierwszego rzutu jest zwykle

- lek I rzutu – flukonazol doustnie 100-200 mg/d przez 14-21 dni w łagodnych i średnio nasilonych infekcjach, w cięższych doustnie lub dożylnie 400-800 mg/d.
- leczenie podtrzymujące – flukonazol 100-200 mg/d 3× w tygodniu.
- nieskuteczność terapii flukonazolem – itrakonazol doustnie lub dożylnie 200-400 mg/d, albo vorikonazolu dożylnie (pierwszego dnia 6 mg/kg.m.c. co 12 godzin, a następnie 3-4 mg/kg.m.c. co 12 godzin, u chorych ważących poniżej 40 kg dawki są o połowę mniejsze) lub doustnie (200 mg 2× dziennie w pierwszej dobie, a następnie 100 mg co 12 godz.), względnie posakonazolu (200 mg w pierwszym dniu, potem 100 mg 1× dziennie w zawiesinie 40 mg/ml przez 13 dni), bądź echinokandyny (kaspofunginy lub mikafunginy dożylnie 50-100 mg/d przez 7-14 dni), rzadko amfoterycyny B (w klasycznej postaci w dawce 0,3 mg/kg m.c. na dobę).
- leczenie ogólne uzupełnia się terapią miejscową – leki przeciwgrzybiczne – nystatyna, dostępna w zawiesinie (100 000j/ml), pochodne imidazolowe do miejscowego stosowania na błony śluzowe (np. 2% mikonazol w żel) oraz niektóre antyseptyki przeciwgrzybiczne w roztworach do płukania jamy ustnej (np. 0,12% roztwór chlorheksydyny).

B. CZARNY JĘZYK WŁOCHATY

Występuje u 25% osób zakażonych HIV. Zmiany śluzówkowe są wynikiem kolonizacji niepatogennych grzybów drożdżopodobnych i bakterii na nadmiernie wydłużonych brodawkach języka. Schorzenie nie wymaga leczenia ogólnego. Miejscowo stosuje się preparaty antybakteryjne i przeciwgrzybicze. Dobre efekty przynosi też zastosowanie tretynoiny w żelu.

C. Zakażenie grzybami lipofilnymi z rodzaju *Malassezia*

U pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS grzyby z rodzaju *Malassezia* są drugą – po grzybach z rodzaju *Candida* – przyczyną chorób skóry. Zarówno łupież pstry, jak i zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* u osób zakażonych HIV mają zazwyczaj podobny przebieg, jak w populacji ogólnej, choć zmiany chorobowe mogą być bardziej rozległe i uporczywe w leczeniu. Grzyby z rodzaju *Malassezia* kolonizować mogą w zasadzie całą powierzchnię skóry, choć do obszarów najbardziej predysponowanych do rozwoju zmian skórnych należą okolice łojotokowe. Ze skóry pleców i klatki piersiowej najczęściej izoluje się *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. restricta*, z obszaru głowy owłosionej i twarzy *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. furfur*. Łupież pstry charakteryzuje się obecnością żółtobrunatnych (postać przebarwieniowa) lub odbarwionych (postać odbarwieniowa), lekko złuszczających się plam, zlewających się w duże „mapowate”, nierówne ogniska zmienionej chorobowo skóry, rozmieszczone na ogół na skórze tułowia, ramion i twarzy. Zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* cechuje obecność na skórze twarzy i tułowia swędzących okołomieszkowych grudek.

W leczeniu obu schorzeń stosuje się:

- miejscowo preparaty przeciwgrzybicze w postaci maści, kremów i roztworów z grupy pochodnych imidazolowych (bifonazol, klotrimazol, ekonazol, flutrimazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol) oraz pochodnych pirydynonu (np. cyklopiroxolamine);
- ogólnie stosuje się ketokonazol 200-400 mg/d, itraconazol 200 mg/d w terapii ciągłej lub flukonazol 100 mg/d przez 7-14 dni.

41.2.5. Dermatozy niezakaźne

A. Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) [1,8]

ŁZS jest jedną z pierwszych dermatoz stwierdzanych u chorych zakażonych HIV. Zapadalność w tej grupie pacjentów jest znamienne wyższa niż w populacji ogólnej (20-83% vs. < 10%). Przebieg może być bardziej ostry i obejmować nawet całe ciało. Częściej obserwuje się też nawroty po leczeniu.

Choroba ma charakter swędzących zmian rumieniowo-złuszczających rozsianych na skórze owłosionej głowy, fałdów nosowo-wargowych, małżowin usznych, klatki piersiowej i okolic zgięciowych. Wykwity skórne mają tendencję do zlewania się i uogólniania (postać erythrodermiczna).

Leczenie obejmuje przede wszystkim stosowanie preparatów miejscowych, a w ciężkich przypadkach oraz nawrotach leczenie ogólne (tabela 5).

Tabela 5.

Leczenie łojotokowego zapalenia skóry.

leczenie miejscowe	leczenie ogólne
- szampony/kremy z 2% ketokonazolem 2-3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie raz w tygodniu jako terapia podtrzymująca - inne środki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych imidazolowych (ketokonazol, flukonazol, itraconazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol) - kortykosteroidy o małej i średniej mocy - na skórę owłosioną głowy szampony z siarczkiem selenu, siarką, dziegciem, pirytonianem cynku, 1,5% piroktonemolaminy, klimbazolem, mocznikiem, ketokonazolem, przy dużym nawarstwieniu tłustych strupów – oliwa salicylowa (2-5-10%)	- preparaty przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol 100 mg/d przez 7-10 dni, itraconazol w terapii ciągłej 200 mg/d przez 14 dni) - rzadko krótkie kursy sterydoterapii (prednizolon w dawce 10-30 mg/d). - przy nasilonym świądzie preparaty przeciwhistaminowe (dichlorowodorek cetyryzyny 10 mg/d, loratadyna 10 mg/d)

B. Eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych (Eosinophilic folliculitis – EF) [1, 9]

EF stwierdza się u 5-18% chorych zakażonych HIV, szczególnie o orientacji homoseksualnej. Częstość występowania jest związana z zaawansowaniem choroby (liczba limfocytów T CD4+ poniżej 250 kom/μl). Spośród trzech wyróżnianych aktualnie postaci tej choroby: klasycznej Ofuji, niemowlęcej i związanej z immunosupresją, w omawianej grupie chorych dominuje ta ostatnia. Charakteryzuje się ona obecnością bardzo swędzących, rozsianych na skórze głowy, tułowia i kończyn wykwitów okołomieszkowych, o charakterze grudek na rumieniowym podłożu i krost, a także zmian pokrzywkowatych i przeczosów. Zmianom skórnym towarzyszy eozynofilia obwodowa i podwyższony poziom całkowitej IgE. EF ulega zaostrzeniu w pierwszych 3-6 miesiącach stosowania terapii HAART.

Leczenie uzależnione jest od nasilenia objawów i obejmuje:

- doustne preparaty przeciwhistaminowe;
- miejscowe preparaty z siłą kortykosteroidami o średniej mocy (np. betametazon);
- miejscowe preparaty z antybiotykami, 0,1% takrolimusem;
- fototerapia UVB;
- doustne retinoidy, itrakonazol, metronidazol, dapson.

Po przerwaniu leczenia bardzo często obserwuje się nawrót dolegliwości

C. Plamica małopłytkowa

Występuje u pacjentów zakażonych HIV w kategorii B zakażenia i objawia się skłonnością do sinia-czenia, powstawania zmian wybroczynowych na błonach śluzowych (szczególnie podniebienia twardego) i skórze, a także wylewów podskórnych oraz krwawień z dziąseł i nosa. Patrz także podrozdziały: „Małopłytkowość w przebiegu zakażenia HIV” „HIV a zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)”.

D. Nowotwory skóry

Nowotwory skóry zostały omówione w rozdziale poświęconym chorobom nowotworowym w przebiegu zakażenia HIV.

E. Zespół Stevensa-Johnsona (SJS), zespół toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) [1]

Zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół toksycznej nekrolizy naskórka stanowią nagłe, zagrażające życiu, nekrotyczne reakcje skórne. Najczęściej wywołane są przez leki, a niekiedy przez zakażenie. SJS stanowi ostra martwica naskórka i błon śluzowych, która obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, natomiast proces zajmujący ponad 30% powierzchni ciała określany jest jako TEN.

Odnotowano, że TEN znamienne częściej występuje w grupie osób zakażonych HIV. SJS i TEN mogą występować zarówno u pacjentów leczonych, jak i nie leczonych lekami antyretrowirusowymi. Do leków najczęściej wywołujących reakcje w populacji HIV(+) należą sulfonamidy, leki przeciwczerwieni, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna oraz newirapina.

Postępowanie polega na identyfikacji przyczyny, odstawieniu leku oraz wdrożeniu intensywnego leczenia, najlepiej w ośrodku specjalizującym się w leczeniu oparzeń. Istotną rolę odgrywają prewencja zakażeń oraz łagodzenie bólu.

F. Zmiany skórne związane z terapią antyretrowirusową [10]

Skórne odczyny polekowe u pacjentów zakażonych HIV występują 10 razy częściej niż w populacji ogólnej. Związane jest to zarówno z niedoborem odporności, jak i z równoczesnym stosowaniem wielu leków, znanych ze zdolności do wywoływania objawów skórnych. W grupie chorych HIV-dodatnich skórne reakcje polekowe, szczególnie o typie osutki odropodobnej, zlokalizowanej na głowie, tułowi i dosiebnych częściach kończyn, są najczęściej efektem stosowania: trimetoprymu z sulfametoksazolem, antybiotyków z grupy penicylin i cefalosporyn, sulfonamidów, dapsonu, chinolonów, ketokonazolu oraz leków antyretrowirusowych związanych z HAART. Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.
Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry

Powikłania	Leki
Powikłania niealergiczne	
lipodystrofia	NRTI PI
hiperpigmentacja skóry i paznokci	NRTI (AZT, 3TC, FTC, ABC)
zespół nadwrażliwości	NRTI (ABC)
zespół retinoidopodobny	PI (IDV)
zespół rekonstrukcji immunologicznej	HAART
Powikłania alergiczne	
wysypka	NNRTI PI (DRV, FVP, TPV) II (RTI, EVG)
zespół Stevens-Johnsona toksyczna nekroliza naskórka	NNRTI (EFV, NVP)
RZADKIE POWIKŁANIA	
ostra uogólniona osutka krostkowa	AZT, 3TC, PI
naczyniakomięśniakotłuszczak	IDV
hirsutyzm	AZT
kontaktowa reakcja alergiczna	3TC
reakcja fotoalergiczna	EFV
rozstępy	IDV
pokrzywka	IDV, NFV
owrzodzenia śluzówek	AZT

G. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) dotyczące skóry i błon śluzowych [1]

Skórną oznaką ZRI jest najczęściej zaostrenie się symptomów łojotokowego zapalenia skóry i trądziku pospolitego (w tym także progresja w kierunku ich ciężkich postaci) oraz rozwój takich chorób infekcyjnych skóry i błon śluzowych, jak: grzybice skóry i błon śluzowych, zapalenia mieszków włosowych, opryszczka narządów płciowych i odbytu, półpasiec, mięczak zakaźny, brodawki pospolite i łupież pstry. Zespół ten wymaga różnicowania ze zmianami wywołanymi przez leki oraz nieefektywnie leczonymi zakażeniami oportunistycznymi. W okresie stosowania terapii HAART możliwe jest zapoczątkowanie rozwoju lub nasilenie już istniejących zmian w przebiegu mięsaka Kaposiego, trądu i brodawek narządów płciowych. Zaostreniu mogą ulec także objawy skórne tocznia rumieniowatego układowego, sarkoidozy, gruźlicy i kryptokokozы.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization: Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. 2014
2. Creed R., Morrison K., Ravanfar P., Mendoza N., Tying S.: Skin complications of HIV infection. Expert Review of Dermatology. 2009;4(5):509-521.
3. Gur I.: The epidemiology of Molluscum contagiosum in HIV-seropositive patients: a unique entity or insignificant finding? International journal of STD & AIDS. Aug 2008;19(8):503-506.

4. Kreuter A., Schugt I., Hartmann M., Rasokat H., Altmeyer P., Brockmeyer N. H.: Dermatological diseases and signs of HIV infection. *European journal of medical research*. Feb 21 2002;7(2):57-62.
5. Rodgers S., Leslie K. S.: Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Current opinion in infectious diseases*. Apr 2011;24(2):124-129.
6. Mateen F. J., Newstead J. C., McClean K. L.: Bacillary angiomatosis in an HIV-positive man with multiple risk factors: A clinical and epidemiological puzzle. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale / AMMI Canada*. Jul 2005;16(4):249-252.
7. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Mar 1 2009;48(5):503-535.
8. Chatzikokkinou P., Sotiropoulos K., Katoulis A., Luzzati R., Trevisan G.: Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*. 2008;16(4):226-230.
9. Kuwano Y., Watanabe R, Fujimoto M., et al.: Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. *Int J Dermatol*. Oct 2006;45(10):1265-1267.
10. Hartmann M., Enk A.: Cutaneous Effects of Antiretroviral Therapy. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(16):A 1098–1103

Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV

42.1. Choroby sercowo-naczyniowe

Pacjenci zakażeni HIV wykazują wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CHSN), większe zaawansowanie i przyspieszoną progresję subklinicznych zmian miażdżycowych w porównaniu z populacją ogólną.

Etiopatogeneza CHSN

1. Wpływ zakażenia HIV per se
2. Większe natężenie niektórych tradycyjnych czynników ryzyka sercowo (płeć męska, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, styl życia),
3. Proaterogenne działanie terapii antyretrowirusowej oraz rozwój zaburzeń metabolicznych (lipodystrofia, dyslipidemia, insulinooporność)

Choroba niedokrwienna serca

Wskaźnik częstości hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród osób zakażonych HIV jest istotnie wyższy w porównaniu z ogólną populacją. Względne ryzyko zawału serca wzrasta z kumulatywnym leczeniem za pomocą PI, ale nie w związku ze stosowaniem NNRTI. Wykazano wzrost ryzyka zawału serca u pacjentów aktualnie stosujących abakawir lub dydanozynę (DAD, Lang); leczenie przez okres ostatnich 6 miesięcy abakawirem lub PI powoduje wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego (RR 1,92 i 2,13). Ryzyko zawału serca wzrasta również z każdym dodatkowym rokiem stosowania indinawiru (RR 1,11) i lopinawiru (RR 1,22) (Bavinger).

Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest wyższe u pacjentów zakażonych HIV. 1-5% pacjentów rozwija udar mózgowy, a w badaniach autopsyjnych wykazano zmiany niedokrwienne mózgu w 4 do 34% przypadków. Ryzyko niedokrwienne udaru mózgu wzrasta w połączeniu z uzależnieniem od dożylnych środków odurzających, z niską liczbą limfocytów T CD4 przed zastosowaniem cART i z leczeniem abakawirem. Rolę w patogenezie udaru u osób zakażonych HIV odgrywają: koagulopatie, zatory pochodzenia sercowego, oportunistyczne zakażenia, waskulopatia mózgowa związana z zakażeniem HIV, miażdżyca. Rola leczenia cART w rozwoju chorób naczyniowych mózgu nie jest jasna.

Niedokrwienie kończyn dolnych

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych w stadium chromania przestankowego rozpoznane na podstawie pomiaru spoczynkowego współczynnika kostka/ramię ($ABI \leq 0,9$) u pacjentów zakażonych HIV występuje częściej niż w populacji ogólnej, dotyczy 2,7 – 8,7% zakażonych osób. Częstość bezobjawowego niedokrwienia kończyn dolnych wynosi od 1,1% do 6,3% i wzrasta z wiekiem. W polskiej kohorcie projektu WroVasc częstość objawowego i bezobjawowego niedokrwienia jest bardzo niska, ale obserwuje się w większym stopniu nieprawidłowe wartości ABI (niskie lub wysokie, wskazujące na wzrost sztywności ścian). Nieprawidłowa wartość ABI wiąże się z aktualnie niską liczbą limfocytów CD4+ czy leczeniem inhibitorami proteazy

Diagnostyka CHSN u pacjentów zakażonych HIV

1. Zaawansowanie zmian miażdżycowych u bezobjawowych pacjentów (badane parametry stanowią zastępcze markery miażdżycy i wspomagają szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego):
 - -pomiar grubości kompleksu intima-media (dalej: cIMT) tętnic
 - -współczynnik kalcyfikacji tętnic wieńcowych (CAC),
 - -badania rozszerzalności tętnicy ramiennej (FMD),
 - -prędkości fali tętna (PWV),
 - -prób reaktywności naczyniowej w warunkach przekrwienia.
2. U pacjentów objawowych – wszystkie nieinwazyjne i inwazyjne techniki diagnostyczne układu krążenia

Główne zasady prowadzenia profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów zakażonych HIV przedstawia tabela 1.

Tabela 1.

Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w chorobach sercowo-naczyniowych (EACS 2015)

Ocena 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego (RSN) wg skali Framingham (lub innej lokalnej skali pochodzącej z krajowych wytycznych)		
Zalecenia dotyczące stylu życia i diety dla wszystkich pacjentów		
Rozważenie modyfikacji cART, jeżeli 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe ≥ 20		
Identyfikacja czynników ryzyka podlegających modyfikacji		
Profilaktyka p/zakrzepowa: gdy choroba SN lub wiek ≥ 50 r.ż i RSN $\geq 20\%$ (kwas acetylosalicylowy 75-100 mg)		
<i>Czynnik ryzyka</i>	<i>Wskazania do leczenia</i>	<i>Cel</i>
Nadciśnienie tętnicze	RRs ≥ 140 lub RRr ≥ 90 mmHg (szczególnie, gdy RSN $\geq 20\%$)	RRs < 140, RRr < 90
Zaburzenia węglowodanowe (cukrzyca)	Potwierdź diagnozę cukrzycy i lecz farmakologicznie	HbA1c 6.5-7.0%
Zaburzenia gospodarki lipidowej	Choroba SN lub cukrzyca t.2 lub RSN $\geq 20\%$	Optymalny TC ≤ 4 mmol (155 mg%) LDL ≤ 2 mmol/l (80 mg%) Standardowy TC ≤ 5 mmol (190 mg%) LDL ≤ 3 mmol/l (115 mg%)
Palenie papierosów	Farmakoterapia: sybstitucja nikotynowa (plastry, gumy do żucia, spray), wardeniklina (może indukować depresję) and bupropion (interakcja z PI, NNRTIs, przeciwwskazany w padaczce). Psychoterapia poznawczo-behawioralna indywidualna lub grupowa. Strategia motywacyjna: przedstawienie potencjalnych strat zdrowotnych związanych z paleniem oraz korzyści wynikających z zaprzestania palenia	Zaprzestanie lub ograniczenie palenia

Leczenie CHSN

Leczenie CHSN w każdej postaci jest prowadzone według zasad przyjętych w standardach dla populacji ogólnej w ramach leczenia otwartego lub zamkniętego. Rolą lekarza prowadzącego zakażenie HIV powinno być w takiej sytuacji usunięcie ewentualnych czynników mogących niekorzystnie wpływać na prowadzone leczenie kardiologiczne, związanych z zakażeniem HIV i pomoc w ustaleniu interakcji lekowych między ARV i lekami kardiologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem antykoagulantów, β -adrenolityków i statyn.

Z badań nad miażdżycą u pacjentów zakażonych HIV w ramach projektu **WroVasc** wynika, że wśród pacjentów tej populacji w ramach prewencji pierwotnej powinny być wyłaniane grupy dyspanseryjne, szczególnie narażone na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Wśród nich znajdują się:

- pacjenci z koinfekcją HCV, u których obserwuje się stany nadkrzepliwości i cechy dysfunkcji śródbłonna
- pacjenci z miernie lub znacznie zaawansowanym zespołem lipodystrofii, któremu towarzyszy nasilony rozwój subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych

W prewencji CHSN u osób zakażonych HIV należy wcześniej wprowadzać obiektywne metody oceny układu krążenia, analizować RSN, rozwój subklinicznych zmian miażdżycowych i redukować modyfikowalne czynniki ryzyka, szczególnie w zakresie stężenia aterogennych frakcji cholesterolu (LDL lub nonHDL), palenia papierosów i nadciśnienia tętniczego. U osób zakażonych HIV z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy wykonać badanie ABI.

42.2. Zaburzenia lipidowe

Patogeneza zaburzeń lipidowych u osób żyjących z HIV

1. Zakażenie HIV per se: przed okresem wprowadzenia cART w zaawansowanych stadiach AIDS obserwowano hipertriglicerydemię, obniżone stężenie TC, LDL-C i HDL-C. Wiremia koreluje z triglicerydemią.
2. Terapia antyretrowirusowa: powoduje wzrost stężenia TG, TC, LDL-C z obecnością małych, gęstych LDL, nie wpływa istotnie na stężenie HDL-C. Siła oddziaływania w tym zakresie leków antyretrowirusowych jest zróżnicowana; w tabeli 2 przedstawiono efekty działania leków antyretrowirusowych na profil lipidowy krwi (tab.2).

Diagnostyka zaburzeń lipidowych

Badania w kierunku zaburzeń lipidowych należy wykonać w okresie postawienia diagnozy zakażenia HIV, w chwili rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, a następnie wykonywać badania jeden raz w roku.

Leczenie zaburzeń lipidowych

Rozważa się je w powiązaniu z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego przy zastosowaniu 10-letniej skali ryzyka Framingham i z aktualnymi rekomendacjami dotyczącymi populacji ogólnej.

Farmakoterapię rozpoczyna się u pacjentów z ustalonym rozpoznaniem choroby sercowo-naczyniowej, z cukrzycą lub 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym $\geq 20\%$. Działania obejmują wówczas stosowanie leków hipolipemizujących oraz zmianę leczenia antyretrowirusowego.

W pozostałych przypadkach leczenie rozpoczyna się od modyfikacji stylu życia, zmian dietetycznych, leczenia nadciśnienia. Rekomendacje dotyczące celu leczenia hipolipemizującego wg EACS przedstawia tabela 1.

Celem leczenia hipolipemizującego jest obniżenie stężenia TC i LDL-C.

Brak skuteczności w osiągnięciu docelowej wartości stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn może być wskazaniem do dołączenia ezetymibu (tab.3).

Jeżeli nie jest możliwe obliczenie stężenia LDL-C (z powodu wysokiego stężenia TG, przekraczającego 400mg%), celem leczenia jest obniżenie stężenia non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C = TC – HDL-C). Jego docelowa wartość jest o 30mg% wyższa do docelowej wartości cholesterolu LDL. Utrzymywanie się wysokiego stężenia non-HDL-C może być wskazaniem do równoczesnego zastosowania statyn i fibratów.

Hipertriglicerydemia nie jest celem leczenia w aspekcie profilaktyki sercowo-naczyniowej. Stężenie TG $>5,65\text{mmol/l}$ (500mg%) jako profilaktyka zapalenia trzustki wymaga zastosowania fibratów (gemfibrozil, fenofibrat) i/lub kwasów omega-3. Metabolizm fibratów, nie jest związany z cytochromem P450, co eliminuje poważne interakcje z lekami antyretrowirusowymi.

Tabela 2.

Działanie leków antyretrowirusowych na gospodarkę lipidową (wg Feeney i Mallon)

Lek ARV	TC	LDL-C	HDL-C	TG
IP (bustowane)				
Lopinawir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
Atazanawir	↑	↔/↑	↔/↓	↔
Fosamprenawir	↑	↑	↔/↓	↑↑
Sakwinawir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑
Darunawir	↑	↑	↔/↓	↑
Tipranawir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
NNRTIs				
Efawirenz	↑	↑	↑	↑
Newirapina	↑	↑	↑↑	↔/↑
NRTIs				
Tenofovir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔/↑
Abakawir	↔/↑	↑	↑	↑
Lamiwudyna	↔	↔	↔	↔
Zydowudyna	↑	↑	↑	↑↑
Stawudyna	↑↑	↑↑	↑	↑↑
Inhibitory CCR5				
Marawirok	↔	↔	↔/↑	↔
Inhibitory integrazy				
Raltegowir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

Tabela 3.

Leki hipolipemizujące stosowane w celu obniżenia cholesterolu LDL (EACS 2015, Dube)

Grupa leków	Nazwa leku Dawka dzienna	Metabolizm leku hipolipe- mizującego	Wpływ ARVs na stężenie leku hipolipemizującego	Stosowanie z PI/r	Stosowanie z NNRTI
Statyny	Atorwastatyna 10-80 mg	CYP3A4	3-6x ↑LPV/r, DRV/r, SVR/r, ↓ 35% EFV	Zaczynać od małych dawek max. 40mg	Rozważyć wyższe dawki
	Fluwastatyna 20-80 mg	CYP2C9	Możliwe interakcje z: nelfinawir, EFV	Rozważyć wyższe dawki	Rozważyć wyższe dawki
	Prawastatyna 20-80 mg	Glukuroniza- cja	↓ 50% LPV/r, ↓ 45% nelfinawir, ↑ 80% DRV/r (zaczynać od niższych dawek pravastatyny), ↓ EFV	Rozważyć wyższe dawki	Rozważyć wyższe dawki

<i>Grupa leków</i>	<i>Nazwa leku Dawka dzienna</i>	<i>Metabolizm leku hipolipe- mizującego</i>	<i>Wpływ ARVs na stężenie leku hipolipemizującego</i>	<i>Stosowanie z PI/r</i>	<i>Stosowanie z NNRTI</i>
	Rosuwastatyna 5-40 mg	Wydalana niezmieniona mały udział CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↑ 5x LPV/r, ↑ DRV/r	Zaczynać od małych dawek max. 20 mg	Zaczynać od małych dawek
	Simwastatyna 10-40 mg	CYP3A4	↑↑↑ z PI ↓ 60% EFV	Przeciwwskazana	Rozważyć wyższe dawki
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu w jelicie	Ezetymib 10 mg	Glukuronizacja	Nie są znane interakcje z ARV	10 mg/d	10 mg/d

42.3. Nadciśnienie tętnicze

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób zakażonych HIV jest wyższa niż w ogólnej populacji (21% vs 16%)

Patogeneza nadciśnienia tętniczego u osób zakażonych HIV

- następstwo powikłań naczyniowych zakażenia HIV
- naczyniowe i metaboliczne skutki leczenia antyretrowirusowego. Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem antyretrowirusowym rozwija się po 5 latach cART i zwykle nie jest obserwowane w ciągu dwóch pierwszych lat

Tabela 4.

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg PTK i ESH

<i>Kategoria</i>	<i>RR skurczowe (mmHg)</i>		<i>RR rozkurczowe</i>
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie stopnia 1	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie stopnia 2	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie stopnia 3	>180	i/lub	>110
Izolowane nadciśnienie skurczowe (1,2,3 stopnia)	>=140	i	<90
Nadciśnienie prawdziwie odporne			
Nadciśnienie, w którym nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości, pomimo modyfikacji stylu życia i odpowiedniego stosowania diuretyku i 2 innych leków hipotensyjnych należących do różnych grup			

Diagnostyka – poza standardowymi badaniami (BMI, pomiar RR, EKG, funkcja nerek, elektrolity, glikemia, gospodarka lipidowa itp.) podkreśla się:

znaczenie uzupełniających się metod monitorowania ciśnienia: samodzielnych pomiarów ciśnienia poza gabinetem lekarskim oraz całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego

określenie powikłań narządowych w celu doprecyzowania oceny ryzyka SN (albuminuria, cIMT, zmiany na dnie oka)

nadciśnienie prawdziwie odporne – wskazana diagnostyka wtórnych przyczyn nadciśnienia, szczególnie OBS, pierwotnego hiperaldosteronizmu, depresji, powikłań narządowych nadciśnienia

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Wskazanie do leczenia farmakologicznego: $RRs \geq 140$ lub $RRr \geq 90$ mmHg (szczególnie, gdy ryzyko sercowo-naczyniowe $\geq 20\%$)

Cel leczenia nadciśnienia tętniczego – osiągnięcie pożądanych wartości, wybór leku jest mniej ważny

Docelowe wartości ciśnienia (wg wytycznych ESH/ESC 2013)

- $RR < 85$ mmHg chorzy na cukrzycę (wartości bezpieczne 80-85)
- $RRs < 130$ mmHg rozważyć u chorych na przewlekłą chorobę nerek, z jawnym białkomoczem
- $RRs < 150$ mmHg u osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym (do rozważenia $RR < 140$ u osób w wieku podeszłym bez dodatkowych czynników RSN)
- $RR < 140/90$ mmHg u pozostałych pacjentów

W leczeniu NT podkreśla się obecnie następujące zalecenia (ESH/ESC 2013):

1. Modyfikacja stylu życia: zmniejszenie spożycia soli do 5–6 g/d, redukcja masy ciała ($BMI < 25$ kg/m²) i obwodu talii (< 88 cm u kobiet i < 102 cm u mężczyzn)
2. U chorych na NT z dużym lub bardzo dużym RSN, lub z bardzo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego można rozpocząć od leczenia skojarzonego
3. Diuretyki, β -adrenolityki, blokery kanału wapniowego, ACEI lub ARB są zalecane do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, w monoterapii, oraz w leczeniu skojarzonym
4. W leczeniu skojarzonym preferowane połączenia 2 leków: ACEI (lub ARB) i diuretyk tiazydowy, ACEI (lub ARB) i bloker kanału wapniowego, diuretyk tiazydowy i bloker kanału wapniowego.
5. Można preferować preparaty złożone, ponieważ poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, poprawiają przestrzeganie zaleceń terapeutycznych
6. Nie należy łączyć leków hamujących układ RA (ACEI i ARB)

U pacjentów zakażonych HIV wybór leków przeciwnadciśnieniowych jest podobny jak w ogólnej populacji, najważniejsze różnice dotyczą ograniczeń związanych z interakcjami lekowymi: wszystkie PI mogą podwyższać stężenie pochodnych dihydropirydyny, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie diltiazemu i abakawiru.

Piśmiennictwo

1. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK: Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2506–2512
2. Bergersen BM.: Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs*. 2006; 66(15):1971-87
3. D:A:D Study Group, Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008, 26; 371(9622): 1417-1426
4. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol*. 2010, 26;2(3):53-7
5. W. Kwiatkowska, B. Knysz, J. Drelichowska-Durawa, M. Czarnecki, J. Gąsiorowski, E. Biłyk, M. Karczewski, W. Witkiewicz Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients, "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej". *Postepy Hig Med Dosw*, 2011, 65,770-783
6. Perk J., De Backer G, Gohlke H. i wsp.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, *European Heart Journal* (2012) 33, 1635-1701, <http://www.heartscore.org>
7. EACS European AIDS Clinical Society – Guidelines, Version 8.00, October 2015, http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf
8. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med. J*, 2011,5,49-63
9. Kwiatkowska W, Knysz B, Arczyńska K, Drelichowska J, Czarnecki M, Gąsiorowski J, Karczewski M, Witkiewicz W. Peripheral Arterial Disease and Ankle-Brachial Index Abnormalities in Young and Middle-Aged HIV-Positive Patients in Lower Silesia, Poland; *PlosOne* 2014, 9(12): e113857. doi:10.1371/journal.pone.0113857 "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej"
10. Dubé MP(1), Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ; Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Inf Dis* 2003, 37, 613-27

Choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV

Choroby nerek stanowią nadal istotny problem w opiece nad pacjentami zakażonymi HIV, a ich wystąpienie wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu (1,2). Dostęp do skutecznego leczenia ARV sprawił jednak, że zmieniło się ich spektrum. Obecnie rzadziej obserwuje się choroby nerek spowodowane replikacją wirusa i immunosupresją. Tak jak w populacji ogólnej, u podłoża zaburzeń nerkowych coraz częściej znajduje się nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość. W jednym z badań zaobserwowano, że wśród osób zakażonych HIV z przewlekłą chorobą nerek na nadciśnienie chorowało 55% chorych, a na cukrzycę 20%, t.j. istotnie częściej niż wśród pacjentów zakażonych HIV, bez patologii nerek (3). Przyczyną zaburzeń nerkowych może być także nefrotoksyczne działanie leków ARV, należy jednak podkreślić, że korzyści leczenia antyretrowirusowego, zwłaszcza u osób z niską liczbą limfocytów CD4, wielokrotnie przewyższają ryzyko związane z ich stosowaniem (4,5).

Warto ponadto pamiętać, że u pacjentów zakażonych HIV przewlekła choroba nerek ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko zgonu, a obniżenie eGFR i białkomocz to niezależne czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Znajomość czynników ryzyka, stałe monitorowanie oraz szybkie leczenie zmniejsza to zagrożenie.

Patologię nerek u pacjentów HIV+ można podzielić na:

- choroby będące skutkiem zakażenia HIV
- choroby będące skutkiem zakażenia innymi wirusami
- HCV (błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków, krioglobulinemia)
- HBV (błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków, nefropatia błoniasta, IgA nefropatia)
- Parvovirus B19
- toksyczne uszkodzenia nerek (m.in. leki antyretrowirusowe, heroina)
- infekcje oportunistyczne (np. gruźlica)
- choroby nie związane z zakażeniem HIV

Do chorób nerek będących skutkiem zakażenia HIV zaliczamy:

- HIVAN (HIV Associated Nephropathy)
- zapalenie kłębuszków nerkowych z kompleksami immunologicznymi związane z HIV „tętniopodobne” nefropatia IgA
- mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV

HIVAN – nefropatia związana z zakażeniem HIV

Jest najczęstszą chorobą z tej grupy. Pierwszy opis pochodzi z 1984 roku (6). Choroba pojawia się późno w przebiegu zakażenia HIV, zazwyczaj przy wartościach $CD4 < 200 \text{ kom/mm}^3$. Występuje przede wszystkim u osób rasy czarnej. Podatność ta jest genetycznie uwarunkowana. Ocenia się, że ryzyko zachorowania pacjentów pochodzenia afrykańskiego jest 12 razy wyższe niż osób rasy kaukaskiej. W Stanach Zjednoczonych HIVAN jest trzecią co do częstości przyczyną niewydolności nerek u osób rasy czarnej w wieku od 20 do 64 lat (7).

Klinicznie dla HIVAN charakterystyczny jest nasilony białkomocz typu nercycowego ($>3 \text{ g/d}$) i gwałtowny przebieg, przy braku leczenia szybko prowadzący do krańcowej niewydolności nerek (tygodnie – miesiące od chwili rozpoznania). Osad moczu jest zwykle prawidłowy. W badaniu fizykalnym nie stwierdza się obrzęków i nie ma nadciśnienia tętniczego, co sugeruje, że HIVAN może być zespołem utraty soli.

W patogenezie HIVAN kluczową rolę odgrywa nieprawidłowa reakcja podocytów na białka HIV-1. Podocyty – trzewne komórki nabłonkowe otaczające kapilary kłębuszka – są komórkami ostatecznie zróżnicowanymi, nie proliferującymi. Zakażenie HIV powoduje u nich utratę markerów zróżnicowania, co prowadzi do proliferacji tych komórek. Udowodniono udział genów *nef* i *vpr* wirusa w tym procesie. Przyczyną HIVAN jest więc głównie zakażenie nerki. Niedobór immunologiczny odgrywa mniejszą rolę. Obecność HIV-1 stwierdzono w komórkach nabłonkowych nerki metodą hybrydyzacji *in situ* oraz metodą PCR DNA *in situ*. Dotyczyło to również pacjentów z niewykrywalną wiremią HIV. Dowodzi to, że nerka służy jako rezerwuar wirusa, który może się w niej namnażać.

Obraz kliniczny nie jest wystarczający do rozpoznania HIVAN. Nie ma markerów serologicznych pomocnych w diagnostyce. Badanie USG wykazuje nerki powiększone lub wielkości prawidłowej. Konieczne jest więc wykonanie biopsji nerki. Praktyka kliniczna dowodzi, że tylko u 50% osób podejrzanych o HIVAN badanie histopatologiczne potwierdza to rozpoznanie. U pozostałych pacjentów wykrywa się inne choroby nerek.

W leczeniu HIVAN ważną rolę odgrywa włączenie cART (8,9) oraz inhibitory ACE (10) lub blokery receptora dla angiotensyny. Stosowane są również glikokortykosteroidy.

Zapalenia kłębuszków nerkowych związane z HIV

Istotą choroby jest proliferacja i odkładanie się fibrynoidu. W IgA nefropatii krążące immunokompleksy składają się z IgA reagujących z IgG skierowanymi przeciw gp 41 lub z IgM przeciw p24 (11). Nefropatia ta może wynikać z zaburzonej immunoregulacji w odpowiedzi na stałą produkcję przeciwciał anty HIV. Klinicznie występuje proteinuria z mikroskopową hematurią. Progresja choroby jest szybsza, niż w IgA neuropatiach nie związanych z HIV.

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV

Obraz kliniczny jest zróżnicowany – od nieznacznego uszkodzenia nerek do ostrego uszkodzenia wymagającego dializoterapii. Zazwyczaj towarzyszą choroby wskaźnikowe.

Przyczyną jest uszkodzenie śródbłonnków drobnych naczyń przez wirusa HIV (bezpośredni efekt cytopatyczny), a także prozapalne działanie cytokin. Prowadzi to do aktywacji płytek krwi, trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Obserwuje się zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej i kreatyniny, wzrost aktywności LDH oraz proteinurię i mikroskopowy krwink-

komocz. Nie ma laboratoryjnych cech zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) (12).

Leczenie obejmuje włączenie cART, plazmaferezę i ew. zastosowanie glikokortykosteroidów.

Polekowe uszkodzenie nerek

Dla lekarza praktyka ważna jest możliwość wystąpienia toksycznego uszkodzenia nerek związane-
go z lekami. Może to być:

- ostra martwica cewek nerkowych (pentamidyna, foscarnet, cidofovir, amfoterycyna B, aminoglikozydy)
- kamica nerkowa (indinawir, atazanawir, darunawir)
- śródmiąższowe zapalenie nerek (indinawir, atazanawir, biseptol)
- zespół Fanconiego (tenofowir).

Fumaran tenofowiru dizoproksylu (TDF) – prolek tenofowiru, może wywoływać ostre uszkodzenie nerek, jak również uszkodzenie kanalików proksymalnych. Bardzo rzadko jednak w przebiegu jego stosowania rozwija się zespół Fanconiego. Zwykle występuje on u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak: niski ciężar ciała, współistniejące choroby nerek czy stosowanie równocześnie innych leków nefrotoksycznych (13). Również częściej obserwowano jego występowanie przy połączeniu z TDF z ritonawirem.

Zespół ten charakteryzuje się uszkodzeniem cewek bliższych, a klinicznie objawia się wystąpieniem odwodnienia, polidypsji i polifagii.

W badaniach dodatkowych obserwuje się białkomocz cewkowy, glikozurię z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, podwyższenie stężenia kreatyniny, hypofosfatemię, hypokalcemię, hyperfosfaturię, kwasicę z prawidłową luką anionową. Najczęściej objawy te ustępują po odstawieniu TDF.

Oprócz występowania zespołu Fanconiego leczenie TDF wiąże z większym, w porównaniu do leczenia innymi lekami antyretrowirusowymi, spadkiem eGFR, ale jak do tej pory nie stwierdzono, iż wiąże się to z częstszym występowaniem schyłkowej niewydolności nerek. Również w trakcie leczenia innymi lekami antyretrowirusowymi (ARW) obserwowano obniżenie eGFR. W badaniu EuroSIDA (14) każdy dodatkowy rok stosowania terapii z użyciem TDF zwiększał ryzyko obniżenia eGFR o 16%, LPV/r o 8%, ATV o 22%, IDV – 11%, ATV+TDF o 41%. Po 12 miesiącach od przerywania leczenia TDF częstość występowania nieprawidłowej czynności nerek była taka sama jak u osób nie leczonych TDF.

W listopadzie 2015 został w Europie zarejestrowany złożony lek o nazwie Genvoya, w którego składzie znajduje się nowy prolek tenofowiru – fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF) (15). Wydaje się, że stosowanie TAF wiąże się z mniejszym ryzykiem nefrotoksyczności w porównaniu do TDF (16), jednak wymaga to potwierdzenia w dłużej trwających obserwacjach.

W przebiegu leczenia, ritonawirem, rilpiwiryną, a zwłaszcza dolutegawirem czy kobicystatem może wystąpić spadek eGFR wywołany hamującym działaniem tych leków na wydzielanie kanalikowe kreatyniny, najprawdopodobniej bez wpływu na czynność kłębuszków nerkowych (17).

W przypadku niewydolnych nerek istnieje konieczność zmniejszenia dawek niektórych leków ARV w zależności od klirensu kreatyniny. Dokładne informacje na ten temat dawkowania leków w niewydolności nerek podane są w tabeli 1 (15,18).

Wybrane badania funkcji nerek

1. Ocena przesączania kłębuszkowego

Przesączanie kłębuszkowe szacujemy przy pomocy odpowiednich wzorów, w oparciu o stężenie kreatyniny lub cystatyny C. Można posługiwać się szacowanym klirensiem kreatyniny (eGFR) wg wzoru Cockrofta – Gaulta lub oceną filtracji kłębuszkowej wg wzoru MDRD.

Inny wzór szacujący GFR opracowany przez CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), precyzyjniej określa GFR i dlatego jego stosowanie jest preferowane (19).

(www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).

2. Ocena białkomoczu

- Metoda półilościowa – paskowa (umiarkowany białkomocz od ślad do +)
- Ilość białka lub albumin w dobowej zbiórce moczu (wynik nieprawidłowy – odpowiednio dla białka powyżej 150 mg/dobę, dla albumin powyżej 30 mg/dobę)
- Stosunek białka lub albumin (w mg) do kreatyniny (w mmol/l) w porannej próbce moczu (wynik nieprawidłowy – odpowiednio dla białka powyżej 15 mg/mmol, dla albumin powyżej 3 mg/mmol)

3. Ocena białkomoczu cewkowego

Ocena białkomoczu metodą paskową (dipstick proteinuria) w rozpoznawaniu białkomoczu cewkowego jest metodą niedokładną, gdyż wykrywa przede wszystkim albuminurię a nie białkomocz cewkowy. W przypadku podejrzenia uszkodzenia cewek nerkowych wskazane jest dokonanie oceny stosunku białka do kreatyniny lub oceny wydalania białek drobnocząsteczkowych takich jak α 1-mikroglobulina, β 2-mikroglobulina, białko wiążące retinol.

Badania stosowane przy podejrzeniu uszkodzenia kanalików bliższych nerek (17)

- ocena stosunku stężeń białka do kreatyniny w porannej próbce moczu pobranej na czczo
- frakcjonowane wydalanie fosforanów w porannej próbce moczu pobranej na czczo (>0,2 nieprawidłowe)
- glikemia w surowicy i ocena glukozy w próbce moczu (wystąpienie glukozurii nerkowej)
- frakcjonowane wydalanie kwasu moczowego w porannej próbce moczu pobranej na czczo (>0,1 nieprawidłowe)
- ocena dwuwęglanów w surowicy i ocena pH moczu (stężenie wodorowęglanów w surowicy < 21 mmol/l i pH moczu > 5,5 może sugerować kwasicę nerkową)
- ocena α 1-mikroglobuliny, β 2-mikroglobuliny, białka wiążącego retinol w moczu

Przewlekła choroba nerek-klasyfikacja

Przewlekłą chorobę nerek rozpoznajemy gdy dochodzi do trwającego ponad 3 miesiące upośledzenia funkcji nerek, mającego związek z ryzykiem niepożądanych zdarzeń klinicznych. Zgodnie z zaleceniami KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (20) przy ocenie rokowania uwzględnia się przyczynę choroby nerek, wartość eGFR oraz albuminurię (tabela 1).

Tabela 1.
Ocena uszkodzenia nerek w przewlekłej chorobie nerek

		A1	A2	A3
		< 3 mg/mmol Norma lub mały wzrost	3-30 mg/mmol Umiarkowany wzrost	> 30 mg/mmol Duży wzrost
G1	≥90 ml/min/1.73 m ² Norma lub wysoki	<i>Bez choroby nerek, jeśli nie ma inny markerów ich uszkodzenia</i>	<i>Średnie ryzyko</i>	<i>Duże ryzyko</i>
G2	60-89 ml/min/1.73 m ² Małe obniżenie względem młodych zdrowych osób		<i>Średnie ryzyko</i>	<i>Duże ryzyko</i>
G3a	45-59 ml/min/1.73 m ² Małe do średniego obniżenie	<i>Średnie ryzyko</i>	<i>Duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>
G3b	30-44 ml/min/1.73 m ² Średnie do dużego obniżenie	<i>Duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>
G4	15-29 ml/min/1.73 m ² Duże obniżenie	<i>Bardzo duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>
G5	< 15 ml/min/1.73 m ² Niewydolność nerek	<i>Bardzo duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>	<i>Bardzo duże ryzyko</i>

A – albuminuria, G – eGFR

Inne zagadnienia

Chorzy, u których wystąpi schyłkowa niewydolność nerek (end stage renal disease – ESRD) powinni być włączeni do programu dializ na tych samych zasadach co pacjenci HIV(-).

Skuteczność dializy otrzewnowej i hemodializy jest porównywalna, jednak u pacjentów zakażonych HIV hemodializa wydaje się być bezpieczniejsza. Rokowanie co do przeżycia dializowanych chorych zakażonych HIV jest gorsze niż u dializowanych chorych HIV(-).

Alternatywą dializ jest przeszczepienie nerki. Takie postępowanie zaczyna być obecnie uważane za standard leczenia i wiele ośrodków na świecie wykonuje te zabiegi. Temat ten został poruszony w odrębnym rozdziale.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bardzo ważne jest utrzymanie optymalnej wartości ciśnienia tętniczego krwi. Należy jednak unikać RR skurczowego <120 mmHg, gdyż tak niskie ciśnienie krwi wiąże się z pogorszeniem rokowania i zwiększoną liczbą zgonów (21-23). Docelowa wartości RR zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego powinna wynosić pomiędzy 130/80 mmHg, a 140/90 mmHg. Decyzja o obniżeniu ciśnienia skurczowego poniżej 130 mmHg u pacjentów z dużym białkomoczem powinna zostać w gestii nefrologa (24.).

Ponadto u chorych z chorobami nerek zaleca się modyfikację trybu życia (regularny wysiłek fizyczny) oraz zaprzestanie palenia papierosów. Udowodniono że palenie tytoniu sprzyja progresji choroby nerek zarówno u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym jaki i z prawidłowym ciśnieniem krwi (25-27).

Przedstawione rekomendacje opierają się na doświadczeniach własnych, przeanalizowanym piśmiennictwie oraz rekomendacjach podanych przez innych autorów (17,18,20,28).

Tabela 2.

Dawkowanie leków ARV w niewydolności nerek (wg DHHS i charakterystyk produktów leczniczych)

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
ABC		bez zmian
FTC	200 mg 1×/dz (kaps) lub 240 mg (24 ml) 1×/dz (roztwór)	kk ml/min kapsułki roztwór 30-49 200 mg co 48 g 120 mg co 24 g 15-29 200 mg co 72 g 80 mg co 24 g < 15 lub D 200 mg co 96 g 60 mg co 24 g W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
3TC	300 mg 1×/dz lub 150 mg 2×/ dz	kk ml/min dawka 30-49 150 mg 1× dz 15-29 1× 150 mg, potem 100 mg co 24 g 5-14 1× 150 mg, potem 50 mg co 24 g <5 lub D 1× 50 mg, potem 25 mg co 24 g W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
TDF	300 mg 1×/dz	kk ml/min dawka 30-49 300 mg co 48 g 10-29 300 mg 2× w tygodniu <10 bez D nie zalecane Na dializach 300 mg co 7 dni W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
ZDV	300 mg 2×/dz	kk ml/min dawka <15 lub D 100 mg 3× dz lub 300 mg 1× dz
FTC+TDF	1 tabl 1/ dz	kk ml/min dawka 30-49 1 tabl co 48 g <30 niezalecane
EFV		bez zmian
EFV+FTC+TDF	1 tabl 1x/dz	Niezalecana u pacjentów z kk <50 ml/min. Podać leki pojedyncze i dostosować dawki TDF i FTC do kk.
ETR		bez zmian
NVP	200 mg 2×/dz IR 400 mg 1×/dz XR	Na dializach dawki nieustalone
RPV		bez zmian
RPV+FTC+TDF	1 tabl 1x/dz	Niezalecana u pacjentów z kk <50 ml/min. Podać leki pojedyncze i dostosować dawki TDF i FTC do kk.
LPV		Na dializach nie podawać 1× dz
DRV FPV IDV RTV SQV TPV		bez zmian
ATV	ATV 300+RTV 100 mg 1×/dz	Bez zmian dla pacjentów niewymagających dializ. Dotychczas nie leczenia ARW, na dializach ATV 300 mg + RTV 100 mg 1× dz Przeleczeni na dializach – niezalecane

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
ATV/cobi DRV/cobi	1 tabl. 1 x/dz	Nie zalecane rozpoczynanie przy $kk < 70$ ml/mln jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie kk
RAL		bez zmian
EVG+COBI+TD F+FTC	1 tabl 1x/dz	Nie rozpoczynać leczenia przy $kk < 70$ ml/min U leczonych odstawić przy $kk < 50$ ml/min
EVG+COBI+TA F+FTC	1 tabl 1x/dz	Nie stosować przy $kk < 30$ ml/min
DTG		bez zmian
ENF		bez zmian
MVC	Różne dawki zależnie od podawanych równocześnie leków	$kk < 30$ ml/min lub dializy Tylko bez równoczesnego stosowania leków silnie hamujących lub stymulujących CYP3A 300 mg 2x/dz (150 mg 2x/dz przy hipotonii ortostatycznej)

kk – klirens kreatyniny (wg Cockcrofta-Gaulta)

D – dializy

Podsumowanie rekomendacji dotyczące chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV

U pacjentów nie leczonych cART badanie moczu na obecność białka oraz ocena stężenia kreatyniny i eGFR (tą samą metodą) 1x w roku. Co najmniej dwukrotnie w ciągu roku należy wykonać te badania u osób ze zwiększonym ryzykiem chorób nerek tzn.:

- rasy czarnej
- chorobami nerek w rodzinie
- z koinfekcją HCV lub HBV
- z cukrzycą (+ ocena albuminurii 1x w roku)
- z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami sercowo-naczyniowym
- z $CD4 < 200$ kom/mm³, z wirem HIV > 4000 kopii/ml
- stosujących leki potencjalnie nefrotoksyczne.

U pacjentów stabilnych, leczonych ARV: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny oraz ocena eGFR co najmniej 1-2 razy w roku. Ponadto badania te zalecane są przy włączeniu cART i zmianie schematu. U pacjentów z grup ryzyka badania wykonuje się częściej (3-4 razy w roku).

Dla pacjentów, u których wynik stężenia białka w teście paskowym przekracza lub jest równy jednemu plusowi należy wykonać ocenę stosunku stężeń: białka (mg) do kreatyniny (g) w porannej próbce moczu lub ocenę wydalania białka w dobowej zbiorce moczu. W przypadku stwierdzenia u pacjenta utrzymującego się białkomoczu zalecane jest wykonanie USG i ew. biopsji nerki (po konsultacji nefrologa).

U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawek leków do klirensu kreatyniny (tabela 2).

Unikanie stosowania TDF i inhibitorów proteazy u pacjentów z rozpoznaną chorobą nerek lub stosujących inne leki/substancje potencjalnie nefrotoksyczne.

U pacjentów leczonych IDV, ATV, DRV wskazane jest zwiększenie podaży płynów, a przy rozpoznaniu kamicy nerkowej rozważenie zmiany zestawu leków ARV.

Rozpoznanie HIVAN lub innego zespołu zależnego od zakażenia HIV, nefropatii cukrzycowej, czy wtórnych nefropatii (HBV, HCV) powinno być powodem do włączenia cART. W przypadku wtórnych nefropatii (HBV, HCV) konieczne jest leczenie choroby wywołującej.

Kierowanie pacjentów do poradni nefrologicznej gdy:

- nieznan lub niepewny powód pogarszającej się funkcji nerek (potrzebna biopsja)
- obniżenie eGFR >25% wartości wyjściowej i <60 ml/min/1,75 m²
- białkomocz powyżej 1000 mg/dobę lub albuminuria powyżej 300 mg/dobę
- krwimocz z towarzyszącym białkomoczem lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi.

U pacjentów z CKD najkorzystniejsze jest utrzymanie ciśnienia tętniczego pomiędzy 130/80 a 140/90 mmHg. Lekami z wyboru są inhibitory ACE i blokery AT1. Zaleca się kontrolę kaliemii oraz eGFR na początku leczenia tymi lekami lub po zwiększeniu dawki.

Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych u osób z CKD. U pacjentów zakażonych HIV z przewlekłą chorobą nerek (bez rozwiniętej schyłkowej niewydolności nerek) wskazane jest leczenie statynami według zasad obowiązujących dla pacjentów z najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do rozważenia jest również włączenie aspiryny 75-100 mg/dobę, w grupie pacjentów bez zwiększonego ryzyka krwawień. Wskazane jest zaprzestanie palenia papierosów.

U pacjentów, u których planowana jest dializoterapia, wskazane jest, przed jej rozpoczęciem, wykonanie przetoki tętniczo-żylną. Stosowanie wkłucia centralnego do dializoterapii jest obarczone dużym ryzykiem zakażeń i nie jest zalecane.

Kwalifikowanie do zabiegu przeszczepienia nerki (po spełnieniu kryteriów opisanych w rozdziale o transplantacji narządów u pacjentów zakażonych HIV).

Piśmiennictwo

1. Szczeh LA, Hoover DR, Feldman JG i wsp. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1199-206.
2. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM i wsp. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32(2):203-9.
3. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: An urban epidemic. *AIDS* 2007;21:2101-2113
4. Ryom L, Mocroft A, Lundgren JD. Antiretroviral therapy, immune suppression and renal impairment in HIV-positive persons. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jan;9(1):41-7.
5. Gill J et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010 May 15;50(10):1387-96.
6. Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, Friedman EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984;310(11):669-73.
7. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol.* 1998;18(4):373-7.
8. Scheurer D. Rapid reversal of renal failure after initiation of HAART: a case report. *AIDS Read.* 2004;14(8):443-7.
9. Szczeh LA, Edwards LJ, Sanders LL, van der Horst C, Bartlett JA, Heald AE, Svetkey LP. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol.* 2002;57(5):336-41.
10. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin – converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 2003;64(4):1462-71.

11. di Belgiojoso GB, Ferrario F, Landriani N. Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects. *J Nephrol.* 2002;15(5):469-79.
12. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, Zaidi SA, Cervia J. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J.* 2002;78(923):520-5.
13. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15;42(2):283-90.
14. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.
15. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf
16. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, Tashima K, Arribas JR, Rashbaum B, Cheret A, Brunetta J, Mussini C, Tebas P, Sax PE, Cheng A, Zhong L, Callebaut C, Das M, Fordyce M; GS-US-292-01040111 Study Team. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Jan 29
17. EACS Guidelines, wersja 8.0 z października 2015: http://www.europeanaidscinicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article
18. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, Jan 28, 2016 <http://AIDSinfo.nih.gov>
19. Bonjoch A, Bayés B, Riba J, Puig J, Estany C, Perez-Alvarez N, Clotet B, Negredo E. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res.* 2010 Dec;88(3):347-54.
20. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
21. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al.: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027-3037
22. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al.: Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360-1369.
23. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.: Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585
24. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
25. Hallan S, de Zeeuw D, Carlsen S, et al.: Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis* 2006; 47:396-405
26. Shankar A, Klein R, Klein BE: The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164:263-271.
27. Regalado M, Yang S, Wesson DE: Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:687-694.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Chronic kidney disease in adults: assessment and management July 2014.

Choroby kości u zakażonych HIV: osteopenia, osteoporoza, osteomalacja, osteonekroza, deficyt witaminy D

Wprowadzenie

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zaburzeniom metabolizmu kostnego u zakażonych HIV i chorych na AIDS. Na podstawie dotychczas prowadzonych badań częstość osteopenii oceniono na 22% do 77%, a osteoporozy od 3% do 33% wśród zakażonych HIV. Problem ten dotyczy zarówno osób leczonych jak i nieleczonych antyretrowirusowo. Populacja osób zakażonych HIV jest szczególnie narażona na wystąpienie utraty masy kostnej o wieloczynnikowym mechanizmie. Rozważa się bezpośredni wpływ HIV na metabolizm kostny poprzez zahamowanie proliferacji mezenchymalnych komórek pnia oraz hamowanie aktywacji i różnicowania się osteoblastów poprzez wirusową glikoproteinę gp 120 oraz pośredni wpływ – poprzez cytokiny wśród których najlepiej poznany jest udział systemu RANK/RANKL/OPG. Obniżenie mineralnej gęstości kości stwierdzano przy stosowaniu leków arv, szczególnie tenofowiru (TDF) efawirenzu (EFV) i inhibitorów proteazy (PI) a także w związku z zaburzeniami hormonalnymi i niedożywieniem. Największy ubytek masy kostnej zaobserwowano w pierwszych latach leczenia antyretrowirusowego. Istotną rolę w rozwoju zaburzeń kostnych odgrywa również witamina D. Jej niedobór we krwi jest ważną przyczyną chorób kości u zakażonych HIV, zwłaszcza leczonych antyretrowirusowo. W badaniach kohort europejskich i amerykańskich niedobór definiowany stężeniem metabolitu $25(\text{OH})\text{D}_3$ we krwi $<30 \text{ ng/ml}$ sięgał nawet 80% badanych.

44.1. Osteopenia, osteoporoza

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu polegająca na zmniejszeniu mineralnej gęstości kości (*bone mineral density*) – BMD i upośledzeniu jej wytrzymałości prowadzącą do zwiększonego ryzyka złamań. Złotym standardem pomiaru BMD jest technika dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy x-ray absorptiometry*) – DXA. Osteoporozę rozpoznaje się, jeżeli u kobiet po menopauzie i mężczyzn > 50 rż **T-score** jest równy lub mniejszy niż minus 2,5. T-score jest porównaniem gęstości masy kostnej do wartości referencyjnej, jaką jest szczytowa masa kostna zdrowych młodych kobiet w wieku 20-29 lat, a wynik wyrażony jest w wielokrotności odchylenia standardowego. Natomiast dla kobiet i mężczyzn ≤ 50 rż osteoporozę rozpoznajemy przy **Z-score** $\leq$ minus 2 i złamaniu niskoenergetycznym. Z-score wyraża porównanie uzyskanej u bada-

nego wartości gęstości masy kostnej do średniej wartości BMD osób w tym samym wieku. Osteopenia występuje przy T-score pomiędzy -1 a -2,5. Zaleca się pomiar BMD w bliższym odcinku kości udowej lub w kręgach L1-L4 w projekcji tylnoprzodnej.

W celu oceny ryzyka złamań i wskazań do leczenia przeciwosteoporotycznego EACS (European AIDS Clinical Society) jak i PTN AIDS zaleca użycie kalkulatora FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX). W kalkulatorze FRAX® uwzględniono następujące czynniki ryzyka: wiek, płeć, wagę, wzrost, przebyte złamaniaiskoenergetyczne, złamania biodra u rodziców, używki, reumatoidalne zapalenie stawów, wtórną osteoporozę tj. schorzenia mające silne powiązanie z osteoporozą (cukrzyca typu I, wrodzona łamliwość kości u dorosłych, nieleczona nadczynność tarczycy, hipogonadyzm lub przedwczesna menopauza, zespół złego wchłaniania, przewlekłe niedożywienie, przewlekłe choroby wątroby), leczenie glikokortykosteroidami oraz opcjonalnie BMD. Ze względu na niedoszacowanie ryzyka u pacjentów HIV(+), należy rozważyć i odznaczyć zakażenie HIV, jako wtórną przyczynę osteoporozy w tym kalkulatorze. Otrzymujemy wynik odpowiadający prawdopodobieństwu 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania szyjki kości udowej oraz innego złamania osteoporotycznego wyrażoną w %. Polska Fundacja Osteoporozy rekomenduje pilne wdrożenie leczenia, jeżeli wartość FRAX jest większa niż 20% niezależnie od BMD. W przypadku braku możliwości zastosowania FRAX® należy rozważyć wykonanie DXA u pacjentów z co najmniej jednym z podanych dużych czynników ryzyka złamań:

1. kobiety w wieku postmenopauzalnym
2. mężczyźni ≥ 50 r.ż
3. dodatni wywiad w kierunku złamań pod wpływem małego urazu lub wysokie ryzyko upadków
4. hipogonadyzm
5. doustna steroidoterapia (min. 5mg prednizonu przez >3 miesiące)

PTN AIDS zaleca również kontrolne badanie DXA u wszystkich pacjentów stosujących cART przez co najmniej 10 lat.

Leczenie przeciwosteoporotyczne powinno odbywać się w porozumieniu ze specjalistą leczenia osteoporozy. W leczeniu i profilaktyce osteoporozy stosowane są takie same leki jak w populacji ogólnej. Lekami pierwszego rzutu są bisfosfoniany wraz z wapniem i witaminą D w optymalnych dawkach – tabela 1. Stosowanie bisfosfonianów nie wymaga dostosowywania dawek ani schematów cART. Po 2 latach leczenia osteoporozy bisfosfonianami zaleca się kontrolne wykonanie DXA.

U pacjentów szczególnie zagrożonych osteoporozą i/lub z wysokim ryzykiem złamań, zaleca się wybór lub modyfikację schematu leczenia antyretrowirusowego z pominięciem leków o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny. Grupą leków o potencjalnie korzystnym „profilu kostnym” wydają się być inhibitory integrazy (INSTI). Innym, prawdopodobnie korzystnym rozwiązaniem mogłoby być zastosowanie nowej formy tenofowiru – Tenofovir alafenamide fumarate – TAF (w trakcie rejestracji w Polsce), który w badaniach klinicznych okazał się mieć znacznie mniej niekorzystny wpływ na metabolizm kostny niż TDF.

W leczeniu osteoporozy w populacji ogólnej bardzo obiecujące wyniki uzyskano stosując Denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne w klasie IgG2 przeciwko RANKL. Jego antyresorbcyjne działanie na kości polega na hamowaniu osteoklastogenezy jak i blokowaniu aktywności dojrzałych osteoklastów. Działanie leku wybiórczo ogranicza się do tkanki kostnej nie wpływając na funkcjonowanie układu odpornościowego. Chociaż nie ma jeszcze dostatecznych badań oceniających działanie Denosumabu w grupie zakażonych HIV, wydaje się, że może on być stosowany w przypadkach nietolerancji, obecności przeciwwskazań lub nieskuteczności bisfosfonianów. Leczenie biologiczne powinno być prowadzone pod kontrolą specjalisty leczenia osteoporozy.

44.2. Osteomalacja (OM)

Jest wynikiem upośledzenia mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia się miękkiej nieumineralizowanej tkanki kostnej, zmniejszenia jej wytrzymałości wraz ze zmniejszeniem BMD i wzrostem ryzyka złamań. Odpowiednikiem osteomalacji dorosłych u dzieci jest krzywica. OM najczęściej związana jest z niedoborem witaminy D, rzadziej wapnia bądź fosforu (np. wtórny zespół Fanconiego w przebiegu leczenia tenofowirem). Klinicznie dominują uogólnione bóle kostne o charakterze stałym nasilające się podczas obciążenia kości oraz osłabienie mięśni kończyn – głównie proksymalnych. Leczenie polega na suplementacji niedoborów.

44.3. Deficyt witaminy D

Witamina D powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieni UVB i jest aktywowana przez podwójną hydroksylację – w pozycji 25 w wątrobie oraz w pozycji 1 – w nerkach.

Jej produkcja jest niedostateczna u osób z obniżoną ekspozycją na słońce, stosujących filtry przeciwsłoneczne, otyłych, z czarnym kolorem skóry, z zaburzeniami wchłaniania, dietą ubogą w ryby, uszkodzeniem funkcji wątroby i/lub nerek. U pacjentów zakażonych HIV dodatkowym czynnikiem ryzyka niedoboru jest leczenie antyretrowirusowe czy obniżenie liczby komórek CD4. Podstawową rolę witaminy D jest zapewnienie optymalnego dla organizmu wchłaniania wapnia z jelit i resorpcji z kości celem utrzymania jego prawidłowego stężenia we krwi. Niedobór witaminy D przyczynia się nie tylko do rozwoju osteomalacji i osteoporozy, ale jest także czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zespołu metabolicznego, zaburzeń układu immunologicznego oraz rozwoju lub progresji niektórych nowotworów. Z uwagi na powszechność jej niedoboru, szczególnie w miesiącach zimowych w strefach klimatu umiarkowanego, profilaktyka i uzupełnianie jej niedoboru jest ważnym elementem kompleksowej opieki nad osobami zakażonymi HIV.

Tabela 1.
Stężenia witaminy D: suplementacja/leczenie

Poziom 25(OH)D w surowicy		Stopień niedoboru	Dawka vit. D (IU/d)	Dawka profilaktyczna vit. D (IU/d)
< 10 ng/ml	< 25 nmol/l	ciężki	7000-10 000 lub 50 000 /tydz	-
10-20 ng/ml	25-50 nmol/l	średni		-
20-30 ng/ml	50-75 nmol/l	lekki	dawka lecznicza	-
30-50 ng/ml	75-125 nmol/l	stężenie optymalne	-	800-2000
50-100 ng/ml	125-250 nmol/l	stężenie wysokie	-	0-2000
> 100 ng/ml	> 250 nmol/l	stężenie toksyczne	-	-

Stężenie 25(OH)D we krwi należy określić w momencie diagnozy zakażenia HIV oraz powtarzać badanie w razie występowania czynników ryzyka jej niedoboru. Przy stwierdzeniu niedoboru zaleca się stosowanie leczniczych dawek wit. D od jednego do trzech miesięcy łącznie z podawaniem preparatów wapnia 1-1,2 g/dobę. Po osiągnięciu optymalnego stężenia należy zmniejszyć dawkę wit. D do podtrzymującej (profilaktycznej) pod kontrolą stężania wapnia i PTH (parathormonu) w surowicy.

Od 2013 r. polski Zespół Ekspertów zaleca suplementację witaminą D zdrowej dorosłej populacji polskiej od 18 rż do 65 rż w dawce 800-2000 IU/dobę w miesiącach od września do kwietnia natomiast powyżej 65 rż przez cały rok.

Tabela 2.

Maksymalne dawki witaminy D dla osób zdrowych

Maksymalne dopuszczalne dawki wit D (bez konieczności oznaczania stężenia w surowicy)	
Dorośli i seniorzy z prawidłową masą ciała	4000 IU/d
Otyli dorośli i otyli seniorzy	10000 IU/d
Kobiety ciężarne i karmiące piersią	4000 IU/d

44.4. Osteonekroza – jałowa martwica kości

Osteonekroza spowodowana jest zawałem nasady kostnienia kości długich powodującym około-stawowe dolegliwości bólowe ustępujące po odpoczynku, nieznaczne ograniczenie zakresu ruchów, przy prawidłowych parametrach laboratoryjnych. Patomechanizm choroby jest niejasny, najprawdopodobniej związany zarówno z zakażeniem HIV i/lub leczeniem cART. W około 85% przypadków dotyczy głowy kości udowej jedno lub obustronnie

Czynniki ryzyka:

- zaawansowane zakażenie HIV (niska liczba CD4+)
- steroidoterapia
- starszy wiek, nadużywanie alkoholu/narkotyków, hiperlipidemia

W diagnostyce i monitorowaniu choroby wykorzystuje się badania obrazowe takie jak MRI/Rtg. Leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą ortopedyczną. Stosuje się leczenie:

- zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe
- chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach[10].

Tabela 3.

Choroby kości: Diagnostyka i leczenie

Zaburzenia kostne określenie	Charakterystyka Czynniki ryzyka	Diagnostyka	Leczenie
Osteoporoza – uogólniona choroba szkieletu polegająca na zmniejszeniu mineralnej gęstości kości (<i>bone mineral density</i>) – BMD i upośledzeniu jej mikroarchitektury prowadzących do zwiększonego ryzyka złamań	Zazwyczaj asymptomatyczne do czasu wystąpienia złamań Czynniki ryzyka: wiek, płeć, przebyte złamania niskoenergetyczne, złamania biodra u rodziców, używki,	Kalkulator FRAX >40r.ż (rozważyć zakażenie HIV jako wtórną przyczynę osteoporozy) DEXA u pacjentów z co najmniej 1 z dużych czynników ryzyka złamań: 1. kobiety w wieku postmenopauzalnym 2. mężczyźni ≥ 50 r.ż. 3. dodatni wywiad w kierunku	Bisfosfoniany (Alendronian 70 mg/tydz doustnie lub Risendronian 35 mg/tydz doustnie lub Ibandronian 150 mg/miesiąc doustnie lub 3 mg co 3 miesiące dożylnie), Zoledronic acid 5mg dożylnie/1x/rok

Zaburzenia kostne określenie	Charakterystyka Czynniki ryzyka	Diagnostyka	Leczenie
BMD T-score równym lub niższym $\leq -2,5$ (kobiety po menopauzie, mężczyźni po 50rż) BMD Z-score równym lub niższym ≤ -2 i złamaniami osteoporotycznymi (kobiety i mężczyźni < 50 rż) Osteopenia – obniżenie masy kostnej stanowiące zagrożenie osteoporozą przy BMD T-score pomiędzy -1 a $-2,5$	nieleczona nadczynność tarczycy, hipogonadyzm lub przedwczesna menopauza, zespół złego wchłaniania, przewlekłe niedożywienie, przewlekłe choroby wątroby, leczenie glikokortykosteroidami	złamań pod wpływem małego urazu lub wysokie ryzyko upadków 4. hipogonadyzm 5. doustna steroidoterapia (min. 5mg prednizonu przez > 3 miesiące). Rtg kręgosłupa lędźwiowego i piersiowego lub VFA (Vertebral Fracture Assessment)	+ Wapń i wit.D (dawki optymalne) Zastosowanie lub modyfikacja terapii arw o mniejszej toksyczności na metabolizm kostny* Denosumab** (przeciwciało monoklonalne anty RANKL) ***brak danych w populacji HIV(+), pod kontrolą specjalisty leczenia osteoporozy
Osteomalacja – upośledzenie mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości	Uogólnione bóle kostne, osłabienie mięśni szczególnie proksymalnych Czynniki ryzyka: niedobory dietetyczne, unikanie ekspozycji na słońce, otyłość, przewlekła choroba nerek, niektóre leki arw: EFV, PI	wit.D w surowicy Wapń i fosforany w surowicy i moczu PTH	Suplementacja wit.D i wapnia w razie niedoboru
Osteonekroza – jałowa martwica kości spowodowana zawałem nasady kostnienia kości długich	Bóle okołostawowe ustępujące po odpoczynku, ograniczenie zakresu ruchów w stawach Czynniki ryzyka: Niska liczba CD4 Steroidoterapia Nadużywanie alkoholu/narkotyków Hiperlipidemia	MRI / Rtg kości	Zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe Chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach

* Leki antyretrowirusowe o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny: TDF, EFV, PI

44.5. Standardy PTN AIDS dotyczące postępowania monitorującego zaburzenia kostne u zakażonych HIV:

Podczas pierwszych wizyt zakażonego HIV należy ocenić ryzyko złamań.

U osób >40 roku życia – skala FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX)

U wszystkich osób – ocena ryzyka w oparciu o wywiad uwzględniając:

- wiek i płeć,
- skłonność do upadków,
- przebyte złamaniaiskoenergetyczne,
- złamania osteoporotyczne u matki,
- używki (papierosy, alkohol)
- zażywanie leków obniżających stężenie wapnia zwłaszcza takich jak: glikokortykosteroidy, heparyny, lit, leki przeciwpadaczkowe,
- inne choroby: przytarczyc, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne przyzębia, szpiczak mnogi, przerzuty nowotworowe do kości, choroby jelit, niedoczynność gonad,
- podaż wapnia w diecie.

Badanie fizykalne:

- wzrost, waga, BMI (*body mass index*),
- ocena sylwetki,
- ocena siły mięśniowej,
- próba Romberga.

Badania dodatkowe:

ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej:

- wapń, fosfor w surowicy i moczu,
- fosfataza zasadowa i
- poziom 25(OH) wit. D w surowicy.

Przy podejrzeniu złamań kompresyjnych w obrębie kręgosłupa lub bólów kostnych – rtg kręgosłupa/kości, MRI lub VFA.

W wybranych przypadkach szczególnego zagrożenia osteoporozą ocenę ryzyka złamań/FRAX® lub DXA zaleca się wykonać bezpośrednio przed leczeniem cART i co 2 lata niezależnie od stosowanego schematu leczenia antyretrowirusowego.

Piśmiennictwo

1. Contesa-Botella A, Eric F i wsp. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res Ther* 2010, 7:40-45
2. Bonjoch A, Figueres M i wsp. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010, 24:2827-2833
3. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV Infected Adults in Europe 2015 v 8.0 Prevention and management of non infectious co-morbidities in HIV

4. McComersey GA, Tebas P i wsp. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis 2010, 51:937-946
5. Brown TT, Hoy J i wsp. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. Clin Infect Dis. 2015, 15;60(8):1242-51.
6. Compston J. HIV infection and osteoporosis. Bonekey Rep. 2015, 11;4:636.
7. Marcinowska-Suchowierska E, Czerwiński E, Badurski J i wsp. Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych. Post Nauk Med 2011, 5:410-423
8. Diagnostyka i leczenie osteoporozy – zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. Forum Reumatologiczne 2015, 1:12-24
9. Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013. www.standardy.pl

Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS

W celu usystematyzowania dysfunkcji neuropsychologicznych, stworzono klasyfikację HAND, która rozdziela na trzech poziomach rodzaj i głębokość zaburzeń funkcji poznawczych i wykonawczych (tab. 1).

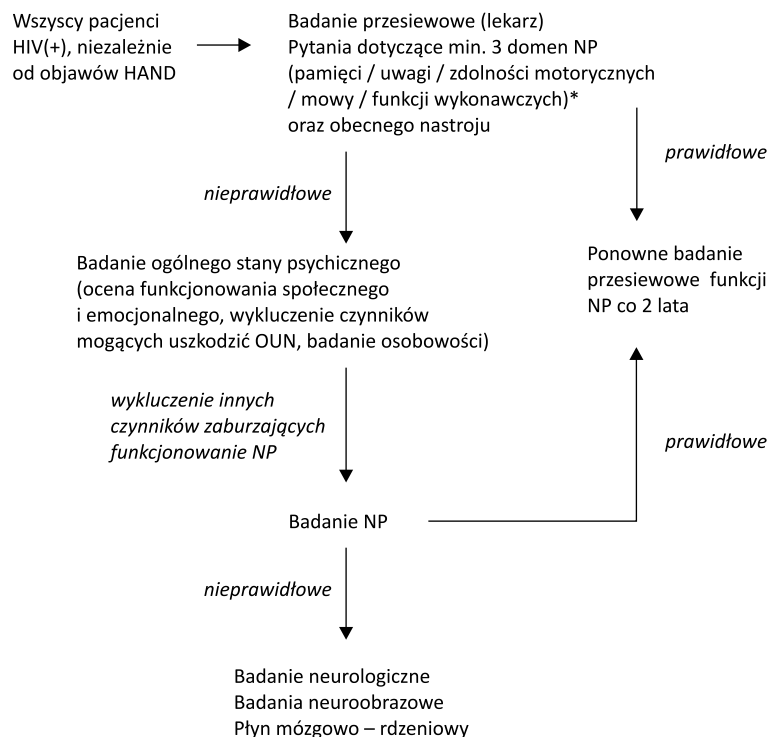
Tabela 1.

Charakterystyka HIV Associated Neurocognitive Disorders (HAND), wg A. Antinori (2007)

<i>ANI</i>	<i>MND</i>	<i>HAD</i>
Lekkie deficyty NP w co najmniej dwóch domenach NP (-1SD) Zachowane radzenia sobie w codziennych czynnościach	Trudności NP w więcej niż dwóch domenach NP (-1SD) Zaburzenia NP wpływają w lekkim stopniu na funkcjonowanie w życiu codziennym pacjenta	Głębokie zaburzenia (-2SD) w co najmniej dwóch domenach NP Wyraźne zaburzenia NP utrudniające codzienne funkcjonowanie pacjenta

U pacjentów z przewlekłą infekcją HIV poza zaburzeniami poznawczymi wyraźnie objawiają się zaburzenia emocjonalne i behawioralne, takie jak: podwyższony poziom lęku i depresyjności, drażliwość, niepokój, apatia, zwiększona podatność na stres, itp.

Ryc. 1. Diagnoza zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów z infekcją HIV, algorytm diagnostyczny



* Przykładowe pytania dotyczące domen NP: Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że trudniej niż dotychczas jest zapamiętać lub przypomnieć sobie jakieś informacje/ daty/ sprawy? Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że trudniej jest Panu/ Pani skoncentrować się na wykonywanym zadaniu niż dotychczas? Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że wykonuje Pan/Pani codzienne czynności wolniej niż dotychczas? Czy zauważył Pan/Pani, że częściej niż dotychczas brakuje Pan/Pani słów do wyrażenia swoich myśli lub że dane słowo jest „na końcu języka”? Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że męczą się Pan/Pani szybciej niż dotychczas?

Konieczne jest stosowanie badań neuropsychologicznych u dzieci zakażonych HIV, ponieważ niedojrzałe struktury mózgowe są bardziej podatne na zmiany i nieprawidłowy rozwój psychiczny.

Opieka psychologiczna u pacjentów z zaburzeniami NP

Sukcesem terapeutycznym w rehabilitacji nie jest uzyskanie przez pacjenta lepszych wyników w testach NP w badaniu kontrolnym, lecz osiągnięcie stabilności, która daje odzwierciedlenie w jakości życia i codziennym funkcjonowaniu pacjenta po treningu NP. W ramach treningu NP lekarz może zalecić pacjentowi wykonywanie prostych ćwiczeń aktywujących różne obszary mózgu odpowiedzialne za poszczególne domeny NP. Przykładowe ćwiczenia NP:

- Zapamiętywanie jak największej ilości wiadomości przekazywanych w serwisie informacyjnym, np. usłyszanych w radio lub TV

- Zapamiętywanie tekstów piosenek / wierszy / rymowanek / kawałów
- Nauka języków obcych
- Krzyżówki / rebusy / labirynty / gry planszowe
- Drobne prace manualne, np. szydełkowanie, krojenie, prace gospodarcze
- Sport: bieganie, ruchy naprzemienne, wspinaczka, rower, itp.

Ważne, aby ćwiczenia były wykonywane regularnie i starannie, po kilka powtórzeń. Można starać się wykonywać dane czynności w jak najkrótszym czasie, zapisując pomiary w ramach samoobserwacji.

Rekomendacje PTN AIDS dotyczące profilaktyki, diagnozowania i leczenia zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów z HIV/AIDS – 2015

1. Opieka nad pacjentem z zaburzeniami neuropsychologicznymi powinna obejmować:
 - redukcję czynników wpływających na zaburzenia intelektualne (alkohol, leki, narkotyki)
 - odpowiednie reżimy terapeutyczne ARV
 - diagnostykę neuropsychologiczną
 - farmakoterapię zaburzeń w OUN
 - psychoterapię i/lub trening poznawczy
2. Zaburzenia neuropsychologiczne powinien diagnozować psycholog kliniczny przy pomocy testów neuropsychologicznych
 - konieczny jest dostęp do konsultacji psychologicznych i psychiatrycznych
 - udział psychologa klinicznego jako członka zespołu leczącego
3. Przy wyborze odpowiednich schematów ARV należy uwzględnić:
 - przenikanie leku do OUN
 - działania niepożądane (szczególnie związane z objawami neuropsychologicznymi)
 - interakcje ARV z lekami o działaniu psychoaktywnym
 - dodatkowe czynniki – inne leki przyjmowane na stałe, alkohol, narkotyki
 - współpracę z psychologiem
4. U pacjentów z HAND należy okresowo wykonywać diagnostykę różnicową:
 - MRI, fMRI
 - Badanie neurologiczne
 - Badanie psychiatryczne
 - Płyn mózgowo-rdzeniowy

Piśmiennictwo

1. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol.*2007; 27:86-92.
2. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorders. *Inf Dis.* 2013; 13(11): 976-986
3. Evans J.J. Basic concepts and principles of neuropsychological assessment, [w:] P.W. Halligan, U. Kischka, J.C. Marshall (red.). *Handbook of Clinical Neuropsychology.* New York: Oxford University Press, 2003; 15-26.

Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych zdecydowanie wzrasta po zakażeniu HIV – udowodniono iż jest ono 2-10 razy wyższe niż w populacji ogólnej [1]. Depresja i zaburzenia lękowe to najczęstsze zaburzenia psychiczne u osób HIV(+). Ryzyko ich wystąpienia jest około 2-3 krotnie wyższe w porównaniu do populacji ogólnej. Zaburzenia lękowe obserwuje się u około 40-72% pacjentów HIV(+), natomiast zaburzenia depresyjne u 20-40% pacjentów HIV(+), a nawet do 70% u pacjentów z ko-infekcją HCV. U ok. 50% pacjentów HIV(+) zaburzenia lękowe współwystępują z depresją.

46.1. Czynniki ryzyka rozwoju najczęstszych zaburzeń psychicznych u osób zakażonych HIV

A. Czynniki nie związane bezpośrednio z zakażeniem HIV:

- obciążenia rodzinne
- wcześniejsze epizody depresyjne lub zaburzenia lękowe
- wiek, zwłaszcza okres dorastania i wiek podeszły
- płeć żeńska
- niski poziom edukacji
- bezrobocie, problemy zawodowe
- problemy rodzinne, brak stałego partnera seksualnego, samotność
- uzależnienie od alkoholu, papierosów, narkotyków, leków i innych używek
- brak ubezpieczenia zdrowotnego
- odrzucenie społeczne, stygmatyzacja
- inne współistniejące choroby np. neurologiczne, ko-infekcje

B. Czynniki związane bezpośrednio z zakażeniem HIV:

- wiadomość o zakażeniu HIV
- zakażenie HIV traktowane jako choroba przewlekła, nieuleczalna, wymagająca bezterminowego leczenia

- niska liczba limfocytów CD4
- wykrywalna wirtemia HIV w surowicy
- choroby wskaźnikowe AIDS
- działanie niepożądane leków, np. EFV, RAL, IFN- α , steroidy [4].

46.2. Postępowanie w zaburzeniach depresyjnych u osób zakażonych HIV

W celu rozpoznania epizodu depresyjnego stosuje się kryteria ICD-10 według, których przez minimum 2 tygodnie u pacjenta muszą wystąpić minimum dwa z następujących trzech objawów:

1. obniżenie nastroju w stopniu wyrażnie nieprawidłowym dla danej osoby, utrzymujące się przez większą część dnia, w zasadzie nie podlegające wpływowi wydarzeń zewnętrznych
2. utrata zainteresowań lub zadowolenia w zakresie aktywności, które zwykle sprawiają przyjemność
3. zmniejszona energia lub zwiększona męczliwość.

Dodatkowo muszą wystąpić objawy z poniższej listy, dopełniając łączną liczbę objawów do co najmniej czterech (łagodny epizod), sześciu (umiarkowany epizod) lub ośmiu (ciężki epizod):

1. spadek zaufania lub szacunku do siebie
2. nieracjonalne poczucie wyrzutów sumienia lub nadmiernej nieuzasadnionej winy
3. nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie albo jakiejkolwiek zachowania samobójcze
4. skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia się albo jej przejawy takie jak niezdecydowanie lub wahanie się
5. zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej w postaci pobudzenia lub zahamowania
6. zaburzenia snu wszelkiego typu
7. zmiany łaknienia z odpowiednią zmianą wagi.

W codziennej opiece nad pacjentem zakażonym HIV zaleca się stosowanie dwóch krótkich ustnych pytań pozwalających na szybkie ukierunkowanie diagnozy w kierunku zaburzeń depresyjnych:

1. **Czy w czasie ostatniego miesiąca czuł/a się Pan/Pani źle z powodu uczucia przygnębienia, beznadziei, smutku?**
2. **Czy w czasie ostatniego miesiąca nie odczuwał/a Pan/Pani przyjemności lub zainteresowania czynnościami, które zazwyczaj sprawiały Panu/Pani przyjemność?**

Pytania te można zadawać pacjentowi na każdej kontrolnej wizycie. Po uzyskaniu odpowiedzi pozytywnych zaleca się skierowanie pacjenta do specjalisty psychiatry w celu dalszego postępowania diagnostyczno-leczniczego.

W leczeniu epizodu depresyjnego stosuje się psychoterapię oraz leczenie farmakologiczne. W zależności od nasilenia objawów depresyjnych psycho- i farmakoterapię można stosować oddzielnie lub łącznie, przy czym połączenie obu technik charakteryzuje się większą skutecznością.

W przypadku farmakoterapii należy pamiętać o licznych działaniach niepożądanych i interakcjach pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi. W związku z tym, u osób zakażonych HIV, leczenie przeciwdepresyjne rozpoczyna się w mniejszych dawkach niż w populacji ogólnej (średnio połowę dawki wprowadzającej). Kolejne wizyty kontrolne zaleca się w odstępach 2-4 tygodniowych aby monitorować wystąpienie klinicznych lub laboratoryjnych działań niepożądanych i ewentualnie modyfikować dawki stosowanych leków.

W leczeniu depresji, lekami pierwszego wyboru u osób zakażonych HIV, podobnie jak w populacji ogólnej, są SSRI.

46.3. Postępowanie w zaburzeniach lękowych u osób zakażonych HIV

Najczęstsze zaburzenia lękowe diagnozowane u osób zakażonych HIV to:

1. **Zaburzenia w postaci fobii** – np. agorafobia – znaczna obawa przejawiana w co najmniej dwóch sytuacjach (lub ich unikanie): tłum, miejsca publiczne, samotne podróżowanie, podróżowanie z dala od domu. W wymienionych sytuacjach występują ogólne objawy wzbudzenia autonomicznego oraz psychiczne lub somatyczne objawy lęku.
2. **Zaburzenia lękowe z napadami lęku (lęk paniczny)** – atak lęku nie jest związany z określoną sytuacją lub przedmiotem; zaczyna się nagle; trwa kilka minut; towarzyszą mu nasilone objawy wegetatywne (np. uczucie kołatania serca, wzmożona potliwość, uczucie duszności, ból w klatce piersiowej, strach przed śmiercią, zawroty głowy itp.)
3. **Zaburzenie lękowe uogólnione** – co najmniej 6-miesięczny okres nasilonego napięcia, martwienia się i odczuwania obaw dotyczących codziennych wydarzeń i trudności, zaburzenia koncentracji uwagi, napięciowe dolegliwości bólowe, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu.
4. **Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne** – charakteryzujące się nawracającymi, uporczywymi myślami natrętnymi lub/oraz czynnościami przymusowymi, którym pacjent próbuje się przeciwstawić.
5. **Zaburzenia adaptacyjne** – początek objawów pojawia się w okresie 1 miesiąca od narażenia na rozpoznawalny stresor psychospołeczny np. informacja o zakażeniu HIV. Mogą mieć różną postać kliniczną np. łagodny stan depresyjny, reakcje lękowe, lękowo-depresyjne.

Rozpoznanie i kwalifikacja zaburzeń lękowych, podobnie jak zaburzeń depresyjnych, opiera się na kwalifikacji ICD-10, w której wyróżniono liczne grupy objawów psychicznych i somatycznych towarzyszących uczuciu lęku.

W leczeniu zaburzeń lękowych największą skuteczność ma połączenie psycho- i farmakoterapii. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwdepresyjne, głównie SSRI. W ostrych stanach, przez pierwsze tygodnie stosowania SSRI, stosuje się również benzodiazepiny, w celu zmniejszenia komponenty lękowej i zaburzeń snu do czasu osiągnięcia pełnego działania leku przeciwdepresyjnego. Benzodiazepiny należy jednak stosować jak najkrócej z powodu wysokiego ryzyka uzależnienia i hepatotoksyczności (u osób z ciężkimi uszkodzeniami wątroby zalecany jest lorazepam).

Podsumowanie

Prawidłowa diagnoza i właściwe leczenie zaburzeń psychicznych ma kluczowe znaczenie w kompleksowej opiece nad osobami zakażonymi HIV. Główne zalety utrzymania pacjentów w dobrym zdrowiu psychicznym to:

- poprawa jakości życia – osobistego i zawodowego
- poprawa adherencji – lepsza kontrola zakażenia HIV
- zmniejszenie śmiertelności
- zmniejszenie nadużywania substancji psychoaktywnych/alkoholu
- poprawa rokowania w wielu schorzeniach somatycznych.

Piśmiennictwo

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al.: Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM IV disorders from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:617–627.
2. http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf
3. John Hopkins HIV Guide Management of HIV infection and its complications 2012 Edition. Edited by Joel E. Gallant and Paul A. Pham.
4. Carvalhal A, Baril JG, Crouzat F, et al. Recognizing cognitive and psychiatric changes in the post-highly active antiretroviral therapy era. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012;23(4):209-215.
5. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10 – Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne “Vesalius” Instytut Psychiatrii i Neurologii Kraków – Warszawa 1998.
6. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: Cross sectional study. *BMJ* 2003;327:1144-6.
7. Whooley M, Avins A, Miranda J, Browner W. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-45.
8. Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, et al. Treating Depression Within the HIV “Medical Home”: A Guided Algorithm for Antidepressant Management by HIV Clinicians. *AIDS PATIENT CARE and STDs* Volume 26, Number 11, 2012.
9. Clucas C, Sibley E, Harding R, Liu L, Catalan J, Sherr L. A systematic review of Interventions for anxiety in people with HIV. *Psychology, Health & Medicine* Vol. 16, No. 5, October 2011, 528–547.

Działania zmierzające do zaprzestania palenia

Duże znaczenie mają działania zmierzające do zaprzestania palenia tytoniu przez osoby zakażone HIV. Na problem ten należy zwracać uwagę przy każdej wizycie pacjenta, motywując go do podjęcia próby zaprzestania palenia. Każda osoba zakażona HIV paląca tytoń powinna rzucić palenie. W przypadku pacjentów, którzy podjęli już tę próbę lub rzucili palenie, warto dowartościowywać tę decyzję podkreślając jej bardzo pozytywne znaczenie dla zdrowia. Ryzyko wystąpienia większości chorób odtytoniowych jest istotnie wyższe u osób żyjących z HIV, szybsza jest również progresja już istniejących chorób odtytoniowych, a przewidywana długość życia palącej osoby zakażonej HIV jest o około 10 lat krótsza niż zakażonej HIV osoby niepalącej. W rezultacie choroby tytoniozależne znacznie zmniejszają efekty skutecznego leczenia antyretrowirusowego i stanowią obecnie największe ryzyko zdrowotne dla osób żyjących z HIV.

Zaleca się regularne stosowanie poniższego schematu działań

<i>Czy pacjent pali tytoń?</i>	<i>Działanie</i>	<i>Czy pacjent chce rzucić?</i>	<i>Działanie</i>
Tak	Krótko wyjaśnij, dlaczego powinien rzucić?	Tak	Farmakoterapia Terapia behawioralno-poznawcza
	Powiedz o zdrowotnych konsekwencjach palenia i o korzyściach z rzucenia.	Nie	Dialog motywacyjny. Podkreśl korzyści z ograniczania palenia
Nie	Dowartościuj kontynuowanie abstynencji.		

Farmakoterapia. Nikotynowa terapia zastępcza: substytucja nikotyny (plastry, gumy do żucia z nikotyną, tabletki z nikotyną, aerozol), wareniklina – selektywny agonista receptorów nikotynowych, bupropion – inhibitor zwrotnego wychwyty katecholamin (możliwe interakcje z PI i NNRTI).

Terapia behawioralno-poznawcza indywidualna i/lub grupowa – skierowanie pacjenta do profesjonalnej placówki, skontaktowanie z terapeutą, przy kolejnych wizytach zainteresowanie przebiegiem terapii.

Dialog motywacyjny – identyfikowanie ryzyka wynikającego z palenia, identyfikowanie i podkreślanie korzyści wynikających z rzucenia palenia, identyfikowanie i omawianie z pacjentem barier, obaw i trudności, które powstrzymują go przed podjęciem decyzji o zaprzestaniu palenia.

Działania motywujące pacjenta do zaprzestania palenia powinny być przez lekarza podejmowane dopóty dopóki pacjent nie podejmie skutecznej próby rzucenia. Bardzo skutecznym rozwiązaniem wydaje się być implementacja antynikotynowego programu terapeutycznego w ofertę poradni HIV.

Piśmiennictwo

1. Zyambo CM, Willig JH, Cropsey KL, Carson AP, Wilson C, Tamhane AR, Westfall AO, Burkholder GA: Factors Associated With Smoking Status among HIV-Positive Patients in Routine Clinical Care. *J AIDS Clin Res.* 2015 Jul;6(7)
2. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, Skarbinski J: Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med.* 2015 Mar 3;162(5):335-44
3. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

Standardy opieki medycznej i psychoterapeuty- cznej dla pacjenta z infekcją HIV, uzależnionego od dożylnych środków odurzających

48.1. Infekcja HIV u osób uzależnionych – charakterystyka zjawiska

W informatorach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podaje się, że około 10-15% wszystkich żyjących z HIV to osoby, u których do zakażenia doszło w wyniku stosowania środków odurzających drogą iniekcji. Potwierdzają to także raporty EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) oraz ECDC (*European Centre for Disease Control and Prevention*). W ostatnich latach notuje się zmniejszenie rejestrowanych nowych zakażeń HIV wśród narkomanów w krajach wysoko rozwiniętych. Jednakże w Europie Wschodniej i dalekiej Azji wzrost zakażeń HIV wiąże się właśnie z rozpowszechnieniem zjawiska narkomanii [1]. W Polsce, wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia – PZH z 28 lutego 2014 r., ogółem zakażonych HIV było 17 693 osoby, w tym co najmniej 6 023 (38%) zakażyło się w związku z używaniem narkotyków [2]. Oprócz zmniejszającego się odsetka dożylnych narkomanów pośród wszystkich HIV(+) osób, wyraźnie zarysowuje się w ostatnich latach zmiana jakościowa używanych substancji psychoaktywnych, tak samo jak zmienia się systematycznie wiek osób stosujących środki odurzające. Ten zmieniający się trend występuje w całej Europie. Starzenie się populacji narkomanów ma swoje odzwierciedlenie w funkcjonowaniu zdrowotnym, mentalnym, a także we wskaźnikach zwiększonej śmiertelności w tej grupie. Z tych właśnie powodów zaczyna się już dziś wyłaniać problem nazywany „*Senior Drug Dependents Care*”. Polska i Rumunia są krajami, gdzie połowa pacjentów uzależnionych przekroczyła 50 rok życia, a około 10% to osoby po 60 roku życia [10].

Raporty na temat dystrybucji środków odurzających pokazują, że wśród starszych narkomanów przeważają opiaty (około 70%), natomiast młodzi ludzie używają w większym odsetku kokainę i marihuanę [10]. Nowym zjawiskiem na polskiej scenie narkotykowej są od pewnego czasu tzw. „dopalacze” – substancje farmakologiczne i parafarmakologiczne, które w domowym przygotowaniu stanowią niebezpieczną dla zdrowia i życia substancję uzależniającą, ze skutkami o wiele groźniejszymi niż heroina.

Osobom HIV(+) z uzależnieniem od środków psychoaktywnych, terapia antyretrowirusowa (cART) dała nadzieję na długie przeżycie. Dla pracowników zajmujących się ludźmi zakażonymi HIV i uzależnionymi głównym celem oddziaływania staje się teraz motywowanie chorych do podjęcia walki z wirusem i walki z nałogiem. Niskie poczucie własnej wartości u narkomana pozbawionego po-

mocy wiąże się z tworzeniem wypaczonej oceny swojej osoby. Każde niepowodzenie w walce o zdrowie pogłębia poczucie bycia osobą nic nie wartą. Stąd pochodzi niechęć do zajęcia się własnym zdrowiem, wykonywania testów w kierunku HIV, a także brak wiary w powodzenie leczenia zarówno infekcji HIV, jak i swojego uzależnienia od środków odurzających.

Osoby HIV(+) używające aktywnie substancje odurzające i uzależnione od nich, stanowią grupę najtrudniejszych pacjentów. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest rozbieżność ustalonych algorytmów i procedur medycznych przeznaczonych dla ludzi niezakażonych HIV, a postępowaniem wobec narkomana z HIV/AIDS. Brakuje też na rynku wydawniczym kompleksowych opracowań opieki nad narkomanem z infekcją HIV, więc brakuje dobrego wzorca terapeutycznego. Przedstawiany w „Zasadach Opieki nad Zakażonymi HIV – Rekomendacjach PTN AIDS” projekt standardów opieki w dużej mierze opiera się na wieloletnim doświadczeniu autorów w pracy z tego typu klientem. W rzeczywistości współwystępowanie HIV i uzależnienia wymaga tworzenia osobnych standardów diagnostyczno-leczniczych. Zasadniczym celem standardów jest zwiększanie skuteczności cART wśród osób IDU’s (ang: IDU’s – *intravenous drug users*). Nie mniej ważna jest organizacja warunków, które umożliwiają skuteczne leczenie przeciwwirusowe, podnoszenie jakości opieki, wyznaczanie i ujednolicenie poziomu pracy w ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny, zapewniać jak najlepszą realizację, jak również musi dawać możliwość oceny i/lub weryfikację. Opieka nad uzależnionym pacjentem HIV(+) powinna mieć charakter interdyscyplinarnej terapii kompleksowej. Zapewnienie wysokiego standardu wymaga od pracowników profesjonalnej wiedzy i współdziałania na różnych płaszczyznach. Dopiero zapewnienie takiej holistycznej pomocy może powodować w przyszłości znaczącą redukcję szkód zdrowotnych u pacjentów z HIV/AIDS uzależnionych od dożylnych środków odurzających.

48.2. Zmiana jakości opieki w związku ze zmianą sceny narkotykowej – dopalacze

Obecnie częstym zjawiskiem jest fakt, że osoby uzależnione zgłaszające się do leczenia zażywają więcej niż jedną substancję. Zjawisko to nazywamy **politoksykomanią**. W trakcie wywiadu wstępnego okazuje się, że dominującą substancją, którą przyjmują, są dopalacze łączone z innymi środkami psychoaktywnymi. Trudno ustalić, jakie konkretnie środki pacjent przyjmuje z uwagi na to, że preparaty złożone zawierają różne kombinacje związków farmakochemicznych. Wywiad jest zwykle utrudniony ze względu na ciężki stan pacjenta. Ponadto brakuje na rynku laboratoryjnych testów do wykrywania tego typu substancji.

Sposób zażywania i drogi podawania dopalaczy są takie, jak innych substancji. Następstwa zażywania dopalaczy, w zakresie problemów somatycznych i psychicznych, są takie same jak przy pozostałych środkach psychoaktywnych.

Poważny problem kliniczny stanowi łączenie wielu dopalaczy w celu uzyskania przez pacjenta zamierzonych efektów odczuwania.

Toksyczność

- Dla większości dopalaczy nie przeprowadzono wiarygodnych badań.
- Ocena toksyczności jest nadal orientacyjna.
- Ustalenie toksyczności na podstawie opisów zatruc jest nieprzekonujące ze względu na brak dostępnych testów laboratoryjnych
- Zatrucia dopalaczami zazwyczaj nie są śmiertelne, ale opisano kilkanaście zgonów w Europie. Śmierć następuje z powodu łączenia dopalaczy z różnymi środkami psychoaktywnymi, często o przeciwnym mechanizmie działania na OUN.

Kategorie dopalaczy:

1. Pochodne piperazyny: **efedron, mefedron**.
 2. Są to środki działające podobnie do substancji stymulujących.
 3. Do uzyskania efedronu wykorzystuje się ogólnie dostępne (bez recepty) leki zawierające pseudoe-fedrynę. Stymulant otrzymuje się w oparciu o prostą syntezę chemiczną z m.in. nadmanganianem potasu. Po zażyciu tak uzyskanego środka dochodzi do obwodowej polineuropatii pomanganianowej, a często do trwałego uszkodzenia niektórych struktur mózgu.
 4. Z tego powodu do zespołu leczącego pacjentów HIV(+) uzależnionych od dopalaczy należy włączyć specjalistę neurologa. Badanie neurologiczne i diagnoza obszarów deficytowych może przyczynić się do lepszego poznania zdolności poznawczych pacjenta, a przez to do oceny adherencji pacjentów i wyboru odpowiednich schematów cART.
-
1. Inną grupą dopalaczy są substancje działające podobnie do środków halucynogennych. W skład substancji wchodzi **szatwia wieszczą** zawierająca **salwinorynę A** – najsilniejszy naturalny halucynogen.
 2. Środki te są pochodzenia roślinnego. Objawy przyjęcia są podobne, jakie powodują: LSD, konopie indyjskie, fencyklidyna.
-

Nowe wyzwania w opiece nad pacjentem uzależnionym z HIV

- Bezwzględna konieczność różnicowania uzależnienia od dopalaczy oraz od innych substancji psychoaktywnych
- Odpowiednia kwalifikacja do programów substytucyjnych, które z założenia służą do leczenia uzależnienia opiatowego; stałe przyjmowanie dopalaczy powinno dyskwalifikować pacjenta od leczenia substytucyjnego
- Badania neurologiczne pozwalające na szerszą diagnozę zaburzeń wywołanych przez dopalacze
- Nadzorowana terapia/ włączenie maksymalnie uproszczonych schematów ARV
- Okresowa ocena postępującego otępienia przeprowadzana przez psychoneurologa – proponowanie adekwatnych treningów mogących mieć wpływ na poprawę funkcji poznawczych
- Interakcje ARV z dopalaczami (brak danych).

Opieka nad takim pacjentem wymaga pracy zespołowej

- Lekarza POZ/ lekarza chorób zakaźnych, specjalisty HIV
- Neurologa
- Toksykologa
- Psychiatry
- Neuropsychologa
- Specjalisty terapii uzależnień
- Pracownika socjalnego w razie potrzeby.

48.3. Starzenie się pacjentów uzależnionych

Starzenie się pacjentów z infekcją HIV jest potwierdzeniem skuteczności terapii antyretrowirusowej. Wiek pacjentów nie tylko wpływa na progresję zakażenia, ale również na zwiększoną zapadalność na choroby wynikające z procesu starzenia (np. choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza, itp.). U pacjentów starszych stwierdza się patologię zależną

od HIV i od procesu starzenia. Otępienie w przebiegu HIV/AIDS wpływa na procesy emocjonalne i motywacyjne, istotnie narusza zdolności intelektualne. Apatia, zmniejszenie aktywności i wycofanie często są mylnie rozpoznawane u starszych pacjentów z uzależnieniem i HIV jako zespół depresyjny.

48.3.1. Zaburzenia psychiczne oraz poznawcze u pacjentów uzależnionych od substancji psychoaktywnych, w wieku 50+

Część zakażonych HIV, to uzależnieni od substancji psychoaktywnych. Osoby te są bardziej podatne na **zaburzenia psychiczne** pod postacią depresji, stanów nerwicowych, psychotycznych lub **dysfunkcji behawioralnych**.

Większość zaburzeń psychicznych jest wynikiem interakcji między strukturą osobowości a obciążającymi zdarzeniami życiowymi. Jeżeli sytuacja życiowa przekracza możliwości adaptacyjne, pojawiają się objawy psychopatologiczne, zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania (np. uzależnienie od środków psychoaktywnych), które w istocie są wyrazem patologicznej adaptacji, blokującej zasoby psychiczne i uniemożliwiającej rozwój życiowy.

Epizody depresyjne o podłożu lękowym, występują u osób seropozytywnych dwukrotnie częściej, niż u niezakażonych, a są szczególnie charakterystyczne dla osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych. Lekarz/ psycholog/ terapeuta uzależnień powinien zwrócić szczególną uwagę na aspekty dotyczące nastroju, takie jak smutek, przygnębienie, utrata przyjemności, zaniżone poczucie wartości lub tendencje samobójcze. Wyżej wymienione symptomy, zwłaszcza u pacjentów uzależnionych po 50. roku życia, z zaawansowanym AIDS, stanowią szczególny problem dla personelu medycznego, dla bliskich i rodziny. Myśli i próby samobójcze powinny być postrzegane jako charakterystyczny wskaźnik diagnostyczny.

Depresji niejednokrotnie towarzyszą zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak zaburzenia pamięci i koncentracji. Obok objawów związanych z lękiem i zmianą nastroju, w zaawansowanej infekcji HIV przy długotrwałym uzależnieniu i starzeniu się mogą wystąpić również zaburzenia psychotyczne o nieznannej etiologii. Zaburzenia uwagi, wolniejsze przetwarzanie informacji są dowodem postępującego **otępienia**. Rzadziej występują bardziej wyraźne deficyty poznawcze, tj. spowolnienie językowe i spowolnienie psychoruchowe. Deficyty u pacjentów uzależnionych, mogą być również spowodowane przyjmowaniem dopalaczy czy *mefedronu*.

AKTUALNIE W POLSCE FUNKCJONUJĄ CZTERY OŚRODKI STACJONARNE DLA PACJENTÓW UZALEŻNIONYCH Z INFЕКCJĄ HIV. Nie spełniają one roli ośrodków o charakterze terapii uzależnień. W żadnym z nich nie można przyjmować leków substytucyjnych (metadon, buprenorfina). **Coraz częściej pacjenci wymagają opieki całodobowej**, fizjoterapii i rehabilitacji ruchowej oraz interwencji neurologicznej i psychiatrycznej. Z racji wieku i istniejących chorób, pacjenci tacy nie kwalifikują się do ośrodków i programów terapii uzależnień.

48.3.2. Standardy PTN AIDS w zakresie opieki terapeutycznej dla narkomanów HIV(+) powyżej 50 roku życia

1. Motywowanie pacjentów uzależnionych do zmiany stylu życia.
2. Wykonywanie pełnej diagnozy u pacjentów z podejrzeniem zespołu otępienia (psychiatra, neuropsycholog, psycholog/terapeuta).
3. Dostosowanie metod psychoterapeutycznych do możliwości pacjenta starszego.

4. Stworzenie oferty ośrodków całodobowych dla pacjentów uzależnionych HIV(+) z możliwością podawania leków substytucyjnych, leków ARV, fizjoterapii, poprawy funkcji intelektualnych.

48.4. Standard leczenia osób uzależnionych

Standard opieki dla pacjentów z uzależnieniem powinien dotyczyć wielu kwestii:

- medycznych – leczenie infekcji HIV i innych chorób
- leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych
- leczenia zaburzeń psychicznych
- rozwiązań prawnych
- socjalnych i egzystencjalnych
- edukacji zdrowotnej.

Dostosowanie się do standardów jest procesem ciągłym i wymaga długiego okresu wdrażania zmian oraz współpracy różnych serwisów (tabela 1).

Tabela 1.
Współpraca serwisów

<i>Współpraca w obszarze</i>	<i>Zakres oddziaływań</i>
medycznym	• diagnozowanie i wykrywanie zakażenia HIV • leczenie infekcji HIV • leczenie zakażeń oportunistycznych • leczenie chorób związanych z uzależnieniem (HCV, HBV) • leczenie uzależnienia • leczenie toksykologiczne • leczenie psychiatryczne • profilaktyka chorób zakaźnych (m.in. szczepienia profilaktyczne) • opieka nad ciężarną i noworodkiem kobiety uzależnionej
socjalnym	• stworzenie warunków, w których pacjent samodzielnie lub z pomocą ma możliwość rozwiązywania swoich problemów egzystencjalnych • pomoc w planowaniu i realizacji indywidualnych potrzeb
psychologicznym i psychoterapeutycznym	• motywowanie do rozpoczęcia cART i leczenia nałogu • wzmacnianie adherencji • motywowanie do utrzymania się w terapii jak najdłużej • interwencja kryzysowa • pomoc w planowaniu i realizowaniu osobistych zmian życiowych i behawioralnych • diagnostyka zaburzeń poznawczych i trening mentalny
prawnym	• wzmacnianie promocji niektórych dokumentów prawnych, które gwarantują narkomanom dostęp do leczenia • rozwiązywanie indywidualnych problemów prawnych
edukacyjnym	• edukacja pacjentów w zakresie: zasad przestrzegania reżimów terapeutycznych cART; konsekwencji przerywania przyjmowania leków; prokreacji, bezpiecznego seksu; gruźlicy, chorób przenoszonych drogą płciową • edukacja pracowników sprawujących opiekę nad IDU's: szkolenie specjalistów HIV w problematyce uzależnień; i szkolenie psychiatrów w problematyce HIV/AIDS

48.4.1. Problemy zdrowotne osób HIV(+) przyjmujących substancje psychoaktywne

Wśród problemów zdrowotnych u narkomanów w ostatnich trzech dekadach dominują trzy groźne choroby, których jak do tej pory nie udało się zwalczyć ani nawet ograniczyć. Należą do nich: infekcja HIV, wirusowe zapalenia wątroby wywołane przez wirusy HCV i HBV (*hepatitis C, hepatitis B*) oraz gruźlica (*TB – tuberculosis*) [3].

Długotrwałe uzależnienie prowadzi do istotnych szkód zdrowotnych; somatycznych i psychicznych. Zakres zagadnień w obszarze zdrowotnych problemów zależnych od przyjmowanych środków odurzających dotyczy wielu schorzeń, które muszą być regularnie diagnozowane, leczone i monitorowane, tak samo jak ustawicznie prowadzone oddziaływania profilaktyczne. Główne obszary problematyczne dotyczą przede wszystkim zagadnień takich jak:

- **Choroby będące konsekwencją przyjmowania środków odurzających, szczególnie drogą dożylną:**
 - infekcja HIV
 - wirusowe zapalenie wątroby – HBV, HCV, HDV
 - posocznica i wstrząs septyczny
 - zakażenia wirusowe – opryszczka, CMV
 - zakrzepica żył głębokich i zespół pozakrzepowy
 - toksyczne uszkodzenie narządów: wątroby, nerek, mózgu
 - uszkodzenie struktur OUN.
- **Choroby zależne od trybu życia:**
 - gruźlica
 - zapalenie płuc
 - choroby skóry – ropnie, świerzb, grzybice
 - „choroby brudnych rąk” – WZW typu A, zakażenia gronkowcowe
 - niedobory pokarmowe – białko, witaminy, sole mineralne.
- **Choroby przenoszone drogą płciową u osób z uzależnieniem:**
 - infekcja HIV
 - kiła
 - rzeżączka
 - kłykciny kończyste infekcja HPV (rak szyjki macicy u narkomanek)
 - problem ciąży, porodu
 - opieka medyczna nad matką narkomanką i jej dzieckiem.

48.4.2. Zaburzenia immunologiczne u pacjentów przyjmujących opiaty

W wielu badaniach naukowych istnieją dowody o wpływie opiatów, szczególnie krótkodziałających, na czynność układu immunologicznego. Opiaty modulują odpowiedź immunologiczną poprzez aktywację receptorów opiatowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie heroiny jest istotnym induktorem reakcji immunologicznej, która przypomina stan hiperimmunizacji w następstwie stymulacji antygenowej po wprowadzeniu do organizmu zanieczyszczonej heroiny. Opiaty są także kofaktorem odpowiedzi komórkowej. Wykazano również mniejszą aktywność komórek NK w wyniku blokowania D1 receptora i obniżenie produkcji IL-2 i IL-4 u narkomanów niezakażonych HIV [4]. Badania pokazują, że zaburzenia odpowiedzi komórkowej u heroinistów mogą być wyrównywane przez długoterminową terapię metadonem lub buprenorfiną. Ostatnio

wyniki potwierdziły, że przewlekła terapia substytucyjna buprenorfiną jest w stanie odbudować funkcje immunologiczne u uzależnionych od heroiny [5]. Regularnie przyjmowane opiaty stanowią ważny czynnik indukcyjny w patogeniezie i rozwoju nie tylko infekcji HIV, ale też HCV, HPV, HSV oraz nowotworów. Poprzez obniżanie poziomu kortykosteronu wywierają bezpośredni wpływ na krążące czynniki reakcji zapalnej. Tabela 2 przedstawia oddziaływanie opiatów na układ immunologiczny.

Tabela 2.
Efekt działania opioidów w układzie immunologicznym

<i>Efekt supresji w układzie immunologicznym</i>	<i>Efekt naśladujący naturalne reakcje w układzie immunologicznym</i>
Morfina Kodeina Fentanyl Remifentanyl	Buprenorfina Metadon

48.4.3. Terapia antyretrowirusowa u pacjentów uzależnionych

Narkomani zazwyczaj rozpoczynają leczenie z opóźnieniem i trudniej uzyskują efekt skutecznej terapii. Powodem tego jest niewłaściwe stosowanie režimów terapeutycznych przez osoby uzależnione i częste samowolne przerwy w leczeniu. Szerokie włączenie osób uzależnionych do terapii antyretrowirusowej przekłada się bezpośrednio na spowolnienie rozwoju infekcji i opóźnienie pełnoobjawowego AIDS w tej grupie, tak samo jak na redukcję wskaźników epidemii HIV w całości. Decyzja o leczeniu infekcji HIV powinna być wolna od jakichkolwiek uprzedzeń i dyskryminacji. Aby skutecznie realizować terapię antyretrowirusową, muszą być spełnione trzy kluczowe uwarunkowania. Pacjent powinien rozumieć i okazywać zainteresowanie leczeniem, lekarz musi chcieć leczyć pacjenta uzależnionego od przyjmowania środków psychoaktywnych, a placówka lecząca musi stworzyć warunki do leczenia narkomanów z HIV/AIDS.

Stosowanie środków psychoaktywnych nie może być powodem opóźnienia terapii antyretrowirusowej w stanach uzasadnionych klinicznie. W systemowej opiece oferowanej osobie uzależnionej tylko jednoczesna realizacja dwóch strategii – leczenie uzależnienia i leczenie infekcji HIV, mogą przynieść spodziewane efekty. Większość działań powinna być nastawiona na pomoc w całkowitym zaprzestaniu przyjmowania środków odurzających. Jednakże w przypadkach uzasadnionych klinicznie, **narkoman nie musi wykazać się dłuższym okresem całkowitej abstynencji** przed rozpoczęciem cART, gdyż jest to praktycznie nierealne. Pacjent natomiast musi rozumieć, że aktywne przyjmowanie środków psychoaktywnych będzie negatywnie wpływać na kontynuowanie i monitorowanie terapii antyretrowirusowej. Pacjent sam musi podjąć takie rozwiązania, które umożliwią mu utrzymanie się w długoterminowym leczeniu.

Terapia ARV obarczona jest wysokim stopniem skomplikowania i bardzo restrykcyjnym reżimem dotyczącym przestrzegania dawek leków i ilości tabletek, przyjmowania leków o ściśle określonej porze, specjalnej diety, częstych wizyt u lekarza itd. Wymaga to od pacjenta-narkomana radykalnej zmiany stylu życia, uregulowania swoich spraw egzystencjalnych, socjalnych, akceptacji leczenia długoterminowego, a przede wszystkim przzerwania nałogu [6]. Pacjent aktywnie przyjmujący środki odurzające i pozostający „w ciągu”, na pewno nie zdoła udźwignąć ciężaru tak trudnej terapii. Dlatego decyzja lekarza o rozpoczęciu leczenia ARV powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem i dokładnie przedyskutowana. W leczeniu cART, bardziej niż w jakiegokolwiek innej terapii, powodzenie ostateczne zależy od samego pacjenta; od jego adherencji, gotowości do

współpracy, samodyscypliny, a przede wszystkim od trzeźwości. Brak dyscypliny w leczeniu, samowolne przerwy w przyjmowaniu leków, skutkują wygenerowaniem zmutowanych szczepów wirusa HIV i oporność na dotychczas stosowane leki.

Tabela 3.

Uwarunkowania przy wyborze leków antyretrowirusowych dla pacjentów uzależnionych

<i>Wybór schematu leków antyretrowirusowych dla pacjenta uzależnionego</i>
1. kryteria rozpoczynania cART – takie same jak u osób nieuzależnionych
2. wybór leków – w oparciu o wytyczne ogólne – Rekomendacje DHHS, WHO, Euro-Guidelines
3. przy wyborze leków należy uwzględnić:
• ryzyko słabszej adherencji
• schemat najprostszy – najlepiej schematy 1× dziennie
• interakcje i działania niepożądane, właściwości farmakokinetyczne leków
4. należy redukować inne czynniki toksyczne, np. alkohol, heroina, inne leki

48.5. Terapia substytucyjna (TS)

TS jest najskuteczniejszą metodą poprawy stanu zdrowia oraz jakości życia osób uzależnionych od opioidów. TS powinna być pacjentowi zaoferowana jak najszybciej, najlepiej zanim jeszcze poniesie określone szkody zdrowotne (np. zakażenie HIV, HCV i in.), społeczne, zawodowe i rodzinne związane z uzależnieniem. Rekomenduje się kwalifikowanie do TS wszystkich pacjentów uzależnionych od opioidów. W przypadku osób uzależnionych i zakażonych HIV, TS ma często charakter leczenia ratującego życie, stąd też tacy pacjenci powinni być kwalifikowani do TS w pierwszej kolejności.

48.5.1. TS – znaczenie

TS jest skuteczna i bezpieczna, a jej znaczenie przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Cele i znaczenie terapii substytucyjnej

Terapia substytucyjna polega na doustnym podawaniu osobom uzależnionym leków o działaniu agonistycznym na receptor opioidowy w celu:
• poprawy stanu somatycznego
• poprawy stanu psychicznego oraz reintegracji społecznej
• ograniczenia rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV, zakażeń bakteryjnych, chorób przenoszonych drogą płciową, gruźlicy.

Leki o działaniu agonistycznym wobec receptorów opioidowych stosowane w Polsce to metadon (MET) i buprenorfina (BUP).

48.5.2. TS – korzyści

TS przynosi korzyści w zapobieganiu i leczeniu HIV/AIDS, m.in. poprzez:

- zwiększenie dostępności do leczenia ARV i innych schorzeń
- poprawę funkcji immunologicznych wynikającą z zaprzestania lub znacznego ograniczenia stosowania narkotyków
- poprawę adherencji w stosunku do wszystkich rodzajów stosowanych terapii
- utrzymanie w terapii osób aktywnie uzależnionych
- zmniejszenie transmisji HIV, wirusami zapalenia wątroby i infekcji bakteryjnych
- zmniejszenie konieczności hospitalizacji.

Celem TS nie jest leczenie ani wyleczenie uzależnienia. Jest to terapia, która zmniejsza, ale nie zawsze całkowicie eliminuje stosowanie przez pacjentów środków odurzających. Uzależnienie jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. TS ma prowadzić do poprawy jakości życia i złagodzenia negatywnego wpływu choroby na różne obszary życia człowieka.

Tabela 5.

Czynniki poprawiające efekt funkcjonowania pacjenta w programie substytucyjnym

Korzyści wynikające z TS można zwiększyć poprzez:

- stosowanie wyższych dawek metadonu lub buprenorfiny
 - orientowanie programów na podtrzymanie zamiast na abstynencję,
 - zróżnicowanie programów na wysoko- i niskoprogowe (rozdzielonych czasowo i lokalowo),
 - stosowanie psychoterapii, terapii schorzeń psychicznych, pomoc socjalną, prawną,
 - właściwe określenie przez personel TS realistycznych, możliwych do osiągnięcia celów,
 - oferowanie terapii innych schorzeń, np. zakażenia HIV, HCV, itd
-

Miarą skuteczności programu TS powinien być czas „utrzymania się” pacjenta w programie. Należy dążyć raczej do jak najdłuższego stabilnego utrzymania pacjenta w programie TS niż zakładać inne cele w aspekcie terapii uzależnienia. Warunkiem powodzenia terapii antyretrowirusowej u osoby leczonej substytucyjnie jest bardzo ścisła współpraca między placówką prowadzącą leczenie infekcji HIV a placówką TS.

W przypadku pacjentów rozpoczynających TS, leczenie ARV powinno być wdrożone po uzyskaniu względnej stabilizacji pacjenta w programie TS, raczej nie jednocześnie. Minimalny wymagany czas wstępnej stabilizacji można określić na 3-4 tygodnie.

Leki ARV w przypadku pacjentów zgłaszających się do programu TS codziennie, powinny być także codziennie wydawane, w systemie DOT (*Directly Observed Therapy*). Najlepiej, jeśli stosowany jest schemat cART pozwalający na podawanie wszystkich leków w pojedynczej dawce dobowej. Leki powinny być wówczas przyjmowane o tej samej godzinie, najlepiej 30-60 minut po MET/BUP. Jeżeli – zwłaszcza na początku TS – pacjent z powodu nudności nie jest w stanie przyjąć leków ARV razem z MET/BUP – leki ARV (1 lub 2 dawki) należy wydawać do domu. Zarówno pacjenci, jak i personel poradni TS powinni być szczegółowo poinformowani o znaczeniu regularnego przyjmowania leków ARV. Leczenie ARV powinno mieć w takiej sytuacji priorytet i należy podejmować wszelkie działania mające na celu ochronę właściwego przebiegu tej terapii. Personel programu TS powinien starać się unikać generowania takich sytuacji w przebiegu terapii, które mogłyby zagrozić ciągłości cART.

Pacjenci otrzymujący MET/BUP do domu powinni również otrzymywać do domu leki ARV. Nie należy dopuszczać do takiej sytuacji, aby u pacjentów dochodziło do przerw w ciągłości cART z powodu nieregularnego zgłaszania się do programu TS. Leki ARV powinny być wydawane do domu z pewną bezpieczną rezerwą.

Należy pamiętać, że najważniejszym celem TS (również w aspekcie cART) jest stabilizacja funkcjonowania osoby uzależnionej, nie zaś osiągnięcie abstynencji od środków odurzających. Często jedynym efektem, jaki udaje się osiągnąć, jest zmniejszenie częstotliwości dożylnego przyjmowania narkotyków. Taki efekt w przypadku indywidualnych pacjentów należy uznać za powodzenie TS. Może on umożliwić m.in. prowadzenie u takiego pacjenta skutecznej cART. Specjaliści HIV/AIDS realizujący leczenie ARV u uczestników programów TS muszą mieć świadomość tego, że ich pacjenci będą okresowo (częściej lub rzadziej) przyjmować narkotyki i alkohol, nawet pomimo optymalnej dawki leku substytucyjnego i pełnego zaangażowania psychoterapeutycznego personelu. Nie wyklucza to możliwości prowadzenia u nich skutecznej cART. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności substytucji jest zbyt niska dawka leku.

48.5.3. Metadon

Metadon – agonista receptorów opioidowych stosowany doustnie w postaci pojedynczej dawki dobowej lub 2 razy dziennie w proporcji 1/2-1/2 lub 2/3-1/3 lub 1/3-2/3 dawki dobowej. Średnia dawka dobową MET wynosić może od 5 do ponad 250 mg. Wysokie dawki MET częściej stosuje się u osób leczonych cART. Dawki powyżej 60-80 mg są lepsze w osiągnięciu stabilizacji pacjenta i zaprzestania stosowania przez niego nielegalnych opiatów.

MET metabolizowany jest przez układ cytochromu P450, stąd też prawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji MET z innymi lekami, w tym również z lekami ARV.

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych MET jest możliwość wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i powstanie groźnego dla życia wielokształtnego częstoskurczu komorowego. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że ryzyko wydłużenia QT i pojawienia się komorowych zaburzeń rytmu jest wyższe u osób zakażonych HIV, chorych na AIDS, leczonych ARV, zakażonych HCV, jeśli stosuje się u nich terapię MET. Stąd też rekomendujemy wykonanie EKG i pomiar odstępu QTc u każdego pacjenta zakażonego HIV rozpoczynającego terapię MET, jak również następnie w trakcie terapii co 3 miesiące. Dotyczy to zwłaszcza dawek MET przekraczających 100 mg.

U pacjentów leczonych substytucyjnie MET obserwuje się często nadużywanie alkoholu, jak również innych substancji odurzających, w tym również przyjmowanych dożylnie, a szczególnie pochodnej metamfetaminy. Należy pamiętać, że stosowanie tych substancji przez pacjentów leczonych MET i ARV może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności i wpływać na metabolizm leków ARV.

48.5.4. Interakcje metadonu

U tego typu pacjentów można się spodziewać interakcji między dowolnym lekiem ARV a MET (7). Szczególną ostrożność należy jednak zachować w przypadku stosowania u pacjentów leczonych MET, następujących leków ARV:

- ZDV – MET może znacząco zwiększać stężenie ZDV. Należy obserwować pacjenta pod kątem ryzyka wystąpienia typowych działań niepożądanych ZDV.
- EFV, NVP – mogą znacząco obniżać stężenie MET powodując pojawienie się objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle po 7 dniach od wdrożenia leczenia EFV, NVP. Pacjent musi być o tym poinformowany. Zwykle konieczne jest znaczące zwiększenie dawki MET (nawet o 50%).

- TPV/r – może znacząco obniżać stężenie MET powodując pojawienie się objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle po kilku (3-4) dniach od wdrożenia leczenia TPV/r. Pacjent musi być o tym poinformowany. Zwykle konieczne jest znaczące zwiększenie dawki MET (nawet o 50%). LPV/r, ATV/r, SQV/r, DRV/r, NFV – może wystąpić zmniejszenie stężenia MET wymagające zwiększenia jego dawki.

Ryzyko wystąpienia klinicznych efektów interakcji jest największe ok. 7 dnia od połączenia leków, może jednak wystąpić już 3-4 dnia. W przypadku konieczności zwiększenia dawki MET z uwagi na objawy abstynencyjne, zwiększenia dokonuje się o 5-10 mg co 2-3 dni. O wyżej wymienionych interakcjach należy również koniecznie pamiętać przy zmianie stosowanych u pacjenta leków ARV, szczególnie przy zmianie leku zmniejszającego stężenie MET na inny, który takiej interakcji nie wykazuje. Z uwagi na potencjalne ryzyko przedawkowania MET konieczne jest często w takich sytuacjach – np. równocześnie z odstawieniem EFV – zmniejszenie dawki MET. W przypadku konieczności łącznego stosowania MET, cART, leków p/prątkowych, antybiotyków, leków p/grzybiczych należy zachować szczególną ostrożność. Wskazana jest konsultacja farmakologa lub farmaceuty klinicznego.

48.5.5. Buprenorfina

Jest częściowym agonistą (ago-antagonistą) receptorów opioidowych. Z powodu swego działania antagonistycznego jest lekiem znacznie bezpieczniejszym niż MET – nie ma ryzyka depresji ośrodkowa oddechowego z powodu przedawkowania leku. W leczeniu substytucyjnym w Polsce stosowana może być w postaci preparatu złożonego **Suboxone** zawierającego buprenorfinę i nalokson. Połączenie takie zabezpiecza preparat przed stosowaniem dożylnym w celach odurzających. Preparat stosowany jest w postaci tabletek podjęzykowych (lingwetka). Stabilizująca dawka substytucyjna BUP wynosi średnio 16 mg w postaci pojedynczej dawki dobowej (12-34 mg). Parametry farmakologiczne umożliwiają podawanie Suboxone co 2. dzień, 3 lub nawet 2 razy w tygodniu (dawka wówczas stanowi wówczas sumę dni, na które lek jest przyjmowany). Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych między BUP a lekami antyretrowirusowymi, choć dla większości leków ARV badania takie nie były prowadzone. W praktyce klinicznej zaleca się ostrożność i monitorowanie objawów abstynencyjnych, jednakże ryzyko interakcji jest znacząco mniejsze niż w przypadku MET. Dlatego też buprenorfina powinna być preferowana u osób leczonych ARV.

Objawów abstynencyjnych można oczekiwać przy połączeniu BUP z EFV. Natomiast przy jednoczesnym podawaniu BUP i ATV/r należy obserwować pacjenta z uwagi na ryzyko wzrostu stężenia BUP i senność. Może być potrzebne zmniejszenie dawki BUP. BUP nie wydłuża odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym.

BUP w mniejszym stopniu niż MET wpływa na funkcje poznawcze pacjenta; wskazana jest dla osób, dla których dużą wartością w leczeniu jest poczucie „czystego umysłu”, tj. osoby prowadzące pojazdy, pracujące umysłowo, wychowujące małe dzieci, itp. Nie wszystkie osoby uzależnione są jednak gotowe się z tym zmierzyć, zwłaszcza na początku terapii. BUP jest lepszym lekiem dla ludzi dobrze funkcjonujących społecznie, radzących sobie z rzeczywistością, pracujących, uczących się, prowadzących samochód, nie dobierających nielegalnych środków odurzających i alkoholu.

Z uwagi na to, że jest lekiem bezpieczniejszym od MET, buprenorfina polecana jest również u ludzi uzależnionych od wielu substancji psychoaktywnych. BUP bardziej niż MET zalecana jest u osób z niektórymi współwystępującymi chorobami psychicznymi (szczególnie z depresją; ma działanie przeciwdepresyjne), z niewydolnością wątroby, cukrzycą.

48.6. Standard w zakresie pracy terapeuty uzależnień – oferta dla pacjenta z infekcją HIV i uzależnieniem od środków psychoaktywnych

Zasadniczym celem wprowadzania standardów jest poprawa skuteczności terapii antyretrowirusowej wśród osób uzależnionych. Równie ważna jest organizacja warunków, które umożliwią leczenie ARV, podnoszenie jakości opieki w terapii HIV/AIDS, wyznaczenie i ujednolicenie poziomu pracy we wszystkich ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny i zapewniać realną realizację. Wdrażanie standardów jest procesem ciągłym i wymaga współpracy personelu medycznego, terapeutyczno-psychologicznego i socjalnego. Koniecznym jest włączenie wszystkich członków zespołu w planowanie leczenia pacjenta.

Niezbędnym elementem procesu leczenia osoby uzależnionej żyjącej z HIV/AIDS jest *interwencja kryzysowa* konieczna w przypadku nagłych lub trudnych zdarzeń wynikających ze specyfiki leczenia, np. niepomysłne rokowania, brak postępów w leczeniu, trudności w respektowaniu zaleceń, niepożądane działania leków itp. [8].

Opieka psychologiczno-terapeutyczna sprzyja (9):

- zabezpieczeniu potrzeb psychicznych pacjenta
- uświadomieniu jego własnej sytuacji zdrowotnej
- nabyciu umiejętności konstruktywnego rozwiązywania problemów
- podjęciu decyzji o zmianie jakości życia
- uświadomieniu odpowiedzialności za swoje życie i zdrowie.

Tabela 6.

Standardy opieki psychoterapeutycznej

Edukacja	Dostarczanie rzetelnej, zrozumiałej dla pacjenta wiedzy z zakresu choroby i postępowania leczniczego
Terapia motywacyjna	Motywowanie pacjenta do zmiany postaw i zachowań w aspekcie zdrowotnym
Wsparcie emocjonalne	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb psychicznych
Pomoc socjalna	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb bytowych

Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Antiretroviral therapy and Injecting drug users. Geneva, WHO, 2005
2. www.pzh.gov.pl – aktualizacja 02.03.2010
3. Aceijas C, Simon GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV-infected drug users. *AIDS* 2004; 18, 2295-2303
4. Sommani L.: *Brain Behavior & Immunity*, 2008, 47-59
5. Kuehn BM. Buprenorphine may boost HIV treatment. *JAMA*, 2010; 304(3):261-263
6. Bouchnik AD et al. Non-adherence among HIV-infected injecting drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2002; 31 Suppl (3): 149-153
7. Leavitt SB et al. *Methadone – drug interactions: 3-th edition*. Addiction Treatment Forum. November 2005
8. Nawrocki A. (2000) Pacjent HIV pozytywny w procesie psychoterapeutycznym. Wydawnictwo SWPS

9. Miller WR. (2009) Wzmacnianie motywacji do zmiany terapii nadużywania substancji. Wydawnictwo Edukacyjne PARPAMedia
10. ECDC and EMCDDA Guidance. Prevention and Control of Infectious Diseases Among People who Inject Drugs. 2011
11. Gładysz A., Knysz B. (red.) (2009) Diagnostyka, profilaktyka i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy, Wydawnictwo Continuo
12. Emilia Łojek – HIV w siedlisku duszy „Wiedza i Życie” nr 3/1999
13. Förstl H., Zyss T. (red.) (2005) Leczenie zespołów otępiennych, Wrocław: Elsevier Urban&Partner
14. Krzyżanowski J. (2006) *Psychogeriatrya*, Warszawa: wyd. MEDYK
15. Dziegielewska M. (red.) (2000) *Przestrzeń życiowa i społeczna ludzi starych*, ITE, Łódź

Opieka psychologiczna u pacjentów z HIV/AIDS

Wprowadzenie

Dzięki wprowadzeniu skutecznych leków przeciwwirusowych, które zahamowały umieralność na AIDS, wydłużył się okres przeżycia osób zakażonych. W efekcie tego, wirus HIV pokazał jeszcze inne oblicze; nie tylko zdrowotne, epidemiologiczne i społeczne, ale także ujawnił zaburzenia o podłożu psychologicznym. Ich źródłem często są indywidualne doświadczenia życiowe z okresu przedchorobowego i/lub konsekwencje bycia zakażonym. Należą do nich różne psychopatologie związane z przewlekłym zakażeniem oraz przeżycia występujące niezależnie od statusu serologicznego. Wiele współczesnych doniesień naukowych dowodzi istotnego znaczenia opieki psychologicznej u pacjentów z HIV/AIDS, która może wspomagać medyczne działania, wpływać na adherencję pacjentów, wspierać ich w trudnych sytuacjach życiowych oraz dawać poczucie bezpieczeństwa. Aktualnie zakażenie HIV można także rozpatrywać jako zakażenie, które wkracza w intymne sfery życia. Niejednokrotnie naruszając granice bezpieczeństwa, ocierając się o tematy tabu.

49.1. Psychopatologia i opis oddziaływań psychologicznych

Informacja o zakażeniu HIV dla większości osób jest silnym stresem wywołującym duży szok i silne napięcie. Jest to sytuacja kryzysowa, w wyniku niekorzystnego wydarzenia o szerokim zasięgu, zaś stres jest reakcją na pojedyncze zdarzenie, np. wykonanie testu w kierunku HIV lub serię zdarzeń, np. informacja o zakażeniu, wizyta w specjalistycznej poradni dla osób zakażonych, poinformowanie partnera seksualnego o wyniku testu, itp. Z tym wiążą się negatywne emocje o dużym natężeniu, które powodują silne poczucie dyskomfortu, rozdrażnienie, poczucie wstydu i zażenowania, osłabienie motywacji do działania, wycofanie z życia społecznego. Wywołuje to poczucie bezsilności, niemocy, przegranego życia. To z kolei powoduje frustrację, rozczarowanie, zaburzenia nastroju, zachowania, motywacji, lęku i inne.

49.1.1. Kryzys i interwencja w kryzysie

Według jednej z wielu definicji kryzys jest to stan, który powoduje zachwianie dotychczasowej równowagi psychicznej [1]. Ma on aspekt poznawczy, powodując osłabienie działania mechanizmów poznawczych, emocjonalny – wywołujący ogólny niepokój, lęk, smutek, panikę, zaprzeczanie

nie, poczucie utraty kontroli, rozpacz, poczucie winy, żal i bezradność oraz aspekt behawioralny – wycofanie, zaburzenia snu, spadek apetytu, wybuchy złości, płacz, nieadekwatne zachowania, nadmierną czujność i inne.

Reakcja kryzysowa u każdej osoby przebiega indywidualnie i wieloetapowo. Najczęściej po pojawieniu się przeszkody, trudności lub wydarzenia losowego, występuje szok. Następnie pojawia się początek poczucia bezradności, niezrozumienia i osamotnienia. Kolejny etap to okres „wyrównania”, zamrożenia i koncentracji na problemie. Później pacjenci poszukują ulgi. Może to prowadzić do pojawienia się wyczerpania życiem w ciągłym napięciu lub skłaniać do podjęcia działania mającego na celu doznanie ulgi za pomocą konstruktywnych działań. W momencie kiedy zawiodą wszystkie możliwe działania skierowane na redukcję napięcia, osoba dojrzewa do sięgnięcia po inne źródła zaradcze, np. wizyty u specjalisty, psychologa lub psychiatry. Można nazwać to fazą buntu i niezgoda na dalsze życie w kryzysowej sytuacji. Najczęściej pacjenci mają opory przed wejściem do gabinetu i otwarciem się przed psychologiem, ale jeśli zrobią ten pierwszy krok, następne pójdą już znacznie łatwiej. W ramach pierwszej wizyty psycholog – interwent kryzysowy – powinien „zbadać” sytuację, czyli dowiedzieć się co się wydarzyło i jak wpłynęło to na pacjenta, udzielić wsparcia, czyli normalizacji objawów oraz pracować przede wszystkim na zasobach, czyli znaleźć i wyłuszczyć inne sposoby „zabezpieczające” pacjenta.

Do najczęściej występujących kryzysów u pacjentów z infekcją HIV należą: kryzys rozwojowy, sytuacyjny i egzystencjalny lub nakładanie się kilku kryzysów jednocześnie (tabela 1).

Tabela 1.
Rodzaje kryzysów [1]

RODZAJE KRYZYSÓW			
ROZWOJOWY	SYTUACYJNY	EGZYSTENCJALNY	ŚRODOWISKOWY
Wydarzenia zachodzące w toku rozwoju, które powodują gwałtowną zmianę lub zwrot w życiu, wywołujące nagłą reakcję, np. koniec studiów, wyprowadzka z domu rodzinnego, tzw. środek życia, przejście na emeryturę.	Powstaje w obliczu rzadkich i nadzwyczajnych zdarzeń życiowych, których nie jesteśmy w stanie przewidzieć lub kontrolować, np. utrata pracy, rozstanie z życiowym partnerem. Cechy charakterystyczne: • przypadkowość • nagłość • wstrząs • katastroficzny wymiar.	Obejmuje wewnętrzne konflikty i lęki związane z ważnymi dla ludzi sprawami celowości życia, niezależności, wolności, zaangażowanie, „bilansowanie” dotychczasowych dokonań życiowych, stylu życia, wartości pod wpływem sytuacji. Cecha charakterystyczna: • każdy wiek ma swoje dylematy.	Występuje, gdy jakaś naturalna lub spowodowana przez człowieka katastrofa dotyka człowieka lub grupę ludzi nie z ich winy, np. huragan, trzęsienie ziemi, katastrofa lądowa.

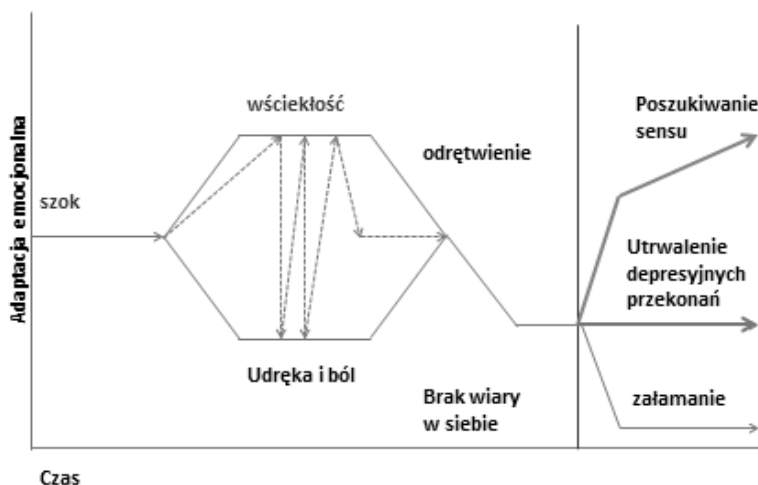
Wiadomość o zakażeniu może być silnym stresem lub może być przyjmowana łagodnie bez silnej reakcji stresowej. Jednak, prędzej czy później stres i lęk związany z zakażeniem „dopadnie” każdego. Pacjenci mogą zgłaszać paradoksalne korzyści płynące z informacji o zakażeniu, dotyczące przewartościowania światopoglądu, własnego życia, wyznawanych zasad, swoich poczynań. Mówią, że jest to lekcja pokory, której konsekwencje będą towarzyszyły im całe życie lub do momentu nadejścia kolejnego kryzysu. Inną przyczyną kryzysu jest zaawansowanie choroby, początek terapii ARV lub też życiowe trudności, jakie mogą spotkać każdego człowieka, niezależnie od statu-

su serologicznego, np. utrata pracy lub kogoś bliskiego, wypadek komunikacyjny, stres zawodowy, itp. Osoby żyjące z HIV są bardziej podatne na silną reakcję związaną z kryzysami sytuacyjnymi, rozwojowymi lub egzystencjalnymi.

Kryzysy „przychodzą” w momentach: dowiedzenia się o zakażeniu, rozpoczęcia ARV, występowania chorób oportunistycznych wskazujących na AIDS, po zakończeniu związku partnerskiego, w okresie tzw. środka życia (ok. 40 r.ż.), po zmianie miejsca zamieszkania, np. opuszczenie domu rodzinnego i innych losowych sytuacjach. Na ogół, kryzysy trwają ok. 6 do 8 tygodni, po czym zmniejsza się subiektywne poczucie zamętu. To, co dzieje się bezpośrednio po wydarzeniu kryzysowym decyduje, czy kryzys stanie się rezerwuarem choroby przekształcającej się w stan chroniczny. Wydarzenie kryzysowe pierwotnie może zostać wyparte ze świadomości, więc pacjent jest w stanie uwierzyć, że problem został rozwiązany. Jednakże pojawienie się nowych czynników stresujących może po raz kolejny wprowadzić i wzmocnić stan kryzysu. Huśtawka emocjonalna może występować przez różny okres czasu, ze zmiennym natężeniem i częstotliwością. Pacjenci, którzy nie uporali się z negatywnymi emocjami w stosunku do zakażenia przenoszą swój gniew na inne obszary życia, np. pracę, kontakty towarzyskie, itp. To oznacza, że pacjent znajduje się w stanie transkryzysowym. Na pierwszy rzut oka, wydawać by się mogło, że doszedł on do normalnego, przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychicznego. Jednak ten wizerunek stworzył koszt wypierania i tłumienia reakcji związanej z HIV lub innymi niedokończonymi sprawami [2]. W sposób graficzny został przedstawiony proces radzenia sobie z trudnymi sytuacjami – kryzysem (ryc. 1).

Rycina 1.

Proces radzenia sobie w kryzysie (na podstawie materiałów E. Zdankiewicz-Ścigała)



47.1.2. Najczęściej występujące psychopatologie u pacjentów w infekcją HIV

Poza kryzysami, które związane są z infekcją HIV należy wspomnieć o różnych zaburzeniach i deficytach psychopatologicznych. Do najczęściej występujących można zliczyć **zaburzenia nastroju (afektu)**, **zaburzenia adaptacyjne**, **zaburzenia lękowe**, **fobie**, **zaburzenia motywacji** oraz **zaburzenia osobowości**, **obniżone poczucie własnej wartości**.

Pacjenci z HIV są znacznie bardziej narażeni na występowanie objawów **depresji**. Szacuje się, że ok. 20-30% pacjentów z HIV cierpi na depresję, a u 50% pacjentów występują objawy wskazujące na depresję [3,4]. U kobiet HIV(+) pojawia się ona częściej niż u mężczyzn. Szybkie i trafne rozpoznanie depresji pomaga w procesie leczenia ARV, pozytywnie wpływa na adherencję i jakość życia pacjenta [3,4]. Nierozpoznane i nieleczone objawy depresji dodatnio korelują z progresją choroby. Przejście do stadium AIDS może być szybsze o ok. 6,5 roku w wyniku utrzymującej się depresji [4]. Niektóre leki ARV mogą wzmacniać występowanie objawów depresyjności lub wpływać na osłabienie nastroju. Zaliczają się do nich głównie efawirenz i zydowudyna [5]. Często u pacjentów pojawia się hiperkortyzolemia, która uszkadza dendryty w polu hipokampa. Długotrwałe, nadmierne pobudzenie osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej znacznie wpływa na zdolności intelektualne pacjentów zakażonych. Wykazują oni bardzo podobne trudności poznawcze jak pacjenci z HAND. Również skarżą się na trudność w koncentracji na zadaniu, osłabione pamięć bezpośredniej, słabszą orientację oraz znacznie utrudniony proces zapamiętywania i uczenia się. Dodatkowo towarzyszy temu brak motywacji do działania, niskie zaangażowanie w proces zmiany i brak wiary w możliwą zmianę. **Przy diagnozowaniu depresji u pacjentów z HIV należy pamiętać, że nie każde osłabienie nastroju wskazuje na depresję!**

Osoby żyjące z infekcją HIV wykazują znacznie podwyższone poziom lęku (ponad 40%) w porównaniu z osobami niezakażonymi [6]. **Zaburzenia lękowe** na tle HIV najczęściej mają charakter uogólniony. Rzadziej są to napady lęku panicznego. Epizody lękowe trwają od około jednego do kilku miesięcy. Znaczna większość napadów nie jest związana z pojawieniem się pierwszych objawów infekcji HIV, lecz z samą świadomością zakażenia i jego konsekwencjami. Lęk najczęściej dotyczy poczucia straty, śmierci i przyspieszonego przemijania, obawy przed odrzuceniem i demaskacją, przyjmowaniem leków ARV, itp. Dodatkowo ważne jest to, że u znacznej części pacjentów nakłada się kilka obaw/ lęków jednocześnie.

Pozostałe stany psychopatologiczne należy rozpatrywać indywidualnie. Jednakże, przed postawieniem końcowej diagnozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad z pacjentem, jeśli to możliwe, jego rodziną / osobą bliską, zalecić konsultację specjalistyczną m.in. psychiatryczną. Przy tego typu działaniach ważna jest kompleksowa opieka nad pacjentem żyjącym z przewlekłą infekcją HIV oraz współpraca interdyscyplinarnego zespołu specjalistów.

Piśmiennictwo

1. James RK., Gilliland BE. Strategie interwencji kryzysowej. Warszawa: Wydawnictwo edukacyjne Parpamedia, 2008; 33-48.
2. Janosik EH. Crisis counseling: A contemporary approach. Monterey, CA: Wadsworth Health Sciences Division, 1984.
3. Owe-Larsson B, Sall L, Salomon E, et al. HIV infection and psychiatric illness. Afr J Psychiatry (Johannesbg). 2009; 12:115-128.
4. Husstedt I. Depression and HIV. North European Workshop on HIV- infection in the CNS. HANSA 2011. 26- 28 May 2011 in Gothenburg, Sweden.
5. Yilmaz A. Penetration into the CNS. North European Workshop on HIV- infection in the CNS. HANSA 2011. 26- 28 May 2011 in Gothenburg, Sweden.
6. Vitiello B, Burnam MA, Bing EG, et al. Use of psychotropic medications among HIV-infected patients in the United States. Am J Psychiatry 2003;160:547-554.



K

Opieka paliatywna

Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad pacjentami zakażonymi wirusem ludzkiego niedoboru odporności

50.1. Opieka paliatywna

Opieka paliatywna jest to wszechstronne aktywne postępowanie, którego celem jest poprawa jakości życia chorych i ich rodzin stojących wobec problemów związanych z postępującą, ograniczającą życie chorobą, w okresie kiedy wyleczenie nie jest możliwe, poprzez zapobieganie oraz łagodzenie cierpienia, dzięki wczesnemu rozpoznawaniu, ocenie i uśmierzaniu bólu i innych objawów somatycznych, psychologicznych, socjalnych i duchowych [1].

Opieka paliatywna nad chorymi zakażonymi HIV w stadium AIDS stanowi uzupełnienie terapii przeciwwirusowej. W przypadku rozwoju nowotworów i innych chorób związanych z AIDS, opieka paliatywna powinna być komplementarnym składnikiem postępowania, nie wykluczającym dalszego leczenia przyczynowego.

Pomimo znacznej poprawy rokowania dzięki wprowadzeniu skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART), w związku z późnym rozpoznaniem zakażenia u wielu chorych i brakiem z ich strony pełnej współpracy z ośrodkami terapeutycznymi, nadal u dużej grupy pacjentów choroba rozwija się osiągając stadium znacznego zaawansowania, w którym konieczne jest wprowadzenie postępowania paliatywnego.

Ogólne wytyczne dotyczące opieki paliatywnej nad pacjentami z AIDS zostały zdefiniowane przez WHO oraz UNAIDS w 2000 roku [2].

Zakażeniu HIV we wszystkich etapach może towarzyszyć szerokie spektrum objawów. Dolegliwościami najczęściej zgłaszanymi w okresie AIDS są: utrata masy ciała (37-91%), ból (29-76%), anoreksja (26-51%), wyniszczenie (44%), zaburzenia poznawcze (32%), kaszel (19-60%), suchość i świąd skóry (27%), bezsenność (21-50%), lęki (25-40%), depresja (15-40%), nudności i wymioty (17-43%), biegunki (11-32%), zaparcia (10-29%), duszność i inne objawy ze strony układu oddechowego (15-48%) oraz bóle głowy (11%) [3].

Objawy te mogą być wynikiem obecności HIV, zakażeń oportunistycznych, lub też stanowią działania niepożądane leczenia przeciwwirusowego. Mogą mieć różne nasilenie w zależności od okresu choroby. U chorych u schyłku życia, tj. w okresie kilku tygodni lub dni bezpośrednio poprzedzają-

cym śmierć, jednocześnie występowanie wielu z tych objawów i ich nasilenie sprawia, że opieka nad pacjentami z AIDS często wymaga nawet większego zaangażowania personelu niż w przypadku chorych z nowotworami złośliwymi.

Opieka paliatywna u schyłku życia oznacza wszechstronną opiekę nad chorym, uwzględniającą objawy i potrzeby fizyczne, psychiczne, społeczne oraz duchowe. W celu jej zapewnienia została stworzona w Polsce sieć hospicjów stacjonarnych, poradni oraz hospicjów domowych, które swoją opieką otaczają również pacjentów w stadium AIDS. Opieka w ramach hospicjów domowych oraz poradni medycyny paliatywnej nie wyklucza wizyt w poradniach specjalistycznych, w tym w poradni nabytych niedoborów odporności oraz kontynuowania leczenia przeciwwirusowego.

Decyzja o rodzaju stosowanego leczenia objawowego jest zależna przede wszystkim od stanu chorego, ale również od przeszłości związanej z nadużywaniem środków psychoaktywnych oraz interakcji z aktualnie stosowaną cART.

50.2. Najczęstsze dolegliwości

50.2.1. Ból

Częstość zgłaszania bólu u chorych zakażonych HIV jest wyższa niż w populacji ogólnej i znacząco różnie u osób z zaawansowaną chorobą [4]. Liczne doniesienia potwierdzają większą konieczność leczenia bólu wśród osób zakażonych HIV na każdym etapie choroby. [4, 5]. Ocenę potrzeby wdrożenia analgetyków należy rozważyć uwzględniając całość historii pacjenta. Według aktualnych badań wśród pacjentów zakażonych HIV bez choroby nowotworowej ból przewlekły jest najczęściej zgłaszany przez osoby uzależnione od narkotyków oraz leczone z powodu zaburzeń psychiatrycznych. W takich sytuacjach niezbędna jest konsultacja psychiatryczna w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu uzależnień.

Dobór leków powinien się opierać na określeniu rodzaju bólu, jego natężenia, czasu trwania (ból przewlekły ciągły oraz przebijający – samoistne i incydentalne) oraz możliwej przyczyny.

Bóle powstają w wyniku pobudzenia receptorów bólowych (nocyceptorów) w tkankach i narządach lub uszkodzenia nerwów przewodzących bodźce bólowe. Odpowiada temu główny podział na:

- bóle receptorowe (ang. *nociceptive pain*), obejmujące bóle trzewne (ang. *visceral pain*) i somatyczne (ang. *somatic pain*) oraz
- bóle neuropatyczne (ang. *neuropathic pain*) [6].

Bóle trzewne

Są to bóle powstające w następstwie uszkodzenia narządów wewnętrznych, np. rozciągnięcia torebki wątroby, zapalenia otrzewnej lub procesów rozrostowych w miednicy małej. Mogą mieć charakter kolki.

Bóle somatyczne

Są to z reguły bóle dobrze zlokalizowane, obejmujące tkanki miękkie, skórę, mięśnie i kości.

Bóle neuropatyczne

Są to bóle powstające w wyniku ucisku lub uszkodzenia nerwów. Odczuwane są przez chorego na skórze w postaci parestezji (mrowienie, drętwienie) i pieczenia (ból ciągły) lub też jako ból napadowy, przeszywający, najczęściej wzdłuż kończyn, opisywane przez chorych jako „rażenie prądem”. Mogą im towarzyszyć zaburzenia czucia w postaci hiperalgezji (nadmiernej reakcji na bodź-

ce bólowe) i alodynii (reakcji bólowej pod wpływem delikatnego bodźca, np. dotyku). Bóle neuropatyczne w przebiegu zakażenia HIV najczęściej przybierają postać neuropatii obwodowej, mogą też nie być bezpośrednio z związane z zakażeniem HIV, jak np. w przypadku neuralgii po przechorowaniu półpaśca [7].

U pacjentów z AIDS występują wszystkie rodzaje bólu, z najczęściej zgłaszanym bólem somatycznym [4].

50.2.2. Stosowane leki

W leczeniu bólu u pacjentów w przebiegu HIV/AIDS, w tym również u pacjentów bez chorób rozrostowych, obowiązują zasady Światowej Organizacji Zdrowia opracowane do terapii bólu u pacjentów z chorobą nowotworową [2]. Klasyczna drabina analgetyczna WHO obejmuje trzy stopnie, odpowiadające lekom o rosnącym potencjale przeciwbólowym, tj. nieopiodowym lekom przeciwbólowym (NLO), słabym opioidom oraz silnym opioidom. W przypadku osób bez choroby nowotworowej z utrzymującym się bólem przewlekłym rekomendowana jest większa ostrożność w stosowaniu silnych opioidów. Zaleca się szukanie alternatywnych sposobów leczenia pod postacią doboru ko-analgetyków, medycyny naturalnej, psychoterapii i innych metod, zwłaszcza u osób uzależnionych od opioidów.

Leczenie bólów stabilnych, czyli o podobnym nasileniu w ciągu doby, powinno się opierać na stosowaniu preparatów o kontrolowanym uwalnianiu i długim (12-godzinym) działaniu (preparaty retard, continus). Pozwala to ograniczyć ilość tabletek leku przeciwbólowego, co ma szczególnie znaczenie przy dużej liczbie przyjmowanych tabletek w trakcie terapii cART oraz niechęci do przyjmowania kolejnych preparatów. Zmienny metabolizm leków powoduje, że u niektórych chorych preparaty typu retard działają krócej niż 12 godzin i pojawia się tzw. ból końca dawki, związany z obniżeniem stężenia leku we krwi, na co mogą mieć wpływ także interakcje lekowe (efekt indukcji metabolizmu). U tych chorych zaleca się stosowanie preparatów typu retard co 8 godzin. Obok regularnego przyjmowania analgetyków zalecane jest również stosowanie doraźne dodatkowych dawek tych leków (nieopiodowych i opioidów) o szybkim i krótkim czasie działania, w przypadku nasilenia bólów (tzw. bólów przebijających, ang. *breakthrough pain*), np. związanych z aktywnością fizyczną.

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Preparaty te są stosowane w bólach słabych, na początku leczenia przeciwbólowego, a także jako leczenie wspomagające w bólach o średnim i dużym natężeniu, jako uzupełnienie leków opiodowych. W przypadku bólów ciągłych należy położyć nacisk na ich systematyczne stosowanie, wyprzedzające pojawienie się dolegliwości.

Istnieją dowody na synergistyczne działanie kodeiny i tramadolu z paracetamolem. Preparaty złożone, wykazują znaczną skuteczność [8]. Czas ich działania wynosi ok. 6h.

Przykładowa terapia u pacjenta ze średnim natężeniem bólu, nieustępującym po lekach nieopiodowych: Tramadol retard 100 mg – co 12 godzin + Paracetamol 1 g rano + 1 g po 8 godzinach + 0,5 g wieczorem. W przypadku bólu przebijającego: preparat złożony tramadol + paracetamol – 1 tabl (nie należy przekraczać dawki 3-4 g paracetamolu na dobę)

Tabela 1.
Najczęściej stosowane NLO w Polsce

Lek	Postać	dawki	Zalecane dawkowanie:
Paracetamol	Tabl., roztwór doustny, czopki, forma doustna	0,5 g, 1 g	3x1 g lub 0,5 g co 4 godziny. Brak skuteczności może wynikać z suboptymalnych dawek. Skuteczny w bólach receptorowych oraz w mniejszym stopniu neuropatycznych.
Ketoprofen	Tabl.	0,1 g	2x100 mg, skuteczny w bólach receptorowych, szczególnie kostnych i innych zapalnych, wskazane dołączenie inhibitora pompy protonowej (IPP)
Ibuprofen	Tabl., płyn	0,2 g, 0,4 g	400 mg co 6 godzin, skuteczny głównie w bólach receptorowych, zwłaszcza kostnych. Wskazane dołączenie IPP
Metamizol	Tabl., granulaty do sporządzania roztworu doustnego, czopki	0,5 g, 1 g	3x 0,5-1g, lek szczególnie skuteczny w bólach trzewnych, głównie kolkach (posiada właściwości spazmolityczne).

Słabe opioidy

Do leków II szczebla drabiny analgetycznej tzw. „słabych opioidów” dostępnych w Polsce należą tramadol, kodeina i dihydrokodeina. W przypadku tych leków nie ma wymogu stosowania recept Rpw, również nie jest wymagane wpisanie na receptę sumarycznej dawki leku, jak w przypadku silnych opioidów. Należy natomiast zwrócić uwagę na upośledzenie zdolności prowadzenia samochodów, co się odnosi do wszystkich opioidów.

Tabela 2.
Słabe opioidy dostępne w Polsce

Lek	Postać	Dawki	Zalecane dawkowanie
Tramadol	Krople doustne, kaps, tabl. retard, czopki, amp, preparaty złożone z paracetamolem	Krople doustne: 100 mg / 1 ml Kaps: 50 mg Tabl. o powolnym uwalnianiu: 50-200 mg	Początkowo krople: 10-40 kr. co 4h, z przerwą nocną (dawkę wieczorną można zwiększyć o 50%), następnie (po wymiaremierzowaniu skutecznej dawki) preparaty retard od 50 do 200 mg co 12 h.
Kodeina	Tabl. złożone z paracetamolem	10-30 mg	1-2 tabl co 6 h.
Dihydrokodeina	Tabl. o powolnym uwalnianiu	60-120 mg	2x 60-240 mg/dobę

Silne opioidy

W przypadku bólów o dużym nasileniu, przy braku efektu terapii słabymi opioidami, stosowane są silne opioidy, uzupełnione o leki nieopiodowe. W Polsce zarejestrowane są preparaty zawierające morfinę, oksykodon, fentanyl, buprenorfinę, metadon oraz preparat zawierający połączenie oksykodonu z naloksonem.

Preparaty te, poza buprenorfiną, muszą być wypisywane na receptach Rpw. W przypadku wszystkich silnych opioidów należy na receptie wpisać słownie sumaryczną dawkę leku. Należy zwrócić uwagę na inną refundację leków opioidowych w bólach przewlekłych nienowotworowych, w tym w przebiegu HIV/AIDS, oraz w bólach u chorych z chorobą nowotworową.

Wytyczne dotyczące leczenia bólu u chorych z nowotworami sugerują rozpoczęcie leczenia od podawania preparatów doustnych, a w przypadku złej współpracy lub zaburzeń połykania – przejście na formę przezskórną (plastry buprenorfiny lub fentanylu) lub podskórną (tramadol lub morfina) [6]. Początkowo opioidy powinny być stosowane w niskich dawkach (tab. 3), w regularnych odstępach czasu. Dodatkowo musi być wyznaczona dawka opioidu do przyjmowania doraźnego w razie wystąpienia bólu przebijającego (najczęściej jest to morfina doustna). Jeżeli chory wymaga podania dodatkowo 3 lub więcej dawek interwencyjnych, oznacza to, że dawka „podstawowa”, stosowana regularnie, jest niewystarczająca i należy ją zwiększyć o ok. 30-50%.

Leczenie przeciwbólowe przy zastosowaniu opioidów jest bezpieczne. Jednak zalecenie zbyt wysokiej dawki może spowodować poważne działania niepożądane. Do objawów niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez chorych należą: zaparcia stolca, nudności, wymioty, senność i zawroty głowy. Przeciwdziałanie tym objawom przedstawiono w punkcie 50.2.3.

Leczenie bólu u osób uzależnionych od opioidów wymaga zastosowania pewnych odrębnych sposobów postępowania zostało przedstawione w punkcie 50.2.2.

Tabela 3.
Silne opioidy dostępne w Polsce

<i>Lek</i>	<i>Postać</i>	<i>Dawki</i>	<i>Zalecane dawkowanie</i>
Morfina	Tabl, tabl. o powolnym uwalnianiu/typu retard, amp.	Tabl. retard od 10 mg do 200 mg	Od dawki 10 mg co 8-12 godzin. Brak dawki pułapowej (zwiększanie dawki pod kontrolą efektu i tolerancji leczenia)
Oksykodon	Tabl o powolnym uwalnianiu/typu retard, płyn, amp.	Tabl. retard od 5 do 80 mg	Od dawki 5-10 mg – co 8-12 h
Fentanyl	Plastry przezskórne, tabl. podpoliczkowe, preparaty donosowe.	Od 12-100 ug/h	Od dawki 12ug/h (zmiana plastra co 72h).
Buprenorfina	Plastry przezskórne, tabl. podjęzykowe	Od 35-70 ug/h	Od ½ plastra 35 ug/h, do maks. 140 ug/h. (zmiana plastra co 96 h)
Metadon	syrop	Roztwór doustny 1 mg/1 ml	Od 3 mg co 8 h

Tabela 4.
Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów – potencjał przeciwbólowy (wartości przybliżone). Uwaga: Przy wyższych dawkach zamiany opioidów należy dokonywać stopniowo, monitorując efekt.

<i>Morfina doustna</i>	<i>Morfina podskórna i dożylna</i>	<i>Fentanyl – plastry</i>	<i>Buprenorfina – plastry</i>	<i>Oksykodon</i>
60 mg/dobę	20 mg/dobę	25 ug/h	35 ug/h	40 mg/dobę

W niektórych przypadkach bardzo silnego bólu, stosowane jest bezpośrednie przejście z I na III szczebel drabiny analgetycznej, z pominięciem słabych opioidów. W przypadku leczenia bólu małymi dawkami silnych opioidów doraźnie mogą być stosowane odpowiednio niskie dawki silnych opioidów lub słabe opioidy.

Przykładowe dawkowanie: Chory może przyjmować regularne dawki leku opioidowego, np. oksykodon 5 mg 2x dziennie i dodatkowo w razie potrzeby niską dawkę leku interwencyjnego, np. 20-50 mg tramadolu.

Morfina

Dostępne są preparaty szybko i krótko działające oraz o powolnym uwalnianiu. U pacjentów z dysfagią może być zastosowany doustny roztwór chlorowodorku morfiny, zrobiony przez farmaceutę (stężenie 0,5/100ml; 1,0/100ml). Preparaty morfiny o szybkim uwalnianiu działają około 4h.

W przypadku niewydolności nerek dochodzi do kumulowania aktywnych metabolitów morfiny, co może prowadzić do wystąpienia śpiączki i depresji oddechowej [9]. Najbardziej niebezpieczne jest stosowanie u tych chorych morfiny doustnej. Lekami zalecanymi są fentanyl, buprenorfina i metadon. Można też zastosować morfinę podskórnie – z uwagi na stosowanie dawek zredukowanych do 1/3 oraz tworzenia się mniejszej ilości metabolitów przy podaniu pozajelitowym morfiny, leczenie to będzie lepiej tolerowane przez chorego).

Przykładowe dawkowanie: Morfina w formie retard 10 mg – 1 tabl co 12 godzin, w przypadku bólów przebijających: paracetamol z kodeiną – preparat złożony

lub Morfina w formie retard 30 mg – 1 tabl co 12 godzin,

Ból przebijający: morfina o szybkim uwalnianiu 10 mg

Oksykodon

Potencjałem przeciwbólowym przewyższa morfinę (1,5 raza silniejszy). Preparaty o krótkim i szybkim czasie działania nie są w Polsce refundowane. W celu terapii bólów przebijających możliwe jest użycie szybko działających postaci morfiny. Istnieją przesłanki o wyższej skuteczności tych preparatów w przypadku leczenia bólów neuropatycznych, np. powstałych po półpaścu.

Zarejestrowana jest też postać łączona oksykodon/nalokson w stosunku 2:1, o kontrolowanym uwalnianiu obu leków ze znacząco niższym ryzykiem wystąpienia zaparć (nalokson po podaniu doustnym działa w jelitach antagonistycznie na receptory opioidowe; po wchłonięciu podlega szybkiemu metabolizmowi do niaktywnych pochodnych i z tego powodu nie odwraca systemowego działania opioidów. Preparat ten należy uważnie stosować u chorych z niewydolnością nerek i wątroby (zwiększa się biodostępność leku).

Fentanyl

Dostępny w postaci plastrów zmieniających co 72h (u niektórych chorych, zwłaszcza wyniszczonych częściej – co 48 godzin) oraz postaci przezśluzówkowych o szybkim początku działania – sprayów donosowych lub tabletek podjęzykowych i podjęzykowych (stosowane z reguły od dawki 100 µg). Preparaty fentanylu przezśluzówkowego są przeznaczone do stosowania w bólach przebijających u chorych, którzy od co najmniej tygodnia są leczeni doustną morfiną w dawce co najmniej 60 mg na dobę lub innym silnym opioidem w dawce równoważnej), w przypadku braku skuteczności, działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania morfiny (zarejestrowane jako leczenie drugiego rzutu). Fentanyl może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (ma nieaktywne metabolity – w odróżnieniu od morfiny nie podlega kumulacji).

Przykładowe dawkowanie: Fentanyl plaster przezskórny 12 ug/h co 72 h

Ból przebijający: morfina o szybkim uwalnianiu 10 mg

Buprenorfina

Dostępna w postaci plastrów zmienianych co 96h oraz w postaci tabletek podjęzykowych, podawanych co 8 godzin. W odróżnieniu od pozostałych silnych opioidów, wszystkie postaci buprenorfiny są przepisywane na recepty Rp. Buprenorfina może być stosowana u chorych z niewydolnością nerek.

Przykładowe dawkowanie: Buprenorfina-plaster 35 ug/h co 96 h

Ból przebijający: morfina o szybkim uwalnianiu 10 mg.

Metadon

Metadon z powodu złożonego profilu farmakokinetycznego oraz długiego okresu półtrwania (nawet do 100 godz.) powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu bólu.

Interakcje lekowe

Większość leków antyretrowirusowych silnie oddziałuje na klirens innych leków, przede wszystkim poprzez działanie indukujące lub inhibicyjne na aktywność enzymów cytochromu P450 a w szczególności na enzym CYP3A4, który jest odpowiedzialny za metabolizm ponad połowy leków. Dotyczy to między innymi leków przeciwbólowych (takich jak metadon, oksykodon i fentanyl, w mniejszym stopniu buprenorfina) oraz innych stosowanych w celu łagodzenia objawów (niektóre benzodiazepiny, np. midazolam, klonazepam, leki antypsychotyczne, np. haloperidol, i inne).

50.2.2. Leczenie przeciwbólowe u chorych uzależnionych od środków psychoaktywnych

Leczenie bólu u pacjentów uzależnionych od narkotyków oraz w terapii substytucyjnej stanowi dodatkową trudność. Pacjenci z tej grupy bez aktywnej choroby nowotworowej, najczęściej zgłaszają ból przewlekły i domagają się leczenia silnymi analgetykami. Zaleca się aby przed podjęciem decyzji o wdrożeniu silnych opioidów w miarę możliwości była wykonana konsultacja psychiatryczna oraz zapewnione wsparcie psychologiczne (o czym wspomniano powyżej).

Wśród osób zakażonych HIV bez nowotworów duży nacisk kładzie się na wykorzystanie możliwości leczenia lekami nieopiodowymi, tj. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, paracetamolem, lekami modulującymi przewodzenie nerwowe, a także przeciwdepresyjnymi. Rozważyć należy metody nefarmakologiczne leczenia bólu, włączając wybrane te z kręgu medycyny alternatywnej (np. akupunktura, hipnoza, refleksoterapia). Ryzyko powrotu do uzależnienia osób w przeszłości stosujących narkotyki, po wprowadzeniu opioidowych leków przeciwbólowych jest wysokie – w jednym z badań obserwacyjnych określono je na 30% [10]. Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku pojawienia się choroby nowotworowej ta grupa chorych narażona jest najbardziej na zaniedbania w zakresie leczenia bólu. Chorych uzależnionych od środków narkotycznych cechuje większa wrażliwość na bodźce bólowe (obniżony próg bólowy), mniejsza wrażliwość na stosowane leki opiodowe (tolerancja krzyżowa) oraz szybszy rozwój tolerancji opiodowej. Oznacza to, że leki opiodowe w tej grupie chorych mogą być mniej skuteczne (w porównaniu do osób, które nigdy wcześniej nie stosowały narkotyków), chorzy będą wymagali częstszej zmiany dawki i ostatecznie wyższych dawek opiodów. Warto podkreślić, że u chorych uzależnionych będących w trakcie terapii metadonowej (pomimo teoretycznie rozwiniętej tolerancji na opioidy), skuteczne dawki początkowe leków opiodowych są z reguły niskie, zbliżone do stosowanych w ogólnej populacji. Jednak stosowane regularnie szybciej przestają być skuteczne i wymagają częstszego podwyższania dawki dla zachowania efektu. Dodatkowo leczenie antyretrowirusowe może zaburzać efekty leczenia przeciwbólowego (leki induktory CYP3A4 – mogą powodować słabszy efekt opiodów; inhibitory CYP3A4 – nasilone działania niepożądane). Dużą trudność u tych chorych może stanowić

ocena nasilenia bólu i efektów leczenia. Należy wykazać szczególną staranność w monitorowaniu leczenia. Pomóc może fakt objęcia chorego opieką i wypisywania recept przez jednego lekarza, współpraca z opiekunem chorego, ustalenie z chorym zasad leczenia, m.in. stanowcze zastrzeżenie braku możliwości wydania dodatkowych recept z powodu ich „zagubienia” i podobnych zachowań, wskazujących na próbę wymuszenia dostępu do większych dawek opioidu. Opieka nad chorym w warunkach oddziału ułatwia nadzór nad prawidłowym leczeniem. Zaleca się stosowanie z wyboru preparatów opioidowych o kontrolowanym uwalnianiu.

50.2.3. Powikłania leczenia opioidami

Zaparcia stolca związane z zastosowaniem opioidów

Występują u ok. 40% osób leczonych opioidami [11]. Mogą wystąpić zarówno po słabych jak i silnych opioidach. Leczenie zaparć powinno przebiegać tak, jak w przypadku zaparć o innej etiologii w przebiegu zakażenia HIV. Zalecane są środki zmiękczające stolec, np. makrogole 10 g – do 2x dziennie lub laktuloza 20 ml – do 2x dziennie oraz stymulujące wypróżnienie np. herbata z senesu (2 saszetki na pół szklanki wody przyjęte wieczorem). W przypadku braku poprawy należy rozważyć dalsze leczenie z zastosowaniem preparatów oksykodonu zawierających dodatek naloksonu.

W przypadkach wyjątkowo nasilonych dolegliwości stosowane mogą być lewatywy oraz ręczna ewakuacja stolca. Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zaparć zostały opublikowane przez Grupę Roboczą Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej [11].

Nudności i wymioty związane z opioidami

Działanie emetogenne opioidów występuje głównie podczas wprowadzania leczenia. Dotyczy ono zarówno leków z II, jak i z III szczebla drabiny analgetycznej i jest z reguły nasilone w przypadku preparatów o krótkim i szybkim czasie działania. Metoklopramid w postaci tabletek skutecznie przeciwdziała wystąpieniu nudności i wymiotów. Zalecana dawka doustna wynosi 3x 10 mg = 1 tabl. (przyjmowana podczas posiłków). W przypadku wystąpienia wymiotów, lek stosuje się w postaci zastrzyków podawanych podskórnie.

50.3. Bóle neuropatyczne

Epidemiologia

Symetryczna polineuropatia obwodowa (dystalna) jest jednym z najczęstszych zaburzeń u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, zwłaszcza w trakcie cART. Jej częstość, w zależności od przyjętej definicji, szacuje się na 21 do 60% [12, 13]. W przypadku osób leczonych w przeszłości wysokimi dawkami stawudyny, odsetek jest wyższy. Neuropatia obwodowa rzadko występuje u dzieci.

Etiologia

Obecnie najbardziej prawdopodobną teorią wyjaśniającą powszechne występowanie neuropatii u tych chorych jest pośrednia stymulacja neuronów rogów tylnych rdzenia poprzez komórki Schwann’a, nadmiernie aktywowane glikoproteiną gp120. Stymulacja prowadzi do sekrecji czynnika martwicy guza (ang. *Tumor Necrosis Factor*) [14]. Drugą przyczyną neuropatii u pacjentów leczonych z powodu HIV następstwa/powikłania leczenia antyretrowirusowego. Jatrogenne neu-

ropatia występuje zwłaszcza u osób, które w przeszłości przeszły terapię z wykorzystaniem NRTIs, np. didanozyny, zalcytabiny a zwłaszcza stawudyny [7]. Nie ma możliwości rozróżnienia etiologii jatrogennej od związanej z samym zakażeniem HIV [7].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia neuropatii wśród osób nieleczonych jest stopień upośledzenia odporności wyrażony za pomocą stężenia limfocytów CD4 oraz wiremii HIV. Czas trwania zakażenia ma mniejsze znaczenie. Ponadto częstość występowania bólu rośnie wraz z wiekiem pacjenta. Natomiast współistnienie cukrzycy i alkoholizm pozostają bez wpływu na częstość neuropatii u pacjentów zakażonych HIV[7].

Objawy

W badaniu przedmiotowym pierwszym wykładnikiem neuropatii jest osłabienie lub zniesienie odruchu ze stawu skokowego. Pierwszymi zgłaszanymi dolegliwościami są zaburzenia czucia w obrębie dystalnych części kończyn dolnych, a następnie pojawiające się mrowienie, drętwienie z dokuczliwym kłująco-piekącym bólem. Z czasem objawy te obejmują coraz bardziej proksymalne części kończyn dolnych, a następnie kończyny górne (z reguły w mniejszym stopniu). Zaburzenia neuropatyczne są symetryczne na obu kończynach, jednak z uwagi na dominację np. kończyny prawej, mogą być bardziej uciążliwe po tej stronie [7].

Diagnostyka

Polineuropatia obwodowa związana z zakażeniem HIV lub będąca powikłaniem cART nie wymaga rozszerzenia diagnostyki. W praktyce klinicznej wywiad dotyczący bólu oraz historia przebiegu zakażenia, są wystarczające do postawienia rozpoznania. Rozpoznanie postawione przez lekarza, nie będącego specjalistą w dziedzinie neurologii, jest wystarczające do wskazania polineuropatii jako podstawy do refundacji właściwych leków.

W przypadkach wymagających różnicowania z innymi przyczynami zaburzeń czucia wskazane jest badanie elektroneurograficzne, które pomimo braku rekomendacji dla etiologii HIV, może być wykorzystane dzięki podobieństwu do polineuropatii w następstwie cukrzycy lub z niedoboru witaminy B12.

50.3.1. Leczenie bólu neuropatycznego

U chorych zakażonych HIV w okresie AIDS bóle neuropatyczne występują najczęściej w przypadku uszkodzenia włókien nerwowych przez proces rozrostowy, oraz w następstwie polineuropatii spowodowanej zakażeniem HIV lub leczeniem antyretrowirusowym. Typowy ból neuropatyczny występuje także w przypadku neuralgii popółpaścowej.

Leczenie bólu neuropatycznego obejmuje leki przeciwdrgawkowe, wybrane leki przeciwdepresyjne (amitryptylinę, duloksetynę), niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz opioidy.

Obecnie brak jest odrębnych standardów leczenia objawowego polineuropatii w przebiegu HIV. Z częściowym powodzeniem stosowane są leki rekomendowane w leczeniu bólu neuropatycznego o innej etiologii, udowodniona została również skuteczność wybranych zabiegów fizykalnych oraz medycyny alternatywnej.

Preparaty stosowane w terapii bólu neuropatycznego, dostępne w Polsce:

- **Gabapentyna** kaps. – stosowanie należy rozpocząć od niskich dawek, tj. od 3x 100 mg, następnie dawkę zwiększać o 100 mg co 5 dni, do dawki skutecznej, maksymalnie 3x 600 mg. Lek ten jest refundowany w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwory.

- **Karbamazepina** tabl. – dawkowanie z wykorzystaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu, początkowa dawka 2x 100-200 mg. Lek refundowany w bólu neuropatycznym.
- **Pregabalina** kaps. – dawkowanie od 75mg – 1x dziennie, następnie po 5 dniach wzrost do 2x 75 mg i po kolejnych kilku dniach – do 150 mg 2x dziennie. Lek refundowany w leczeniu bólu neuropatycznego jedynie u chorych na nowotwory.

Dużą rolę w terapii bólu odgrywają kortykosteroidy, zwłaszcza deksametazon, stosowany jako lek zmniejszający naciek leukocytny wokół włókien nerwowych.

W przypadku zlokalizowanego bólu neuropatycznego skuteczne są plastry zawierające lignokainę 5% lub kapsaicynę [15], jednak dostępne w Polsce plastry, zawierające 8% roztwór kapsaicyny, mają wysoką cenę, a ich stosowanie należy zalecić pod nadzorem doświadczanego specjalisty leczenia bólu (aplikacje kapsaicyny nieumiejętnie zastosowane mogą być bolesne).

Badania kliniczne oceniające skuteczność metod medycyny alternatywnej w leczeniu neuropatii obwodowej u pacjentów zakażonych HIV, wykazały skuteczność połączenia akupunktury z moksybucją (przyżeganie) oraz medytacji [7]. Jednak zabiegi takie mają znaczenie jedynie w przypadku mniej nasilonych dolegliwości [7].

50.3.2. Wyniszczenie/Kacheksja

Zaburzenia gospodarki węglowodanowo-lipidowej w przebiegu zakażenia HIV prowadzą do różnie nasilonej utraty masy mięśniowej oraz tkanki podskórnej, którym towarzyszy przewlekłe zmęczenie, apatia oraz obniżony nastrój. Kacheksja, jako odrębna jednostka metaboliczna, została zdefiniowana jako utrata masy mięśniowej z lub bez utraty tkanki podskórnej. U podstaw takiego zaburzenia leży zwiększona produkcja mediatorów zapalenia, zwłaszcza interleukiny-6 i -8 oraz TNF alfa.

Ocenia się, że kacheksja występuje u około 44% osób zakażonych HIV [3]. Jej leczenie nie odbiega od postępowania w przebiegu choroby nowotworowej lub przewlekłej niewydolności sercowo-płucnej. Lekiem o potwierdzonej (choć ograniczonej) skuteczności jest octan megestrolu, dostępny w Polsce w postaci zawiesiny doustnej [16]. Dawkowanie jest podobne jak u chorych z chorobą nowotworową, tj. 10-20 ml 1x dziennie. Do działań niepożądanych megestrolu należy zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej. W Polsce octan megestrolu jest refundowany jedynie w kacheksji związanej z nowotworami. Aktualne badania potwierdzają skuteczność analogów hormonu wzrostu, jednak w tym wskazaniu nie są one dopuszczone do stosowania w Polsce.

W ciągu najbliższych lat należy spodziewać się nowych części do leczenia kacheksji (obecnie badania trwają).

50.3.3. Czkawka

Pojawienie się czkawki u osoby zakażonej HIV może być objawem stanów zagrażających życiu, takich jak tętniak aorty, guzy przełyku, zatorowość płucna, choroby rozrostowe śródpiersia lub OUN [17].

Skutecznymi lekami objawowymi są:

- Haloperidol (0,2%, krople) 2-5 mg (10 kropli to 2 mg) – jako pierwsza dawka, następnie 1-4 mg po 8 godzinach. Czkawka ustępuje zazwyczaj po pierwszym podaniu leku.
- Chlorpromazyna – 25 lub 50 mg doustnie 3-4x dziennie.
- Gabapentyna 300-400 mg 3x dziennie, lek skuteczny zwłaszcza jako leczenie przewlekłej czkawki.
- Baclofen 5 mg (tabl) 3x dziennie.

50.3.4. Świąd skóry

Ocenia się, że około 31% pacjentów zakażonych HIV odczuwa przewlekły świąd skóry [18]. Częstość występowania świądu zależy od wirerii, zaś jego etiologia jest wieloczynnikowa [18]. Uwzględniając etiopatogenezę, można podzielić świąd na pochodzący z pobudzenia receptorów, uszkodzenia nerwów przewodzących oraz psychogeny. Poznanie etiologii jest istotne w ustaleniu odpowiedniego leczenia objawowego.

Leczenie miejscowe polega na nakładaniu na skórę kremów lub lotionów zawierających substancje aktywne. Stosowane są w świądzie niezależnie od jego przyczyny, jednak są szczególnie skuteczne w przypadku świądu receptorowego. Samo nawilżenie i ochłodzenie okolicy, w której występuje świąd powoduje przejściową ulgę. Substancje czynne o udowodnionej skuteczności to fenol, lignokaina, glikokortykosteroidy i mentol.

Preparaty ogólnosystemowe są skuteczne zwłaszcza w przypadku świądu wynikającego z pobudzenia włókien przekaźnikowych. Leczenie obejmuje m.in. leki wymienione w leczeniu bólu neuropatycznego takie jak pregabalina, gabapentyna oraz karbamazepina. Dodatkowo skuteczne są niektóre inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, zwłaszcza sertralina.

Skuteczność sertraliny jest również potwierdzona w przypadku świądu związanego z cholestazą.

Dawkowanie: Sertralina 50 mg 1x dziennie o stałej godzinie. Efekt przeciwswiądowy, podobnie jak przeciwdepresyjny, pojawia się po minimum 7 dniach stosowania.

50.4. Opieka nad chorym u schyłku życia

W tym określeniu zawiera się opieka nad pacjentem w ostatnich tygodniach, dniach i godzinach jego życia. Rozpoznanie tego momentu, przez osobę nie mającą doświadczenia, a zwłaszcza przez lekarzy nie znających wcześniej chorego, może być trudne. Cechy zbliżającej się śmierci, takie jak zaostrenie rysów twarzy, zaleganie w drogach oddechowych, nieregularny oddech, centralizacja krążenia i ochłodzenie kończyn, mogą pojawiać się stopniowo. Tym objawom często towarzyszy niepokój i lęk. Na tym etapie choroby największe znaczenie ma objęcie chorego możliwie wszechstronną opieką, uwzględniającą jego potrzeby duchowe i psychiczne.

Duże znaczenie ma odstępianie od zbędnych zabiegów oraz badań, ważne jest skoncentrowanie wysiłku personelu na zapewnieniu optymalnej jakości życia choremu i wsparcie najbliższych (rodzina, przyjaciele).

Dość powszechnym błędem jest medykalizacja okresu umierania, polegająca na intensywnej farmakoterapii, a zwłaszcza prowadzeniu zbędnych badań diagnostycznych. Jeżeli jest to możliwe, warto zapewnić opiekę personelu znającego realne ryzyko związane z opieką nad chorym umierającym w przebiegu AIDS, w celu uniknięcia stosowania np. zbędnych maseczek, podwójnych rękawiczek oraz fartuchów ochronnych.

Drugim błędem jest „ukrywanie śmierci” w rozmowach z pacjentem i jego rodziną. Odbiera się tym samym możliwość decyzji o miejscu umierania oraz ostatniej świadomej rozmowy z rodziną. Pacjent przeczuwający zbliżającą się śmierć, nie mogąc porozumieć się na ten temat z personelem, rozwija pewien rodzaj „emocjonalnej samotności” potęgującej lęk. Obecność osób najbliższych, tj. partnerów, współmałżonków i dzieci zmniejsza odczuwanie lęku i wpływa uspokajająco.

Opieka duchowa nad osobą umierającą powinna być sprawowana po wcześniejszych rozmowach z pacjentem na ten temat. Należy przy tym pamiętać, że zdarza się, że osoby deklarujące się wcześniej jako niewierzące, w ostatnich dniach proszą o posługę kapłańską, co powinno być im zapewnione.

50.4.1. Leki stosowane u schyłku życia

Z powodu zaburzeń połykania oraz wchłaniania preferowaną drogą podawania leków jest droga parenteralna, zwłaszcza podskórna. U pacjentów wyniszczonych należy unikać iniekcji domięśniowych. W celu uzyskania stałego dostępu podskórnego użyteczne jest zastosowanie igły tzw. motylek, założonej na stałe w dobrze ucieplone miejsce na ciele, np. okolicę podobojczykową lub ramię (centralizacja krążenia może zaburzyć dystrybucję leków podawanych do/w obrębie części dystalnych).

Należy zwrócić uwagę, że wraz ze spadkiem ciśnienia tętniczego dochodzi do zmniejszenia filtracji nerkowej oraz gromadzenia się niektórych metabolitów, np. morfiny. Dlatego dawki leków powinny być dobierane dynamicznie. Celem zmniejszenia liczby podań możliwe jest łączenie leków (wymienionych poniżej) w jednej strzykawce.

Hioscyna 30-120 mg/dobę – podawana podskórnie zmniejsza sekrecję w drzewie oskrzelowym, tym samym zapobiega rzęseniom (tzw. oddech charczący umierających). Działaniem niepożądanym jest m.in. obniżenie ciśnienia tętniczego, suchość śluzówek i zaparcie.

Midazolam – działa przeciwlękowo, uspokajająco i nasennie. Zmniejsza również odczuwanie duszności. Dawkowanie należy rozpocząć od 0,5 mg s.c. Duże dawki midazolamu, po uprzedniej zgodzie pacjenta, są stosowane w przypadku braku możliwości opanowania objawów, w celu zapewnienia okresowej lub ciągłej sedacji.

Morfina – poza działaniem przeciwbólowym zmniejsza odczuwanie duszności oraz wpływa sedatywnie. Dawkowanie u osób dotychczas nie leczonych opioidami należy rozpocząć od 2-3 mg s.c. co 4 h.

Metoklopramid – postać doustna oraz parenteralna, lek podawany razem z opioidami w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom.

Haloperidol – działa przeciwwymiotnie i antypsychotycznie – zmniejsza niepokój, poprawia funkcje poznawcze, zapobiega i opanowuje halucynacje oraz działa uspokajająco u pacjentów splątanych i pobudzonych.

W przypadku duszności stosowanie pochodnych teofiliny, z powodu odczucia „braku powietrza”, jest niewskazane (antagonizuje działanie leków stosowanych objawowo w duszności, zwiększa ryzyko działań niepożądanych, m.in. zaburzeń rytmu serca). Podobnie – duża, nieadekwatna podaż tlenu wzmacnia odczucie lęku, a ponadto wysusza śluzówki.

Duże znaczenie ma odpowiednie nawodnienie chorego. W przypadku braku dostępu dożylnego możliwe jest podanie 0,9% NaCl w postaci powolnego, kroplowego wlewu podskórnego. Ustalając nawodnienie należy zwrócić uwagę na często występującą hipalbuminemię oraz zwiększone ryzyko tworzenia przesięków w drogach oddechowych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

50.4.2. Niedrożność przewodu pokarmowego

W przebiegu zaawansowanego AIDS, szczególnie z towarzyszącą chorobą nowotworową, możliwe jest pojawienie się niedrożności przewodu pokarmowego [19]. W pojedynczych doniesieniach zaobserwowano, że niedrożność w przebiegu mięsaka Kaposiego może pojawić się nawet przy braku innych, w tym skórnych, manifestacji choroby [19]. Postępowanie paliatywne możliwe jest jedynie po wykluczeniu potrzeby ingerencji chirurgicznej. Wśród pacjentów przyjmujących opioidy należy wykluczyć również niedrożność spowodowaną zaleganiem mas kałowych, w tym kamieni kałowych w końcowym odcinku przewodu pokarmowego.

Postępowanie w niedrożności, w zależności od używanych metod, dzieli się na działanie przełamujące niedrożność oraz działanie ściśle objawowe. W obu przypadkach, przy nasilonych wymiotach, wskazane jest założenie sondy dożołądkowej.

Przełamywanie niedrożności polega na stosowaniu leków przeciwobrzękowych oraz prokinetycznych. Preferowanym sterydem jest deksametazon podawany dożylnie raz na dobę w dawce od 8 mg i.v. Podając leki prokinetyczne, np. metoklopramid, należy zwrócić uwagę, czy działanie nie prowadzi do nasilenia bólu.

Postępowanie objawowe obejmuje środki zmniejszające odczuwanie nudności, zmniejszające sekrecję do przewodu pokarmowego oraz działające rozkurczowo na mięśniówkę. Nie zaleca się łączenia leków prokinetycznych z lekami spazmolitycznymi, np. metoklopramidu z hioscyną.

Najczęściej stosowane leki objawowe: haloperidol (amp.) do 15 mg/dobę, prometazyna 20-50 mg/dobę, hioscyna 30-120 mg/dobę.

Przykład dawkowania: połączenie butylobromku hioscyny 30-120/dobę z haloperidolem 5-15 mg/dobę w dawkach co 4-6 godzin, z dodatkowo 8mg deksametazonu podawanego dożylnie 1 raz na dobę.

Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania objawowego w przypadku niedrożności nowotworowej zostały opublikowane w 2010 roku [20].

50.4.3. Dusznosc

„Krótki oddech” i duszność oraz inne zaburzenia oddychania należą do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów zakażonych HIV [4]. Podstawą postępowania powinna być zawsze diagnostyka oraz działanie przyczynowe. U chorych u schyłku życia, działania dążące do ustalenia przyczyny duszności powinny być ukierunkowane jedynie na czynniki potencjalnie odwracalne. Przykładem jest odbarczenie płynu w jamie opłucnej lub antybiotykoterapia w przypadku zapalenia płuc.

Farmakoterapia zmniejszająca odczuwanie duszności u chorych umierających różni się od tej stosowanej w innych sytuacjach klinicznych. Nie są zalecane leki pobudzające ośrodek oddechowy, takie jak metyloksantyny.

Lekiem pierwszego rzutu są opioidy, w szczególności morfina. Jej działanie polega na zmniejszaniu wrażliwości na stężenie dwutlenku węgla, zmniejszanie częstotliwości oddechów przy ich pogłębieniu. Narastająca tolerancja morfiny u leczonych osób, wymaga stosowania rosnących dawek.

Początkowe, zalecane dawki morfiny w przypadku duszności są mniejsze niż w przypadku bólu (2-5 mg doustnie, 2-3 mg podskórnie, 1-2 mg dożylnie co 4-5 godzin). W przypadku osób wyniszczonych, z niewydolnością nerek, dawki te powinny być mniejsze.

Objawem towarzyszącym duszności jest lęk. Zwiększa on częstość oddechów przy ich jednoczesnym spłyceniu, co wpływa na zwiększenie przestrzeni martwej. U osób odczuwających duszność zastosowanie preparatów przeciwlękowych, zwłaszcza krótkodziałających benzodwiazepin, przynosi zdecydowaną poprawę jakości życia.

Lekiem z wyboru jest midazolam, dostępny w postaci doustnej, podskórnej i dożylnej. Dawkowanie rozpoczyna się od 7,5-15 mg doustnie, 1-3 mg podskórnie lub dożylnie. Skuteczne są również benzodwiazepiny o średnim oraz długim czasie działania, ich rzadsze stosowanie wynika z trudności kontrolowania czasu działania.

Przykładowe dawkowanie: Diazepam – 2 mg/12h lub lorazepam 1 mg co 6 h.

Piśmiennictwo

1. World. H., Organization.: *Palliative care for people living with HIV/AIDS: Clinical protocol for the WHO European Region*. Geneva: World Health Organization. 2006.
2. UNAIDS, *AIDS: Palliative care*. Technical updates. 2000: UNAIDS Best practice collection.
3. Moss V.: *Palliative care in advanced HIV disease: presentation, problems and palliation*. AIDS. 1990, 4 Suppl 1, S235-42.
4. Hewitt D.J., McDonald M., Portenoy R.K., Rosenfeld B. i wsp.: *Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients*. Pain. 1997, 70, 117-23.
5. Lawson E., Walker-Bone K.: *The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection*. Br Med Bull. 2012, 103, 203-21.
6. Hanks G., Cherny N., Christakis N., *Oxford Textbook of Palliative Medicine (4 ed.)* 2009: Oxford University Press
7. Schutz S.G., Robinson-Papp J.: *HIV-related neuropathy: current perspectives*. HIV AIDS (Auckl). 2013, 5, 243-251.
8. Sawaddiruk P.: *Tramadol hydrochloride/acetaminophen combination for the relief of acute pain*. Drugs Today (Barc). 2011, 47, 763-72.
9. Niscola P., Scaramucci L., Vischini G., Giovannini M. i wsp.: *The use of major analgesics in patients with renal dysfunction*. Curr Drug Targets. 2010, 11, 752-8.
10. Dunbar S.A., Katz N.P.: *Chronic opioid therapy for nonmalignant pain in patients with a history of substance abuse: report of 20 cases*. J Pain Symptom Manage. 1996, 11, 163-71.
11. Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., Jarosz J. i wsp.: *Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej*. Medycyna Paliatywna. 2009, 1, 1-10.
12. Luma H.N., Tchaleu B.C., Doualla M.S., Temfack E. i wsp.: *HIV-associated sensory neuropathy in HIV-1 infected patients at the Douala General Hospital in Cameroon: a cross-sectional study*. AIDS Res Ther. 2012, 9, 35.
13. Tagliati M., Grinnell J., Godbold J., Simpson D.M.: *Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings*. Arch Neurol. 1999, 56, 84-9.
14. Wallace V.C., Blackbeard J., Pheby T., Segerdahl A.R. i wsp.: *Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy*. Pain. 2007, 133, 47-63.
15. Simpson D.M., Brown S., Tobias J.: *Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy*. Neurology. 2008, 70, 2305-13.
16. Ruiz Garcia V., Lopez-Briz E., Carbonell Sanchis R., Gonzalez Perales J.L. i wsp.: *Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2013, 3, CD004310.
17. Pollack M.J.: *Intractable hiccups: a serious sign of underlying systemic disease*. J Clin Gastroenterol. 2003, 37, 272-3.
18. Blanes M., Belinchon I., Portilla J., Betlloch I. i wsp.: *Pruritus in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy: a study of its prevalence and causes*. Int J STD AIDS. 2012, 23, 255-7.
19. Nidimusili A.J., Eisa N., Shaheen K.: *Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma Presenting as Ileocolic Intussusception*. N Am J Med Sci. 2013, 5, 666-8.
20. Leppert W., Swoboda D.: *Postępowanie u chorych na nowotwory z objawami niedrożności jelit*. Medycyna Paliatywna. 2010, 4, 177-189.



L

Program polityki zdrowotnej

Program polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”

Wprowadzenie

Ujednolicone i zintegrowane leczenie antyretrowirusowe (ARV) wraz z diagnostyką monitorującą terapię HAART jest prowadzone od 2001 roku, w ramach Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”. Krajowe Centrum ds. AIDS działając w imieniu Ministra Zdrowia podpisuje umowy ze szpitalami lub innymi placówkami medycznymi, na bazie których działają ośrodki referencyjne leczące pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce, wybranymi w konkursie na realizatorów Programu zdrowotnego.

51.1. Polityka Państwa w zakresie HIV/AIDS.

Opieka nad osobami żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS, a także nad ich rodzinami stanowi trzeci ważny cel strategii Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczania AIDS – Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15.02.2011 roku (Dz. U. Nr 44, poz. 227);

Celem Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn.: „*Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce*” jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS poprzez zapewnienie leczenia antyretrowirusowego, wraz z monitorowaniem jego skuteczności, u pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, powodujące zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z powodu AIDS, wśród populacji osób żyjących z HIV oraz zmniejszenie ich zakaźności dla populacji osób zdrowych w Polsce.

Program leczenia ARV obejmuje: zakup leków antyretrowirusowych, testów diagnostycznych do monitorowania leczenia antyretrowirusowego: HIV RNA, profilu immunologicznego CD3/CD4/CD8, testów do oznaczania HLA B*57, testów do oznaczania tropizmu CCR5 i oporności na leki ARV oraz szczepionek dla dzieci urodzonych przez matki zakażone HIV (*szczepionki spoza ogólnopolskiego kalendarza szczepień*).

Zgodnie z założeniami aktualnego Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012-2016” strategia lecze-

nia antyretrowirusowego powinna być tak prowadzona, aby przy wykorzystaniu środków finansowych przeznaczonych na ten cel – **średnio 3500,00 PLN na miesiąc na jednego pacjenta: terapia ARV + diagnostyka specjalistyczna**, możliwe było wykorzystanie dostępnych leków antyretrowirusowych służących poprawie i ratowaniu życia pacjentów.

Pacjenci mają prawo wyboru ośrodka leczącego i mogą go w ciągu roku zmieniać.

Programem leczenia antyretrowirusowego (ARV) objęte są wszystkie osoby zakażone HIV i chore na AIDS spełniające kryteria medyczne, które są obywatelami Polski oraz inne osoby pod warunkiem, że podlegają obowiązkowi ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce albo ubezpieczają się dobrowolnie (*w Narodowym Funduszu Zdrowia, na podstawie pisemnego wniosku, pod warunkiem posiadania miejsca zamieszkania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*), w tym również kobiety w ciąży zakażone HIV oraz noworodki urodzone przez matki zakażone HIV. Leczeniem objęci są również pacjenci przebywający w zakładach penitencjarnych (*umowa z Centralnym Zarządem Służby Więziennej*), jako kontynuacja leczenia przed pobytem w zakładzie penitencjarnym lub włączani do terapii ARV w trakcie odbywania kary pozbawienia wolności.

Poza leczeniem ARV osób zakażonych HIV i chorych na AIDS, programem objęte są osoby, które wymagają zastosowania leków antyretrowirusowych w ramach postępowania poekspozycyjnego po narażeniu na zakażenie HIV – ekspozycje pozazawodowe wypadkowe. W przypadku ekspozycji zawodowych zgodnie z *Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi* z dnia 5.12.2008 r. Art. 41 Ust. 5 (Dz.U.2008 Nr 234, poz. 1570 z późn. zm.) to pracodawca lub zlecający pracę pokrywa koszty profilaktyki poekspozycyjnej, w tym oczywiście koszty leków antyretrowirusowych.

Pozostałe świadczenia medyczne związane z leczeniem pacjentów HIV/AIDS są realizowane na podstawie oddzielnych umów zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia przez poszczególne szpitale lub inne placówki medyczne, na bazie których działają ośrodki referencyjne prowadzące leczenie pacjentów żyjących z HIV i chorych na AIDS.

51.2. Realizacja Programu Leczenia ARV

Rok 2016 jest szesnastym rokiem realizacji Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia, koordynowanym przez Krajowe Centrum ds. AIDS. Na dzień 29 lutego 2016 r. Program był realizowany w 22 szpitalach/zakładach i placówkach opieki zdrowotnej oraz w jednostkach medycznych podległych Centralnemu Zarządowi Służby Więziennej – oddzielna umowa zbiorcza.

Tabela 1.

Środki wydatkowane na leczenie ARV z budżetu Ministra Zdrowia

Rok	Liczba pacjentów leczonych ARV	Wzrost procentowy leczonych ARV	Środki na Program leczenia ARV
2012	6297	12,33%	265 368 413,52 PLN
2013	7110	12,91%	279.983.019,07 PLN
2014	7881	9,78%	272.727.133,52 PLN
2015	8606	9,19%	289 730 375,23 PLN
Razem		1 107 808 941,34 PLN	

Tabela 2.
Ośrodki referencyjne prowadzące terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS według stanu na dzień 29 lutego 2016 r.

<i>Nazwa i adres placówki</i>	<i>Szpitala na bazie których działają ośrodki referencyjne</i>	<i>Telefon Kliniki/Poradni</i>
Poradnia Profaktyczno-Lecznicza ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-58-102, 33-58-101
Klinika Chorób Zakaźnych Wiekii Dziecięcego WUM w Warszawie 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-55-292, 33-55-258
Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych WUM w Warszawie 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-55-222; 33-55-294
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok	Uniwersytecki Szpital Kliniczny ul. M. C. Skłodowskiej 24a 15-276 Białystok	(85) 741-69-21, 74-09-439
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM im. Ludwika Rydygiera ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Borowicza, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	(52) 32-55-605, 32-55-600
Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	Szpital Specjalistyczny ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	(32) 34-99-341, 34-99-350
Klinika Chorób Zakaźnych GUM ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk	Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk	(58) 341-28-87, 341-40-41
Oddział Kliniczny Klinik Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków,	Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36, 31-501 Kraków	(12) 42-47-341, 42-47-350
Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Staszica 16, 20-081 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie ul. Staszica 16, 20-081 Lublin	(81) 532-39-35, 532-50-43
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Kniaziewicz 1/5, 91-347 Łódź	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Wł. Biegańskiego ul. Kniaziewicz 1/5, 91-347 Łódź	(42) 251-61-24, 251-60-50

<i>Nazwa i adres placówki</i>	<i>Szpitala na bazie których działają ośrodki referencyjne</i>	<i>Telefon Kliniki/Poradni</i>
Oddział Chorób Zakaźnych ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	Powiatowy Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostródzie SA ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	(89) 646-06-01, 646-06-89
Klinika Chorób Zakaźnych UM im. Karola Marcinkowskiego ul. Szwejcarska 3, 61-285 Poznań	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Lecznym SPZOZ ul. Szwejcarska 3, 61-285 Poznań	(61) 87-39-000, 873-93-76
Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM im. Karola Marcinkowskiego ul. Szpitalna 27 /33, 65-572 Poznań	Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera UM im. Karola Marcinkowskiego ul. Szpitalna 27 /33, 65-572 Poznań	(61) 849-13-62, 847-29-60
Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych PUM ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	(91) 431-62-42, 81-39-000
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych UM ul. Koszarowa 5, 51- 149 Wrocław	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław	(71) 325-52-42, 326-13-25
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych UM ul. Chałubińskiego 2-2a, 50-368 Wrocław	Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu ul. Marii Curie-Skłodowskiej 58, 50-369 Wrocław	(71) 770-31-51, 770-31-58
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław	Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ ul. Podróżnicza 26/28, 53-208 Wrocław	(71) 356-07-80, 356-07-83
Oddział Zakaźny ul. Żyty 26, 65-046 Zielona Góra	Szpital Wojewódzki SPZOZ im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze ul. Żyty 26, 65-046 Zielona Góra	(68) 327-02-21, 325-58-08
Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Kośnego 53, 45-372 Opole	Szpital Wojewódzki w Opolu ul. Kośnego 53, 45-372 Opole	(77) 44-33-100, 44-33-110
Oddział Chorób Zakaźnych Dziecięcych ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	(81) 740-20-39, 740-20-41, 740-86-14 fax Tylko ekspozycje + ciężarne

<i>Nazwa i adres placówki</i>	<i>Szpitala na bazie których działają ośrodki referencyjne</i>	<i>Telefon Kliniki/Poradni</i>
Oddział Obserwacyjno-Zakażny ul. Krasieńskiego 4/4a, 87-100 Toruń	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera ul. Św. Józefa 53-59, 87-100 Toruń	(56) 658-25-00, 65-44-054 Tylko ekspozycje
Oddział Chorób Zakaźnych ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	Centrum Medyczne w Łańcutcie Sp. z o.o. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	(17) 224-02-56, 224-01-00 225-23-02, Tylko ekspozycje
Klinika Położnictwa i Ginekologii ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa	Instytut Matki i Dziecka ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa	(22) 32-77-044, 32-77-111 Tylko ciążarne
Klinika Ginekologii i Położnictwa ul. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa	Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Sp. z o.o.	(22) 58 30 301 Tylko ciążarne

Ponadto ośrodki więziennej służby zdrowia prowadzą leczenie pacjentów osadzonych w zakładach penitencjarnych.

Programem leczenia ARV na dzień 31 grudnia 2015 r. objęte były wszystkie osoby HIV/AIDS spełniające kryteria medyczne: ogółem 8806 pacjentów w tym 113 dzieci (do 18 roku życia).

Tabela 3.

Liczba pacjentów objętych terapią ARV wg sprawozdań realizatorów Programu leczenia ARV na dzień 31 grudnia 2015 r.

<i>Lp.</i>	<i>Data</i>	<i>Liczba pacjentów leczonych ARV</i>	<i>Roczny wzrost liczby pacjentów leczonych ARV, w stosunku do roku poprzedzającego, liczony w procentach</i>
1.	31 grudnia 2008	3822	-
2.	31 grudnia 2009	4434	16,01%
3.	31 grudnia 2010	4897	10,44%
4.	31 grudnia 2011	5606	14,47%
5.	31 grudnia 2012	6297	12,33%
6.	31 grudnia 2013	7110	12,91%
7.	31 grudnia 2014	7881	9,78%
8.	31 grudnia 2015	8606	9,20%

* według pisemnych sprawozdań nadesłanych przez ośrodki leczące ARV

W 2015 roku włączono do terapii ARV w ramach Programu Leczenia ARV: 1090 pacjentów.

Poziom CD4 przy rozpoczęciu terapii ARV w 2015 roku:

- 0-200 = 325 pacjentów (29,81%)
- **201-350 = 270 pacjentów (24,77%)**
- **351-500 = 256 pacjentów (23,49%)**
- **Ponad 500 = 235 pacjentów (21,56%)**

Tabela 4.

Grupy wiekowe u leczonych ARV (na 31 grudnia 2015 r. = 8606 pacjentów)

<i>Wiek</i>	<i>Kobiety = procentowo w danej grupie</i>	<i>Mężczyźni</i>	<i>Razem</i>
0 – 18	61 = 54,95%	52	113
19 – 30	166 = 17,10%	805	971
31 – 40	714 = 21,55%	2599	331
41 – 50	590 = 21,93%	2100	2690
> 50	265 = 17,43%	1255	1520

51.3. Leczenie antyretrowirusowe dzieci

Aktualnie jest leczonych ARV **113 dzieci** (dane na 31 grudnia 2015 r.) zakażonych HIV i chorych na AIDS, w ramach Programu leczeniem ARV.

W roku 2015, w ramach Programu profilaktyki zakażeń wertykalnych, leczeniem ARV zostało objętych **55 kobiet ciężarnych zakażonych HIV**. Odnotowano 38 porodów kobiet zakażonych HIV. Leki antyretrowirusowe w ramach profilaktyki zakażeń wertykalnych otrzymało **38 noworodków**.

51.4. Przerwy w terapii antyretrowirusowej.

W 2015 roku w ramach prowadzonego Programu leczenia antyretrowirusowego terapia HAART została przerwana u 587 osób. Przyczyny przerywania terapii:

- Zgony pacjentów leczonych ARV w ramach Programu: **98 osób**
- Wyłączenia (przerwanie leczenia) z terapii ARV: **489 osób**

51.5. Profilaktyka zakażeń HIV pozazawodowych – wypadkowych

W 2015 r. wdrożono leczenie antyretrowirusowe w profilaktyce zakażeń poekspozycyjnych pozazawodowych wypadkowych u: **232 pacjentów**.

Wykaz skrótów

ABC-HSR	ang. <i>Abacavir Hypersensitivity Reaction</i> – reakcja nadwrażliwości na abakawir
ABCB1 (MDR1)	ATP-binding cassette 1 (multidrug receptor 1)
ABI	ang. <i>ankle brachial index</i> – współczynnik kostka/ramię
ACEi	ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> – inhibitor konwertazy angiotensyny
ACV	acyklowir
ANI	ang. <i>asymptomatic neurocognitive impairment</i> – bezobjawowe zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
ARB	ang. <i>angiotensin II receptor blocker</i> – bloker receptora angiotensynowego
ARV	antyretrowirusowe
ATV	atazanawir
bad. hist.-pat.	badanie histopatologiczne
BAL	płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości
CAC	ang. <i>coronary artery calcium</i> – uwapnienie tętnic wieńcowych
cART	skojarzona terapia antyretrowirusowa
CHSN	choroby sercowo-naczyniowe
cIMT	ang. <i>carotid intima media thickness</i> – kompleks błona wewnętrzna środkowa tętnic szyjnych
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CKD-EPI	ang. <i>chronic kidney disease – Epidemiology Collaboration</i>
CT	tomografia komputerowa
DEXA	Densytometria dwuwiązkowa
DHHS	Department of Health and Human Services
dT, DT	szczepionka przeciw błonicy i tężcowi
dTap, DTaP	szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (acelularna)
EFV	efawirenz
eGFR	szacunkowe przesączanie kłębuszkowe
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ETB	etambutol
FMD	ang. <i>flow-mediated dilatation</i>

GCV	gancyklowir
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HAD	ang. <i>HIV-associated dementia</i> – demencja związana z HIV
HAND	ang. <i>HIV Associated Neurocognitive Disorders</i> – zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – cholesterol HDL
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b
HIVAN	nefropatia związana z zakażeniem HIV
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego
HSV-1	wirus opryszczki ludzkiej typ 1
HSV-2	wirus opryszczki ludzkiej typ 2
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICD-10	międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób
IDSA/HIVMA	ang. <i>Infectious Diseases Society of America/HIV Medicine Association</i>
IDV	indinawir
IFN- α	interferon alfa
IGRA	testy oceniające produkcję interferonu γ
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – upośledzenie tolerancji glukozy
im.	domięśniowo
INH	izoniazyd, hydrazyd kwasu izonikotynowego
InI	inhibitory integrazy
IRD	immune restoration disease
IRS	immune reconstitution syndrome/immune recovery syndrome lub zespoły zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
IRIS	immune restoration inflammatory syndrome
iv.	dożylnie
IVDU	osoby przyjmujące dożylnie narkotyczne środki odurzające
K	kobiety
<i>K. pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
Kalkulator FRAX	kalkulator ryzyka złamania
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
kom.	komórek
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – cholesterol LDL
LP	punkcja lędźwiowa
M	mężczyźni
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

m.c.	masa ciała
Min.	minimum
MND	ang. <i>Mild Neurocognitive Disorders</i> – łagodne zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
MRI	badanie rezonansu magnetycznego
MSM	osoby o orientacji homoseksualnej płci męskiej
NNRTI	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
nonHDL	cholesterol nie HDL
NOP	niepożądany odczyn poszczepienny
NP	neuropsychologiczne
NRTI	nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
NVP	newirapina
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
p. m-r.	płyn mózgowo rdzeniowy
p.o.	doustnie
PCP	Pneumocystozowe zapalenie płuc
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
PCV-13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PEG-rHuMGDF	pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów
PI	inhibitory proteazy
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PPSV-23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom
PTH	parathormon
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PWV	ang. <i>pulse wave velocity</i>
PZA	pyrazynamid
RA	ang. <i>renin angiotensin</i> – renina angiotensyna (system)
RFB	rifabutyna
rHuTPO	rekombinowana ludzka trombopoetyna
RMP	rifampicyna
Rozp.	rozpoznanie
RRr	ciśnienie tętnicze rozkurczowe
RRs	ciśnienie tętnicze skurczowe
RSN	ryzyko sercowo-naczyniowe
Rtg	badanie radiologiczne
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SERM	selektywne modulatory receptora estrogenowego.
SM	streptomycyna
SN	sercowo-naczyniowe

SSRI	ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
TATA box	element regulatorowy eukariotycznego promotora genu
TBC	gruźlica
TC	ang. <i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
TF	ang. <i>tissue factor</i> – czynnik tkankowy
TFPI	ang. <i>tissue factor pathway inhibitor</i> – inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia
TG	ang. <i>triglycerides</i> – triglicerydy
TK	tomografia komputerowa
TMP-SMX	trimetoprim i sulfametoksazol
UNAIDS	Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS
VCAM-1	ang. <i>vascular cellular adhesion molecule-1</i> – cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna
VFA	ang. <i>Vertebral Fracture Assessment</i> – densytometryczna oceny złamań kręgow
VZV	wirus ospy wietrznej i półpaśca
walACV	walacyklowir
walGCV	walgancyklowir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
Wt	ang. <i>wildtype</i> – najczęściej występujący, tzw. „dziki” typ allelu
WZW A	wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu A
zap. o. m-rdz	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZRI	zespół rekonstrukcji immunologicznej

Wykaz autorów

Agnieszka Adamek

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szajca 3, 61-285 Poznań
ab.adamek@wp.pl

Magdalena Ankiersztejn-Bartczak

Fundacja Edukacji Społecznej
ul. Sewerynowa 4/100, 00-331 Warszawa
fes@op.pl

Dorota Bander

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
dbander@interia.pl

Grażyna Barańkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szajca 3, 61-285 Poznań
gbarankiewicz@wp.pl

Elżbieta Bąkowska

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
bakowska@zakazny.pl

Marek Beniowski

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Śląski Uniwersytet Medyczny
Oddział Diagnostyki i Terapii AIDS, Szpital Specjalistyczny
ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów
hivhepar@tlen.pl

Monika Bociąga-Jasik

Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
monika.bociagajasik@gmail.com

Maciej Bura

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
ola_kielb@wp.pl

Agata Cicha

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
a.cicha15@gmail.com

Michał Chojnicki

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
mchojnicki@gmail.com

Grażyna Cholewińska

SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
cholegra@zakazny.pl

Marcin Czarnecki

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych,
Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
czarnecki.medyk@wp.pl

Marzena Dawiec

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny Wrocław
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Marcin Dręczewski

Klinika Chorób Zakaźnych GUMed
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
mdreczewski@gmail.com

Sabina Dobosz

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
sabinadobosz@wp.pl

Tomasz Dyda

SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny
Pracownia Diagnostyki Molekularnej
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tdyda@zakazny.pl

Ewa Firląg-Burkacka

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
burkacka@poczta.onet.pl

Jacek Gąsiorowski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
jacekpawelgasiorowski@gmail.com

Jadwiga Gizińska

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37
jgizinska@wp.pl

Edyta Grąbczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Św. Floriana 12, Bydgoszcz
e.grabczewska@wsoz.pl

Anna Grzeszczuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
oliwa@umwb.edu.pl

Andrzej Horban

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
ahorban@zakazny.pl

Małgorzata Inglot

Katedra i Klinika Chorób zakaźnych Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Akademia Medyczna we Wrocławiu
51-149 Wrocław, ul. Koszarowa 5
minglot@interia.pl

Elżbieta Jabłonowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź
elajablonowska@gmail.com

Maria Jankowska

Klinika Chorób Zakaźnych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
jankow@nsm.pl

Anna Kalinowska-Nowak

Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
e-mail: now1090@gmail.com

Juliusz Kamerys

Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewicz 1/5, 91-347 Łódź

Brygida Knysz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
51-149 Wrocław ul. Koszarowa 5
brygida.knysz@gmail.com

Jacek Kołodziej

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

Aldona Kot

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
doctors@poczta.onet.pl

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
os. Rusa 25A, 61-245 Poznań
olalemieszek@op.pl

Arleta Kowala-Piaskowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
arletakp1@wp.pl

Justyna D. Kowalska

Poradnia Profilaktyczno-Lecnicza, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jdkowalska@gmail.com

Joanna Kozłowska

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
01-201 Warszawa ul. Wolska 37
askak1@o2.pl

Joanna Kubicka

SZPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
jkubicka@zakazny.pl

Wiesława Kwiatkowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej
ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław
kwiatkowska_w@interia.pl

Małgorzata Lemańska

Klinika Chorób Zakaźnych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 18, 80 -214 Gdańsk
malgorzata_lemanska@wp.pl

Magdalena Leszczyszyn-Pynka

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
mlpynka@interia.pl

Jarosław Leszczyszyn

Melita Medical
ul. Traugutta 1/7
50-449 Wrocław

Andrzej Lipniacki

Zakład Epidemiologii – Narodowy Instytut Leków
Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa
lipand@cls.edu.pl

Łukasz Łapiński

Ośrodek Profilaktyczno-Lecniczy Chorób Zakaźnych i Terapii Uzależnień
Wrocławskie Centrum Zdrowia SPZOZ
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław
luklap@onet.eu

Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Siedlecka 2, 72-010 Police
majkaend@sci.pam.szczecin.pl

Ewa Małolepsza

Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5 91-347 Łódź
emalolepsza@tlen.pl

Tomasz Mikuła

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
01-201 Warszawa ul. Wolska 37
tomasz.mikula6@wp.pl

Magdalena Marczyńska

Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
magdalena.marczyńska@wum.edu.pl

Iwona Mozer-Lisewska

Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
iwonalisewska@poczta.onet.pl

Elżbieta Mularska

Oddział i Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS
Szpital Specjalistyczny
ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów
mulusus@yahoo.com

Anita Olczak

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Św. Floriana 12, Bydgoszcz
a.olczak@wszoz.pl

Agnieszka Ołdakowska

Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
a-oldakowska@wp.pl

Urszula Ołdakowska-Jedynak

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
urszula.oldakowska@wum.edu.pl

Miłosz Parczewski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
mparczewski@yahoo.co.uk

Regina B. Podlasińska

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
podlasińska@zakazny.pl

Jolanta Popielska

Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jolanta.popielska@wum.edu.pl

Piotr Pulik

SZPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
ppulik@zakazny.pl

Sławomir Pynka

Poradnia Diabetologiczna, Chorób Metabolicznych
i Leczenia Otyłości SP WSZ, Szczecin
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
pynka@poczta.onet.pl

Violetta Ratajczak-Stefańska

Klinika Chorób Skórnych i Wenerologicznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
violettabor@poczta.onet.pl

Błażej Rozpłochowski

Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
blazej.rozplochowski@gmail.com

Weronika Rymer

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
weronika.rymer@gmail.com

Ewa Siwak

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
siwakeb@gmail.com

Janusz J. Stańczak

Pracownia Diagnostyki Molekularnej
SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jstanczak@zakazny.pl

Grzegorz P. Stańczak

Pracownia Diagnostyki Molekularnej
SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
gstanczak@zakazny.pl

Magdalena M. Suchacz

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie - Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
m.dabrowska@op.pl

Michał Suchacz

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
m.suchacz@op.pl

Małgorzata Szczepańska-Putz

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
szczepanskputz@gmail.com

Leszek Szenborn

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny Wrocław
Chwałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Bartosz Szetela

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych,
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, Wrocław
bartekszetela@poczta.fm

Bogna Szymańska

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
01-201 Warszawa ul. Wolska 37
bogna.szymanska@gmail.com

Aleksandra Szymczak

Katedra i Klinika Chorób zakaźnych Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
Ola.szymczak@gmail.com

Agnieszka Tomaszewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
tomaszewska_aga@wp.pl

Maria Wesołowska

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
ul. Mikulicza-Radeckiego 9, 50-367 Wrocław
wesol@biolog.am.wroc.pl

Alicja Wiercińska-Drapało

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
awiercinska@gmail.pl

Kamila Wójcik

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, Łódź
camlaw@tlen.pl

Agnieszka Wroblewska

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

Izabela Zaleska

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny Wrocław
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Beata Zawada

Krajowe Centrum ds. AIDS
ul. Samsonowska 1, 02-829 Warszawa
b.zawada@aids.gov.pl

Piotr Ząbek

SPZOZ, Wojewódzki Szpital Zakaźny
Pracownia Diagnostyki Molekularnej
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
pzabek@zakazny.pl