

**Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS**

**REKOMENDACJE PTN AIDS 2009**

**Zasady opieki medycznej nad pacjentami  
zakażonymi HIV**

**Pod redakcją**

**Andrzeja Horbana  
Grażyny Cholewińskiej  
Reginy Podlasin**

**Rekomendacje 2009 utworzone przy udziale panelu ekspertów:**

Anita Wnuk, Bartosz Szetela, Dorota Bander, Tomasz Mięka,  
Alicja Wiercińska – Drapało, Piotr Pulik, Ewa Siwak, Kamila Wójcik,  
Elżbieta Jabłonowska, Magdalena Marczyńska, Agnieszka Ołdakowska,  
Małgorzata Szczepańska – Putz, Małgorzata Ingot, Anna Grzeszczuk,  
Aleksandra Szymczak, Brygida Knysz, Marcin Czarnecki, Aldona Kot,  
Weronika Rymer, Małgorzata Lemańska, Maria Jankowska, Anita Olczak  
Edyta Grąbczewska, Miłosz Parczewski, Magdalena Leszczyszyn-Pynka,  
Bogna Szymańska, Katarzyna Puławska-Popielarz, Beata Zawada,  
Karolina Pyziak-Kowalska, Marta Dusza

Warszawa 2009

ISBN 978 – 83 – 925140 – 2 – 2

## **Autorzy**

Andrzej Horban  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych  
01-201 Warszawa ul. Wolska 37  
[ahorban@zakazny.pl](mailto:ahorban@zakazny.pl)

Grażyna Cholewińska  
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie  
01-201 Warszawa ul. Wolska 37  
[cholegra@zakazny.pl](mailto:cholegra@zakazny.pl)

Regina Podlasińska  
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie  
01-201 Warszawa ul. Wolska 37  
[podlasińska@zakazny.pl](mailto:podlasińska@zakazny.pl)

Alicja Wiercińska-Drapała [awiercinska@gmail.com](mailto:awiercinska@gmail.com)  
Tomasz Mikuła [tomikula@wp.pl](mailto:tomikula@wp.pl)  
Magdalena Marczyńska [mmarczynska@zakazny.pl](mailto:mmarczynska@zakazny.pl)  
Agnieszka Ołdakowska [a-oldakowska@wp.pl](mailto:a-oldakowska@wp.pl)  
Małgorzata Szczepańska-Putz  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
01-201 Warszawa ul. Wolska 37

Piotr Pulik [ppulik@zakazny.pl](mailto:ppulik@zakazny.pl)  
Ewa Siwak [siwak@zakazny.pl](mailto:siwak@zakazny.pl)  
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza  
01-201 Warszawa ul. Wolska 37

Katarzyna Puławska-Popielarz [katarzyna.pulawska@wp.pl](mailto:katarzyna.pulawska@wp.pl)  
Karolina Pyziak-Kowalska [karolina.pyziak@gmail.com](mailto:karolina.pyziak@gmail.com)  
Marta Dusza [martadusza@gmail.com](mailto:martadusza@gmail.com)  
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie  
01-201 Warszawa ul. Wolska 37

Bogna Szymańska [bszymanska@st.swps.edu.pl](mailto:bszymanska@st.swps.edu.pl)  
Wyższa Szkoła Psychologii Społecznej  
Warszawa ul. Chodakowska

Anita Wnuk [anita.wnuk@interia.pl](mailto:anita.wnuk@interia.pl)  
Poradnia nabytych Niedoborów Immunologicznych  
71-455 Szczecin ul. Broniewskiego 12

Miłosz Parczewski [mparczewski@yahoo.co.uk](mailto:mparczewski@yahoo.co.uk)  
Magdalena Leszczyszyn-Pynka [mlpynka@interia.pl](mailto:mlpynka@interia.pl)  
Dorota Bander  
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM  
Szczecin ul. Arkońska 4

Bartosz Szetela

Marcin Czarnecki [czarnecki.medyk@wp.pl](mailto:czarnecki.medyk@wp.pl)

Brygida Knysz [brygida@wroclaw.dialog.net.pl](mailto:brygida@wroclaw.dialog.net.pl)

Małgorzata Ingot [minglot@interia.pl](mailto:minglot@interia.pl)

Aleksandra Szymczak [olaszymczak@wp.pl](mailto:olaszymczak@wp.pl)

Weronika Rymer

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów  
Immunologicznych. 51-149 Wrocław ul. Koszarowa 5

Elżbieta Jabłonowska [lodzemej@tlen.pl](mailto:lodzemej@tlen.pl)

Kamila Wójcik [camilaw@o2.pl](mailto:camilaw@o2.pl)

Klinika Chorób Zakaźnych i hepatologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ul. Kniaziewicza 1/5.

Anna Grzeszczuk [oliwa@umwb.edu.pl](mailto:oliwa@umwb.edu.pl)

Aldona Kot

Klinika Chorób Zakaźnych U.M. w Białymstoku

15-540 Białystok ul. Żurawia 14

Małgorzata Lemańska [malgorzata\\_lemanska@wp.pl](mailto:malgorzata_lemanska@wp.pl)

Maria Jankowska

Klinika Chorób Zakaźnych UM w Gdańsku

80-214 Gdańsk ul. Smoluchowskiego 18

Anita Olczak

Edyta Grąbczewska [e.grabczewska@wsoz.pl](mailto:e.grabczewska@wsoz.pl)

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CMUMK w Bydgoszczy

Bydgoszcz ul. Św. Floriana 12

Beata Zawada [b.zawada@centrum.aids.gov.pl](mailto:b.zawada@centrum.aids.gov.pl)

Krajowe Centrum ds. AIDS

Warszawa ul. Samsonowska 2

## Spis treści

	strona
<b>1. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia dla lekarzy.</b> <i>Anita Wnuk, Bartosz Szetela, Dorota Bander</i> .....	2
<b>Leczenie antyretrowirusowe – rozpoczęcie terapii cART.</b> <i>Tomasz Mikuła, Alicja Wiercińska – Drapało</i> .....	6
<b>2. Leczenie antyretrowirusowe – zmiany terapii</b> <i>Piotr Pulik, Ewa Siwak, Elżbieta Jabłonowska, Kamila Wójcik</i> .....	12
<b>3. Chemioprophylaktyka wrodzonego zakażenia HIV i leczenie dzieci zakażonych HIV.</b> <i>Magdalena Marczyńska</i> .....	15
<b>4. Szczepienia u dzieci zakażonych HIV</b> <i>Agnieszka Ołdakowska, Małgorzata Szczepańska-Putz, Magdalena Marczyńska</i> .....	21
<b>5. Leczenie ko-infekcji HIV/HBV.</b> <i>Kamila Wójcik, Elżbieta Jabłonowska</i> .. ..	26
<b>6. Leczenie ko-infekcji HIV/HCV</b> <i>Małgorzata Ingot, Anna Grzeszczuk, Aleksandra Szymczak</i> .....	28
<b>7. Medycyna podróży i szczepienia u osób zakażonych HIV.</b> <i>Brygida Knysz, Marcin Czarnecki, Aldona Kot, Weronika Rymer</i> .....	34
<b>8. Profilaktyka przed – ekspozycyjna.</b> <i>Małgorzata Lemańska, Maria Jankowska</i> ..	42
<b>9. Profilaktyka po – ekspozycyjna (PEP).</b> <i>Edyta Grąbczewska, Anita Olczak</i> .....	45
<b>10. Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV.</b> <i>Miłosz Parczewski, Magdalena Leszczyszyn – Pynka</i> .....	52
<b>11. Zaburzenia poznawcze u pacjentów z HIV/AIDS</b> <i>Grażyna Cholewińska, Bogna Szymańska, Katarzyna Puławska – Popielarz</i> .....	56
<b>12. Późne rozpoznanie zakażenia HIV.</b> <i>Karolina Pyziak - Kowalska, Regina Podlasin, Marta Dusza</i> .....	64
<b>13. Program polityki zdrowotnej – leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z HIV w Polsce.</b> <i>Beata Zawada</i> .....	67

## **Słowo wstępne**

*Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS) edytuje „Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV” od 2006r. Obecnie oddajemy do rąk Czytelników trzecią edycję broszury – „**Rekomendacje PTN AIDS 2009**”. Każda z trzech dotychczasowych publikacji zawiera zalecenia odnoszące się do osobnych zagadnień klinicznych i zespołów chorobowych. Jedyne leczenie antyretrowirusowe u pacjentów dotychczas nie leczonych oraz u intensywnie przeleczonych przeciwwirusowo, jest w kolejnych edycjach aktualizowane w miarę postępu wiedzy i wytycznych zawartych w światowych i europejskich przewodnikach HIV/AIDS.*

*Eksperti w dziedzinie HIV/AIDS przedstawili wstępny projekt zaleceń diagnostycznych i terapeutycznych na zimowych warsztatach w miejscowości Chopok na Słowacji, a następnie wersję ostateczną poddali dyskusji na ogólnopolskiej Konferencji Naukowo – Szkoleniowej w Łochowie, w maju 2009 roku. Z tych opracowań powstała obecna broszura, zawierająca wskazówki, algorytmy postępowania oraz krótkie opisy ważnych klinicznie zagadnień.*

*Ustawiczne aktualizowanie „Rekomendacji PTN AIDS” ma swoje uzasadnienie w obliczu zmieniającej się grupy pacjentów z przewlekłą infekcją HIV-1. Zmiany demograficzne populacji pacjentów już leczonych, jak i okoliczności rozpoczynania terapii cART (kompleksowa terapia antyretrowirusowa), wymuszają holistyczne spojrzenie na całą terapię, która przecież trwać będzie wiele lat i musi gwarantować oprócz bezpieczeństwa i skuteczności, także lepszą jakość życia chorych z przewlekłą infekcją HIV-1.*

*W imieniu Zarządu PTN AIDS*

*v-ce Prezes  
Grażyna Cholewińska*

Anita Wnuk  
Bartosz Szetela  
Dorota Bader

## Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia dla lekarzy

### Wstęp

Obecnie w Polsce wykryto ponad 12.000 osób żyjących z HIV. Szacuje się jednak, że faktycznie zakażonych jest ponad 35.000. Osoby nieświadome swego zakażenia stanowią przyczynę 75% nowych zakażeń. Nowe zakażenia HIV dotyczą przede wszystkim osób w wieku 15-30 lat, kobiet i mężczyzn heteroseksualnych (również w stałych związkach) i równie często mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami.

W Polsce wykonywanych jest najmniej badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV w placówkach służby zdrowia w stosunku do krajów Unii Europejskiej i krajów byłego Związku Radzieckiego (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 terapia antyretrowirusowa umożliwiają życie pacjenta w zdrowiu i bez AIDS.

### Wykonanie testu w kierunku HIV

Badanie wykonuje się używając następujących testów:

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

- Ujemny wynik testu **po upływie 12 tygodni od ekspozycji wyklucza zakażenie HIV**
- Prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie dodatnich wyników testu przesiewowego wynosi 1%. Każdy wynik dodatni wymaga testu potwierdzenia.
- W przypadku dwukrotnie dodatniego wyniku testu przesiewowego (**drugie badanie należy wykonać z nowego pobrania krwi**) należy wykonać badanie **western-blot czyli test potwierdzenia**. Jedynie na podstawie tego dodatniego wyniku można rozpoznać zakażenie w tzw. testach przesiewowych.
- Można wydać pacjentowi jedynie wynik ostateczny czyli ujemny testu przesiewowego (po uwzględnieniu 12 tygodniowego okna serologicznego) oraz dodatni testu potwierdzenia western-blot. Nie zastosowanie się do tych zasad jest **błędem w sztuce lekarskiej**.

### Rozmowa przed testem

- Należy wyjaśnić przyczyny badania, dlaczego podejrzewa się zakażenie HIV
- Powinno się uzyskać zgodę pacjenta na badanie, ustną lub pisemną. Pacjent ma prawo odmówić poddania się badaniu. Nie może być z tego powodu dyskryminowany w jakikolwiek sposób (np. zaprzestanie dalszej diagnostyki).
- Trzeba poinformować pacjenta o możliwości wykonania badania anonimowo. Wówczas na skierowaniu należy podać jedynie inicjały pacjenta, datę urodzenia, płeć,

województwo oraz drogę zakażenia. Koniecznie trzeba dać pacjentowi informację, że w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzenia western-blot, będzie musiał ujawnić swoje pełne dane w ośrodku specjalistycznym leczenia HIV/AIDS.

- Należy objaśnić całą procedurę testowania.

### **Rozmowa po teście – wynik dodatni**

- wynik należy wydać pacjentowi bez zbędnej zwłoki i dać mu chwilę czasu na oswojenie się z nim.
- trzeba na tej wizycie zweryfikować dane pacjenta i wyjaśnić informacje zawarte w wyniku badania.
- skierować następnie pacjenta do poradni/kliniki specjalistycznej lub do oddziału dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS.
- Przypomnieć należy o obowiązku poinformowania bieżącego partnera seksualnego o fakcie zakażenia HIV i zalecić wykonanie badania w kierunku HIV również u niego.

### **Rozmowa po teście – wynik ujemny**

- wydać wynik bez zbędnej zwłoki.
- omówić interpretację wyniku i ewentualnie przypomnieć o konieczności powtórzenia badania ( po 12 tygodniowym oknie serologicznym).
- odpowiedzieć należy na pytania pacjenta
- przypomnieć o zasadach bezpiecznego seksu oraz unikania ryzykownych zachowań.

### **Zalecenia szczegółowe dla lekarzy poszczególnych specjalności - Rekomendacje PTN AIDS dotyczące testowania pacjentów, u których rozpoznano wymienione poniżej jednostki chorobowe.**

#### **Ginekologia**

Ciąża

Nawracająca drożdżycza pochwy

Choroby przenoszone drogą płciową

Inwazyjny i nie inwazyjny rak szyjki macicy

Dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia

Zakażenie HPV

#### **Pulmonologia**

Mykobakteriozy płucne

Nawracające bakteryjne zapalenia płuc

Śródmiąższowe zapalenie płuc

Zapalenie płuc o niejasnej etiologii

Drożdżycza tchawicy i/lub oskrzeli

Aspergiloza

#### **Dermatologia**

Choroby przenoszone drogą płciową

Łojotokowe zapalenie płuc

Nawracająca drożdżycza jamy ustnej

Półpasiec

Mięsak Kaposiego

Nowotwory skóry



### **Choroby wewnętrzne**

Gorączka o niejasnej etiologii  
Utrata wagi ciała o niejasnej etiologii  
Trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii  
Drożdżycy przełyku i żołądka  
Biegunka przewlekła  
Nawracające bakteryjne zapalenie płuc  
Śródmiąższowe zapalenie płuc  
Lymfadenopatie  
Zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia

### **Neurologia**

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

### **Choroby zakaźne**

Półpasiec zajmujący > 2 dermatomy/ nawracający  
Gorączka o niejasnej etiologii  
Zaburzenia hematologiczne  
Drożdżycy układu oddechowego, pokarmowego  
Zespół monukleozopodobny  
Biegunka przewlekła  
Nawracające zapalenie płuc  
Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego  
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych  
Gruźlica, mykobakteriozy  
Wirusowe zapalenie wątroby HCV, HBV, HAV  
Inne choroby z listy chorób wskaźnikowych dla AIDS

### **Onkologia/hematologia**

Chłoniaki nieziarnicze  
Rak odbytu/dysplazja nabłonkowa  
Rak płuc  
Nasieniak (seminoma)  
Ziarnica złośliwa  
Choroba Castelmanna  
Lymfopatie niejasnego pochodzenia

### **Pediatria**

Zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia  
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

### **Okulistyka**

CMV-zapalenie błony naczyniowej i siatkówki  
Retinopatie niejasnego pochodzenia

Zapalne choroby siatkówki (HSV, toksoplazmoza)

### **Laryngologia**

Zapalenie ślinianek o niejasnej etiologii  
Nowotwory okolicy głowy i szyi

### **Nefrologia/Urologia**

Nefropatie kłębuszkowe  
Choroby przenoszone drogą płciową  
Brodawczak pęcherza moczowego  
Nasieniak (seminoma)

## **Podsumowanie**

Liczba wykrywanych zakażeń HIV systematycznie wzrasta z roku na rok. Dotyczy to zarówno świata, Europy jak i Polski. Natomiast odsetek późno wykrytych zakażeń HIV (tzw. "late testers") w Polsce, w porównaniu z innymi krajami europejskimi jest najwyższy. Tak samo niekorzystnie dla Polski wygląda sytuacja dotycząca testowania pacjentów w placówkach służby 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.

### **Piśmiennictwo:**

1. Gras G., Geffray L., Parienti JJ i wsp.: Late diagnosis and subsequent survival among HIV-infected truck drivers in the northwest of France; a retrospective study. *AIDS* 2009; 23(11):1440-1442.
2. Casilla J., Sobrino P., de la Fuente L., i wsp.: Late diagnosis of HIV infection in the era of HAART; consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002; 16(14):1945-1951.
3. Chadborn TR., Delpech VC., Sabin CA. i wsp.: The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2002-2004). *AIDS* 2006; 20(18):2371-2379.
4. Pugliese P., Cuzin L., Cabie A. i wsp.: A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. *HIV Medicine Early View*, date: May 2009.
5. Judd A., Ferrand RA., Jundmann E. i wsp.: Vertically acquired HIV diagnosed in adolescent and early adulthood in the United Kingdom and Ireland: findings from national surveillance. *HIV Medicine* 2009; 10(4):253-256.
6. Padua E., Almeida C., Nunes B. i wsp.: Assessment of mother-to-child HIV-1 and HIV-2 transmission: an AIDS reference laboratory collaborative study. *HIV Medicine* 2009; 10(3):182-190.
7. Krentz HB., Gill MJ. Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006. *HIV Medicine* 2008; 9(9):721-730.
8. Wolbers M., Bucher HC., Furrer H. i wsp.: Delayed diagnosis of HIV-infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2008; 9(6):397-405.
9. Mounier-Jack S., Nielsen S., Coker RJ.: HIV testing strategies across European countries. *HIV Medicine* 2008; 9(2):13-19.
10. Manfredi R., Nanetti A., Valentini R. i wsp.: Epidemiological, clinical and therapeutic features of AIDS-related *Mycobacterium kansasii* infection during the HIV pandemic; an 11-years follow up study. *HIV Medicine* 2004; 5(6):431-436.
11. Krentz HB., Auld MC., Gill MJ.: The high cost of medical care for patients who present late with HIV infection. *HIV Medicine* 2004; 5(2):93-98

## Leczenie antyretrowirusowe –rozpoczynanie terapii cART

### Wstęp

Rekomendacje PTN AIDS -2009 dotyczące rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego (cART) są uaktualnioną wersją z roku 2007. W ich opracowaniu opierano się na obecnie obowiązujących rekomendacjach EACS [1], BHIVA [2], DHHS [3,4], IAS [5] oraz najnowszych danych z piśmiennictwa.

Zalecenia te dyskutowano w gronie ekspertów w trakcie Zimowych Warsztatów Ekspertów – Chopok 2009 oraz w trakcie Konferencji Naukowo – Szkoleniowej PTN AIDS „Vistula 2009” w Łochowie.

Podczas pierwszych wizyt pacjenta zakażonego HIV, konieczna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych. W tabeli 1 wymieniono podstawowe badania i zalecenia, które powinny być wykonane w czasie pierwszych wizyt w poradni specjalistycznej.

**Tab. 1** Badania, które powinny być wykonane u zakażonych HIV podczas pierwszych wizyt w poradni specjalistycznej

1. Potwierdzenie obecności przeciwciał anti-HIV-1
  2. Test Western- blot ( u osób, u których badania te nie były wykonane dotychczas, lub gdy pacjent nie posiada aktualnego wyniku)
  3. Badanie podmiotowe i przedmiotowe
  4. Waga ciała i określenie masy ciała (BMI – Body Mass Index)
  5. Ciśnienie tętnicze krwi
  6. Ocena ryzyka sercowo – naczyniowego ( skala Framingham lub inne skale)
  7. Badanie *per rectum*
  8. liczba CD4, CD8, CD4/CD8
  9. HIV-1 RNA (PCR )
  10. Lekooporność
  11. Genotypowanie
  12. Określenie sub-typu HIV-1
  13. Morfologia krwi obwodowej, ALT, ALP, GGTP, glukoza, profil lipidowy, kreatynina i klirens kreatyniny, badanie serologiczne w kierunku kiły, serologia toksoplazmozy, przeciwciała: HAV, HBV, HCV, mocz – badanie ogólne
  14. HLA B\*5701
  15. Badanie ginekologiczne z cytologią, serologia HPV
  16. Test tuberkulinowy
  17. RTG płuc
- szczepienia profilaktyczne wg Rekomendacji PTN AIDS
  - omówienie ryzyka zakażenia partnera – z odnotowaniem w dokumentacji o przeprowadzeniu rozmowy

Bardzo ważnym elementem opieki jest omówienie ryzyka zakażenia HIV partnerów seksualnych. Pacjenci, którzy mają stałych partnerów, nie zakażonych, mają wskazania do wcześniejszego rozpoczynania cART, w celu ochrony przed możliwym zakażeniem podczas kontaktów seksualnych.

Zakażeni HIV, którzy nie mają jeszcze wskazań do rozpoczęcia cART, powinni być systematycznie badani w celu monitorowania przewlekłego zakażenia. Badania, które powinny być wykonywane co 6 i 12 miesięcy, zebrano w tabeli 2.

**Tab. 2 Badania kontrolne u pacjentów nie leczonych cART**

Co 6 miesięcy	badanie podmiotowe i przedmiotowe BMI ciśnienie tętnicze krwi ALT morfologia, badanie ogólne moczu CD4, CD8, CD4/CD8 HIV-1 RNA u kobiet: badanie ginekologiczne i cytologia (w I roku obserwacji) u chorych z marskością: AFP i USG jamy brzusznej
Co 12 miesięcy	USR lipidogram badanie serologiczne w kierunku toksoplazmozy anty-HBV, anty-HCV (jeśli poprzednio były negatywne) RTG klatki piersiowej EKG u kobiet: badanie ginekologiczne z cytologią

### **Rekomendacje PTN AIDS -2009 dotyczące włączenia terapii antyretrowirusowe u pacjentów zakażonych HIV**

Decyzja o włączeniu terapii cART jest bardzo ważnym momentem w opiece nad pacjentami z HIV i wymaga zapewnienia dobrej współpracy pomiędzy lekarzem i chorym.

Celem leczenia antyretrowirusowego jest odbudowa i ochrona układu immunologicznego, długotrwała supresja wirusii HIV, zmniejszenie liczby zachorowań, zmniejszenie śmiertelności z powodu infekcji HIV oraz poprawa jakości życia. Takie cele można uzyskać poprzez włączenie lub zmianę terapii w odpowiednim czasie, pozostawienie opcji terapeutycznych na przyszłość i indywidualizacja leczenia.

Ze względu na potwierdzone w wielu badaniach zwiększone ryzyko wystąpienia chorób oportunistycznych i znacznie dłuższe przeżycie chorych, u których rozpoczęto terapię wcześniej, obecnie zaleca się rozpoczynanie cART już przy liczbie CD4 poniżej 350 komórek/ $\mu$ L. Terapie rozpoczyna się również wtedy, gdy liczba kopii HIV-1 RNA jest wyższa niż 100 000/mL a liczba CD4 mieści się w przedziale 350-500 komórek/ $\mu$ L. Przy takich uwarunkowaniach również rozpoczynamy leczenie u chorych po 50 roku życia.

Włączenie leczenia antyretrowirusowego, niezależnie od liczby limfocytów CD4, nawet powyżej 500 komórek/ $\mu$ L, powinno być rozważane u osób, którzy mają stałych partnerów seksualnych nie zakażonych HIV. Wcześniejsze rozpoczynanie leczenia należy rozważyć u pacjentów z ko-infekcją HCV i /lub HBV. Rekomendacje dotyczące czasu rozpoczynania terapii antyretrowirusowe zebrano w tabeli 3.

**Tab.3 Rozpocznianie terapii cART – Rekomendacje PTN AIDS 2009**

Zakażenie objawowe niezależnie od liczby CD4/ $\mu$ L	zakażenie bezobjawowe		
	CD4 <350 k/ $\mu$ L	CD4 351-500 k/ $\mu$ L	CD4 > 500 k/ $\mu$ L
Leczyć zawsze  (*nie dotyczy gruźlicy)	Leczyć	Leczyć: 1. przy HIV-1 RNA >100 000 kopii/mL 2. przy spadku CD4 o 80 kom w ciągu roku 3. wiek > 50 r.ż. Proponować leczenie: przy ko-infekcji HCV Przy HIV-1 RNA <100 000 kop/mL, bez spadku CD4 – monitorować przebieg infekcji	Rozważyć cART, jeżeli partner seksualny pacjenta nie jest zakażony HIV

\*leczenie HIV i TB wg Rekomendacji PTN AIDS z 2007

Powyższe zalecenia dotyczą chorych zakażonych przewlekle. Natomiast zasady dotyczące rozpoczynania terapii u osób z ostrą infekcją retrowirusową, wymagają indywidualnych decyzji z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i ryzyka, wynikających z wczesnego włączenia leków antyretrowirusowych.

### Rekomendacje PTN AIDS 2009 dotyczące wyboru opcji terapeutycznych

W terapii cART w Polsce stosowane jest obecnie 27 leków antyretrowirusowych, w tym leki złożone (z dwóch lub trzech składowych leków ARV). Leki te należą do 6 grup: nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), i inhibitory proteazy (PI), inhibitor fuzji (EI), inhibitory integrazy i inhibitory koreceptora CCR-5. Inhibitor fuzji, integrazy i koreceptora CCR-5, obecnie nie są polecane do stosowania w pierwszej terapii. Poniżej wymieniono wszystkie zarejestrowane leki antyretrowirusowe, ich symbole i nazwy handlowe.

#### Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI (Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors):

- abacawir (ABC, Ziagen)
- dydanozyna (ddI, Videx)
- emtrycytabina (FTC)
- lamiwudyna (3TC, LMV, Epivir)
- stawudyna (d4T, Zerit)
- tenofowir (TDF, Viread)
- zydowudyna (AZT, Retrovir)

#### Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTI (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors)

- efawirenz (EFV, Stocrin)
- etrawiryna (ETV, Intelence)
- newirapina (NVP, Viramune)

#### Inhibitory proteazy – PI (Protease Inhibitors)

- atazanawir (ATV, Reyataz)
- darunawir (DRV, Prezista)
- fosamprenawir (FVP, Telzir)
- indinawir (IDV, Crixivan)
- lopinawir (LPV, Kaletra)
- nelfinawir (NFV, Viracept)
- ritonawir (RTV, Norvir)

- sakwinawir (SQV, Invirase)

#### **Inhibitor fuzji**

- enfuwirtide (T-20, Fuzeon)

#### **Inhibitor integrazy**

- raltegrawir (RAL, Isentress)

#### **Inhibitor koreceptora CCR-5**

- Marawiroc (MRV, Selzentry, Celsentri)

Od 1996 roku w terapii zakażenia HIV dorosłych stosuje się trzy leki antyretrowirusowe: dwa NRTI łączone z NNRTI lub PI wzmacnianym (bustowane) ritonawirem (PI/r). Dotychczas nie potwierdzono przewagi zastosowania ani NNRTI, ani PI/r we wszystkich stadiach klinicznych i immunologicznych choroby.

Niektórzy eksperci zalecają stosowanie PI/r w zaawansowanym stadium choroby, z bardzo niską liczbą CD4 i wysoką wiremią, ze względu na wysoką barierę genetyczną i wolniejsze tempo powstawania mutacji. Nie jest to jednak potwierdzone badaniami klinicznymi. Preferowane leki w pierwszej terapii antyretrowirusowej (tabela 4) zamieszczono poniżej, wg kolejności alfabetycznej. Każdy z inhibitorów proteazy wchodzący w skład terapii zalecanych jest wzmacniany 100 mg ritonawiru (Norvir), co znacznie zwiększa skuteczność tej grupy leków. Większość leków wchodzących w skład cART ma zarówno ograniczenia jak i szczególne wskazania. Najważniejsze z nich dla poszczególnych leków, to:

**Abacawir (ABC, Ziaren)** – konieczny wzmożony nadzór nad skutecznością leczenia u chorych z HIV-1 RNA >100 000 kopii/mL. Stosować ostrożnie, gdy ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie. Nie stosować, gdy HLA B\*5701 jest obecny.

**Atazanawir (ATV, Reyataz)** – ze względu na często występującą bezobjawową hiperbilirubinemię i może powodować intensywne zażółcenie białkówki i skóry. Należy kontrolować stężenie bilirubiny we krwi podczas leczenia ATV.

**Efawirenz (EFV, Stocrin)** – ze względu na potwierdzoną teratogenność, należy unikać stosowania tego leku u kobiet w wieku rozrodczym.

**Lamiwudyna (3TC, LMV, Epivir)** – ryzyko zaostrzenia zakażenia HBV po przerwaniu stosowania LMV.

**Lopinawir (LPV, Kaletra)** – ostrożnie stosować u pacjentów z podwyższonymi parametrami gospodarki lipidowej.

**Newirapina (NVP, Viramune)** – nie stosować u kobiet przy CD4 > 250 kom/μL i mężczyzn z CD4 > 400 kom/μL ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych reakcji alergicznych oraz ciężkiej hepatotoksyczności.

**Tenofowir (TDF, Viread)** – należy unikać stosowania u osób z zaburzeniami funkcji nerek. Podczas leczenia wskazane jest monitorowanie funkcji nerek. Szczególnie zalecany przy ko-infekcji HBV/HIV.

**Tabela 4. Leki w terapii inicjującej - Rekomendacje PTN AIDS 2009**

	NRTI	NNRTI	PI
2 NRTI + NNRTI lub 2NRTI + PI/r	ABC FTC TDF 3TC	EFV NVP	ATV/r DRV/r FVP/r LPV/r SQV/r

Przeciwwskazane jest stosowanie leków z grupy NNRTI bez wyjściowego genotypowania, ze względu na niską barierę genetyczną, oporność krzyżową oraz brak skuteczności u zakażonych HIV-2 i HIV-1 sub-typ O.

Jeżeli niemożliwe jest rozpoczęcie terapii z zastosowaniem wyżej podanych leków, należy rozważyć leki alternatywne (tabela 5). Jednak niesie to za sobą nieco wyższe ryzyko działań niepożądanych.

**Tab.5 Leki alternatywne w pierwszej terapii cART – Rekomendacje PTN AIDS**

NRTI	NNRTI	PI
ddI ZDV	-	IDV/r NFV/r

Właściwie dobrany pierwszy schemat terapeutyczny powinien **na jak najdłuższy czas** zapewnić skuteczną redukcję wirerii HIV do poziomu niewykrywalnego oraz systematyczny wzrost liczby limfocytów CD4.

Bardzo ważnym elementem wyboru schematu terapeutycznego jest **indywidualizowanie terapii**, co w większym stopniu gwarantuje rzetelne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. W doborze terapii konieczne jest uwzględnienie trybu życia pacjenta, warunków pracy, codziennych zwyczajów, współistniejących chorób, możliwość ciąży, obciążeń chorobami dziedzicznymi.

Ważnym elementem terapii antyretrowirusowe jest wygoda stosowania leków i **poprawa jakości życia pacjentów**. W tym celu powstały leki złożone z dwóch (Combiwir, Kivexa, Truwada) oraz z trzech składników ( Atripla, Triziwir), co spowodowało znaczną redukcję ilości przyjmowanych tabletek.

### **Rekomendacje PTN AIDS dotyczące terapii nie zalecanych**

W terapii cART stosowane jest zestawienie dwóch leków grupy NRTI i jednego leku z grupy NNRTI, albo z dwóch NRTI i jednego PI/r (bustowanego ritonawirem). Powyższe schematy terapeutyczne wykazały znacznie wyższą skuteczność terapeutyczną od terapii złożonej z trzech NRTI. Stosowanie kombinacji złożonej tylko z NRTI, zarezerwowane jest wyłącznie do sytuacji, w której nie można zastosować leków z grupy NNRTI ani PI. Jednak warunkiem zastosowania takiego schematu jest wiremia HIV-1 RNA < 10 000 kopii/mL.

Nie należy stosować łączenia zydowudyny i stawudyny (tj. AZT + d4T) z powodu działań antagonistycznych, ani też stawudyny z dydanozyną (d4T + ddI) z powodu działań toksycznych i znacznego spadku liczby limfocytów CD4 i CD8 w trakcie leczenia.

## Rekomendacje PTN AIDS dotyczące monitorowania terapii cART

Nieodłącznym elementem dobrze prowadzonej terapii antyretrowirusowej jest laboratoryjna ocena skuteczności oraz wczesne wykrycie działań niepożądanych. W tym celu należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, które zebrano w tabeli 6.

**Tab.6 Badania laboratoryjne po włączeniu leków antyretrowirusowych**

Po 3 miesiącach od włączenia cART	HIV-1 RNA – badanie ilościowe CD4, CD8 Lekooporność przy HIV-1 RNA $\geq$ 1 000 kopii/mL Morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, badanie ogólne moczu
1 raz co 3-6 miesięcy	HIV-1 RNA – badanie ilościowe CD4 CD8 Morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, badanie ogólne moczu
1 raz co 12 miesięcy	Badanie serologiczne w kierunku toksoplazmozy HBV, HCV – jeśli były poprzednio negatywne RTG klatki piersiowej EKG Kobiety: badanie ginekologiczne

### Podsumowanie

Rozpoczynanie leczenia i jego monitorowanie jest trudne zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza prowadzącego. Wymaga dobrej współpracy z pacjentem, jak również z konsultantami innych specjalności. Do osiągnięcia celu terapeutycznego niezbędne jest zrozumienie potrzeby oraz akceptacja leczenia, tak samo jak zaufanie do lekarza oraz możliwość wykonywania niezbędnych badań laboratoryjnych.

### Piśmiennictwo

1. EACS guidelines. Available At <http://www.eacs.eu/guide>. Accessed January 12, 2009
2. Gazzard BG, et al. British HIV Association. HIV Med. 2008;9:563-608
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. May 4, 2008.
4. DHHS guidelines. November 3, 2008. Accessed January 12, 2009-10-28
5. Hammer SM, et al. 2008 Recommended Regimens for Treatment – Naïve Patients: IAS-US, JAMA. 2008;300:555-570.



*Piotr Pulik  
Ewa Siwak  
Elżbieta Jabłowska  
Kamila Wójcik*

## **Leczenie antyretrowirusowe – zmiany terapii**

Wprowadzane obecnie do leczenia schematy cART (combined antiretroviral therapy) wymagają zmian znacznie rzadziej, dzięki mniejszej toksyczności leków oraz większemu doświadczeniu w ich stosowaniu. Nadal najczęstszą przyczyną zmian leczenia antyretrowirusowego są, występujące w początkowym okresie, działania niepożądane oraz konieczność zmiany leczenia z powodu stosowania dodatkowych koniecznych leków oraz niekiedy ciąży.

### **Zmiany leczenia antyretrowirusowego z powodu działań niepożądanych**

W większości przypadków nie ma ustalonych zaleceń co do tego, jak szybko należy zmienić leczenie z powodu działań ubocznych. Decyzję o zmianie podejmujemy na podstawie stopnia nasilenia objawów i możliwości ich redukcji. Nie budzi wątpliwości konieczność pilnej zmiany leczenia, kiedy dochodzi do działań niepożądanych o znacznym nasileniu, zagrażających bezpośrednio życiu. W większości przypadków zmiana leczenia polega na zastąpieniu stosowanego schematu cART innym, potencjalnie nie wywołującym tego typu działań zestawem leków. Stwierdzono, że występowanie działań niepożądanych jest związane z pogorszeniem adherencji, dlatego też powinno się oferować zmianę leczenia tym pacjentom, którzy opuszczają dawki leków z powodu objawów ubocznych.

### **Niepowodzenie immunologiczne lub kliniczne**

Niepowodzenie immunologiczne lub kliniczne nie jest uważane za powód do zmiany leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę na konieczność wykonywania badań genotypowania i lekooporności, zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i w trakcie terapii, szczególnie przy niepowodzeniu terapeutycznym. Stosowanie leków z grupy NNRTI i NRTI, w wielu przypadkach, związane jest z generowaniem istotnych klinicznie mutacji warunkujących lekooporność. Występowanie mutacji dotyczących leków z grupy NNRTI ma istotne znaczenie w przypadku, zarówno włączania pierwszej terapii, jak i przy zmianach leczenia.

### **Niepowodzenie wirusologiczne**

Kryterium skuteczności leczenia antyretrowirusowego jest obecnie utrzymywanie się niewykrywalnego poziomu HIV-1 RNA w surowicy. W przypadku terapii inicjującej, jak i zmiany schematu leków, oczekiwany spadek HIV-1 RNA powinien nastąpić do 24 tygodnia leczenia. W przypadku wysokiej wartości wyjściowej HIV-1 RNA oraz niedostatecznej adherencji pacjenta, należy zastanowić się nad celowością zmiany schematu cART. Celowa jest ocena tolerancji leków, interakcje i inne czynniki determinujące nieskuteczność terapii. Należy rozróżnić nietolerancję leczenia od niepowodzenia wirusologicznego i krzywej oporności. Ocena skuteczności kolejnych zestawów terapeutycznych powinna spełniać podobne kryteria, jak w przypadku pacjentów nie leczonych.

## **Nowy schemat leków antyretrowirusowych**

W nowym schemacie terapeutycznym należy zastosować przynajmniej dwa, a najlepiej trzy leki potencjalnie aktywne i jeden lek o innym mechanizmie aktywności przeciwwirusowej. W trakcie leczenia często obserwowane są niewielkie wzrosty wirerii HIV-1, określane jako „blips”. Nie mają one znaczenia w ocenie skuteczności terapii i nie wymagają natychmiastowej wymiany leków. Niewielkie, przejściowe wzrosty wirerii należy odróżnić od powtarzalnych wysokich wartości wirerii HIV-1, które zazwyczaj warunkują ryzyko mutacji i lekooporności. Dlatego u każdego pacjenta, decyzja o zmianie schematu leczniczego powinna być podejmowana indywidualnie, tym bardziej że nadal najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest brak systematycznego przyjmowania leków.

## **Niska bariera genetyczna leków antyretrowirusowych**

Niska bariera genetyczna leków antyretrowirusowych, zwłaszcza leków z grupy NNRTI, oraz występowanie wyjściowej ( przed leczeniem) lekooporności, powinna mieć istotne znaczenie przy decyzji o leczeniu lekami tej klasy u osób z niepowodzeniem terapeutycznym. Inhibitory proteazy wspomagane ritonawirem mają lepszą barierę genetyczną i mutacje indukują wolniej.

## **Dotychczasowe leczenia cART**

Przy zmianie leczenia istotne znaczenie ma informacja o lekach dotychczas stosowanych, tak samo jak testy lekooporności. Jeśli w przeszłości aktywnym lekiem w cART był NNRTI, to nawet przy braku mutacji należy zachować ostrożność, ze względu na zmniejszoną skuteczność NNTRI bez jednoczesnego zastosowania inhibitorów proteazy.

## **Intensyfikacja schematów terapeutycznych**

Rzadko przy decyzji o zmianie schematu terapeutycznym rozważa się intensyfikację leczenia poprzez dodanie jednego lub kilku leków. Terapia „mega-HAART” straciła ostatnio na znaczeniu, ze względu na dostępność leków o nowym mechanizmie działania, lub o innym profilu oporności. W przypadku zupełnego braku opcji terapeutycznych, korzystne jest nawet niewielkie obniżenie HIV-1 RNA, które pozwoli zyskać na czasie do momentu, aż pojawią się na rynku nowe leki przeciwwirusowe. W takich przypadkach zawsze warto pomyśleć o badaniach klinicznych, których wyniki mogą dawać szansę użycia leków o innym profilu działania (np. inhibitory integrazy, inhibitory fuzji, inhibitory CCR5).

## **Zmiany terapii cART a zaburzenia metaboliczne**

Ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych wśród pacjentów zakażonych HIV wzrasta wraz z wiekiem oraz długością stosowanej terapii. Aby zminimalizować niekorzystny wpływ leczenia, a także aby zmniejszyć częstość incydentów sercowo – naczyniowych, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, w oparciu o europejskie rekomendacje, zaleca:

1. Ustalenie i monitorowanie 10-cio letniego bezwzględnego ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) przy pomocy m.in. skali Framingham.
2. Próba modyfikacji stylu życia i nawyków ( dieta, palenie papierosów, systematyczne ćwiczenia, redukcja masy ciała).
3. Modyfikacja leczenia ARV powinna być zależna od wielkości ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów z wysokim ryzykiem ChNS lub z

wcześniejszą chorobą serca, zazwyczaj jest większe ryzyko incydentu sercowego i śmierci w trakcie leczenia antyretrowirusowego. U takich pacjentów modyfikacja cART jest szczególnie polecana.

### **Modyfikacja cART**

- Zamiana PI/r na NNRTI lub inny PI/r powodujący mniejsze zaburzenia metaboliczne
- Zamiana d4T i AZT na TDF
- Rozważenie modyfikacji schematu zawierającego abacawir u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca.
- W związku z wystąpieniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zmiana terapii cART, zgodnie z Rekomendacjami PTNB AIDS z 2006r i wcześniejsza interwencja lekami hypoglikemizującymi, np. Metformina lub Pioglitazone.
- Zaburzenia w układzie kostnym (ostopenia/osteoporoza) nie są wskazaniem do modyfikacji cART. Leczenie tego typu zaburzeń takie samo jak u osób nie zakażonych HIV ( bifosforany, alendronian + Vit D, preparaty wapnia).

### **Piśmiennictwo**

1. EACS guidelines. Available At <http://www.eacs.eu/guide>. Accessed January 12, 2009.
2. Gazzard BG, et al. British HIV Assotiation. HIV Med. 2008;9:563-608.
3. Guidelibes for Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolesctets. May 4,2008
4. DHHS guidelines. November 3, 2008. Accessed January 12, 2009
5. Hammar SM et al. 2008 Recommended Regimens for Treatment – Naïve Patients: IAS-USA, JAMA
6. Sabin CA, Worm SW.: Conventional cardiovascular risk factor inHIV infection: how conventional are they?. Curr. Opin HIV/AIDS. 2008,3,214
7. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, Suckow C, Gopalakrishnan G, Benson C, Wohl DA.: Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV.
8. Guidelines on the Prevention and Management of Metabolic diseases in HIV, European AIDS Clinical Society, 2008.
9. Strategies for management of anti-retroviral therapy / INSIGHT; D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS 2008.

## **Chemioprofilaktyka wrodzonego zakażenia HIV i leczenie dzieci zakażonych HIV**

### **Wstęp**

W rozdziale omówiono postępowanie profilaktyczne i diagnostyczne z noworodkiem i niemowlęciem matki zakażonej HIV oraz terapię antyretrowirusową dzieci zakażonych HIV. Zapobieganie zakażeniu wrodzonemu wynika ze znajomości czynników ryzyka. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka jest replikacja wirusa we krwi matki (oznaczalna wiremia, VL HIV RNA >50 c/ml), pozostałe czynniki to : u matki liczba limfocytów T CD4+ poniżej 400/ml (zwiększa ryzyko 3 x), odejście wód płodowych ponad 4 godziny przed urodzeniem dziecka (dwukrotnie zwiększa ryzyko), stosowanie w czasie porodu kleszczy położniczych, próżniociągu lub wykonanie amniocentezy. Do czynników ryzyka wliczono także stosowanie niepełnej terapii antyretrowirusowej podczas ciąży oraz karmienie piersią. Postępowanie w oddziale noworodkowym nie ulega modyfikacjom w ciągu ostatnich lat. Czas jaki może upłynąć od urodzenia dziecka do podania mu leków antyretrowirusowych w europejskich zaleceniach wynosi 4 godziny, w amerykańskich 6 do 12 godzin, równocześnie nigdzie nie określono najdłuższego okresu jaki może upłynąć by włączyć chemioprofilaktykę. Granicą do włączenia profilaktyki poekspozycyjnej jest 48 godzin i w rekomendacjach polskich uznano ten czas za maksymalny również w zapobieganiu zakażeniu okołoporodowemu. Późniejsze rozpoczęcie profilaktyki jest już nieuzasadnione. Jak długo i co należy stosować w profilaktyce również podawane jest różnie w zaleceniach EU i USA. Amerykanie podają zydowudynę przez 6 tygodni, decyzja o zastosowaniu większej liczby leków u noworodka jest pozostawiona do decyzji eksperta. Wg zaleceń europejskich profilaktykę transmisji wertykalnej podaje się przez 4 tygodnie. Zydowudyna jako jedyny lek jest stosowana gdy matka ma niewykrywalną wiremię w 34-39 tygodniu ciąży i nie wystąpiły dodatkowe czynniki ryzyka np. przedwczesne odchodzenie wód płodowych. W pozostałych sytuacjach w krajach Unii Europejskiej zaleca się użycie 3 leków: zydowudyny, lamiwudyny oraz newirapiny. Zmianie uległy także europejskie rekomendacje dotyczące profilaktyki pneumocytozy u dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV. Kotrimoksazol po zakończeniu profilaktyki lekami antyretrowirusowymi (tj. po 4 tygodniach życia) zalecany jest wyłącznie niemowlętom z wysokiego ryzyka transmisji oraz (co oczywiste) dzieciom z potwierdzonym wrodzonym zakażeniem HIV. Lek podaje się 3 x w tygodniu do czasu ostatecznego wykluczenia lub przez cały pierwszy rok życia u dzieci z potwierdzonym zakażeniem HIV.

Przewodniki terapeutyczne EU, USA i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dla dzieci zakażonych HIV zalecają rozpoczęcie co najmniej trzy lekowej terapii u każdego niemowlęcia tj. przed ukończeniem 12 miesiąca życia.[1] Jest to związane z wysokim ryzykiem progresji do AIDS (20%) i zgonu (10%). Powyżej pierwszego roku wskazania do rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego nieco się różnią. Wg. WHO leczenie zaczyna się później, na bardziej zaawansowanym etapie choroby, są to zalecenia dla krajów rozwijających się, z ograniczonym dostępem do leków. Zalecenia europejskie i amerykańskie różnią się jedynie dla dzieci w przedziale wieku 36-59 miesięcy. Wg USA leczenie w tym wieku rozpoczyna się wcześniej, tzn. przy wartości CD4 <25% a w Unii <20% lub < 500 komórek [2,3,4,5]. Wybór leków pierwszego rzutu zależy od ich dostępności. W Europie od 1997 r nie ma na rynku nelfinawiru do sporządzania zawiesiny i w związku z tym tego inhibitora proteazy nie zaleca się w I schemacie leczenia dzieci. Wskazania do zmiany pierwszego schematu terapii różnią w niewielkim zakresie: wg USA jeśli po 12 tygodniach

leczenia spadek liczby kopii HIV jest mniejszy niż o 1 log<sub>10</sub> albo jeśli po 6 miesiącach poziom HIV-1 RNA utrzymuje się powyżej 400 kopii/ml. Zalecenia EU są mniej restrykcyjne - nie określono czasu do uzyskania spadku poniżej poziomu detekcji HIV-1 RNA (< 50 c/ml), u dzieci spadek wirerii jest z reguły wolniejszy, wyjściowa wirerii jest wysoka i jeśli stwierdza się stałe jej obniżanie to leczenie należy uznać za skuteczne [5]. W obu rekomendacjach utrzymywanie się wirerii > 400 < 1000 kopii/ml wymaga zmiany. Zawsze ocenia się wynik powtarzalny tj. co najmniej dwóch badań. W zaleceniach europejskich istotny jest zapis, że przed odstawieniem/zmianą terapii (w trakcie podawania nieskutecznego schematu) należy ocenić oporność. Uwzględniono także problem (coraz częściej zgłaszany przez lekarzy) nieprawidłowego realizowania zaleceń przez nastolatki i zaakceptowano możliwość przerwania terapii do czasu uzyskania jej akceptacji.

## **Rekomendacje PTN AIDS dotyczące profilaktyki transmisji wertykalnej:**

### **Postępowanie bezpośrednio po porodzie**

- Jak najszybsze umycie noworodka
- Odślusowanie zaaspirowanej treści z górnych dróg oddechowych
- Włączenie leków ART w ciągu 4 godz. po porodzie (max do 48 h)
- W 1 dobie ż. - szczepienie p/ WZW B ew. + HBIG
- Nie szczepić BCG
- Zakaz karmienia piersią
- Do 10- 14 doby ż.- pierwsze badanie w kierunku HIV . Badanie to powinno być wykonane w oddziale noworodkowym, przed wypisaniem dziecka ze szpitala.

Dalsza diagnostyka w ośrodku specjalistycznym.

Do wykluczenia zakażenia konieczne są dwa badania wykonane powyżej 30 dnia życia, jeśli są wątpliwości, że matka mogła karmić piersią, ostatnie badanie należy wykonać w wieku 6 miesięcy. Badanie z okresu noworodkowego nie jest podstawą do wykluczenia zakażenia. U dzieci otrzymujących trzylekową profilaktykę oznaczenie VL HIV-1 RNA we krwi nie jest miarodajne. Zaleca się założenie hodowli komórkowej i oznaczenie metodą PCR materiału genetycznego wirusa w surowicy i z nadsączu komórkowego.

### **Wskazania do trzylekowej profilaktyki u noworodka**

- Rozpoznanie HIV u matki postawiono w okresie okołoporodowym
- Brak informacji o HIV-1 RNA i wartości CD4 z 36 -39 tyg. ciąży
- Utrzymywanie się HIV-1 RNA >50 c/ml pomimo cART u matki
- Dodatkowe czynniki ryzyka w czasie ciąży/ porodu

W Polsce w profilaktyce transmisji wertykalnej HIV stosuje się :

- **ZDV przez 4 tygodnie** gdy spełnione są wszystkie wymienione warunki : matka w 34 -39 tygodniu ciąży miała wirię < 50 c/ml, jeśli dziecko urodziło się fizjologicznie, czas od odejścia wód do urodzenia dziecka nie przekroczył 4 godzin, nie przebijano pęcherza płodowego, nie stosowano kleszczy ani próżnościagu położniczego albo gdy ciążę ukończono planowym cięciem po ukończeniu 38 tygodnia ciąży, przed wystąpieniem czynności skurczowej i nie doszło do urazu z przerwaniem ciągłości skóry dziecka. Noworodek jest karmiony sztucznie.
- **3 leki przez 4 tygodnie** jeśli ryzyko zakażenia jest podwyższone tzn. **ZDV + 3 TC + NVP przez 2 tyg. → i kolejne 2 tyg. ZDV + 3TC** gdy wystąpił jeden z wymienionych czynników:  
matka była leczona ale w 36-39 tyg. ciąży miała wirię powyżej poziomu wykrywalności (niską) albo liczba limfocytów CD4 < 400,

kobieta była leczona ale badanie wirerii i CD4 nie zostało wykonane w trzecim trymestrze,

ciąża była zagrożona (krwawienie, sączenie wód),

ciążę ukończono cięciem ze wskazań położniczych w trakcie akcji porodowej,

jeśli poród naturalny (u kobiety skutecznie leczonej z CD4 > 400): gdy przebito pęcherz płodowy, czas od odejścia wód przekroczył 4 godziny, albo zastosowano próżniociąg lub kleszcze położnicze.

**ZDV +3TC + LPV/r przez 4 tygodnie** w sytuacji szczególnie wysokiego ryzyka transmisji tj. wystąpiły co najmniej dwa czynniki ryzyka zakażenia dziecka:

Kobieta była leczona ale zakażenie rozpoznano w ostatnim miesiącu ciąży, lub później.

Wiremia HIV u kobiety w 34 -39 tygodniu ciąży była wysoka lub nieznana i dziecko urodzone porodem fizjologicznym.

Kobieta nie była leczona w ciąży.

Profilaktykę u noworodka należy rozpocząć w ciągu pierwszych 4 godzin, nie później niż do końca 2. doby życia.

Wcześnieśnik <32 tyg. ciąży

- Najprawdopodobniej nie będzie żywiony doustnie (ryzyko NEC) i otrzyma wyłącznie ZDV i.v.
- W czasie porodu podać rodzącej 1 dawkę NVP co najmniej na 2 h przed porodem (terapeutyczne stężenie NVP u noworodka utrzymuje się przez 5 -7 dni)
- 1 dawka NVP powinna być dodana do już stosowanego cART (nie zawierającego NVP) w celu uniknięcia oporności u kobiety. PI nie przechodzą przez łożysko.

**Tabela 1. Profilaktyka u dzieci matek HIV (+), urodzone o czasie.**

Leki w ciąży	HIV-1 RNA w 36 tyg. ciąży	CD4	Poród	Leki dla noworodka
∅ lub ZDV	? lub > 50 c/ml	każda wartość	CC planowe	cART 4 tyg.
cART	<50 c/ml	>400	PSN*	<b>ZDV 4 tyg.</b>
cART	? lub > 50 c/ml	każda wartość	CC planowe	cART 4 tyg.

\* bez dodatkowych czynników ryzyka

**Tabela 2. Profilaktyka u dzieci matek HIV (+) - zagrażający poród przedwczesny (<36 tygodnia ciąży).**

Leki w ciąży	HIV-1 RNA aktualny	Poród	Leki dla noworodka
∅	niezależnie	cART z NVP lub cART z PI	cART4 tyg.
cART	> 50 c/ml	dodać 1x NVP jeśli <32 tyg. ciąży rozważyć cięcie cesarskie(CC)	cART4 tyg.
cART	<50c/ml	<32 tyg. dodać NVP (o ile cART bez) rozważyć CC	ZDV 4 tyg.

### Dawkowanie leków w profilaktyce u noworodków:

- **ZDV** u dzieci urodzonych >35 tyg. ciąży  
2 mg/kg/6h p.o. przez 6 tyg. lub 4 mg/kg/12 h p.o. przez 4 tyg. lub 1,5 mg/kg/6h iv.  
Dzieci urodzone <35 tyg. ciąży 1,5 mg/kg/12h dożylnie lub:  
urodzone w 34-30 tyg. : 2 mg/kg/12 h p.o. przez 2 tyg. następnie 2mg/kg/8h p.o.  
przez kolejne 2 tyg.  
<30 tyg. 2 mg/kg/12h p.o. przez 4 tyg.
- **3TC** 2mg/kg/12h przez 4 tygodnie
- **NVP** przez 2 tyg.: 2mg/kg/24h (jeden raz dziennie) w pierwszym tygodniu i dwa razy dziennie tj. 2mg/kg/12 h w drugim;  
jeśli matka otrzymywała NVP co najmniej 3 dni przed porodem to dawka NVP dla noworodka od początku wynosi 2mg/kg/12 h (2x dziennie) przez 2 tygodnie.
- dawkowanie **Kaletry** zależy od wagi dziecka : 2- 4 kg : 20mg/kg /12h  
4-6 kg : 15 mg/kg/12h  
>6 kg : 12 mg/kg/12h

### Rekomendacje PTN AIDS dotyczące leczenia dzieci zakażonych HIV:

Przed leczeniem oznaczyć oporność i HLA B5701.

Wskazania do leczenia w pierwszym roku życia należy leczyć wszystkie niemowlęta od momentu potwierdzenia zakażenia. Od ukończenia 1 roku życia leczy się wszystkie dzieci rozpoznane na etapie AIDS lub głębokiego niedoboru odporności. Wskazania do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej w poszczególnych grupach wiekowych z mniej zaawansowaną chorobą umieszczono w tabeli 3. Spełnienie jednego warunku z podanych w tabeli oznacza konieczność rozpoczęcia leczenia.

Tabela 3. Wskazania do leczenia ARV dzieci zakażonych HIV.

Wiek		
0-11 m.	Niezależnie od objawów, niedoboru odporności i wiremii	Leczyć
12 -35 mies.	Klasyfikacja kliniczna	Leczyć : B, C
	immunologiczna	Leczyć : CD4<25% / <1000
	HIV-1 RNA	Rozważyć: >100 tys. c/ml
36 – 59 mies.	Klasyfikacja kliniczna	Leczyć : B, C
	immunologiczna	Leczyć : CD4<20% /< 500
	HIV-1 RNA	Rozważyć: >100 tys. c/ml
≥60 mies.	kliniczna	Leczyć : B, C
	immunologiczna	Leczyć: < 350
	HIV -1 RNA	Rozważyć: >100 tys c/ml

**Leki zalecane w pierwszym schemacie** wymieniono w tabeli 4.

**Tabela 4. Leki zalecane w pierwszym schemacie .**

Do ukończenia 3 lat	3 lata i <40 kg	>40 kg
ABC + 3TC + (ZDV) + NVP lub + LPV/r	ABC + 3TC + NVP lub ABC + 3TC + LPV/r	TRUVADA + EFV (FTC + TDF) (ATRIPLA) lub KIVEXA + EFV (ABC + 3TC) albo TRUVADA + LPV/r  lub KIVEXA + LPV/r

Ocena skuteczności leczenia: celem jest uzyskanie obniżenia HIV-1 RNA poniżej poziomu wykrywalności (< 50 c/ml) .U dzieci z wyjściową wiremią wysoką, jej spadek z reguły jest wolniejszy. Jeśli obserwuje się stały spadek HIV-1 RNA to leczenie uznaje się za skuteczne.

Wskazaniem do zmiany schematu leczenia jest : utrzymywanie się HIV-1 RNA >400 i < 1000, progresja kliniczna oraz immunologiczna.

**Leki zalecane po pierwszej zmianie** wymieniono w tabeli 5.

**Tabela 5. Leki zalecane w drugim schemacie.**

Jeśli w I schemacie stosowane były NNRTI			
≤30kg		> 30 kg i ≤ 40 kg	>40 kg
ZDV+ DDI *+ LPV/r		ZDV+ TDF + LPV/r	poprzednio: FTC+TDF ⇒ DDI <sub>EC</sub> + ABC + 3TC+ABC ⇒ ZDV+TDF + + LPV/r lub alternatywnie : ATV/r, f-APV/r, SQV/r, DRV/r
Jeśli w I schemacie stosowane były PI			
do ukończenia 3 lat	> 3 lat, z wagą ≤30kg	> 30 kg	>40 kg
ZDV+ DDI* + NVP	ZDV+ DDI* + EFV	ZDV+ TDF + EFV	poprzednio: FTC+TDF⇒ DDI <sub>EC</sub> + ABC + EFV 3TC+ABC ⇒ ZDV+TDF + EFV

\* W Polsce brak DDI w dawkach dla młodszych dzieci, stosuje się TDF.



U nastolatków dopuszczono możliwość całkowitego odstawienia leków antyretrowirusowych do czasu poprawy akceptacji terapii i dopiero wtedy zastosowanie nowego schematu. Zmiany bez pełnej akceptacji leczenia prowadzą do wyczerpania możliwości terapeutycznych. Przed odstawieniem/zmianą zawsze należy ocenić oporność (genotypowanie). Jeśli nastolatek otrzymywał 2 NRTI + NNRTI (NVP lub EFV) to ten lek należy odstawić jako pierwszy i po 2 tygodniach odstawić dwa pozostałe – NRTI [6]. Stężenie EFV i NVP w surowicy krwi może utrzymywać się poniżej poziomu terapeutycznego przez 1- 2 tygodnie, kontynuacja pozostałych (NRTI) powinna zapobiec wystymulowaniu mutacji na NNRTI.

Poza terapią antyretrowirusową obowiązuje stosowanie profilaktyki pierwotnej pneumocytozy przez cały pierwszy rok życia oraz u dzieci  $\geq 1$  r. ż. w sytuacji głębokiego niedoboru odporności. Lekiem z wyboru jest Biseptol przez 3 kolejne dni tygodnia. Zalecenia PTN AIDS w zakresie zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych są oparte o rekomendacjach amerykańskich [7].

## Podsumowanie

Aktualne zalecenia PTN AIDS w zakresie profilaktyki transmisji wertykalnej HIV ograniczają stosowanie retowiru w monoterapii do sytuacji kiedy ciężarna w 36 – 39 tygodniu ciąży miała niewykrywalną wiramię HIV i wartość CD4 ponad 400 komórek oraz nie było żadnych czynników ryzyka w czasie ciąży i porodu a także gdy niemożliwa jest podaż doustna leków ARV. W pozostałych przypadkach stosuje się zapobiegawczo 3 leki. W każdym przypadku wskazana jest konsultacja z ekspertem. Zastosowanie Kaletry u noworodka musi być poprzedzone konsultacją z ekspertem. Istotne jest rozpoczęcie profilaktycznego podawania leków u noworodka w ciągu 4 godzin od porodu. Zasady leczenia i monitorowania terapii antyretrowirusowej u dzieci zakażonych nie uległy zmianie.

## Piśmiennictwo

1. Goetghebuer T., Haeltherman E., LeChenadec J. et al: Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV – infected infants. AIDS , 2009, 23 (5), 597- 604.
2. Working Grup on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV –Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, February 23,2009, 1-139;  
<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>
3. WHO recommendations for use of antiretrovirals in resource limited settings. <http://www.who.int/enity/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf> 2009
4. New WHO recommendations for starting antiretrovirals in infants aged<12 months. [www.who.int/enity/hiv/pub/meetingreports/art\\_meeting\\_april2008/en/index.html](http://www.who.int/enity/hiv/pub/meetingreports/art_meeting_april2008/en/index.html)
5. PENTA update guidelines 2008 (draft)  
<http://www.chiva.org.uk/prrotocols/supportdocs/pdfdo/pentaguide08.pdf>
6. Gibb D.M., Compagnucci A., Green H., Lallemand M., Saidi Y., Ngo-Giang-Huoang N., Taylor C., Mofenson L., Moye J., Monpoux F., Gonzalez Tome M.I., Marczyńska M.,Nadal D., Wintergest U., Kanjavanit S., Lyall H., Giaquinto C.: “Treatment interruption in children with chronic HIV-infection: the results of the paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA 11) Trial “., 9<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2008.
7. Center for Disease Control and Prevention, National Institute of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America and Pediatric Infectious Diseases Society. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV –Exposed and HIV-Infected Children. June 20,2008.  
<http://AIDSinfo.nih.gov>

*Agnieszka Ołdakowska  
Małgorzata Szczepańska-Putz  
Magdalena Marczyńska*

## **Szczepienia u dzieci zakażonych HIV**

### **Wstęp**

Szczepienia ochronne są bardzo ważnym aspektem opieki nad dziećmi HIV(+) (1). Z jednej strony dzieci te gorzej odpowiadają na wakcynacje, szybciej obniża się poziom przeciwciał poszczepiennych, a z drugiej strony to właśnie pacjenci zakażeni HIV powinni być chronieni przed możliwie dużą ilością patogenów (2,3). 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, szczepionka przeciwko rotawirusom) mogą być podawane w zależności od stanu immunologicznego dziecka. Po szczepieniach opisywano przejściowy wzrost wirerii HIV i spadek limfocytów CD4+.

Kalendarz szczepień dla dzieci HIV(+) jest stale modyfikowany, zgodnie z postępem wiedzy medycznej i zmianami sytuacji epidemiologicznej (4,5,6,7). Terminy szczepień ustalane są indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię antyretrowirusową.

### **Rekomendacje PTN AIDS dotyczące szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV**

Do szczepionek żywych należą szczepionki przeciwko: gruźlicy, odrze, śwince, różyczce, rotawirusom, poliomyelitis (OPV). Szczepionki nieżywe to szczepionki przeciwko: zakażeniom HAV, HBV, błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis (IPV), zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* C, grypie, HPV.

### **Gruźlica**

U dzieci zakażonych HIV szczepienie BCG jest bezwzględnie przeciwwskazane. Dzieci te raz w roku mają wykonywaną diagnostyczną próbę tuberkulinową. Zdrowe dzieci matek HIV(+) są szczepione przeciwko gruźlicy dopiero po wykluczeniu zakażenia HIV tj. około 4-6 miesiąca życia.

### **HBV (hepatitis B virus)**

Podstawowy cykl szczepień składa się z 3 dawek podawanych w schemacie 0, 1, 6. Szczepienie rozpoczyna się w okresie noworodkowym. Za ochronny poziom przeciwciał uznaje się obecnie wartość powyżej 10 mIU/ml. W przypadku spadku poziomu przeciwciał poniżej 10 mIU/ml podaje się dawkę przypominającą, w przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej przeprowadza się powtórny cykl szczepień podwójną dawką. Poziom przeciwciał poszczepiennych oznacza się 1-3 miesiące po zakończeniu cyklu szczepień lub po podaniu dawki przypominającej, a następnie monitoruje co 12 miesięcy. U noworodków matek zakażonych HBV należy podać immunoglobulinę anti-HBs w ciągu 12 godzin po urodzeniu (najpóźniej do 7 doby).

### **Błonica, tężec, 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, następnie dawkę uzupełniającą w 2 roku życia i kolejną w 6 roku życia.

### **Poliomyelitis**

U dzieci zakażonych HIV można stosować jedynie nieżywą szczepionkę przeciwko poliomyelitis (IPV). Żywa, doustna szczepionka (OPV) jest przeciwwskazana. Szczepienie rozpoczyna się w wieku 6-12 tygodni. Schemat szczepień obejmuje 2-3 dawki w pierwszym roku życia, następnie dawkę uzupełniającą w 2 roku życia i kolejną w 6 roku życia. Rodzeństwo dzieci zakażonych HIV i dzieci matek HIV (+) również powinno otrzymywać nieżywą szczepionkę przeciwko poliomyelitis.

### **Haemophilus influenzae typ b**

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**

Nie ma danych na temat stosowania żywej, szczepionki przeciwko rotawirusom u dzieci zakażonych HIV. W warunkach polskich praktycznie szczepieniem tym można objąć dzieci matek HIV(+), ponieważ szczepienie należy rozpocząć w wieku od 6 do 12 tygodnia życia, a ostatnia dawka może być podana najpóźniej do ukończenia 6 miesięcy. Szczepionka podawana jest doustnie.

### **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 6 roku życia. W przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej dawkę przypominającą można podać wcześniej, już po 4 tygodniach od szczepienia podstawowego. U dzieci z głęboką immunosupresją po kontakcie z odra należy podać immunoglobulinę, niezależnie od przeprowadzonych wakcynacji.

### **Grypa**

Szczepienie (szczepionką nieżywą) jest zalecane u dzieci już od 7 miesiąca życia i powtarzane corocznie, przed sezonem grypowym. Dawkowanie zależy od wieku. Dzieciom w wieku 6-35 miesięcy podaje się połowę dawki. Wszystkie dzieci do 9 roku życia, które są szczepione przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu, w danym sezonie otrzymują dwie dawki szczepionki w odstępie miesięcznym.

### **Streptococcus pneumoniae**

Stosowane są dwie szczepionki: 7-walentna skoniugowana PCV (pneumococcal conjugate vaccine) oraz 23-walentna polisacharydowa PPV (pneumococcal polysaccharide vaccine). Szczepionka skoniugowana stosowana jest u niemowląt i dzieci w wieku 2-59 miesięcy. Szczepionka polisacharydowa jest zarejestrowana dla dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy. Schemat szczepień PCV obejmuje 3 dawki w pierwszym półroczu i dawkę przypominającą w 2 roku życia. W przypadku, gdy szczepienia rozpoczyna się później schemat należy dostosować do zaleceń producenta. U dzieci do 5 lat, dotychczas nieszczepionych, należy zawsze rozpocząć szczepienie od PCV (lepsza odpowiedź niż po

PPV). U dzieci, które ukończyły cykl szczepień PCV, pierwszą dawkę PPV można podać już po ukończeniu 2 lat, w odstępie przynajmniej 2 miesięcy od ostatniej dawki PCV. Postępowanie takie pozwala zwiększyć ilość serotypów *S. pneumoniae*, przed którymi chronione jest dziecko. Dawkę przypominającą PPV podaje się po 3-5 latach u dzieci < 10 lat, a u starszych po 5 latach.

### **HAV (hepatitis A virus)**

Szczepienie przeprowadza się u dzieci od 2 roku życia. Szczepienie składa się z dwóch dawek podawanych w schemacie 0, 6-12 miesięcy.

### **Ospa wietrzna**

Szczepienie wykonuje się u dzieci, które nie chorowały na ospę wietrzną, od 2 roku życia (dwie dawki w odstępie co najmniej 3 miesięcy). Szczepi się tylko dzieci bez głębokiego niedoboru odporności, podczas kwalifikacji należy wziąć pod uwagę również klasyfikację kliniczną i poziom wirerii HIV.

### **Neisseria meningitidis C**

Szczepienie przeprowadza się u dzieci od trzeciego miesiąca życia. Schemat szczepień: dwie dawki w okresie niemowlęcym oraz dawka przypominająca w 2 roku życia. U dzieci od 2 roku życia, dotychczas nie szczepionych, podaje się 1 dawkę.

### **HPV (human papilloma virus)**

Szczepienie u dziewcząt zakażonych HIV przeprowadza się w 13 roku życia. Szczepionka jest zarejestrowana dla dziewcząt i kobiet w wieku od 9-26 lat według schematu 0, 2, 6 miesięcy.

W tabeli 1 przedstawiono schemat szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV.

Poniżej podano zabezpieczające miana przeciwciał. Oznaczenia te (poza przeciwciałami anty HBs), nie są wykonywane rutynowo.

Miana przeciwciał poszczepiennych uznane za zabezpieczające przed zachorowaniem:

- IgG dla tężca > 0,1 IU/ml
- IgG dla błonicy > 0,1 IU/ml
- IgG dla odry > 150 mIU/ml
- IgG dla świnki > 1:232
- IgG dla różyczki > 4 IU/ml
- przeciwciała anty-HBs > 10 mIU/ml

### **Podsumowanie**

Opieka nad dziećmi zakażonymi HIV jest opieką kompleksową, a szczepienia ochronne stanowią istotny element działań profilaktycznych. Zalecenia dotyczące immunizacji są stale aktualizowane, co zobowiązuje lekarzy pediatrów do śledzenia piśmiennictwa. 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.

### **Piśmiennictwo:**

1. Marczyńska M, Popielska J, Szczepańska-Putk M, Dobosz S, Ołdakowska A: 20-letnie doświadczenie w opiece nad dziećmi zakażonymi HIV. *Przegl Epidemiol* 2007, 61, 363-369.
2. Ołdakowska A: Skuteczność szczepień ochronnych przeciwko odrze oraz przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci zakażonych HIV. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna w Warszawie, 2007.

3. Bekker V, Scherpbier H, Pajkr D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers T: Persistent Humoral Immune defect in Highly Active Antiretroviral Therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatrics* 118 (2), 2006, e315-e322.
4. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. <http://AIDSinfo.nih.gov>
5. Szczepańska-Putz M, Marczyńska M: Program szczepień ochronnych dzieci urodzonych przez matki HIV(+) i dzieci zakażonych HIV. *Rekomendacje PTN AIDS*, 2006, 116-118.
6. Bernatowska E. Profilaktyka chorób zakaźnych w stanach zaburzonej odporności. *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 4, (5), 2008, 393-424.
7. Program szczepień ochronnych na rok 2009. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 1 kwietnia 2009 r. [www.pis.gov.pl](http://www.pis.gov.pl)

wiek \ szczepienie	<24h	2 m.ż.	3-4 m.ż.	5-6 m.ż.	7 m.ż.	8- m.ż.	12 m.ż.	13- 14 m.ż.	16- 18 m.ż.	2 r.ż.	3 r.ż.	4 r.ż.	5 r.ż	6 r.ż	13 r.ż	14 r.ż
wzw B	1	2		3												
DTaP		1	2	3					4					5		
poliomyelitis (IPV)			1	2					3					4		
H. influenzae b		1	2	3					4							
rotawirusy		1	2, 3	do 24 tyg.												
odra, świnka, różyczka								1						2		
grypa					1	2	i co rok									
S. pneumoniae		1	2	3	PCV				4				1 1	PPV		
wzw A										1	2					
ospa wietrzna							1			2						
N. meningitidis C			1		2				3							
HPV															1, 2, 3	
błonica, tężec (Td)																1

## Leczenie ko – infekcji HIV/HBV

### Wstęp

Ze względu na wspólną drogę transmisji infekcja HBV występuje często bo, w zależności od regionu geograficznego, u od 6% do 10% pacjentów zakażonych HIV.

Zakażenie HIV pogarsza rokowanie dotyczące przebiegu zakażenia HBV [1,2]. U pacjentów z koinfekcją HBV/HIV w porównaniu z pacjentami zakażonymi tylko HBV, obserwuje się wyższą wiremę HBV, zwiększone ryzyko reaktywacji zakażenia HBV oraz niższy odsetek serokonwersji HBeAg/antyHBe i HBsAg/antyHBs, co może skutkować szybszą progresją choroby wątroby w kierunku marskości wątroby [1,2,3].

Współczesna terapia anty-HBV umożliwia uzyskanie trwałej supresji HBV, jednakże całkowita eradykacja HBV jest prawdopodobnie nieosiągalna z powodu przetrwania episomalnej postaci HBV-DNA. tj.cccDNA. [1].

Kwalifikacja do leczenia anty-HBV wymaga dokładnej analizy parametrów diagnostycznych oceniających aktywność i przebieg zakażenia HBV. Niezbędna jest m.in. ocen replikacji HBV, aktywności aminotransferaz a u wybranych chorych ocena zaawansowania zapalenia i włóknienia w badaniu histopatologicznym punktatu wątroby [4].

W terapii zakażenia HBV mogą być stosowane preparaty interferonu alfa oraz analogi nukleoz(t)ydowe (lamiwudyna, tenofowir, emtricitabina, entekawir, adefowir, telbivudyna). Większość doustnych leków wykorzystywanych w leczeniu zakażenia HBV (tj. lamiwudyna, tenofowir, emtricitabina, entekawir, telbivudyna) hamuje również replikację wirusa HIV, dlatego w sytuacji współzakażenia HBV/HIV leki te nie powinny być stosowane osobno, a jedynie jako element skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART). Zastosowanie tych leków bez skutecznego leczenia antyretrowirusowego wiąże się z ryzykiem wyselekcjonowania mutantów HIV opornych na te analogii.

Tak więc u pacjentów z koinfekcją HBV/HIV wybór schematu leczenia HBV zależy od tego czy pacjent ma również wskazania do cART. Trzeba jednak pamiętać, że cART zaleca się włączać u pacjentów z koinfekcją HBV i HIV, mającym wskazania do leczenia HBV, już przy liczbie limfocytów CD4<500 komórek/ul [4,5].

### Zalecenia:

1. Włączenia terapii anty-HBV wymagają chorzy z HBV-DNA  $\geq 2\ 000$  IU/ml i z:
  - podwyższoną aktywnością ALT lub
  - zaawansowanymi zmianami histopatologicznymi w wątrobie (włóknienie  $\geq 2$ )
2. U pacjentów z wiremą HBV-DNA  $\geq 2\ 000$  IU/ml i prawidłową aktywnością aminotransferaz zaleca się wykonanie biopsji wątroby
3. Jeśli pacjent ma wskazania do leczenia tylko zakażenia HBV to wybór terapii zależy od liczby limfocytów CD4:
  - CD4>500 kom/ul - PegIFN alfa-2a przez 12 miesięcy
  - CD4<500 kom/ul - cART w którego składzie jest TDF+FTC/3TC
4. Każdy chory z pozapalną marskością wątroby w przebiegu zakażenia HBV powinien mieć włączony cART, a w nim TDF+FTC/3TC
5. W przypadku wskazań zarówno do leczenia antyretrowirusowego, jak i do leczenia HBV należy:

- włączyć cART w którego składzie jest TDF +FTC/3TC.
  - przy przeciwwskazaniach do TDF, zastosować inny schemat cART i przy uzyskaniu pełnej supresji HIV, dołączyć entekawir w dawce 1 mg/dz +/- adefowir 10 mg/dz.
6. U pacjentów, u których leczenie infekcji HBV nie jest zalecane, należy monitorować ALT co 3-6 m-cy a HBV-DNA co 6-12 miesięcy

## **Podsumowanie**

Zakażenie wirusami hepatotropowymi współistniejące z zakażeniem HIV, w erze cART jest jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie chorych. Jednakże skuteczna terapia anty-HBV i anty-HCV zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego prowadząc do zwiększenia przeżycia i poprawy jakości życia u tych pacjentów.

## **Piśmiennictwo:**

1. Brito M , Alhyraba M. Hepatitis B in patients coinfectd with HIV. Hospital Physician Oct. 2008: 17-24
2. Iser DM, Sasadeusz JJ . Current treatment of HIV/hepatitis B coinfection. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008, 21: 699-706
3. Benhamou Y. Hepatitis B in the HIV coinfectd patients. J Acquir Immune Defic Syndr Jul 2007, 54(2);57-65
4. EACS Rekomendacje 2008 ([www.eacs.eu](http://www.eacs.eu))
5. The British HIV Association 2009 ([www.bhiva.org](http://www.bhiva.org))



*Małgorzata Inglot  
Anna Grzeszczuk  
Aleksandra Szymczak*

## **Leczenie zakażenia HIV/HCV**

### **Wstęp**

Zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) szerzą się podobnymi drogami: przez kontakt z krwią i kontakty seksualne, przy czym drugi mechanizm transmisji jest bardziej ryzykowny dla zakażenia HIV (ryzyko 1-3%) niż dla zakażenia HCV (<1%). W skali świata zakażenie HIV dotyczy ponad 40 milionów, a zakażenie HCV ponad 180 milionów ludzi, w Polsce odpowiednio ponad 12 tysięcy i ok. 700 tysięcy. Częstość występowania zakażenia HCV w populacji pacjentów zakażonych HIV ściśle wiąże się z odsetkiem zakażeń HIV nabywanych w wyniku stosowania dożylnych środków odurzających. W Polsce, według danych z badania EuroSIDA, obecność przeciwciał anti-HCV stwierdza się u 61,2% osób zakażonych HIV. W ostatnim czasie zanotowano wzrost częstości przypadków ostrego zapalenia wątroby t. C o klinicznie jawnym przebiegu u osób zakażonych HIV, zjawisko to występuje szczególnie często wśród homoseksualnych mężczyzn.

W przebiegu koinfekcji HIV/HCV proces włóknienia wątroby przy współdziałaniu licznych, pozawirusowych czynników hepatotoksycznych postępuje kilkakrotnie szybciej niż u pacjentów zakażonych tylko HCV. Uznaje się, że koinfekcja HIV i nadużywanie alkoholu to dwa najważniejsze czynniki powodujące przyspieszenie progresji zakażenia HCV do marskości. Wykazano wpływ bezwzględnej liczby limfocytów CD4<sup>+</sup> oraz zjawiska rekonstrukcji immunologicznej na stopień zaawansowania włóknienia wątroby, pacjenci z CD4<sup>+</sup> <200 kom/mm<sup>3</sup> mają statystycznie istotnie bardziej zaawansowane włóknienie. U chorych z CD4<sup>+</sup> <200 kom/mm<sup>3</sup> szybszy jest też postęp włóknienia mierzony, jako stopień zaawansowania włóknienia, w stosunku do czasu trwania zakażenia HCV.[1] Wg danych D:A:D Study, badania obejmującego jedną z największych kohort zakażonych HIV, choroby wątroby stanowią aktualnie drugą, co do częstości przyczynę zgonów, a odsetek zgonów z powodu niewydolności wątroby wynosi obecnie 14,5%.[2]

Wobec udowodnionej, istotnie szybszej progresji włóknienia wątroby leczenie przyczynowe zakażenia HCV u chorych z koinfekcją HIV jest bardzo wskazane. Skuteczna terapia antyretrowirusowa stwarza chorym zakażonym HIV możliwość wieloletniego przeżycia bez ryzyka rozwoju AIDS. W tym kontekście istotne staje się zapobieganie rozwojowi marskości wątroby przez skuteczne leczenie przewlekłego wzw typu C.

Współistniejące zakażenie HIV często w fazie wymagającej jednoczesnego prowadzenia terapii antyretrowirusowej utrudnia stosowanie leczenia zakażenia HCV. Problemy pojawiają się już na etapie kwalifikacji do leczenia, która w tym przypadku powinna być wyjątkowo staranna. Należy uwzględnić nie tylko stan immunologiczny i dotychczasowy przebieg leczenia antyretrowirusowego, ale także stan psychiczny chorego, jego motywację do leczenia, okres abstynencji narkotykowej, status socjalny i inne czynniki. Skuteczność leczenia przewlekłego zapalenia wątroby t. C (pzw t C) pegylovanym IFN alfa i rybawiryną u osób zakażonych HIV udowodniono w kilku badaniach klinicznych (APRICOT, RIBAVIC, ACTG 5071).[3,4] Wcześniej uważano, że skuteczność leczenia zakażeń wirusami hepatotropowymi u chorych zakażonych HIV jest niska i stosowanie terapii w tej grupie większość autorów uznawała za niecelowe. Ważnym argumentem za celowością leczenia pzw t C są także wyniki opublikowane przez autorów hiszpańskich. Labarga i wsp. stwierdzili, że skuteczna terapia zakażenia HCV, zakończona uzyskaniem trwałej odpowiedzi

wirusologicznej, ponad czterokrotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności HAART.[5]

Dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego istotne znaczenie ma stosowanie adekwatnej do masy ciała ( $>11.5$  mg/kg mc) dawki rybawiryny (RBV). Jest to najważniejsze w pierwszych tygodniach leczenia. Mechanizm działania RBV, polegający na nasilaniu mutagenyzy i selekcjonowaniu „ułamnych” szczepów HCV, bardziej wrażliwych na działanie IFN, jest szczególnie istotny u pacjentów z koinfekcją HIV. U tych chorych jednak częściej i w większym nasileniu manifestuje się niedokrwistość jako niepożądany efekt działania RBV. W największym stopniu dotyczy to pacjentów leczonych w ramach cART zydowudyną. Na niezbyt satysfakcjonujące wyniki uzyskane w badaniach APRICOT i RIBAVIC mogło rzutować stosowanie stałej, zbyt niskiej dawki (800 mg) RBV oraz wysoki odsetek chorych, u których zredukowano dawki RBV z powodu niedokrwistości. Ważne jest więc, aby dawka rybawiryny z jednej strony była dostatecznie wysoka, a z drugiej strony nie powodowała niedokrwistości. Największe badanie oceniające skuteczność stosowania wyższych niż dotąd dawek rybawiryny przeprowadzono w Hiszpanii. W badaniu PRESCO brali udział pacjenci zakażeni HIV/HCV z liczbą limfocytów  $CD4^+ >300/mm^3$ , bez marskości, niestosujący w ramach cART zydowudyny i dydanozyny. Stosowano pegylowany interferon alfa 2a 180 mcg 1 raz w tygodniu oraz rybawirynę 1000 mg dla pacjentów o masie ciała  $<75$  kg i  $1200$  mg  $>75$  kg. Początkowo zakładano czas leczenia na 48 tygodni dla genotypów 1 i 4 oraz 24 tygodnie dla genotypów 2 i 3. W 2004 roku wprowadzono poprawkę do protokołu umożliwiającą przedłużenie czasu leczenia do 72 tygodni w genotypach 1 i 4 i do 48 tygodni w genotypach 2 i 3, w celu zwiększenia odsetka SVR. Spośród wszystkich biorących udział w badaniu 398 pacjentów 192 zakażonych genotypami 1/4 HCV było leczonych przez 48 tygodni, a 45 przez 72 tygodnie oraz 96 zakażonych genotypem 2/3 stosowało leczenie przez 24 tygodnie, a 56 przez 48 tygodni. SVR wykazano ogółem u 49,6% pacjentów, 35,6% w genotypie 1, 32,6% w genotypie 4 oraz 72,4% dla genotypu 3. Rzeczywiście, odsetek SVR był wyższy przy wydłużonym czasie leczenia: 31% vs 53% w genotypach 1 i 4 oraz 67% vs 82% dla genotypu 3. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Natomiast stwierdzono, że podawanie wyższych niż dotąd (w badaniach RIBAVIC i APRICOT 800 mg) dawek rybawiryny istotnie statystycznie wpłynęło na poprawę skuteczności.[6]

Leczenie pzw t. C u osób otrzymujących jednocześnie terapię antyretrowirusową może wymagać korekty stosowanego schematu terapeutycznego. Od kilku lat wiadomo o zwiększeniu toksyczności niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyny, zydowudyny i stawudyny, przy ich stosowaniu jednocześnie z rybawiryną. Ma to także niekorzystny wpływ na skuteczność leczenia pzw t. C ze względu na konieczność redukcji dawek RBV przy niedokrwistości. Nowsze doniesienia o interakcjach leków ARV z rybawiryną dotyczą kolejnego leku z grupy NRTI – abakawiru (ABC), analogu guanozyny. Oba leki do aktywacji wymagają fosforylacji w komórce. W fosforylacji ABC biorą udział te same szlaki metaboliczne, co w przypadku rybawiryny, możliwe jest zatem hamowanie produkcji aktywnych metabolitów. W analizie przeprowadzonej w ramach badania RIBAVIC jednym z niezależnych czynników związanych z brakiem wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR) było stosowanie abakawiru.[7] Także w retrospektywnym wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym na grupie 426 zakażonych HIV/HCV leczonych Peg IFN alfa/RBV stosowanie abakawiru było jednym z najważniejszych niezależnych czynników związanych z brakiem SVR. Istotność statystyczną wykazano jednak tylko w grupie o niskich stężeniach RBV w osoczu. Wskazywałoby to na kompetycyjne hamowanie fosforylacji, a zatem produkcji aktywnych metabolitów RBV przez ABC jako przyczynę nieskuteczności terapii.[8] W wielośrodkowym badaniu hiszpańskim, oceniającym wpływ różnych czynników na osiągnięcie SVR, stwierdzono natomiast, że stosowanie w ramach cART nukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy (NtRTI),

tenofoviru, w połączeniu z lamiwudyną bądź stawudyną, poprawia odsetek SVR. W analizie wieloczynnikowej był to jeden z niezależnych czynników (poza genotypem 2 lub 3 HCV, niską wiremią HCV, wysoką liczbą CD4<sup>+</sup>, dobrą adherencją, czyli uznanymi parametrami warunkującymi odpowiedź na terapię) związanych z osiągnięciem SVR. [9]

## **Rekomendacje PTN AIDS**

### **Kwalifikacja do leczenia:**

Wykazano, że pacjenci z zaawansowanym deficytem immunologicznym (CD4<sup>+</sup> <200 kom/mm<sup>3</sup>) odpowiadają na leczenie znacznie gorzej i częściej występują u nich ciężkie działania niepożądane. Większość autorów uważa, że u takich chorych terapia interferonem i rybawiryną jest przeciwwskazana. Obserwowany w trakcie leczenia interferonem spadek liczby limfocytów CD4<sup>+</sup> może być dla nich niebezpieczny, gdyż wiąże się z ryzykiem rozwoju zakażeń oportunistycznych. Dlatego ustalono, że najlepiej jest, jeśli pacjent kwalifikowany do leczenia wzv C ma liczbę limfocytów CD4<sup>+</sup> >350 kom/mm<sup>3</sup>, niewykrywalną wirię HIV, a terapię antyretrowirusową otrzymuje od co najmniej 6 miesięcy.

Wobec udowodnionej celowości i skuteczności takiego postępowania, każdy pacjent zakażony HIV/HCV, aktywnie replikujący HCV, z liczbą limfocytów >200kom/mm<sup>3</sup> winien być kwalifikowany do leczenia przyczynowego zakażenia HCV. Ze względu na spadek liczby limfocytów CD4<sup>+</sup>, jaki następuje w czasie leczenia, najlepiej jest, jeśli liczba CD4<sup>+</sup> przy rozpoczęciu terapii jest większa od 350 kom/mm<sup>3</sup>. Wirię HIV powinna być niewykrywalna, a terapia antyretrowirusowa prowadzona od co najmniej 6 miesięcy. Bardzo istotna jest dobra motywacja pacjenta.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 i 3 HCV oraz genotypem 1 z niską wiremią HCV (< 800000 kopii/ml) mogą być leczeni niezależnie od wyniku biopsji wątroby (biopsja nie jest zatem bezwzględnie konieczna). Należy jednak dążyć do wykonania biopsji wątroby u każdego chorego, niezależnie od genotypu z uwagi na możliwość porównania ewolucji zmian morfologicznych w dłuższej obserwacji pacjenta. U pacjentów zakażonych genotypem 1 z wysoką wiremią HCV biopsja jest konieczna, a leczenie jest szczególnie wskazane u chorych z zaawansowanym włóknieniem. Z uwagi na szybki postęp włóknienia u chorych z koinfekcją HIV/HCV zaleca się uzupełnienie diagnostyki o nieinwazyjne metody oceny włóknienia takie jak elastografia ( FibroScan) oraz Fibrotest, APRI, wskaźnik Fornsa. Metody te nie zastępują jednak biopsji wątroby, która nadal pozostaje „złotym standardem” w ocenie włóknienia. Pacjenci z prawidłową aktywnością AlAT nie są dyskwalifikowani od leczenia.

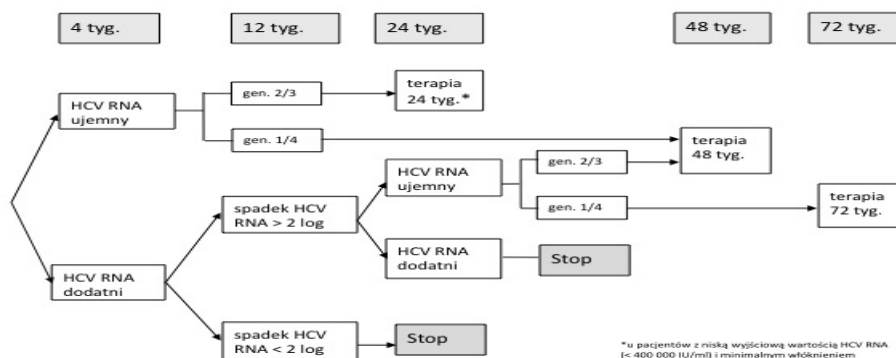
Terapia jest przeciwwskazana u pacjentów z marskością wątroby B i C w skali Childa Pugh. Leczenie może być oferowane pacjentom leczonych substytucyjnie metadonem. Rozpoznanie ostrego zakażenia HCV u pacjenta zakażonego HIV jest wskazaniem do pilnego leczenia, jeśli HCV RNA jest wykrywalny powyżej 12 tygodni od momentu rozpoznania. Nie opracowano jak dotąd optymalnego schematu terapeutycznego w tej grupie chorych.

### **Czas trwania leczenia**

Zaleca się indywidualizację czasu trwania terapii w zależności od genotypu HCV i typu odpowiedzi na leczenie. Czułym pozytywnym czynnikiem prognostycznym jest bardzo szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR – rapid virological response), czyli stwierdzenie ujemnego wyniku HCV RNA już po 4 tygodniach leczenia. Pacjenci, którzy wykazują ten typ odpowiedzi, w wysokim odsetku uzyskują pełną skuteczność leczenia i można u nich skracać czas terapii bez negatywnego wpływu na końcowy wynik. Jak dotąd decyzję o

celowości kontynuowania leczenia podejmowano j na podstawie wyniku odpowiedzi wirusologicznej w 12 tygodniu, rekomendacje EACS zalecają, aby decyzję o dalszym leczeniu uzależniać od oceny RVR. U chorych, u których HCV RNA po 4 tygodniach leczenia jest ujemny, zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV, kontynuuje się terapię do 24 tygodni (dotyczy to jednak tylko osób z niewielką replikacją HCV i minimalnymi zmianami w obrazie histologicznym wątroby), natomiast u zakażonych genotypem 1 lub 4 i pozostałych zakażonych genotypami 2 lub 3 prowadzi się leczenie do 48 tygodni, bez dodatkowych dalszych kontroli wirerii HCV w trakcie terapii. Chorym, u których HCV RNA po 4 tygodniach leczenia jest dodatni, kontroluje się HCV RNA ilościowo po 12 tygodniach leczenia. Jeśli HCV RNA spada o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością sprzed leczenia, kontynuuje się terapię do kolejnej oceny HCV RNA, tym razem już jakościowej, w 24. tygodniu. Jeśli HCV RNA jest ujemny, terapię prowadzi się do 48 tygodni u chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV, lub do 72 tygodni u zakażonych genotypem 1 lub 4. W przypadku wyniku dodatniego po 24 tygodniach leczenia zaleca się przerwanie terapii. Leczenie przerywa się także u osób, u których nie stwierdza się EVR, czyli spadku HCV RNA o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością wyjściową po 12 tygodniach leczenia. Celem terapii jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), czyli ujemnego wyniku HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Monitorowanie bezpieczeństwa przebiegu leczenia nie różni się od postępowania zalecanego u pacjentów nie zakażonych HIV. Dodatkowo konieczne jest oznaczanie liczby limfocytów CD4+ co najmniej co 12 tygodni przez cały okres leczenia.

Na ryc. 1 przedstawiono algorytm leczenia proponowany przez EACS.[10]



### Stosowane leki:

Standardowy schemat terapeutyczny to PEG IFN alfa 2a 180 mcg ( lub PEG IFN alfa 2b 1,5 mcg /kg m.c.) 1x w tyg w połączeniu z RBV w dawce 1000-1200mg. Należy zwrócić szczególną uwagę na stosowanie adekwatnych do masy ciała dawek rybawiryny, gdyż utrzymanie tych dawek, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii, ma duży wpływ na skuteczność leczenia.

## **cART w koinfekcji HCV/HIV**

Kryteria rozpoczynania terapii antyretrowirusowej u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV są identyczne jak u chorych niezakażonych HCV. Nie zaleca się wcześniejszego rozpoczynania cART. W trakcie terapii PegIFN alfa/RBV dla zminimalizowania toksyczności analogów nukleozydowych zaleca się stosowanie schematów cART niezawierających abakawiru dydanozyny, stawudyny i zydowudyny.

## **Postępowanie u chorych po niepowodzeniu terapii**

Konieczna jest dokładna analiza przebiegu pierwszej terapii i ustalenie przyczyny jej niepowodzenia. Pacjentów uprzednio leczonych klasycznym interferonem z rybawiryną, leczonych zbyt krótko, lub tych którzy otrzymywali niedostatecznie wysokie dawki rybawiryny należy uznać za dotychczas leczonych suboptymalnie i rozpocząć ponowną terapię wg obowiązujących aktualnie standardów. Pacjentów, u których zredukowano dawki leków z powodu działań niepożądanych, należy kwalifikować do reterapii pod warunkiem zapewnienia możliwości ścisłego monitorowania (m.in. współpraca z psychiatrą/psychologiem) i stosowania odpowiednich leków dodatkowych takich jak czynniki wzrostu, leki przeciwdepresyjne. Chorych, u których wystąpił nawrót replikacji HCV po zakończeniu leczenia (w trakcie i na koniec leczenia wyniki HCV RNA były ujemne) (*relapsers*), kwalifikujemy do reterapii rozważając możliwość stosowania dłuższego leczenia (72 tygodnie). U pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi wirusologicznej w trakcie terapii pierwotnej (*non-responders*), reterapię należy odroczyć do czasu pojawienia się możliwości stosowania nowych leków (inhibitory proteazy i polimerazy HCV).

## **Podsumowanie**

W populacji polskich pacjentów zakażonych HIV odsetek współistniejących zakażeń HCV jest wysoki. Występująca w tej grupie chorych szybka progresja do marskości wątroby sprawia, że eliminacja zakażenia HCV jako poważnego czynnika przyspieszającego tę niekorzystną ewolucję jest szczególnie ważna.

Wobec udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pzw tC u pacjentów zakażonych HIV należy dążyć do zapewnienia jak najszerszego dostępu tych chorych do terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną. Kwalifikacja do leczenia i monitorowanie przebiegu terapii w tej grupie chorych musi być wyjątkowo staranne. Szczególną uwagę należy zwrócić na utrzymanie adekwatnych dla danego pacjenta dawek rybawiryny przez cały czas leczenia a zwłaszcza w pierwszych 12 tygodniach jego stosowania. Czas trwania terapii powinien być uzależniony od oceny wirerii HCV po 4, 12 i 24 tygodniach leczenia. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie liczby limfocytów CD4+ przynajmniej co 12 tygodni. Leczenie pzw t. C u osób współzakażonych HIV/HCV, otrzymujących jednocześnie terapię antyretrowirusową wymagać może korekty stosowanego schematu terapeutycznego cART, wykluczone jest stosowanie zydowudyny, didanozyny stawudyny a także abakawiru. Ponowną terapię zaleca się tylko u chorych, u których wystąpił nawrót replikacji w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

## **Piśmiennictwo:**

1. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson D i wsp: Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007; 21; 2209-2216
2. Weber S, Sabin CA, Friis-Moller Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch.Intern.Med.* 2006;166: 1632-1641

3. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
4. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-9.
5. Labarga P., Soriano V, Vispo ME i wsp.: Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect. Dis* 2007;196:670-676
6. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, i wsp. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:972-982
7. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, i wsp. Factors associated with virological non-response to Peg-interferon + ribavirin therapy in HIV/HCV co-infected patients: the role of abacavir. 14th CROI, Los Angeles 2007 Abstr. 897
8. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA i wsp. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008; 13:429-37
9. Mira J, Carrillo-Gómez R, Gutierrez-Valencia A, i wsp.. ARV regimens including tenofovir or stavudine + lamivudine as NRTI backbone are associated with higher sustained virological response rate to pegylated interferon and ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients. 14<sup>th</sup> CROI, Los Angeles 2007. Abstr. 898
10. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. <http://www.europeanaidsclinicalociety.org/guidlinespdf/3>

Brygida Knysz  
Marcin Czarnecki  
Aldona Kot  
Weronika Rymer

## Medycyna podróży i szczepienia u osób zakażonych HIV

### Wstęp

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 jak dokonał się w leczeniu antyretrowirusowym [1].

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

1. 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.
2. 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)
3. Ryzyko związane z podróżą osoby zakażonej HIV zależy od statusu immunologicznego, który określa liczba limfocytów T CD4 i odsetek tych komórek. Dodatkowym ocenianym parametrem jest wielkość wirerii HIV.
4. Brak możliwości przeprowadzenia niektórych szczepień z zastosowaniem żywych szczepionek
5. Mniejsza skuteczność szczepień
6. Współistnienie lub ryzyko rozwoju chorób definiujących AIDS
7. Cięższy i inny niż u osób niezakażonych HIV przebieg chorób zakaźnych nabytych podczas podróży (szczególnie u kobiet w ciąży).
8. Zachowania ryzykowne (np. MSM) sprzyjające przenoszeniu chorób
9. Leczenie antyretrowirusowe:
10. czas od jego rozpoczęcia do dnia wyjazdu (zbyt krótki, aby ocenić działania niepożądane)
11. interakcje leków antyretrowirusowych z innymi stosowanymi w profilaktyce lub leczeniu chorób tropikalnych.
12. możliwość stosowania leków antyretrowirusowych, działania niepożądane terapii antyretrowirusowej a warunki bytowania (np. możliwość przechowywania leków, wysiłek fizyczny, nasłonecznienie, przebywanie w warunkach ekstremalnych geograficznie)
13. konieczność dostosowania pory przyjmowania leków antyretrowirusowych do strefy czasowej
14. Stres związany z podróżą sprzyjający zachowaniom ryzykownym i rozwojowi reakcji depresyjnej

## Planowanie podróży

Podróż wymaga szczegółowej analizy w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych z uwzględnieniem następujących czynników:

- Charakterystyka miejsca docelowego pod kątem sytuacji epidemiologicznej, zagrożeń wynikających z chorób zakaźnych i innych, oraz ryzyka zaostrzenia lub rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV, jak również zagrożeń wynikających ze współistnienia działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej (np. zespół metabolicznych).
- Czas trwania podróży: czas przejazdu, środek transportu i czas przebywania w miejscu docelowym (mający wpływ na stosowanie i skuteczność profilaktyki)
- 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 oraz informacja dotycząca leczenia antyretrowirusowego (planowane, prowadzone). Unikanie zmian schematu terapii ARV przed wyjazdem – uniknięcie działań niepożądanych. Odpowiednie zaopatrzenie w leki i podział leków na dwa bagaże (ryzyko zagubienia), w przypadku dłuższego pobytu informacja o możliwości dostępu do terapii ARV.
- 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.
- Zastosowanie doraźnie przez pacjenta leczenia w związku z wystąpieniem objawów (np. biegunka)
- Możliwość uzyskania opieki specjalistycznej i leczenia antyretrowirusowego w miejscu docelowym podróży.
- Ubezpieczenie uwzględniające leczenie związane z zakażeniem HIV oraz transport do Polski.
- Ustalenie lokalizacji ośrodków specjalistycznych HIV/AIDS, gdzie osoba zakażona HIV może udać się po pomoc

Wskazane jest przekazanie wyczerpujących informacji dotyczących sytuacji epidemiologicznej i ewentualnych zagrożeń wynikających z chorób zakaźnych i innych okoliczności podczas podróży i w miejscu docelowym.

### W bezpieczeństwie podróży należy uwzględnić następujące czynniki:

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

#### a. Zakażenie bezobjawowe – głęboki niedobór odporności (< 200 limfocytów CD4/ $\mu$ l)

- zakażenie świeżo wykryte (zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, ryzyko rozwoju IRIS podczas podróży, możliwy ciężki przebieg innych zakażeń)
- 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/ $\mu$ 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 CD4.

#### b. Zakażenie bezobjawowe (200 – 500 kom T CD4/ $\mu$ l)

- osoby rozpoczynające cART (ryzyko rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej podczas podróży)
- Zaleca się odroczenie podróży o przynajmniej 3 -6 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii.
- osoby leczone antyretrowirusowo (możliwa upośledzona funkcja układu immunologicznego pomimo wysokiej liczby komórek CD4)

Zaleca się szczepienia ochronne najlepiej po upływie 3 miesięcy od trwałego wzrostu liczby limfocytów CD4.

### Problemy zdrowotne związane z podróżą i warunkami panującymi w miejscu docelowym

1. Związane z podróżą: zakrzepica żylna, jet lag”, choroba lokomocyjna [3],
2. Związane z warunkami panującymi w miejscu docelowym: oparzenia słoneczne, choroba wysokościowa, zatrucia pokarmowe, urazy, narażenie na ekstremalne temperatury, barotrauma i choroba kesonowa, ukąszenie[2,3]



### **1a. Zakrzepica żył głębokich/zatorowość płucna**

Czynniki ryzyka: długotrwałe unieruchomienie, zakażenie HIV, przyjmowanie środków odurzających iv, choroba układowa, HTZ, doustne środki antykoncepcyjne, starszy wiek, otyłość, choroba nowotworowa.  
Prewencja: nawadnianie, gimnastyka ramion i kończyn dolnych w regularnych odstępach czasu  
Heparyny drobnocząsteczkowe np. Clexane 40 mg sc

### **1b. „Jet lag”**

Desynchronizacja rytmu okołodobowego zegara biologicznego (związanego z cyklem sekrecji melatoniny) i warunków zewnętrznych. Zaburzenia mogą utrzymywać się do 5 dni po powrocie z podróży na zachód i do 2 dni po powrocie ze wschodu

Prewencja: nawadnianie, ograniczenie picia kawy i alkoholu podczas podróży, unikanie obfitych posiłków.

### **1c. Choroba lokomocyjna**

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

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.

### **2a. Oparzenia słoneczne**

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

Udar cieplny-nawadniania.

### **2b. Choroba wysokościowa**

Ostra choroba górská, związany z dużą wysokością obrzęk mózgu, związany z dużą wysokością obrzęk płuc

Ryzyko istnieje już przy pobycie na wysokości 2000 m n.p.m

Szczególnie narażone osoby ze schorzeniami układu krążenia oraz płuc

Fałszywe wyniki pomiarów glikemii glukometrem

Szkolenie prewencyjne:

- dokładny opis dolegliwości związanych z chorobą wysokościową

- nigdy nie wspinać się w górę celem spędzenia nocy na większej wysokości jeżeli pojawiły się objawy choroby wysokościowej

- pozostać na określonej wysokości do czasu adaptacji do nowych warunków

Prewencja : acetazolamid, deksametazon, nifedypina

### **Najczęściej występujące choroby zakaźne związane z podróżami (podane w kolejności alfabetycznej)**

AIDS/zakażenie HIV, ameboza, biegunki inne, błonica, borelioza, BSE, chlamydia, cholera, cyklosporoza, czerwonka bakteryjna, denga, dur brzuszny, dżuma, E. coli (zakażenia przewodu pokarmowego), filarioza, hantawirusowe gorączki, gorączki krwotoczne, gruźlica, grypa, grypa ptasia, grypa świńska, histoplazmoza, japońskie zapalenie mózgu, kamylobakterioza, kiła, kleszczowe zapalenie mózgu, kokcydioidomykoza, kryptosporidioza, krztusiec, lamblioza, legionelloza, leishmanioza, leptospiroza, malaria, norowirusy (Norwalk) zakażenia, odra, onchocerkoz, ospa wietrzna, zakażenia pneumokokowe, zapalenie płuc, polio, rotawirusowe zakażenia, riketsjozy, różyczka, rzeżączka, salmonelloza, SARS, schistosomatoza, STD inne, śpiączka afrykańska, świerzb, świnka, tężec, trypanosomatoza amerykańska, węgoreczka, wirusowe zapalenia wątroby, wszawica, wścieklizna, gorączka Zachodniego Nilu, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, żółta gorączka.

## **Profilaktyka zakażeń u osób zakażonych HIV w podróży**

- I. Profilaktyka swoista :szczepienia
- II. Profilaktyka nieswoista: malaria, kryptosporidioza i inne zakażenia

### **I. Szczepienia**

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). Istotne jest ustalenie statusu serologicznego i wówczas kwalifikacja do podania żywych szczepionek.

### **Stosowanie szczepionek inaktywowanych i żywych**

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

### **Skuteczność szczepień**

U osób leczonych antyretrowirusowo, jeśli to możliwe, wskazane jest odłożenie szczepienia do momentu wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200 (>400 komórek/ul). 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 w odniesieniu do niektórych szczepień zaleca się badanie stężenia przeciwciał. 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, 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.

## **Szczepienia zalecane w związku z planowaną podróżą**

### **1. Szczepionki inaktywowane, podawane niezależnie od liczby limfocytów CD4**

**Tężec-błonica (Td)**- (ochrona 10 lat, stężenie przeciwciał po szczepieniu zwykle jest niższe niż u osób niezakażonych; po ekspozycji u osób z zaawansowanym upośledzeniem odporności rozważyć pomimo informacji o wcześniejszym szczepieniu, profilaktykę czynno-bierną)

**Wirusowe zapalenie wątroby typu B** (ochrona > 10 lat, stosowane nawet u chorych na AIDS, skuteczność wzrasta jeśli zostanie przeprowadzone najwcześniej po 6-12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, wskazany pomiar stężenia przeciwciał anty HBs po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia).

**Wirusowe zapalenie wątroby typu A** (ochrona > 10 lat) MSM, IDU, hemofilicy, zakażeni HBV, HCV, 3 dawki szczepionki podane w czasie 6-12 miesięcy, jeśli liczba limfocytów T CD4 <300 kom/Ul

**Meningokoki (szczepionki przeciw serotypom A i C** (wyjazdy w rejonu endemiczne lub epidemiczne Afryki Subsaharyjskiej lub Arabii Saudyjskiej, ochrona > 3 lat dla MCV4), 1 dawka. W niektórych krajach arabskich jest to szczepienie obowiązkowe).

**Cholera WC/rBS**, inaktywowana (wyjazdy w rejonu endemiczne lub epidemiczne, ochrona 2 lata), 2 dawki

**Japońskie zapalenie mózgu** (zalecana przy wyjazdach na dłuższy czas lub dla osób stale zamieszkujących rejonu endemiczne, szczególnie podczas pory deszczowej, ochrona 3 lata). Szczepionka nie jest zarejestrowana w Polsce i sprowadzana na import docelowy.

**Kleszczowe zapalenie mózgu**, (wyjazdy w rejonu endemiczne Skandynawii, zachodniej i środkowej Europy, krajów - byłych republik Związku Radzieckiego, Mongolii, w okresie związanym z ryzykiem ekspozycji na kleszcze, od wiosny do jesieni, ochrona 3 lata), 3-4 dawki

**Dur brzuszny**, (wyjazdy w rejonu endemiczne Afryki, Azji, Ameryki Łacińskiej, szczepienie tylko szczepionką inaktywowaną, ochrona 3 lata. Na świecie dostępna jest również szczepionka żywa, w Polsce nie zarejestrowana), 1 dawka

**Wścieklizna**, inaktywowana (wyjazdy w rejonu wiejskie, endemiczne gdzie nie istnieje możliwość zastosowania w ciągu 24 godzin profilaktyki poekspozycyjnej, ochrona 1-5 lat. Jeśli ryzyko ekspozycji pojawia się wielokrotnie pierwszą dawką przypominającą należy podać po roku od szczepienia podstawowego i następne co 3-5 lat.

**Grypa**, inaktywowana (podawana 1x rok; w regionach tropikalnych grypa występuje przez cały rok, a na półkuli południowej od kwietnia do września).

**Pneumokokowi zapalenie płuc** - inaktywowana, ochrona na całe życie

**Polio (IPV)** (osoby podróżujące do krajów Afryki Zachodniej, Indii, Pakistanu, Afganistanu, ochrona 10 lat), IPV: trzy dawki w odstępie miesięcznym oraz 2 przypominające po 5 i 10 latach

**Odra** (w niektórych regionach istnieje zwiększone ryzyko zachorowania na odrę; w takich przypadkach wskazane jest określenie stężenia przeciwciał przeciwodrowych i w razie potrzeby podanie szczepionki, pod warunkiem że liczba limfocytów T CD4 >200 komórek/ul.

## **2. Szczepionki żywe, atenuowane stosowane u osób z niską liczbą CD4kom/ $\mu$ l**

**Żółta gorączka**, żywa (wyjazdy w rejony endemiczne lub epidemiczne; szczepienie może dotyczyć osób < 65 roku życia, ochrona 10 lat), 1 dawka. Osobom nie spełniającym w/w kryteriów należy odradzać podróż w rejony endemiczne dla żółtej gorączki. Osoby w starszym wieku z niską liczbą limfocytów CD4 podróżujące do rejonów o niskim ryzyku zakażenia powinny otrzymać zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepień, natomiast osoby młodsze, z liczbą limfocytów CD4 > 200 kom/ $\mu$ l podróżujące do rejonów o wysokim ryzyku zakażenia należy szczepić po uprzednim poinformowaniu o względnym ryzyku zakażenia i działaniach niepożądanych po szczepieniu.

### **Profilaktyka malarii**

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.

Wykazano (*in vitro*) wpływ leków przeciwmalarycznych na hamowanie replikacji zarówno HIV-1 i HIV-2. Takie słabe działanie o niepewnym znaczeniu klinicznym wykazują chlorochina i meflochina. Z kolei sakwinawir i rytonawir posiadają słabe działanie przeciwmalaryczne.

Należy pamiętać, że istotne znaczenie w profilaktyce malarii mają zachowania zapobiegające ukłuciu przez komary (chronią również przed żółtą gorączką, dengą, japońskim zapaleniem mózgu, zakażeniem wirusem Zachodniego Nilu), kleszcze (riketsjozy, borelioza), muchy (leiszmanioza, bartoneloza). Zalecane jest używanie moskitiery nasączonej permetryną, noszenie odpowiedniej odzieży chroniącej przed ukłuciem, stosowanie repelentów.

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 meflochina, atowakwon/proguanil lub doksycyklina. Leki, które mogą być stosowane w profilaktyce u ciężarnych to meflochina, chlorochina, można rozważyć atowakwon/proguanil. 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.

### **Interakcje leków przeciwmalarycznych z lekami antyretrowirusowymi**

Atowaquon/proguanil może zwiększać stężenie zydowudyny (ZDV) w surowicy. 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. Z kolei lopinawir/r może obniżyć stężenie atowakwonu. Działanie to nie ma jednak znaczenia klinicznego.

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:

**Atowaquon/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)

### **Zespoły nakładania i toksyczność u osób zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo, otrzymujących leki przeciwmalaryczne**

**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.

### **Zapobieganie innym zakażeniom, w tym przewodu pokarmowego**

Mycie rąk, unikanie pobytu na farmach zwierzęcych, kontakt z kałem zwierząt domowych i hodowlanych, połykanie wody podczas kąpieli w zbiornikach wodnych (kryptosporidium przeżywa w wodzie chlorowanej i słonej przez kilka dni), picie wody wolnej od pierwotniaków (choć często nie ma pewności co do czystości wody pitnej), dokładne mycie warzyw i owoców „bezpieczną wodą” i gotowanie posiłków, unikanie spożywania nie pasteryzowanego mleka i produktów mlecznych, unikanie kostek lodu w napojach i spożywania napojów z dolaną wodą z kranu. Tak podjęte działania mogą zapobiec zachorowaniu na liczne choroby nie tylko przewodu pokarmowego. Spożywanie nie pasteryzowanego mleka i produktów mlecznych może być przyczyną brucelozy, salmonellozy odzwierzęcej, gorączki Q, kleszczowego zapalenia mózgu. Kąpiel w rzekach, jeziorach i innych zanieczyszczonych zbiornikach z połykaniem wody stwarza niebezpieczeństwo kryptosporydiozy, lambliozy, leptospirozy. Spożywanie surowych, niemytych warzyw, picie zanieczyszczonej wody może prowadzić do rozwoju kryptosporydiozy, izosporozy, cyklosporozy, z objawami ze strony różnych narządów.

Wskazane jest gotowanie wody przez 1 minutę, lub jeśli to możliwe filtrowanie (osmoza przeciwbieżna). Należy zalecać stosowanie wody tylko fabrycznie butelkowanej i unikanie picia płynów z lodem.

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*.

## **Biegunka podróży**

U osób z zaawansowanym niedoborem odporności należy rozważyć w przypadku podróży związanej z ryzykiem biegunki stosowanie profilaktycznie codziennie jednego z wymienionych leków: chinoliny, doksycyklina, ryfaksymina lub preparaty bizmutu. W razie wystąpienia objawów zakażenia przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie cyprofloksacyny 2x 500 mg przez 3 dni

W przypadku potwierdzonej salmonellozy: cyprofloksacyna w dawce 500-750 mg doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez 7-14 dni dla postaci o lekkim przebiegu i od 4-6 tyg dla osób z liczbą limfocytów T CD4<200 kom/μl i z bakteriami.

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

## **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. CDC Information for International Travel 2010.<http://wwwn.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx>
3. Prokopowicz D. Medycyna podróży w Choroby zakaźne i pasożytnicze pod red Janusza Cianciary i Jacka Juszczyka. Czelej Lublin 2007;150-158
4. Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. AIDS 2007;23;21(7):787-94.
5. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005;19:995-1005

## Profilaktyka przed – ekspozycyjna (PrEP)

### Wstęp

Profilaktyka przed-ekspozycyjna ( PrEP, pre – exposure prophylaxis) jest strategią o charakterze prewencyjnym, mającą na celu zabezpieczyć HIV – negatywnych ludzi przed zakażeniem. Szukanie rozwiązań alternatywnych, wobec udowodnionych, bezpiecznych zachowań ( używanie prezerwatyw, wymiana zużytego sprzętu przez narkomanów ) związane jest z ciągle wzrastającą liczbą osób zakażonych HIV. Z danych CDC w lipcu 2008 wynikało, iż roczny przyrost nowych zakażeń wynosi 2,7 mln osób i dotyczy głównie terenu Afryki. Mimo wielu programów profilaktycznych, edukacyjnych, badawczych, prowadzonych w krajach afrykańskich, odmienności kulturowe, brak wiedzy, finansów przegrywają walkę z HIV (1). Wydaje się również, że opracowanie profilaktycznej szczepionki przeciw HIV związane jest raczej z odległą perspektywą czasową (2). Jednocześnie udowodniona wysoka skuteczność profilaktyki malarii, gruźlicy, profilaktyki wertykalnej w zakażeniu HIV, która jest de facto profilaktyką przed-ekspozycyjną dla noworodka matki HIV (+), wskazuje na konieczność kontynuacji badań nad tego typu formą zapobiegania zakażeniu.

Z drugiej strony kontrowersyjne aspekty dotyczące badań klinicznych związanych z PrEP, wynikają z faktu, że w każdym z badań dotyczących PrEP mogą mieć miejsce nowe zakażenia i tylko ich spadek będzie wyznacznikiem skuteczności danej metody. Brak innych markerów sukcesu badań dotyczących PrEP wywołuje niejednokrotnie nieporozumienia, wycofywanie się ochotników z badań klinicznych. Jednocześnie trudne do przewidzenia odległe skutki wprowadzenia do zdrowej, niezakażonej populacji leków antyretrowirusowych, takich jak np. Truvada powodują, że wszelkie zalecenia związane z PrEP mają do tej pory charakter eksperymentalny (3).

Badania nad PrEP winny odbywać się na terenach w ustalonej, wysokiej częstości występowania zakażenia HIV i obejmować dużą, reprezentatywną populację. Ponieważ wymogi badania klinicznego zakładają konieczność istnienia grupy placebo, oba ramiona muszą mieć jednakowy dostęp do sprawdzonych metod prewencji zakażenia HIV. Jednocześnie należy zaznaczyć, że środki prewencji proponowane każdemu z uczestników badania klinicznego muszą odpowiadać grupie poddanej badaniu (MSM, heteroseksualni mężczyźni i kobiety, osoby uzależnione od dożylnych środków odurzających). Każda z osób winna mieć też zapewniony kontakt z odpowiednio przeszkolonym personelem medycznym, możliwość leczenia chorób przenoszonych drogą płciową oraz możliwość zarówno porady jak i cART w razie wystąpienia serokonwersji.

Historia mikrobiotyków mających przeciwdziałać zakażeniu HIV rozpoczyna się już w latach 80 - tych ubiegłego wieku. Środkiem mikrobiotycznym, wzbudzającym szereg emocji był nonoxynol – 9, który miał doprowadzać do inaktywacji wirusa HIV. Ostatecznie szereg badań wykazało, że związek ten z racji potencjalnie uszkadzającego działania na śluzówkę pochwy czy odbytu może wręcz sprzyjać zakażeniu. Również niepowodzeniem zakończyły się próby z użyciem środków zawierających cellulose sulfate (4).

Zastosowanie leku antyretrowirusowego w formie doustnej winno charakteryzować się bezpieczeństwem z racji potencjalnego, wieloletniego zastosowania. Istotne znaczenie ma ilość tabletek, jednorazowy w ciągu dnia model ich przyjmowania, brak restrykcji pokarmowych. Z farmakologicznego punktu widzenia istotnym jest, aby aktywne metabolity leku docierały zarówno do miejsca wniknięcia wirusa jak i miejsc jego namnażania. Istotnym problemem jest charakterystyczna dla danego leku bariera genetyczna, która w tym przypadku powinna być odpowiednio wysoka. Niezmiernie istotny jest też problem

powstałych mutacji u osoby, która mimo stosowania PrEP uległa zakażeniu i wynikające stąd potencjalne ograniczenia w stosowaniu cART. Ze względu na skalę problemu istotnym zagadnieniem jest koszt użytego leku. Efektywność ekonomiczna PrEP zależy nie tylko od kosztu leku, ale również od skuteczności profilaktyki mierzonej spadkiem liczby osób zakażonych oraz liczby nowych zakażeń pomimo stosowania PrEP, wymagających włączenia cART (5). Z analiz i badań przeprowadzonych wśród leków antyretrowirusowych powyższe założenia spełnia tenofovir bądź też jego forma złożona – tenofovir/emtricitabina.

Pierwsze doniesienie na temat potencjalnej efektywności PrEP przedstawił Peterson i wsp(6). Przedstawiono dane 731 kobiet HIV – ujemnych kobiet z Kamerunu, Ghany i Nigerii. Po przeprowadzonej randomizacji połowa z wyżej wymienionej grupy otrzymała tenofovir w dawce 300 mg/dz, pozostałe osoby otrzymały placebo. Stwierdzono 65% spadek serokonwersji u kobiet otrzymujących tenofovir w porównaniu z kobietami, które otrzymały placebo. Ilość zakażeń w obu grupach była mała: w pierwszej (z tenofovirem) – 2 kobiety, w grupie otrzymującej placebo – 6. (różnica nieistotna statystycznie). Jednocześnie w obu badanych ramionach stwierdzono znaczny spadek ilości partnerów seksualnych, wzrost użycia prezerwatyw. Autorzy odnoszą te fakty do intensywnej edukacji dotyczącej bezpiecznego seksu poprzedzającej badanie i obejmującej obie grupy badanych kobiet.

Pierwsza publikacja dotycząca badań na ludziach wywołała szereg kontrowersyjnych opinii po części podyktowanych zapewne faktem, iż spadek nowych zakażeń nie miał cech znamienności statystycznej. Najistotniejszym zarzutem był fakt nieukończenia fazy badań na zwierzętach (7). Badania dotyczą makaków, którym podaje się truvadę bądź tenofovir doustnie bądź miejscowo (żel). Heneine i wsp. udowodnili, że dopochwowe podawanie tenofoviru bądź truvadę ma taki sam w pełni protekcyjny charakter przed zakażeniem HIV (8). Z kolei problem częstości podawania tenofoviru w postaci doodbytniczej przedstawił Garcia i wsp, dochodząc do wniosku, iż lek nie musi być stosowany codziennie, niemniej ustalenie częstości aplikacji leku wymaga dalszych badań (9). Obecnie wszystkie badania mające na celu ocenę profilaktyki przed-ekspozycyjnej prowadzone są przy pomocy tenofoviru (tabletki lub żel) lub truvadę obejmując jednolite, duże kohorty (10). Jednocześnie wraz z pojawieniem się leków antyretrowirusowych nowych klas można przyjąć, iż niektóre z nich ze względu na szczególne właściwości, jak wysokie stężenie preparatu w drogach rodnych, mogłyby być zastosowane w profilaktyce przed-ekspozycyjnej (11).

## **Rekomendacje PTN AIDS dotyczące PrEP**

Problem PrEP przedstawiono w ramach Towarzystwa jako działania eksperymentalne, które w chwili obecnej nie mogą być zalecane do rutynowego zastosowania w środowiskach o dużym ryzyku zakażenia wirusem HIV. Polska, jako kraj, który w porównaniu z innymi krajami Europy, mimo znacznego niedoszacowania liczby zakażonych wirusem HIV, nie wydaje się w szczególności zagrożona wzrastającą ilością osób HIV dodatnich. Jednocześnie rozwój ekonomiczny, działalność organizacji rządowych i pozarządowych w działaniach profilaktycznych dotyczących zagadnienia HIV/AIDS pozwalają na przyjęcie tezy, że jesteśmy w stanie dotrzeć do wszystkich o zachowaniach ryzykownych ze sprawdzonymi, skutecznymi propozycjami zabezpieczającymi przed zakażeniem (użycie prezerwatyw, wymiana igieł). Sprzyja temu fakt, iż kulturowo jesteśmy krajem dość jednolitym, co niezmiernie ułatwia komunikację w przekazywaniu treści dla niektórych osób oczywistych, dla innych kontrowersyjnych. Dla polskiego społeczeństwa obcy jest też tak silny i niekiedy bezwzględny wpływ zwyczajów, który np. w krajach afrykańskich jest jednym z największych problemów w walce z HIV. W przypadkach szczególnych, np. stałych par, z których tylko jedna z osób jest zakażona, można rozważyć, zgodnie z rekomendacjami, wcześniejsze leczenie osoby seropoztywnej, aby poprzez osiągnięcie



nieoznaczalnej wirerii zminimalizować niebezpieczeństwo zakażenia osoby dotychczas ujemnej. Jednocześnie nie można zaprzeczyć, że użycie truvady jako środka zabezpieczającego przed ewentualnym zakażeniem nie ma miejsca (ogłoszenia na forach internetowych). Niebezpieczeństwo z tym związane wynika z faktu, że osoby stosujące PrEP wykazują tendencję do jednoczesnego zaniechania uznanych i udowodnionych metod zabezpieczenia przed zakażeniem. Lekarze winni być przygotowani na pytania dotyczące użycia truvady, jako środka zabezpieczającego przed zakażeniem w poradnictwie dotyczącym zasad bezpiecznego seksu. Należy wówczas podkreślać, iż PrEP jest ciągle metodą eksperymentalną, która nie gwarantuje pełnego zabezpieczenia przed zakażeniem wirusem HIV(12).

## Podsumowanie

Z racji wielu dyskusyjnych elementów pofilaktyki przed-ekspozycyjnej wydaje się, że niezależnie od dalszych wyników prac, będzie ona zawsze częścią polityki „mniejszego zła”. Nie można bowiem zaprzeczyć tezie, że przyjmowanie jakiegokolwiek leku antyretrowirusowego przez osobę do tej pory niezakażoną, niesie za sobą odległe, trudne do przewidzenia konsekwencje. Wydaje się, że akceptacja tej metody może być zarezerwowana dla obszarów o dramatycznie wysokiej liczbie osób zakażonych (Afryka), gdzie z racji kulturowych, których zmiana napotyka na największy opór, różnorodność ofert w działaniach profilaktycznych, rodzi nadzieję na powstrzymanie nowych zakażeń.

## Piśmiennictwo:

1. Krishnan S, Dunbar MS, Minnis AM et al. Poverty, gender inequities, and women's risk of human immunodeficiency virus/AIDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1136: 101 – 1010
2. Sekaly RP. The failed Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? *Exp Med* 2008; 205: 63 – 77
3. Brenner BG., Oliviera M., Doualla – Bell F et al. HIV – 1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS* 2006; 20: F9 – F13
4. Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal transmission. *N Engl J Med* 2008;359: 463 - 72
5. Derdelinckx I, Wainberg M.A, Lange J.M.A et al. Criteria for Drugs Used in Pre – Exposure Prophylaxis Trials against HIV Infection. *PloS Medicine* 2006; 3: 1999 – 2004
6. Peterson L, Taylor D, Clarke E.E.K. et al. Safety and preliminary effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women. XVI International AIDS Conference, 13 – 18 August 2006, Toronto, Canada Abstract No: THLB0103
7. Subbarao S, Otten R, Ramos A et al.. Chemoprophylaxis with oral tenofovir disoproxil fumarate (TDF) delays but does not prevent infection in rhesus macaques given repeated rectal challenges of SHIV CROI 2005, Boston
8. Heneine W, Dobard Ch, Parikh U. et al. Complete protection against Repeated Vaginal Simian- HIV Exposures in Macaques by a topical Gel Containing Tenofovir Alone or with Emtricitabine. Abstract 46, CROI 2009 Montreal
8. Garcia – Lerma G., Cong M – E., Mitchell J. et al.. Prevention of Rectal Simian HIV Transmission in Macaques by Intermittent Pre – exposure Prophylaxis with Oral Truvada. Abstract 47, CROI 2009 Montreal
9. Ongoing PrEP Trials (August 2009) [www.prepwatch.org/pdf/Trials/PrEP\\_map.pdf](http://www.prepwatch.org/pdf/Trials/PrEP_map.pdf)
10. Dumond J.B, Patterson K.B, Pecha A. Maraviroc Pharmacokinetics in Blood Plasma, Genital Tract Fluid and Tissue in Healthy Female Volunteers. Abstract 135 LB, CROI 2008 Boston.

## Profilaktyka po – ekspozycyjna (PEP)

### Wstęp

Wyróżnia się określone strategie zapobiegania potencjalnym zakażeniom w wyniku ekspozycji zawodowej i pozazawodowej:

- profilaktyka nieswoista,
- profilaktyka swoista.

Zasadniczym priorytetem w postępowaniu poekspozycyjnym są racjonalne działania zabezpieczające pacjenta przed infekcją, lub odstąpienie od działań profilaktycznych gdy są one zbędne. Lekarz podejmujący decyzję o włączeniu terapii cART w ramach profilaktyki poekspozycyjnej musi rozważyć korzyści wynikające z takiego postępowania oraz ryzyko związane z toksycznym działaniem leków.

Cele profilaktyki poekspozycyjnej to:

- ocena ryzyka zakażenia
- zminimalizowanie stresu
- ustalenie wskazań do postępowania poekspozycyjnego
- zastosowanie leków cART
- profilaktyka zakażenia HBV
- obserwacja po ekspozycji
- leczenie nowo wykrytych zakażeń w czasie obserwacji

Ekspozycja zawodowa to narażenie pracownika na kontakt z materiałem zakaźnym w związku z wykonywaną pracą, w wyniku naruszenia ciągłości skóry przez zakłucie, zadrapanie, skaleczenie narzędziem zanieczyszczonym materiałem zakaźnym, zachłapanie błon śluzowych lub uszkodzonej skóry oraz długotrwały kontakt skóry z dużą objętością materiału zakaźnego.

Potencjalnym źródłem infekcji HIV, HCV i HBV są: krew, nasienie, wydzielina pochwowa, płyn opłucnowy, osierdziowy, otrzewnowy, owodniowy, mleko kobiece. Nie istnieje ryzyko infekcji w przypadku kontaktu z moczem, śliną, potem, kałem i łzami osoby zakażonej HIV – o ile nie są zanieczyszczone krwią.

Do grup zawodowych najbardziej narażonych na ekspozycje w miejscu pracy należą: pielęgniarki, położne, lekarze, pracownicy laboratorium stacji dializ, sanitariusze, salowe, policjanci, strażnicy miejscy, służba więzienna. W jednym z opublikowanych badań, przeprowadzonym w latach 1995-2003 zgłoszono 23197 ekspozycji zawodowych, w tej grupie 43% stanowiły pielęgniarki, 28% lekarze i 15% technicy laboratoryjni [1].

Około 90% ekspozycji zawodowych na krew ma miejsce, gdy skóra jest nieuszkodzona i w 30% dotyczy to pracowników sal operacyjnych. Najwięcej ekspozycji na materiał zakaźny jest wynikiem zakłucia igłą iniekcyjną zanieczyszczoną krwią chorego [2]. Około 10% personelu rani się narzędziem pracy, 6% ma kontakt z płynami ustrojowymi chorego poprzez uszkodzoną skórę i 4% poprzez śluzówki [3]

Do zranienia lub zakłucia dochodzi zazwyczaj w czasie [2]:

- pobierania krwi (23%)
- po podaniu leku bezpośrednio lub przez wenflon (21%)
- w czasie szycia powłok skórnych, zakładania szwów innego rodzaju lub zakładania osłonek na igły

Podstawowym sposobem zapobiegania zakażeniom wirusami HBV, HCV i HIV wśród pracowników służby zdrowia jest przestrzeganie zasad bezpiecznej pracy i stosowanie środków ochrony osobistej. Według autorów amerykańskich istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność między skrupulatnością przestrzegania zasad bezpieczeństwa w pracy, a liczbą ekspozycji zawodowych [4].

**Pojęcie ekspozycji pozazawodowej jest rozumiane jako narażenie na zakażenia niezwiązane z pracą zawodową (nPEP):**

- ekspozycje kryminalne (gwałt, umyślne zakłucie igłą lub innym narzędziem, pedofilia)
- incydentalne (wypadek, przetoczenie preparatów krwiopochodnych od dawcy HIV(+), pomoc rannemu, przypadkowy kontakt z materiałem potencjalnie zakaźnym, zakłucie igłą nieznanego pochodzenia, pojedyncze ryzykowne zachowanie seksualne, incydentalne zastosowanie narkotyku drogą dożylną) [5]

Nie jest zalecane stosowanie profilaktyki (nPEP) u osób wykazujących ryzykowne zachowania (narkomania, promiskuityzm).

Wydaje się, że profilaktyka poekspozycyjna w przypadku narażenia na pozazawodowe zakażenie HIV może okazać się mniej skuteczna ze względu na wysokie ryzyko oraz często zbyt późne zgłoszenie się osoby ekspozowanej do lekarza. Podobnie jak w wypadku ekspozycji zawodowej decydujące znaczenie ma ocena stopnia ryzyka zakażenia oraz czas jaki upływa od zdarzenia do włączenia profilaktyki.

Aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS zostały oparte na europejskich rekomendacjach z 2009 roku. W zaleceniach dokładnie zostały sprecyzowane sytuacje, w których należy zastosować terapię cART u osoby ekspozowanej. Są to sytuacje gdy źródłem ekspozycji jest osoba z potwierdzonym zakażeniem HIV oraz gdy nieznan jest status serologiczny, a istnieją czynniki ryzyka zakażenia HIV. Zrezygnowano z zasady wdrażania profilaktyki w zależności od stanu klinicznego pacjenta od którego pochodził materiał zakaźny i stosowania dwóch leków cART w przypadku chorego w bezobjawowym stadium zakażenia lub z niską wiremią HIV-1RNA [6].

W rekomendacjach WHO i brytyjskich zalecana jest nadal profilaktyka dwulekowa gdy ryzyko zakażenia HIV ocenia się jako niskie (pacjent skutecznie leczony z niewykrywalną wiremią, pacjent u którego nie stwierdzano lekooporności) [7,8].

Wszystkie rekomendacje są zgodne, co do czasu stosowania terapii cART (28 dni) oraz optymalnego czasu podania terapii (1-2 godziny od zdarzenia), natomiast różnice dotyczą maksymalnego przedziału czasowego do którego można podać leki. Według amerykańskich zaleceń to 36 godzin, europejskie zalecenia rekomendują 48 godzin, natomiast według WHO i brytyjskich dopuszcza się 72 godziny [6,7,8,9]. W większości zaleceń rekomendowany schemat lekowy w ramach profilaktyki poekspozycyjnej to **TDF/FTC i LPV/r., a alternatywny ZDV/3TC i SQV/r** [6,8,9].

Skuteczność profilaktyki poekspozycyjnej zależy od czasu jaki upływa od zdarzenia do podania leków, stosowania profilaktyki przez 28 dni, zastosowania leków nie wywołujących działań ubocznych, oraz adherencji pacjenta. Na podstawie dwóch badań w których porównano adherencje pacjentów (MSM) po ekspozycji pozazawodowej, wykazano wyższą skuteczność truwady w porównaniu z combiwirem. Lek był lepiej tolerowany, nie wywoływał działań ubocznych oraz wyższy odsetek osób otrzymujących truwadę ukończyło terapię 28 dniową [10].

W ramach PEP mogą być zastosowane inne leki, jak inhibitory wejścia czy inhibitory integrazy, jeżeli lekarz uzna je za bardziej właściwe w danej sytuacji. W piśmiennictwie pojawiły się doniesienia o skutecznym zastosowaniu Marawiroku i Raltegrawiru w przypadku stwierdzonej lekooporności u pacjenta od którego pochodził materiał zakaźny [11,12].

## **Rekomendacje PTN AIDS - profilaktyka poekspozycyjna (PEP; n-PEP)**

### **I Postępowanie nieswoiste**

Prawidłowe postępowanie poekspozycyjne zmierza do zminimalizowania ryzyka transmisji wirusów, oraz wczesnego wykrycia zakażenia i zastosowania terapii. Najistotniejszym zadaniem lekarza jest ocena ryzyka zakażenia, które uwarunkowane jest liczbą i rodzajem ekspozycji, rodzajem materiału biologicznego, poziomem wirerii u źródła zakażenia, stanem uodpornienia osoby, która uległa ekspozycji. Jeśli doszło do kontaktu z materiałem zakaźnym, należy bezpośrednio po zdarzeniu podjąć czynności zmierzające do usunięcia krwi lub innych potencjalnie zakaźnych płynów ustrojowych poprzez zastosowanie prostych metod.

Zaleca się:

- zachować spokój
- nie tamować krwawienia
- oczyścić wodą z mydłem miejsce skaleczenia lub zakłucia
- nie stosować środków dezynfekcyjnych
- spłukać wodą krew rozprysniętą na skórę i błony śluzowe jamy ustnej, nosa
- worek spojówkowy do którego dostała się krew lub inne płyny ustrojowe wypłukać wodą lub roztworem soli fizjologicznej
- w przypadku ekspozycji pozazawodowej rozważyć profilaktykę p/tężcową
- w przypadku gwałtu skierować pacjentkę na konsultację ginekologiczną
- poinformować o zdarzeniu przełożonego i zgłosić się do najbliższego oddziału lub kliniki chorób zakaźnych, celem ustalenia dalszego postępowania

### **II Badania diagnostyczne**

Należy dążyć do szybkiego ustalenia statusu serologicznego osoby będącej źródłem zakażenia. W niektórych krajach dopuszcza się badanie źródła ekspozycji zawodowej bez uzyskania zgody pacjenta. W Unii Europejskiej taka zgoda jest wymagana, wyjątek stanowią pacjenci nieprzytomni.

W przypadku osoby zakażonej HIV istotne są informacje dotyczące przebiegu choroby i leczenia cART, ostatnie wyniki badań wirerii, limfocytów CD4 oraz jeżeli są dostępne, wyniki badań lekooporności.

W postępowaniu po zdarzeniu osobie eksponowanej oraz źródłu ekspozycji należy wykonać następujące badania serologiczne:

- źródło ekspozycji: HBs-Ag, anty-HCV, anty-HIV; jeżeli pacjent ma rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności i otrzymuje terapię cART, a wynik ostatniego badania wirerii HIV-1RNA >1000 kopii/ml, to należy wykonać badanie oceniające lekooporność wirusa, które umożliwi dobór odpowiednich leków dla osoby eksponowanej
- osoba eksponowana: HBs-Ag, anty-HBc-total, anty-HCV, antyHIV, u osób szczepionych anty-HBs, u osoby, która uległa ekspozycji seksualnej dodatkowo wykonuje się badania w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową.

Każdy pracownik służby zdrowia powinien być zaszczepiony p/WZW typ B.

### III Postępowanie swoiste

Wskazania do zastosowania swoistej profilaktyki poekspozycyjnej przedstawiono w tabeli 1.

PEP jest zalecana gdy:		
	RODZAJ EKSPOZYCJI	STATUS SEROLOGICZNY ŹDÓDŁA
krew	Podskórna lub domięśniowa penetracja igłą śródskórną lub domięśniową/sprzętem do iniekcji	HIV + lub status serologiczny nieznanym ale istnieją czynniki ryzyka zakażenia HIV
	Przeźskórne uszkodzenie ostrym narzędziem, igłą domięśniową lub podskórną, igłą chirurgiczną do szycia. Kontakt z błonami śluzowymi > 15 min lub uszkodzoną skórą	HIV +
wydzielina narządów płciowych	<b>Seks analny lub waginalny</b>	HIV + lub status serologiczny nieznanym ale istnieją czynniki ryzyka zakażenia HIV
	Oralny seks z wytryskiem nasienia	HIV +
narkoman dożylny	Dzielenie się sprzętem iniekcyjnym lub innymi akcesoriami do przygotowywania substancji psychoaktywnych	HIV +

Profilaktykę poekspozycyjną należy rozpocząć tak szybko, jak jest to możliwe. Najkorzystniej jest przyjąć leki w ciągu 1-2 godzin od zdarzenia i przed upływem 72 godziny. W przypadkach wątpliwych lepiej jest rozpocząć chemioprophilaktykę, a w razie wykluczenia wskazań przerwać terapię. Czas wymaganego leczenia w ramach postępowania poekspozycyjnego powinien trwać 28 dni.

W przypadku stwierdzenia wskazań do wdrożenia terapii stosuje się profilaktykę złożoną z trzech leków; dwóch leków z grupy inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) i jednego inhibitora proteazy (PI). Osoba wymagająca profilaktycznego zastosowania leków powinna podpisać zgodę na takie leczenie po uprzednim poinformowaniu przez lekarza o korzyściach i możliwych skutkach ubocznych takiego postępowania. W przypadku stwierdzenia markerów zakażenia HIV czy HBV u osoby ekspozowanej nie wdraża się profilaktyki. U każdej kobiety w okresie rozrodczym przed włączeniem leków należy wykonać test ciążowy.

Należy także pouczyć osobę ekspozowaną, aby do czasu wykluczenia zakażenia HIV zachowała wstrzeźliwość seksualną lub przestrzegała zasad bezpiecznego seksu, nie była dawcą krwi, narządów. Kobiety w okresie rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę, a matki karmiące powinny w tym okresie zaprzestać karmienia piersią.

Zalecane i alternatywne schematy lekowe stosowane w profilaktyce przedstawiono w tabeli 2.

	NRTI	PI
Leki zalecane	TDF + 3TC lub FTC	Lopinawir
Leki alternatywne	AZT+3TC lub FTC	Sakwinawir

Należy także rozważyć wskazania do profilaktyki związanej z narażeniem na zakażenie HBV.

Schemat postępowania przedstawiono w tabeli 3

Stan uodpornienia osoby narażonej i odpowiedź na szczepienie przeciwko HBV <sup>1</sup>	Postępowanie profilaktyczne w zależności od obecności HBsAg w materiale potencjalnie zakaźnym <sup>2</sup>		
	HBsAg obecny	HBsAg nieobecny	poходzenie nieznanе lub nie można wykonać badania na obecność HBsAg
nieszczepiona	1 dawka HBIG <sup>3</sup> + rozpocząć szczepienie przeciwko HBV	rozpocząć szczepienie przeciwko HBV	rozpocząć szczepienie przeciwko HBV
szczepiona			
zadowalająca odpowiedź serologiczna <sup>4</sup>	dodatkowa profilaktyka niepotrzebna	dodatkowa profilaktyka niepotrzebna	dodatkowa profilaktyka niepotrzebna
niedostateczna odpowiedź serologiczna <sup>5</sup>	wybrać jeden z następujących schematów <sup>6</sup> : 1) 1 dawka HBIG <sup>3</sup> + rozpocząć szczepienie przeciwko HBV; 2) podać 2 dawki HBIG <sup>3</sup>	dodatkowa profilaktyka niepotrzebna	jeśli dane kliniczne i epidemiologiczne wskazują na duże ryzyko zakażenia, postępować jak w przypadku ekspozycji na krew pacjenta HBsAg-dodatniego
nie oceniono odpowiedzi serologicznej	oznaczyć stężenie anti-HBs w surowicy osoby narażonej na zakażenie: 1) jeśli $\geq 10$ mIU/ml - dodatkowa profilaktyka niepotrzebna; 2) jeśli $< 10$ mIU/ml - podać 1 dawkę HBIG <sup>3</sup> i dawkę przypominającą szczepionki przeciwko HBV	dodatkowa profilaktyka niepotrzebna	ocenić stężenie anti-HBs w surowicy osoby narażonej na zakażenie: 1) jeśli $\geq 10$ mIU/ml - dodatkowa profilaktyka niepotrzebna; 2) jeśli $< 10$ mIU/ml - podać dawkę przypominającą szczepionki przeciwko HBV i sprawdzić stężenie anti-HBs 12 mies. później

<sup>1</sup>. Osoby, które już uprzednio przeszły zakażenie HBV, są odporne na ponowną infekcję i nie wymagają profilaktyki po ekspozycji.

<sup>2</sup> Należy wykonać badanie na obecność HBsAg u pacjenta, z którego krwią lub innymi płynami ustrojowymi miał kontakt pracownik.

<sup>3</sup> Podawać *i.m.* w dawce 0,06 ml/kg mc.

<sup>4</sup> Stężenie przeciwciał anti-HBs w surowicy  $\geq 10$  mIU/ml (dotyczy osób badanych co najmniej 1-2 mies. po zakończeniu podstawowej serii szczepień [3 dawki]).

<sup>5</sup> Stężenie przeciwciał anti-HBs w surowicy  $< 10$  mIU/ml (dotyczy osób badanych co najmniej 1-2 mies. po zakończeniu podstawowej serii szczepień [3 dawki]).

<sup>6</sup> Pierwszy schemat jest preferowany u osób, które nie odpowiedziały na podstawową serię szczepień i nie zostały zaszczepione ponownie 3 dawkami, natomiast drugi - u osób, które nie uzyskały zadowalającego stężenia przeciwciał po powtórzeniu podstawowej serii szczepień.

HBsAg - antygen HBs; HBIG - immunoglobulina przeciwko HBV; anti-HBs - przeciwciała przeciwko HBsAg w surowicy.

Ciąża i karmienie piersią nie są przeciwwskazaniem do szczepienia i podania HBIG.

W przypadku narażenia na zakażenie HCV nie ma swego postępowania profilaktycznego. Monitorowanie pacjenta po ekspozycji umożliwia wczesne wykrycie zakażenia HCV i stwarza możliwość wdrożenia terapii ostrego zapalenia wątroby typu C, która zwiększa szanse na eliminację zakażenia.

## IV Obserwacja po ekspozycji

Przed zastosowaniem profilaktyki przeprowadza się następujące badania: morfologia, badania biochemiczne wątroby, poziom kreatyniny i mocznika oraz inne wynikające z ogólnego stanu zdrowia osoby ekspozowanej.

### Schemat wizyt i profil badań przedstawiono w tabeli 4

Plan wizyt oraz rodzaj wykonywanych badań u pacjenta po ekspozycji						
	Wizyta	Morfologia	Badania biochemiczne	Anty-HIV	Anty-HCV	HBs-Ag Anty-HBc-total
<b>Ekspozycja</b>	X	X	X	X	X	X**
<b>2 tydzień</b>	X	X	X			
<b>4 tydzień</b>	X	X	X			
<b>6 tydzień</b>	X			X	X	
<b>3 miesiąc</b>	X			X	X	
<b>6 miesiąc</b>	X			X	X	
<b>12 miesiąc</b>	X			X*	X*	

\* W przypadku jednoczesnej ekspozycji na zakażenie HIV i HCV (ze względu na doniesienia o zjawisku przedłużonej serokonwersji).

\*\* U osób zaszczepionych z prawidłowym poziomem przeciwciał nie jest konieczne wykonywanie dalszych badań.

W celu monitorowania pacjenta po narażeniu na zakażenie HCV wykonuje się badania poziomu transaminazy alaninowej w 1, 2 i 3 miesiącu po ekspozycji. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości należy wykonać badanie HCV-RNA.

W przypadku ekspozycji po kontakcie seksualnym należy powtórzyć badania w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową.

Stosując leki antyretrowirusowe w ramach profilaktyki poekspozycyjnej należy pamiętać o ich potencjalnych działaniach niepożądanych oraz interakcjach z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta. **W przypadku ekspozycji zawodowej koszty związane z diagnostyką i terapią pokrywa pracodawca.**

## Podsumowanie

Racjonalne działania profilaktyczne w przypadku ekspozycji zawodowych i pozazawodowych są niezwykle trudne i wymagają indywidualnej oceny poszczególnych sytuacji klinicznych. Przedstawione rekomendacje stanowią zasadnicze wskazówki mające ułatwić podejmowanie decyzji. Ważnym elementem profilaktyki jest edukacja obejmująca pracowników służby zdrowia, studentów i inne grupy zawodowe dotycząca podstawowych zasad bezpieczeństwa w pracy oraz właściwego postępowania w przypadku ekspozycji.

## Piśmiennictwo

1. O'Malley et al Costs of Management of occupational exposure to blood and body fluids; ICHE July 2007 v 28 No7.
2. M.Wierzińska Ekspozycje zawodowe-zakażenia krwiopochodne; Praca I Zdrowie 2008.
3. P. Chłosta, J. Gąsiorowski, A.A. Antoniewicz, C. Szczeńiak, B. Krys; Najważniejsze zasady Profilaktyki poekspozycyjnej u personelu służby zdrowia, Wyd. Borgis.

4. E.Hamlyn, P.Easterbrook Occupational exposure to HIV and use of post-exposure prophylaxis. *Occupational medicine* 2007;57;329-336.
5. Gładysz Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków Wyd.Continuo Wrocław 2007.
6. N.Clumeck, A.Pozniak, F.Raffi European AIDS Clinical Society (EACS); Guidelines for Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe 2009.
7. World Health Organization Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection. Joint WHO/ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection 2007.
8. Department of Health; HIV post-exposure prophylaxis Guidance from the UK Chief Medical Officers Expert Advisory Group on AIDS Sept.2008.
9. New York State Department of Health Aids Institute of HIV Prophylaxis following occupational exposure 2008
10. Mayer K.H, et al.: Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for NPEP in Boston community health center. *J. Acquir Immune. Defic. Syndr* 2008,48;494-499.
11. Frédéric Méchai, et al Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person (p 9-10) *Journal of Medical Virology* 2008, Jan;80(1):9-10.
12. Michael Carter, Raltegravir may have role in PEP if exposure involves drug-resistant HIV *AIDS* 22;2552-54,2008.
13. CDC. Updated U.S Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis *MMWR* 2001;50(RR-11),1-52.
14. Updated U.S Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis *MMWR Recomm Rep* 2005;54 (RR09):1-17.



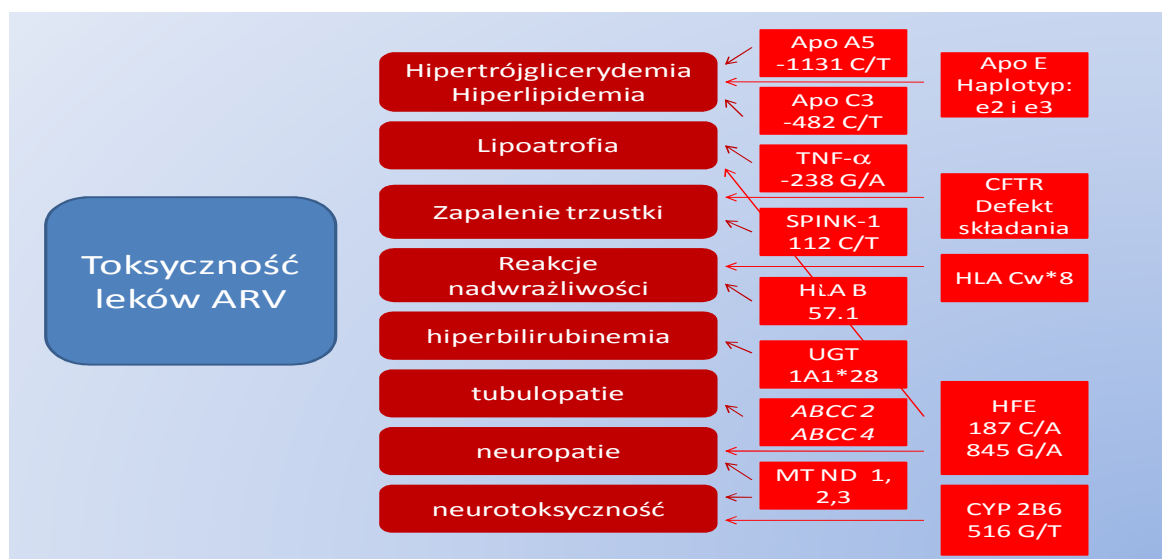
## Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV

### Wstęp

Farmakogenetyka (badanie zmienności genetycznej która wpływa na odpowiedź na leczenie) i farmakogenomika (szerokie zastosowanie badań genetycznych włącznie z badaniami na poziomie mRNA i modyfikacji aktywności transkrypcyjnej, często związane z produkcją nowych leków) mają pomóc w rozwoju terapii personalizowanej, dobieranej do danego pacjenta pod względem bezpieczeństwa i efektywności [1]. Różnice genetyczne między osobnikami wpływają zarówno na właściwości farmakokinetyczne leków oraz ich farmakodynamikę; na podstawie badań farmakogenetycznych prowadzonych u osób zakażonych HIV zidentyfikowano czynniki genetyczne związane zarówno z odpowiedzią na leczenie antyretrowirusowe, jak i działaniami niepożądanymi leków [2]. W większości przypadków badania farmakogenetyczne są stosowane w badaniach naukowych i klinicznych niemniej wprowadzane są również do rutynowej diagnostyki laboratoryjnej.

Do tej pory zidentyfikowano markery genetyczne związane z metabolizmem leków antyretrowirusowych, głównie w oparciu o polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ale również rekonstruowane haplotypy złożone z wariantów HLA, zmienności w zakresie mitochondrialnego DNA czy kilku sprzężonych ze sobą wariantów genetycznych. Ich praktyczny wpływ przekłada się na częstość występowania działań niepożądanych cART oraz odpowiedź na terapię antyretrowirusową [3]. Na rycinie 1 przedstawiono przegląd najszerzej badanych wariantów genetycznych będących związanych z występowaniem działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej .

**Rycina 1. Działania niepożądane leków antyretrowirusowych a wybrane warianty genetyczne.** Apo A5 - gen apolipoproteiny A5, Apo C3 – gen apolipoproteiny C3, Apo E – gen apolipoproteiny E, TNF- $\alpha$  – gen czynnika martwicy nowotworu alfa, CFTR – gen transbłonowego białka mukowiscydozy, SPINK-1 – gen inhibitora proteazy serynowej, typ 1 Kazal, UGT – gen UDP-glukuronozylotransferazy, ABCC – gen ATP binding cassette (brak nazwy polskiej), HFE – gen hemochromatozy MT ND – gen mitochondrialnej dehydrogenazy NADH.



Aby wdrożyć test genetyczny do szerokiej praktyki klinicznej następujące warunki powinny zostać spełnione:

- Efekt fenotypowy (np. występowanie działania niepożądanego) danego markera genetycznego musi być silny i udokumentowany rzetelnymi, powtarzalnymi badaniami naukowymi,
- Muszą istnieć jasne wytyczne dotyczące techniki testowania laboratoryjnego, interpretacji testu,
- Test farmakogenetyczny musi być osiągalny finansowo [4].

Aktualnie tylko jeden wariant – ***HLA B\*5701*** w związku z nadwrażliwością na abakawir spełnia wszystkie 3 powyższe warunki i jest stosowany w praktyce klinicznej. Reakcje nadwrażliwości na abakawir były obserwowane u około 8% osób zakażonych HIV pochodzenia Kaukaskiego po zastosowaniu leku, manifestując się pod postacią wysypki, gorączki, kaszlu, duszności, zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub ogólnego osłabienia [5]. Ostawienie leku jest związane z szybkim ustąpieniem objawów nadwrażliwości, natomiast ponowne włączenie leczenia może skutkować gwałtowną reakcją anafilaktyczną ze wstrząsem [6]. Związek reakcji nadwrażliwości z czynnikami genetycznymi zauważono w 2002 roku, przez dwa niezależne zespoły badawcze; został on potwierdzony w kilku retrospektywnych i prospektywnych próbach klinicznych [7-10]. Prospektywne oznaczanie ***HLA B57\*01*** pozwoliło na znaczące obniżenie częstości reakcji nadwrażliwości po włączeniu abakawiru, z dodatnią wartością prognostyczną testu na poziomie 61,2% i ujemną wartością prognostyczną 95,5%, czułością dla ABC-HSR obserwowanych klinicznie na poziomie 44%, i specyficznością 96 % [9]. Częstość występowania allelu ***HLA B\*5701*** wśród osób zakażonych HIV w Polsce wynosi 4,7% [11].

Do rutynowego testowania rozważano również następujące warianty genetyczne:

- ***UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 a hiperbilirubinemia***. Allel \*28 jest związany ze zmniejszeniem efektywności glukuronizacji bilirubiny - występowaniem zespołu Gilberta. Genetyczną przyczyną jest zmiana ilości powtórzeń w regionie *TATA box* promotora genu UDP-glukuronozylotransferazy [*A(TA)<sup>7</sup>TAA*], co skutkuje jego zmniejszoną aktywnością i zmniejszeniem ekspresji enzymu. Wariant ten jest związany z występowaniem hiperbilirubinemii na leczeniu ATV i NFV [12].

- ***Wariant CYP 2B6 G516T a neurotoksyczność EFV***. Allel *516T* jest związany z wyższymi stężeniami EFV w surowicy (>6000 ng/mL) przy zastosowaniu standardowego dawkowania oraz większą częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia snu, rozdrażnienie). Po redukcji dawki (400 mg lub 200 mg) u osób posiadających allel *516T* obserwowano zachowanie wirusologicznej i klinicznej skuteczności leczenia przy zmniejszeniu objawów niepożądanych. Obecność allelu *516T* jest również związana z wolniejszą eliminacją leku po zakończeniu leczenia [13].

- ***Wariant ABCB1 (MDR1) C3435T a skuteczność terapii antyretrowirusowej***. Wariant *3435T* jest związany ze zmniejszeniem aktywności glikoproteiny P w jelicie ale jego wpływ na farmakokinetykę leków nie jest jednoznacznie udowodniony, natomiast obserwowano szybszą odbudowę ilości limfocytów CD4 po włączeniu EFV i NFV u homozygot *3435 TT*. Ponadto genotyp ***ABCB1 3435 TT*** był wiązany z mniejszą częstością niepowodzeń wirusologicznych i z zmniejszoną częstością występowania mutacji lekooporności na NNRTI a genotyp ***ABCB1 3435 CC*** z większą częstością niepowodzeń wirusologicznych [14].

- **Wariant HLA-DRB1\*01 a nadwrażliwość na newirapinę.** U osób u których występował wariant *HLA-DRB1\*0101* występowania alergicznych reakcji skórnych po zastosowaniu NVP wraz z towarzyszącymi objawami hepatotoksyczności lub gorączki była większa [15].

### **Rekomendacje PTN AIDS dotyczące zastosowania testów farmakogenetycznych w praktyce klinicznej zakażenia HIV**

- 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 testem niskiej rozdzielczości (*low resolution test*) potwierdzonym testem wysokiej rozdzielczości
- Terapia abakawirem jest przeciwwskazane u osób z HLA B\*5701 dodatnich.
- Nawet w przypadku ujemnego wyniku HLA B\*5701 rzetelna informacja dla na temat możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest wymagana.

### **Podsumowanie**

Warianty genetyczne wpływają zarówno na ilość działań niepożądanych w terapii ARV jak i odpowiedź na leczenie, a ich badanie umożliwia dostosowanie leczenia do potencjału genetycznego pacjenta. W chwili obecnej wskazane jest oznaczanie wariantu *HLA B\*5701* do wykonania przed wdrożeniem leczenia abkawirem, co ma na celu zmniejszenie częstości występowania reakcji nadwrażliwości na ten lek. Ponadto istnieje grupa genów-kandydatów do szerokiego farmakogenetycznego testowania: warianty *CYP 2B6*, *ABCBI*, *UDP 1A*, niemniej wprowadzenie tych testów do praktyki klinicznej wiąże się z koniecznością wypracowania algorytmu interpretacyjnego dla każdego testu genetycznego oraz wytyczne dotyczące modyfikacji terapii na podstawie dziedzictwa genetycznego danej osoby.

### **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. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):103-5.
5. 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
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
  11. 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 - druku*.
  12. 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
  13. 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.
  14. 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 Dec 1;192(11):1931-42.
  15. Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, Borot N, Ledger TN, Lefebvre A, Hovnanian A HLA-DRB1\*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS*. 2008 Feb 19;22(4):540-1

Grażyna Cholewińska  
Bogna Szymańska  
Katarzyna Puławska – Popielarz

## Zaburzenia poznawcze u pacjentów z HIV/AIDS

### Wstęp

Zaburzenia i ubytki funkcji mentalnych u pacjentów z HIV/AIDS zaobserwowano już w okresie przed HAART, a odsetek pacjentów, u których rozwijała się demencja przekraczał 50 % [1]. Skuteczna terapia antyretrowirusowa, choć może spowolnić progresję zaburzeń neuropsychologicznych, to jednak nie jest w stanie zahamować ich całkowicie. Patomorfologicy potwierdzają, że infekcja HIV przyspiesza procesy starzenia się mózgu o około 15-20 lat, a badania autopsyjne mózgow osób zmarłych w wyniku AIDS wykazują degenerację neuronów, zmiany w obrębie mikrogleju, pierwotne nacieki w parenchymie i zmiany w naczyniach krążenia mózgowego [2]. Chociaż kompleksowa terapia antyretrowirusowa (cART) redukuje poziom wirerii HIV także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), to dysfunkcja neuronów stale postępuje z powodu utrzymującej się reakcji zapalnej w OUN (zapalenie gleju).

### HIV – encefalopatia

Przewlekła HIV – encefalopatia po wielu latach prowadzi do demencji i inwalidztwa wymagającego specjalnego systemu opieki. Kliniczny charakter HIV-encefalopatii jest zależny od dwóch, najczęściej wzajemnie się uzupełniających mechanizmów [3]. Zaburzenia *neurobiologiczne* w ośrodkowym układzie nerwowym rozwijają się w wyniku aktywacji układu podwzgórze-przysadka (HPA-axis), modyfikacyjnych zmian w obrębie neurotransmiterów, a także zwiększonej aktywności pro-zapalnych cytokin w wyniku infekcji wirusowej [4,5,6]. *Neuropsychiatryczne* zaburzenia, takie jak depresja, zaburzenia snu, drażliwość, niepokój, są najczęściej wynikiem zmian organicznych w OUN, po przebytych chorobach oportunistycznych, oraz zmian w parenchymie naczyń mózgowych. Choroby współistniejące u osób z HIV/AIDS, jak padaczka, urazy, alkoholizm i narkotyki, a także infekcja HCV z rezerwuarem wirusa w mózgu, dopełniają obrazu zniszczenia w OUN. Zmiany widoczne są najczęściej w istocie białej, w podwzgórzu i sąsiednich regionach oraz w pniu mózgu. Lokalizacja zmian degeneracyjnych dotyczy najczęściej płatów czołowych i skroniowych, odpowiedzialnych z funkcje poznawcze, pamięć, koncentrację, myślenie abstrakcyjne itp., ale także za funkcje motoryczne. Pacjenci skarżą się na trudności w czytaniu, koncentracji, spóźniają się, proszą o częste powtarzanie/przypominanie, a normalne zajęcia wykonują w dłuższym czasie. W okresie zaawansowanego AIDS pacjenci wymagają pomocy, mowę mają zwolnioną, wykazują obniżenie poziomu emocji, brak spontaniczności, zaburzenia ruchowe. Jest to bezpośrednią przyczyną izolacji w środowisku, co niekiedy jest błędnie interpretowane jako depresja. Po rozpoczęciu ART obserwuje się poprawę funkcji kognitywnych. W wielu ostatnich doniesieniach podkreśla się, że wcześniejsze rozpoczęcie HAART i odpowiedni dobór reżimów terapeutycznych opóźniają wystąpienie HAD i/lub poprawiają istniejące zaburzenia neuropsychologiczne [7].

### Zespół zaburzeń poznawczych towarzyszący infekcji HIV

Zaburzenia neuropsychologiczne określane mianem HAND (*HIV-associated neurocognitive disorders*), rozpoczynają się wkrótce po zakażeniu HIV i progresja tych

zmian początkowo nie zauważalna, doprowadza po latach do demencji. W początkowym okresie ANI (*Asymptomatic neurocognitive impairment*) zmiany neuropsychologiczne są niewidoczne, choć odpowiednie testy pokazują wyraźnie zaburzone funkcje poznawcze. Zespół ten stopniowo awansuje się i przechodzi w etap MIN (*Mild neurocognitive disorders*). W tym czasie zauważalne są zmiany w zachowaniu, spowolnienie ruchowe, zaburzenia pamięci. W okresie schyłkowym AIDS stwierdza się już wyraźne zmiany otępienne HAD (*HIV-associated dementia*). W erze pre-HAART u połowy chorych stwierdzano HAD. Obecnie obserwuje się wzrost liczby pacjentów z mniej zaawansowanymi zmianami – ANI i MND, za to wyraźnie mniej pacjentów leczonych antyretrowirusowe demonstruje demencję[8,9]. Nie stwierdza się korelacji pomiędzy ilością/jakością zmian poznawczych (kognitywnych) a ilością zanikłych neuronów. Obraz kliniczny zależy od wieku, poziomu intelektualnego, wykształcenia, treningu pamięci itp.

### Kliniczne cechy zaburzeń poznawczych w HIV

Zauważalny klinicznie obraz zaburzeń kognitywnych wśród pacjentów z HIV/AIDS jest uwarunkowany przewagą którejs z dysfunkcji mentalnych. Mogą to być zaburzenia poznawcze i wykonawcze, zaburzenia zachowania i zaburzenia motoryczne. Charakter i konsekwencje widocznych zaburzeń poznawczych pokazane są w tabeli 1.

Tab. 1 Charakter zaburzeń poznawczych u chorych z HIV/AIDS

<b>MIN i ANI</b>	<b>HAD</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- zaburzenia koncentracji</li> <li>-zaburzenia uwagi</li> <li>-zaburzenia pamięci</li> </ul> <p><b>Pacjenci skarżą się na trudności w czytaniu, koncentracji, spóźniają się, proszą o częste powtarzanie i przypominanie, normalne zajęcia wykonują dłużej</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-zaburzenia poznawcze</li> <li>-zaburzenia motoryczne</li> </ul> <p><b>Pacjenci wymagają pomocy, mowa jest zwolniona, obniżenie poziomu emocji, brak spontaniczności, zab ruchowe, izolacja społeczna (interpretowana jako depresja)</b></p> <p>Bad. neurologiczne: spastyczność, wzmożone odruchy głębokie zaburzone</p>

### Diagnostyka różnicowa zaburzeń neuropsychologicznych u chorych z HIV/AIDS

Dokładna identyfikacja zaburzeń poznawczych u osób HIV(+) jest wyjątkowo trudna, z powodu nakładania się kilku czynników uszkadzających OUN. Wielu badaczom tego zagadnienia zarzuca się brak badań porównawczych, a także brak dobrych dowodów histopatologicznych zmian w OUN - badanych przyżyciowo (biopsja mózgu). Testy neuropsychologiczne nie są specyficzne wobec infekcji HIV, a ich wykonanie wymaga identycznych warunków dla każdego badanego i doświadczonego psychologa. Dodatkową zmienną zaburzającą ocenę stanu mentalnego, jest coraz starszy wiek pacjentów i z tym związane zmiany w ukrwieniu mózgu, oraz zmienny, choć nie zawsze dobrze udokumentowany poziom HIV-1 RNA w ośrodkowym układzie nerwowym. Tym niemniej, zawsze przed przystąpieniem do szczegółowej diagnostyki neuropsychologicznej, należy wykluczyć inne przyczyny dysfunkcji mózgu i wykonać zasadnicze badania obrazowe (tab.2)

**Tab. 2 Podstawowa diagnostyka dysfunkcji mózgu u chorych z HIV/AIDS**

1. Wykluczenie : - choroby psychiatrycznej (depresji !) - uzależnienia (narkotyki, alkohol, leki) - związku zaburzeń neuropsychiatrycznych z działaniem leków
2. Testy neuropsychologiczne - nie ma testów specyficznych dla HIV ! - nie ma 1 testu diagnostycznego do różnicowania HAND
3. MRI : - różnicuje inne przyczyny zmian w OUN - pokazuje atrofię kory mózgowej, zmiany naczyniowe, przekrwienie , zmiany ogniskowe, itp. * może być pogłębiony o markery dojrzałości neuronów –↑ cholina, mioinositol (w zapaleniu gleju) - f MRI(czynnościowy) – ocenia dysfunkcje mózgu: <i>Blood Oxygen Level Dependent</i> (w infekcji ↑ zapotrz. na tlen)
4. Płyn m-rdz: - różnicuje inną etiologię (np. choroby oportunistyczne) - poziom HIV-1 RNA w płynie m – rdz - markery podwyższone w HAND: neopteryna, beta2-mikroglobulina, neurofilament LCh - beta amyloid odkłada się w tk. mózgowej → ↓amyloidu w płynie m-r (obserwacja w HAD) [2]

### Testy neuropsychologiczne diagnozujące zaburzenia funkcji poznawczych w HIV

Zanim zastosuje się odpowiednie testy neuropsychologiczne, należy dokładnie obserwować zachowanie pacjenta, jego reagowanie na bodźce, wykonanie poleceń oraz zapytać o normalne radzenie sobie w życiu. Istotnych szczegółów można się dowiedzieć od bliskich przyjaciół i członków rodziny chorego. Trzeba także posiadać dokładne informacje o wieku, wykształceniu, zawodzie, stosowaniu narkotyków i alkoholu. U chorych z AIDS najwięcej zaburzeń poznawczych jest uwarunkowanych zmianami z okolic płatów czołowych, które są odpowiedzialne za funkcje upośledzające radzenie sobie w codziennym życiu, tab 3.

**Tab 3. Zaburzenia funkcji poznawczych w HAND**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego</li><li>- Nieelastyczność w myśleniu</li><li>- Niezdolność do zmiany nastawienia myślenia</li><li>- Nieumiejętność analizy informacji i przetwarzania</li><li>- Nieumiejętność zapamiętywania</li><li>- Nieumiejętność zmiany strategii</li><li>- Reakcje perseweracyjne</li></ul>
---

Jedną z najczęściej stosowanych metod badania stanu psychicznego jest *Mini-Mental State Examination*. Test ten ocenia orientację, funkcje językowe, uwagę, koncentrację, pamięć operacyjną, pamięć krótkotrwałą oraz prakcję konstrukcyjną [10,11]. Wynik powyżej 24 punktów uważany jest za prawidłowy. W przypadku pacjentów z HIV/AIDS test ten nie spełnia zadania w określaniu dysfunkcji poznawczych, ponieważ jego czułość wynosi 87-90%, ale swoistość tylko 80% [10].

Badanie neuropsychologiczne obejmuje precyzyjną ocenę poszczególnych funkcji poznawczych [11]. Charakteryzuje się większą czułością i swoistością niż proste testy badania stanu psychicznego, w wykrywaniu wczesnych zaburzeń kognitywnych i różnicowaniu ich z deficytami poznawczymi związanymi z fizjologicznym procesem starzenia się. Neuropsycholog z reguły zaczyna od spotkania z pacjentem i członkami jego rodziny. Następnie przedstawia metody badawcze i mówi, czego można po nich oczekiwać.

W badaniu postępuje się według standardowych i obiektywnych procedur. Aby spełnić warunki wymagane do badania neuropsychologicznego u chorych z AIDS, należy zadbać o dostęp do terapeuty w odpowiedniej poradni psychologicznej, gdzie przeprowadzi się testy, dokona ich interpretacji oraz zaproponuje indywidualnie dopasowany trening mentalny. Wskazane jest zapewnienie większej baterii testów, bo niekiedy pacjenta trzeba badać kilkoma testami. Wszystkie używane testy psychologiczne muszą posiadać atest Pracowni Testów Psychologicznych. Ważne jest także zapewnienie choremu spokoju podczas badania, osobny pokój do przeprowadzenia testów i przestrzeganie zasady jednego, klarownego polecenia dla wszystkich badanych. Badania neuropsychologiczne zazwyczaj trwają długo, niekiedy cały dzień. Wówczas trzeba zapewnić odpowiedni relaks podczas przerw w badaniu. Interpretacja testów psychologicznych, zwłaszcza u osób z przewlekłą infekcją wirusową, jest trudnym zadaniem i musi być zrobiona przez doświadczonego psychologa. Zawsze należy wyniki testów interpretować w odniesieniu do dodatkowych zmiennych – wieku, wykształcenia, czynników kulturowych, przebytych chorób, itp. Wynik badania w postaci informacji zwrotnej musi trafić do pacjenta i trzeba go z pacjentem omówić. Psychologiczne skutki rozpoznania otępienia (HAD) niekiedy mogą się fatalnie odbić na stanie emocjonalnym pacjenta do tego stopnia, że konieczna jest bezpośrednia interwencja psychologa i/lub psychiatry. Neuropsycholodzy dają lekarzowi leczącemu HIV/AIDS cenne wskazówki dotyczące emocjonalnego dostosowania chorego i sugerują dalszą strategię kompensowania zaburzeń. Wyniki testów neuropsychologicznych i zalecenia przekazywane są do lekarza kierującego, który powinien dołączyć je do dokumentacji medycznej. Obecnie dostępnych jest kilka standaryzowanych testów stanu psychicznego, służących do oceny poszczególnych funkcji poznawczych, zaburzonych w wyniku przewlekłej infekcji HIV. Na ogół ocenia się uwagę i koncentrację, orientację, inteligencję, uczenie się i pamięć, funkcje językowe, funkcje wzrokowo - przestrzenne, myślenie abstrakcyjne, kreatywność, zdolność do równoczesnego wykonania kilku zadań i plastyczność w zachowaniu (tzw. funkcje wykonawcze). Bardziej szczegółowe testy badają funkcje czuciowo – ruchowe oraz nastroj i osobowość. Odpowiednią baterię testów neuropsychologicznych dla pacjenta z przewlekłą infekcją HIV dobiera psycholog. Istnieje wiele standaryzowanych testów, których używano dla tej populacji pacjentów, zarówno w badaniach naukowych, jak i w regularnej praktyce klinicznej. *Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST)* jest narzędziem służącym do pomiaru pamięci operacyjnej, tj krótkotrwałej, która pozwala zapamiętywać informacje i dokonywać w nich operacji. Dzięki temu pacjent może się „przełączać” na nowe zadania, planować myślenie koncepcyjne i podejmować decyzje [12]. Sprawność tych funkcji jest związana głównie z aktywnością kory przedczołowej mózgu, która jest szczególnie dotknięta w infekcji HIV. *Test Fluencji Słownej* charakteryzuje się wysoką czułością wobec dysfunkcji obu płatów czołowych i części centralnej obu półkul mózgowych [13]. Identyfikuje zaburzenie zdolności do nie werbalnej, elastycznej zmiany czynności wykonawczych i koordynowania tych procesów. Różne baterie testów, np. *Test Łączenia Punktów*, *Test Rysowania Zegara*, i inne mogą być zastosowane wśród chorych z HAND, ale ich dobór uzależniony jest od wielu czynników wynikających z potrzeb pacjenta oraz od celu badania i nasilenia głębokości zaburzeń.

## **Terapia antyretrowirusowe a zaburzenia poznawcze**

Neurologiczne i psychiatryczne komplikacje towarzyszą terapii antyretrowirusowej w związku ze stosowaniem w schematach HAART leków o różnym stopniu oddziaływań niepożądanych na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Zaburzenia w układzie nerwowym pojawiają się po różnym okresie stosowania leku, ale w związku z terapią



długotrwałą i wieloma zmianami schematów terapeutycznych, można się spodziewać wystąpienia tego typu zaburzeń u prawie wszystkich leczonych (tab. 4).

**Tab. 4 Neurologiczne i psychiatryczne komplikacje leków ARV**

Lek	Działania niepożądane
Zidowudyna	Bezsennaść Drażliwość Wybuchowość Depresja Bóle głowy Zespół maniakalny
Stawudyna	Neuropatia obwodowa
Didanozyna	Neuropatia obwodowa
Zalcitabina	Neuropatia obwodowa
Efawirenz	Zawroty głowy Bóle głowy Wybuchowość Stupor Upośledzona koncentracja Pobudzenie Amnezja Depersonalizacja Halucynacje Bezsennaść Sny o treściach koszmarnych

W wielu ostatnich doniesieniach podkreśla się, że wcześniejsza cART i odpowiedni dobór reżimów terapeutycznych opóźniają wystąpienie HAND i/lub poprawiają istniejące zaburzenia neuropsychologiczne. Dobór leków ARV dobrze penetrujących do OUN, zapewnia skuteczną supresję HIV-1 RNA w płynie mózgowo-rdzeniowym i w tkance mózgowej, a pacjenci, u których uzyskiwano w płynie mózgowo-rdzeniowym wiramię poniżej 50 kopii/mL, mieli lepsze wyniki testów neuropsychologicznych [14, 15]. Letendre S. i wsp. przeprowadzali wieloletnie badanie CHARTER, którego celem było ustalenie, czy przenikanie złożonego zestawu leków do ośrodkowego układu nerwowego, oceniane przy pomocy wskaźnika „penetracja-efektywność” (CPE: CNS Penetration-Effectiveness), wiąże się z niższym stężeniem cząstek wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym [16]. Analizowano dane od 467 pacjentów leczonych przeciwretrowirusowo różnymi schematami. Wskaźnik CPE dla schematu leczenia był sumą CPE wchodzących w jego skład leków. Dla każdego schematu obliczano wskaźnik skuteczności w OUN wg systemu tradycyjnego (tylko stężenie leku) i wg algorytmu CHARTER [17,18]. Analizę CHARTER pokazuje tabela 5. Wraz ze wzrostem wskaźnika CPE poprawiają się wyniki testów sprawności umysłowej. Wartość CPE  $\geq 1,5$  sugeruje dobrą penetrację leku do OUN i może poprawić funkcje poznawcze, co wykazano w testach neuropsychologicznych.

**Tab. 5 Wskaźnik CPE dla schematów ARV**

<b>LOPINAVIR/r</b>	<b>CPE</b>
LPV/r + ABC + 3TC	<b>2,5</b>
LPV/r + ZDV + 3TC	<b>2,5</b>
LPV/r + FTC + TDF	<b>2,0</b>
<b>EFAVIRENZ</b>	
EFV + ABC + 3TC	<b>2,0</b>
EFV + ZDV + TDF	<b>2,0</b>
EFV + FTC + TDF	<b>1,5</b>
<b>ATAZANAVIR/r</b>	
ATV/r + ABC + 3TC	<b>2,0</b>
ATV/r + ZDV + 3TC	<b>2,0</b>
ATV/r + FTC + TDF	<b>1,5</b>
<b>SAQUINAVIR/r</b>	
SQV/r + ABC + 3TC	<b>1,5</b>
SQV/r + ZDV + 3TC	<b>1,5</b>
SQV/r + FTC + TDF	<b>1,0</b>

## Trening mentalny

Występowanie problemów neuropsychologicznych, jest szczególnie ważne dla egzystencjalnej jakości coraz dłuższego życia nosicieli HIV. Kompetentna pomoc psychoneurologiczna wymaga wiedzy z zakresu symptomów choroby (wycofywania i nasilania zaburzeń z UON). Z tego powodu neuropsycholog kliniczny powinien ściśle, tj ( na co dzień) współpracować z lekarzem leczącym chorego z HIV/AIDS. Poznanie subiektywnych doświadczeń pacjenta pozwala na zmniejszenie frustracji, zaangażowanie go w rehabilitację oraz osiągnięcie maksymalnych efektów leczenia i adaptacji do skutków uszkodzenia mózgu.

Interwencje psychoterapeutyczne wspomagają przystosowanie chorego do nowej rzeczywistości oraz ułatwiają radzenie sobie z poczuciem straty w sytuacji choroby. W toku terapii psychologicznej, cele są ukierunkowane na łagodzeniu deficytów funkcji poznawczych a także wypracowanie metod radzenia sobie z nimi w relacjach społecznych. Opracowanie specjalistycznych metod rehabilitacji psychoneurologicznej przez interdyscyplinarny zespół - psycholog kliniczny, terapeuta, lekarz, staje się wyzwaniem współczesnego leczenia infekcji HIV. Kognitywna i behawioralna terapia powinna być włączona do sesji psychoterapeutycznych dla pacjentów z HAND. Doświadczenia w USA i w Argentynie pokazują, że trening mentalny może przynieść rezultaty dopiero po co najmniej 3 miesiącach terapii [19]. Działania te mają bardzo silne znaczenie dla wzmacniania adherencji i poprawności przyjmowanych leków antyretrowirusowych wśród pacjentów leczonych przewlekłe, w dodatku starzejących się. Nie farmakologiczne sposoby oddziaływania w celu poprawy funkcjonowania mentalnego polegają na doborze odpowiednich zajęć i indywidualnego scenariusza treningu. W treningu pamięci dobrze sprawdzają się metody oparte na wizualizacji, odtwarzaniu werbalnym, powtarzaniu słów, uczeniu się na pamięć (tab 6).

**Tab 6. Strategie treningu mentalnego w celu poprawy adherencji**

- informacja o możliwości wystąpienia zaburzeń poznawczych
- układanie wraz z pacjentem planu dnia, posiłków, rutynowych i nie rutynowych zajęć
- ćwiczenie zapamiętywania dawek leków, godzin przyjmowania, ilości tabletek – powtarzanie ćwiczeń
- włączenie członków rodziny, przyjaciół w proces terapii – zajęcia wspólne z pacjentem
- ustalenie indywidualnych potrzeb pacjenta, układanie planu ich realizacji, koncepcje/alternatywy
- scenariusze treningu skierowane na poprawę funkcjonowania społecznego
- prowadzenie dzienniczka
- planowanie i kontrola snu, odpoczynku, spacerów, budzenia się – powtarzanie czynności w czasie
- redukcja bezsenności – przestrzeganie godzin zasypiania, zaciemnienie pokoju, muzyka, itp.
- ćwiczenia relaksacyjne
- wzmacnianie i motywacja do realizacji osobistych zainteresowań
- inne, indywidualnie dobrane scenariusze

*Scenariusze, zajęcia treningowe, wybór narzędzi – powinien być dopasowany do indywidualnych potrzeb i możliwości wykonawczych pacjenta*

## **Rekomendacje PTN AIDS dotyczące profilaktyki, diagnozowania i leczenia zaburzeń mentalnych u pacjentów z HIV/AIDS**

1. Opieka nad pacjentem z zaburzeniami mentalnymi powinna obejmować:
  - redukcję czynników wpływających na zaburzenia mentalne (alkohol, interakcje leków, narkotyki)
  - dopasowanie reżimów terapeutycznych ARV w celu uzyskania supresji HIV-1 RNA w OUN
  - diagnostykę neuropsychologiczną (testy)
  - farmakoterapię zaburzeń mentalnych
  - psychoterapię i trening mentalny
2. Zaburzenia mentalne powinien diagnozować psycholog kliniczny przy pomocy testów neuropsychologicznych
  - konsultacje psychologiczne i psychiatryczne
  - konieczna jest ścisła współpraca z Poradnią Psychologiczną i Pracownią Testów Psychologicznych
  - zatrudnienie psychologa klinicznego jako członka zespołu leczącego
  - zapewnienie osobnego pokoju i warunków do prowadzenia badań neuropsychologicznych
3. Przy wyborze odpowiednich reżimów ARV należy uwzględnić:
  - przenikanie leku do OUN
  - działania niepożądane (szczególnie związane z objawami neuropsychologicznymi)
  - interakcje ARV z lekami o działaniu psychoaktywnym
  - występowanie u pacjenta dodatkowych czynników – alkohol, narkotyki, inne leki stałe
  - regularna praca z psychoterapeutą – wzmacnianie adherencji, poprawa kondycji mentalnej
4. U pacjentów z HAND należy wykonywać diagnostykę różnicową:
  - MNR, fNMR
  - Badanie neurologiczne
  - Badanie psychiatryczne
  - Płyn mózgowo-rdzeniowy

## Piśmiennictwo

1. Eggers C, Hertton K, Sturenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during HAART is associated with encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *AIDS*. 2003; 17(13):1897-1906.
2. Lambotte O, Deiva K, Tardieu m. HIV-1 persistence, viral reservoir, and the central nervous system in the HAART era. *Brain Pathol*. 2003; 13:95-103.
3. Strain MC, Letendre S, Pillai SK, et al. Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy. *J Virol*. 2005; 79:1772-1788.
4. Langford D, Marquie-Beck J, de Almeida S et al. Relationship of antiretroviral treatment to postmortem brain tissue viral load in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Neurovirol*. 2006; 12:100-107.
5. Ernst T, Chang L, Arnold S. Increased glial metabolites predict increased working memory network activation in HIV brain injury. *Neuroimage*. 2003; 19:1686-1693.
6. Price RW, Epstein LG, Becker JT, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology*. 2007; 69:1781-1788.
7. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol*. 2007; 27:86-92.
8. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2009; 10(4):246-52.
9. Gibbie T, Mijch A, Ellen S, Hoy J, Hutchison C, et al. Depression and neurocognitive performance in individuals with HIV/AIDS: 2-year follow-up. *HIV Medicine*. 2006; 7(2):112-121.
10. Petrsen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3):303-8.
11. Anderson S, Damasio H, Jones RD, Tranel D. Wisconsin Card Sorting performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1991; 13:909-922.
12. Baldo JV, Shimamura AP. Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesion. *Neuropsychology*. 1998; 12:259-267.
13. Kearney BP, Aweeka FT. The penetration of anti-infectives into the central nervous system. *Neurol Clin*. 1999; 17: 883-900.
14. Berger JR, Avison M. The blood brain barrier in HIV infection. *Front Biosci*. 2004; 9:2680-2685.
15. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008; 65:65-70.
16. Letendre SL, Ellis RJ, Grant I, McCutchan JA et al. The CSF concentration/IC50 ratio: a potential predictor of antiretroviral efficacy in the CNS. The 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001; Chicago Abs 614
17. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*. 2004; 56:416-423.
18. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effect of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 2002; 59:1944-1950.
19. Safren SA, O' Cleirigh C, Tan JY, Raminani SR, Reilly LC, Otto MW, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for adherence and depression in HIV-infected individuals. *Health Psychology* 2009; 28(1):1-10.

## Późne rozpoznanie zakażenia HIV

### Wstęp

Pomimo licznych działań edukacyjnych upowszechniających wiedzę o zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), drogach szerzenia się zakażenia i celowości wykonywania badań wykrywających tę infekcję, nadal duża grupa pacjentów jest obejmowana specjalistyczną opieką medyczną w zaawansowanych fazach zakażenia. Późne rozpoznanie zakażenia HIV stawia przed lekarzem dodatkowe wyzwania. Wynikają one ze stopnia uszkodzenia układu immunologicznego pacjenta, czego skutkiem jest częstsze występowanie zakażeń oportunistycznych, wyższe ryzyko zgonu i wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia trudności z ustaleniem optymalnego leczenia antyretrowirusowego (ARV) [1]. Pomimo, iż kwestie związane z późnym rozpoznaniem zakażenia HIV (PR-HIV) analizowane są od dawna, to w literaturze brak jest jednoznacznej definicji tego pojęcia. Autorzy zajmujący się PR-HIV przyjmowali różne kryteria kliniczne lub/i laboratoryjne; określali je jako rozpoznanie zakażenia HIV w fazie AIDS lub przy liczbie limfocytów CD4+ niższej od 50 lub 100 lub 200 kom/mm<sup>3</sup> [2].

Wszystkie opublikowane w 2009 roku zalecenia wiodących gremiów eksperckich w zakresie terapii antyretrowirusowej (cART) - DHHS, EACS, ISA-USA, BHIVA - jako optymalny moment do rozpoczęcia cART uznają obniżenie liczby limfocytów CD4+ poniżej 350 kom/mm<sup>3</sup>. Z tego powodu najbardziej racjonalną cezurą dla definicji PR-HIV jest przyjęcie tej właśnie wartości CD4+, przy której zyski z dostępnej terapii są największe.

Uznając wagę trudności związanych z rozpoczynaniem cART na etapie AIDS oraz możliwość wystąpienia choroby definiującej AIDS przy wyższych od 350kom/mm<sup>3</sup> wartościach CD4+, PTN AIDS jako definicję późnego rozpoznania zakażenia HIV przyjęło rozpoznanie zakażenia u pacjenta, u którego pierwsze oznaczenie liczby limfocytów CD4+ jest niższe od 350 kom/mm<sup>3</sup> lub/i u którego rozpoznano chorobę definiującą AIDS.

Kolejny dysonans pojawiający się w publikacjach dotyczących PR-HIV dotyczy sposobu określania częstości występowania tego zjawiska. Określano ją jako stosunek liczby PR-HIV do liczby wszystkich rozpoznań zakażenia HIV w jednostce czasu lub stosunek liczby późnych rozpoznań do liczby wszystkich przypadków AIDS zdiagnozowanych w jednostce czasu. Drugi sposób definiowania uzasadniony był wyłącznie wówczas, gdy PR-HIV traktowano jako rozpoznanie zakażenia HIV w fazie AIDS, dlatego przyjmując wcześniej podane kryterium definiowania PR-HIV, do określania częstości jego występowania PTN AIDS przyjęło pierwszą definicję.

Stosując powyższe definicje przeprowadzono pilotażowe badanie w 8 ośrodkach w Polsce i oceniono, że w latach 2006 - 2008 odsetek osób z PR-HIV sięgał prawie 50%[3]. Pomimo, iż wartość ta nie odbiega od danych prezentowanych przez EuroSIDA [4], uznano że zagadnienie to wymaga dalszego monitorowania i oceny skali zjawiska w kolejnych latach.

Propozycje działań, które mogą doprowadzić do obniżenia liczby PR-HIV zawarte są w zaleceniach dotyczących zmian zasad testowania. Jednym z wyników cytowanego polskiego badania pilotażowego [3] było stwierdzenie, że u mężczyzn, którzy jako potencjalną drogę zakażenia HIV wskazują stosunki homoseksualne częstość PR była statystycznie istotnie niższa w porównaniu z osobami heteroseksualnymi i stosującymi dożylnie narkotyki. Wskazuje to na konieczność zintensyfikowania działań edukacyjnych w tych środowiskach.

Przez szereg lat rekomendowano czasowe odroczenie cART, u chorych u których rozpoznawano niektóre zakażenia oportunistyczne (gruźlica, mykobakteriozy atypowe, kryptokokoza OUN). Było to podyktowane przede wszystkim wysokim ryzykiem rozwoju zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej i nakładania się toksyczności leków. Zaprezentowane w czasie konferencji IAS w Meksyku w 2008r. wyniki badań ACTG A5164 i grupy irańskiej sugerują, że rozpoznanie zakażenia oportunistycznego (ZO), w tym gruźlicy nie powinno opóźniać wdrażania cART [5,6]. Krytyczna lektura tych prac i doniesienia innych autorów, z odmiennymi wnioskami [7,8] wskazują jednak, że „wczesne” rozpoczynanie cART nie jest równoznaczne z jednoczesnym wdrażaniem tej terapii z terapią ZO i wymaga rozważenia i indywidualnego podejścia. Pacjenci, u których rozpoznano zakażenie HIV na etapie AIDS lub szczególnie zagrożeni wystąpieniem zakażeń oportunistycznych (zakażenie HIV rozpoznane przy liczbie CD4+ niższej od 100 kom/mm<sup>3</sup>) powinni rozpoczynać cART w warunkach szpitalnych. U tych ostatnich przed włączeniem leków ARV należy wykluczyć współistnienie ZO – przede wszystkim mykobakterioz, kryptokokozy, czynnego zakażenia CMV i pneumocystodozy, zaś w przypadku ich rozpoznania odpowiednio dobrać leki ARV i indywidualnie dobrać czas rozpoczęcia cART.

Dane dostępne w piśmiennictwie nie są dostateczne do jednoznacznego rekomendowania specjalnych zestawów leków ARV u pacjentów z PR [2], ale przy wyborze inhibitora proteazy należy rozważyć wyniki badań Castle i Artemis wskazujące na przewagę atazanawiru i darunawiru nad lopinawirem (wszystkie wzmacniane rytonawirem) u pacjentów z niską liczbą limfocytów CD4+ i wysoką wiremią HIV [9, 10].

### **Podsumowanie:**

Późne rozpoznanie zakażenia HIV to rozpoznanie u pacjenta, z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 350 kom/mm<sup>3</sup> lub/i u którego rozpoznano chorobę definiującą AIDS. Częstość występowania PR-HIV, to stosunek liczby PR do liczby wszystkich rozpoznanych zakażeń HIV w jednostce czasu. Wysoka częstość występowania PR wskazuje na konieczność monitorowania tego zjawiska, dążenia do określania grup szczególnie zagrożonych PR oraz modyfikowania działań edukacyjnych i zasad testowania. Pacjenci, u których rozpoznano zakażenie HIV na etapie AIDS lub szczególnie zagrożeni wystąpieniem zakażeń oportunistycznych powinni rozpoczynać cART w warunkach szpitalnych. Ta grupa chorych wymaga szczególnej indywidualizacji zarówno w doborze zestawu leków ARV jak i czasu rozpoczęcia terapii. Obecnie brak jest przesłanek, które w jednoznaczny sposób pozwoliłyby na określenie zestawów leków ARV szczególnie korzystnych dla pacjentów z PR-HIV.

## Piśmiennictwo

1. Battegay M, Fehr J, Flückiger U, Elzi L. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):41-4
2. Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46 Suppl 1:S9-18
3. Pyziak-Kowalska K, Dusza M, Podlasin RB i wsp. Późne rozpoznanie zakażenia HIV 2006-2008. Doniesienie wstępne. Materiały naukowe VIII konferencji PTN AIDS Vistula 2009.
4. Reekie J, Mocroft A, Mussin C, JD Lundgren for the EuroSIDA study group. Patients presenting late for care across Europe: Need for a standardised definition. International Workshop on HIV Observational Databases, 2009, Lisbon.
5. A Zolopa, J Andersen, L Komarow, and others. Immediate vs Deferred ART in the Setting of Acute AIDS-related Opportunistic Infection: Final Results of a Randomized Strategy Trial, ACTG A5164. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. February 3-6, 2008. Abstract 142.
6. Tabarsi P, Tehrani A, Baghaei P, Mansouri D, Masjedi M, Altice F. Early initiation of antiretroviral therapy results in decreased morbidity and mortality among patients with advanced HIV disease. IAS 2008 Conference, Abstract MOPDB205
7. Toibaro JJ, Warley E, Bruguera JM i wsp. Early versus late cART treatment in HIV/TB co-infected patients in Argentina. IAS 2008 Conference, Abstract MOPDB206
8. Makadzange A, Ndhlovu C, Takarinda K i wsp. Early vs Delayed ART in the Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. CROI 2009, Abstract 36cLB
9. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372:646-655.
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;22:1389-1397.

## **Program polityka zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia – leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z HIV w Polsce**

### **Wstęp**

Ujednolicone i zintegrowane leczenie ARV dla wszystkich regionów Polski jest prowadzone od 2001 roku, w ramach programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”. Program ten jest zgodny z zaleceniami i zobowiązaniami międzynarodowymi (podjętymi na szczeblu ogólnym, regionalnym, w tym Deklaracją Milenijną, Deklaracją Zobowiązań, protokołami Światowej Organizacji Zdrowia, zaleceniami Rady Europy, prawem wspólnotowym UE, zasadą „Trzech Jedności”).

Jak wykazują badania farmakoekonomiczne, leczenie antyretrowirusowe jest ekonomicznie efektywne, gdyż zmniejsza całkowite koszty wydatkowane na leczenie innych współistniejących chorób (np. chorób oportunistycznych) u osób żyjących z HIV. Dostęp do środków medycznych, w kontekście pandemii takiej jak HIV/AIDS, jest jednym z najważniejszych elementów działań zmierzających do osiągnięcia coraz pełniejszej realizacji prawa wszystkich ludzi do najwyższych możliwych standardów zdrowia fizycznego i psychicznego.

Fakt, iż leczenie antyretrowirusowe (ARV) stanowi element polityki państwa w zakresie zapobiegania i zwalczania epidemii HIV/AIDS odzwierciedla m.in. przyjęcie przez Polskę deklaracji o randze międzynarodowej m.in. takich jak Deklaracja Zaangażowania ONZ w sprawie HIV/AIDS oraz Deklaracja Dublińska 2004 r.

W wymiarze wewnętrznym Polska realizuje proponowaną przez UNAIDS i wspieraną przez Komisję Europejską koncepcję Trzech Jedności (Three Ones), zakładającą, że do efektywnych działań wymierzonych w HIV/AIDS potrzeba następujących środków:

1. Ustanowienia na szczeblu państwa instytucji koordynującej w sprawach HIV/AIDS.
2. Opracowania krajowych programów działań HIV/AIDS.
3. Ustanowienia całościowego państwowego systemu monitoringu i ewaluacji sytuacji epidemiologicznej, działań medycznych i prewencyjnych.

Opieka nad osobami żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS, a także nad ich rodzinami stanowi trzeci ważny cel strategii Rzeczypospolitej Polskiej w przeciwdziałaniu rozprzestrzeniania się HIV/AIDS. **Cel ten został zapisany w Rozporządzeniu Rady Ministrów RP z dnia 13 września 2005 r. w sprawie Krajowego Programu Zwalczania AIDS i Zapobiegania Zakażeniom HIV i zaakceptowanym 31 października 2006 roku na posiedzeniu Rady Ministrów „Harmonogramem realizacji Krajowego Programu Zwalczania AIDS i Zapobiegania Zakażeniom HIV na lata 2007-2011”.**

Celem Programu „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 w populacji osób żyjących z HIV oraz zmniejszenie ich zakaźności dla populacji osób zdrowych w Polsce.



**Programy Leczenia ARV są opracowywane zgodnie z zarządzeniami Ministra Zdrowia w sprawie zasad prowadzenia prac nad opracowaniem i realizacją programów zdrowotnych, które obowiązują na dany rok.**

Leczeniem w ramach Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” objęte są wszystkie osoby HIV/AIDS spełniające kryteria medyczne, których możliwość objęcia programem nie pozostaje w sprzeczności z aktualnie obowiązującym prawodawstwem. W tym również kobiety ciężarne zakażone HIV oraz noworodki urodzone z matek zakażonych HIV, zgodnie z obowiązującymi w tym zakresie standardami. Poza leczeniem ARV osób zakażonych HIV i chorych na AIDS, program obejmuje postępowanie poekspozycyjne po narażeniu na zakażenie HIV po ekspozycjach pozazawodowych, wypadkowych (od 1 stycznia 2009 r., i program ten zabezpiecza w leki antyretrowirusowe tylko ekspozycje pozazawodowe, do których doszło w drodze wypadku).

## **OPIS PROGRAMU**

### ***Cele Programu***

#### **1. Cele główne**

- Zmniejszenie śmiertelności z powodu AIDS w populacji osób żyjących z HIV w Polsce.
- Zmniejszenie częstości zakażeń HIV w populacji Polaków.
- Zmniejszenie zakaźności osób żyjących z HIV/AIDS.

#### **2. Cele szczegółowe**

- Zwiększenie dostępności do leków antyretrowirusowych pacjentów zakażonych HIV w Polsce.
- Zapewnienie leków antyretrowirusowych niezbędnych w profilaktyce zakażeń wertykalnych (dziecka od matki).
- Diagnostyka zakażeń wertykalnych dzieci urodzonych z matek HIV+.
- Indywidualny kalendarz szczepień dla dzieci urodzonych przez matki HIV+.
- Zapewnienie leków antyretrowirusowych na postępowanie poekspozycyjne na zakażenie HIV pozazawodowe wypadkowe
- Diagnostyka specjalistyczna – obserwacyjna pacjentów zakażonych HIV nie objętych jeszcze leczeniem ARV

Cele te są realizowane głównie poprzez objęcie leczeniem ARV pacjentów spełniających kryteria medyczne i kontynuujących terapię antyretrowirusową z poprzednich lat. Dla właściwego monitorowania terapii antyretrowirusowej u wszystkich pacjentów są wykonywane badania ilościowego oznaczania ładunku wirusowego HIV RNA, liczby limfocytów CD4/CD8 oraz oznaczany jest HLA B\*57. U pewnej grupy pacjentów konieczne jest również wykonywanie testów oporności na leki ARV

Do dnia 1 września 2009 roku terapią antyretrowirusową objętych zostało **4125 pacjentów w tym 134 dzieci w wieku 0-18 lat**. Ze względu na ograniczenia finansowe przyjęto, że zgodnie z aktualnie obowiązującymi w Polsce wytycznymi, z programu finansowane jest wykonywanie testów diagnostycznych: po dwa oznaczenia w danym roku dla każdego leczonego antyretrowirusowo pacjenta (wiremii HIV RNA i liczba limfocytów

CD4/CD8), oraz bez ograniczenia liczby badań dla kobiet w ciąży zakażonych HIV i leczonych ARV dzieci do 18 roku życia.

**Tabela nr 1.**

**Środki wydatkowane na leczenie antyretrowirusowe w ramach programu leczenia ARV w latach 2005 – 2008\***

Rok	Liczba leczonych ARV	Środki wydatkowane na Program Leczenia ARV z budżetu MZ	Uwagi
2005	2652	83 654 143,00 PLN	Leki oraz testy Szczepionki dla dzieci
2006	3071	109 691 701,40 PLN	Leki oraz testy Szczepionki dla dzieci
2007	3358	95 277 368,76 PLN	Leki oraz testy Szczepionki dla dzieci
2008	3822	153 846 000,00 PLN	Leki oraz testy Szczepionki dla dzieci

\*Rok 2008 był ósmym rokiem realizacji Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia, koordynowanym przez Krajowe Centrum ds. AIDS.

**W 2008 roku program leczenia ARV był realizowany w 18 szpitalach**, na bazie których działają ośrodki referencyjne leczące zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce (umowy na lata 2007-2009).

- W 12 szpitalach jest realizowany Program ARV w pełnym zakresie;
- Pięć szpitali realizuje Program ARV w zakresie postępowania poekspozycyjnego (Dębica, Lublin, Opole, Toruń i Zielona Góra);
- Instytut Matki i Dziecka w Warszawie prowadzi badania przesiewowe w kierunku zakażenia HIV u kobiet ciężarnych oraz prowadzenia profilaktyki zakażeń wertykalnych HIV – podawania leków antyretrowirusowych kobiecie zakażonej HIV i noworodkowi.

Leczenie antyretrowirusowe jest prowadzone również w zakładach penitencjarnych (umowa z Centralnym Zarządem Służby Więziennej), jako kontynuacja leczenia pacjentów przed umieszczeniem ich w zakładzie penitencjarnym lub wymagających włączenia do terapii w trakcie odbywania kary i pozbawienia wolności. Leczenie antyretrowirusowe w ośrodkach penitencjarnych jest konsultowane przez specjalistów w dziedzinie HIV/AIDS ośrodków referencyjnych.

**Tabela nr 2.****Liczba pacjentów leczonych ARV wg sprawozdań z ośrodków referencyjnych \***

Lp.	Data	Liczba pacjentów leczonych ARV	Roczny wzrost liczby pacjentów leczonych ARV, w stosunku do roku poprzedzającego, liczony w procentach
1	31 grudnia 2001	1375	-
2	31 grudnia 2002	1626	18,25 %
3	31 grudnia 2003	2100	29,15 %
4	31 grudnia 2004	2247	7,00 %
5	31 grudnia 2005	2652	18,02 %
6	31 grudnia 2006	3071	15,80 %
7	31 grudnia 2007	3358	9,35 %
8	31 grudnia 2008	3822	13,82 %
9	1 września 2009	4125	-

\* Od r. 2001 koordynatorem Programu leczenia jest Krajowe Centrum ds. AIDS

**Tabela nr 3.****Ośrodki referencyjne leczące osoby żyjące z HIV i chore na AIDS na dzień 1 września 2009 r.**

LP.	NAZWA PLACÓWKI ADRES	SZPITALY NA BAZIE KTÓRYCH DZIAŁAJĄ OŚRODKI REFERENCYJNE
1	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01 – 201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01 – 201 Warszawa
	Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM ul. Wolska 37, 01 – 201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01 – 201 Warszawa
	Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego AM w Warszawie 01 – 201 Warszawa, ul. Wolska 37	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01 – 201 Warszawa
2	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Żurawia 14, 15 – 540 Białystok	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Druskiego ul. Żurawia 14, 15 – 540 Białystok
3	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Św. Floriana 12, 85 – 030 Bydgoszcz	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno - Zakaźny im. T. Borowicza, ul. Św. Floriana 12, Bydgoszcz
4.	Szpital Specjalistyczny - Ośrodek Diagnostyki i Terapii AIDS ul. Zjednoczenia 10, 41 – 500 Chorzów	Szpital Specjalistyczny ul. Zjednoczenia 10, 41 – 500 Chorzów

5.	Zespół Opieki Zdrowotnej w Dębicy ul. Krakowska 91, <b>39-200 Dębica</b>	Zespół Opieki Zdrowotnej w Dębicy ul. Krakowska 91, <b>39-200 Dębica</b>
6.	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Smoluchowskiego 18, <b>80-214 Gdańsk</b>	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Smoluchowskiego 18, <b>80 – 214 Gdańsk</b>
7.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM Collegium Medicum Uniwersytetu ul. Śniadeckich 5, <b>31 – 531 Kraków,</b>	Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Śniadeckich 5, <b>31 – 501 Kraków</b>
8.	Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych SPSK-1 ul. Biernackiego 9, <b>20 – 089 Lublin</b>	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 ul. Staszica 16, <b>20 – 089 Lublin</b>
9.	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Kniaziewicza 1/5, <b>91 – 347 Łódź</b>	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Wł. Biegańskiego ul. Kniaziewicza 1/5, <b>91 – 347 Łódź</b>
10.	Szpital Wojewódzki w Opolu ul. Kośnego 53, <b>45-372 Opole</b>	Szpital Wojewódzki w Opolu ul. Kośnego 53, <b>45-372 Opole</b>
11.	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Wincentego 2, <b>61 – 003 Poznań</b>	Zakład Opieki Zdrowotnej Stare Miasto ul. Szkolna 2, <b>60 – 987 Poznań</b>
12.	Klinika Obserwacyjno – Zakaźna Dzieci ul. Szpitalna 27 /33, <b>65 – 572 Poznań</b>	Samodzielny Szpital Kliniczny AM Nr 5 ul. Szpitalna 27 /33, <b>65 – 572 Poznań</b>
13.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Arkońska 4, <b>71 – 455 Szczecin</b>	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, <b>71 – 455 Szczecin</b>
14.	Wojewódzki Szpital Obserw. – Zakaźny ul. Krasińskiego 4/4a, <b>87-100 Toruń</b>	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno – Zakaźny ul. Krasińskiego 4/4a, <b>87-100 Toruń</b>
15.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Koszarowa 5, <b>51- 149 Wrocław</b>	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Chorób Infekcyjnych ul. Koszarowa 5, <b>51 – 149 Wrocław</b>
16.	PZOM - Dziecięcy Szpital Kliniczny Oddział Obserwacyjno Zakaźny ul. Bujwida 44, <b>50 – 345 Wrocław</b>	SP Szpital Kliniczny Nr 1. ul. M. Curie – Skłodowskiej 58, <b>50 – 369 Wrocław</b>
17.	Poradnia profilaktyczno Lecznicza (HIV/AIDS) ul. Podróżnicza 26/28 <b>53 – 208 Wrocław</b>	Wrocławski Centrum Zdrowia SP ZOZ ul. Podróżnicza 26/28 <b>53 – 208 Wrocław</b>
18.	Klinika Położnictwa i Ginekologii ul. Kasprzaka 17, <b>01 – 211 Warszawa</b>	Instytut Matki i Dziecka w Warszawie ul. Kasprzaka 17, <b>01 – 211 Warszawa</b>
19.	Szpital Wojewódzki SPZOZ Zielona Góra ul. Zyty 26, <b>65 – 046 Zielona Góra</b>	Szpital Wojewódzki SPZOZ Zielona Góra ul. Zyty 26, <b>65 – 046 Zielona Góra</b>

## Leczenie antyretrowirusowe dzieci

Aktualnie jest leczonych ARV **134 dzieci** (dane na 1 września 2009 r.) zakażonych HIV i chorych na AIDS, w ramach Programu leczeniem ARV.

W roku 2008, w ramach Programu profilaktyki zakażeń wertykalnych, leczeniem ARV zostało objętych **70 kobiet ciężarnych zakażonych HIV**. Odbyło się 69 porodów kobiet zakażonych HIV. Leki antyretrowirusowe otrzymało również 69 noworodków. **U kobiet, które były leczone antyretrowirusowo przed zajściem w ciążę, leczenie to jest kontynuowane, z ewentualnymi zmianami na mniej toksyczne dla dziecka. Dzięki zastosowaniu profilaktyki antyretrowirusowej, odsetek zakażeń HIV w grupie noworodków zmniejszył się z 23% przed rokiem 1989 do < 1,0 % zakażeń (według prof. dr hab. med. T. Niemca).**

W 2008 roku w ramach prowadzonego Programu leczenia antyretrowirusowego terapia ARV została przerwana u 605 osób.

Przyczyny przerywania terapii:

- A. Zgon pacjenta = 68 osób
- B. Wyłączenia (przerwanie leczenia) z terapii ARV: **537 osób**, w tym:
  - Brak współpracy (uzależnienia, wyjazdy itp.): **282 osoby**
  - Przerwa terapii ARV (przyczyna złożona - w tym badania kliniczne): **251 osób**
  - Wycofani z leczenia (wskazania kliniczne): **4 osoby**

### Profilaktyka zakażeń HIV zawodowych, pozazawodowych - wypadkowych

W 2008 roku wdrożono leczenie antyretrowirusowe w profilaktyce zakażeń poekspozycyjnych u: **1771 pacjentów**:

- po ekspozycji zawodowej **1378 pacjentów**,
- po ekspozycji pozazawodowej **393 pacjentów**.

Według danych z komputerowej bazy danych przesłanych w I półroczu 2009 r. zostało wdrożone postępowanie poekspozycyjne z zastosowaniem leków antyretrowirusowych:

- ekspozycja wypadkowa - pozazawodowa : **79 pacjentów**

**Tab 4. Profilaktyka zakażeń HIV – postępowanie poekspozycyjne w 2008 r. – z podziałem na ośrodki**

Lp.	Ośrodek referencyjny leczenia ARV	Liczba postępowań poekspozycyjnych w 2008 r.		
		Zawodowe	Pozazawodowe	Razem
1	Warszawa	233	120	353
2	Białystok	32	7	39
3	Bydgoszcz	31	12	43
4	Chorzów	363	67	430
5	Gdańsk	299	36	335
6	Kraków	21	11	32
7	Łódź	162	24	186
8	Poznań (dorośli)	10	6	16
9	Poznań (dzieci)	0	4	4
10	Szczecin	26	7	33
11	Wrocław (dorośli)	49	30	79
12	Wrocław (dzieci)	50	10	60
13	CZSW	6	3	9
14	Dębica	1	4	5
15	Lublin	4	2	6
16	Opole	9	2	11
17	Toruń	28	12	40
18	Zielona Góra	54	36	90
		<b>1378</b>	<b>393</b>	<b>1771</b>

**Tab 5. Leki ARV wykorzystywane w Programie Leczenia – stan na 1 września 2009 r.**

Lp.	Nazwa leku i postać
1	TRIZIVIR 300/150/300mg - tabletki 60 szt.
2	RETROVIR 250mg - kapsułka 40 szt.
3	RETROVIR 100mg - kapsułka 100 szt.
4	RETROVIR 200ml - syrop 1 butelka
5	RETROVIR 20ml - ampułka 5 butelek
6	EPIVIR 150mg - tabletki 60 szt.
7	EPIVIR 240ml - syrop 1 butelka
8	COMBIVIR 150/300mg - tabletki 60 szt.
9	ZIAGEN 300mg - tabletki 60 szt.
10	ZIAGEN 240ml - syrop 1 butelka
11	TELZIR 700mg - tabletki 60 szt.
12	KIVEXA 600/300mg - tabletki 30 szt.
13	ATRIPLA 600/300/200mg - tabletki 30 szt.
14	ZERIT 40mg - kapsułka 56 szt.
15	ZERIT 30mg - kapsułka 56 szt.
16	ZERIT 20mg - kapsułka 56 szt.
17	ZERIT 200mg - proszek 1 butelka
18	VIDEX EC 400mg - kapsułka 30 szt.
19	VIDEX EC 250mg - kapsułka 30 szt.
22	REYATAZ 300mg - kapsułka 60 szt.
23	REYATAZ 200mg - kapsułka 60 szt.
24	REYATAZ 150mg - kapsułka 60 szt.
25	VIRACEPT 250mg - tabletki 270 szt.
26	FUZEON 108mg - fiolka 60 szt.
27	INVIRASE 500mg - tabletki 120 szt.
28	NORVIR 100mg - kapsułka 336 szt.
29	KALETRA 60ml - syrop 5 butelek
30	KALETRA 100/25mg - tabletki 120 szt.
31	KALETRA 200/50mg - tabletki 120 szt.
32	CRIXIVAN 400mg - kapsułka 180 szt.
33	STOCRIN 600mg - tabletki 30 szt.
34	STOCRIN 200mg - kapsułka 90 szt.
35	STOCRIN 50mg - kapsułka 30 szt.
36	APTIVUS 250mg - kapsułka 120 szt.
37	VIRAMUNE 200mg - tabletki 60 szt.
38	VIRAMUNE 240ml - zawiesina 1 butelka
39	TRUVADA 245/200mg - tabletki 30 szt.
40	VIREAD 245mg - tabletki 30 szt.
41	EMTRIVA 200mg - kapsułka 30 szt.
42	EMTRIVA 170ml - syrop 1 butelka
43	PREZISTA 300mg - tabletki 120 szt.

## **Dystrybucja leków antyretrowirusowych**

- Leki zakupione przez Krajowe Centrum ds. AIDS, tworzą ogólną pulę leków. W przypadku zaistnienia konieczności zmian schematów terapeutycznych, daje to możliwość sprawnej wymiany leków między szpitalami i zapobiega przeterminowaniu leków, bądź zaleganiu w magazynach szpitalnych bez możliwości ich wykorzystania.
- Szpitale leczące ARV zamawiają pisemnie w Krajowym Centrum ds. AIDS leki dla pacjentów na okres 1 - 2 miesięcy, uwzględniając zabezpieczenie ciągłości prowadzonych terapii ARV.
- Leki wysyłane są zgodnie z dyspozycjami Krajowego Centrum ds. AIDS do poszczególnych szpitali, wg umów podpisanych na realizację programu „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.
- Leki na podstawie pisemnej dyspozycji Krajowego Centrum ds. AIDS są wysyłane z magazynu do apteki szpitalnej. Każda partia leków jest rozliczana ilościowo i wartościowo na podstawie protokołu zdawczo – odbiorczego, przesyłanego do apteki szpitalnej przez Krajowe Centrum ds. AIDS (podpisują obie strony), który jest równocześnie potwierdzeniem dostawy. Analiza stanu magazynowego leków prowadzona jest na bieżąco.
- Ośrodek leczący pobiera z apteki potrzebne leki antyretrowirusowe i przekazuje je za pokwitowaniem poszczególnym pacjentom.