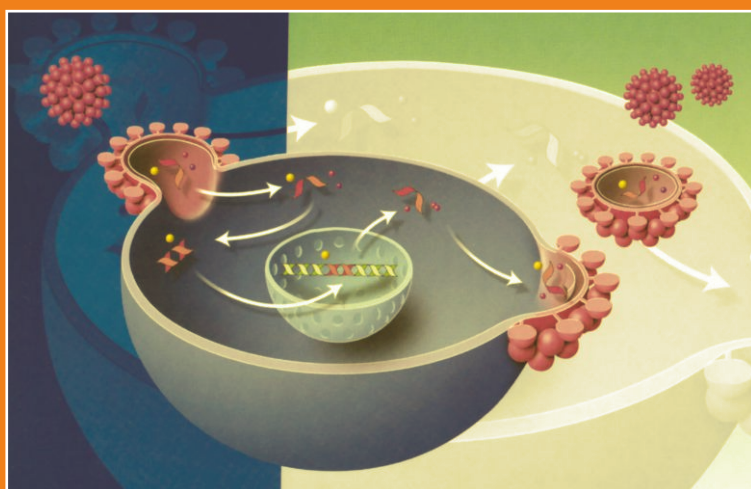


Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV

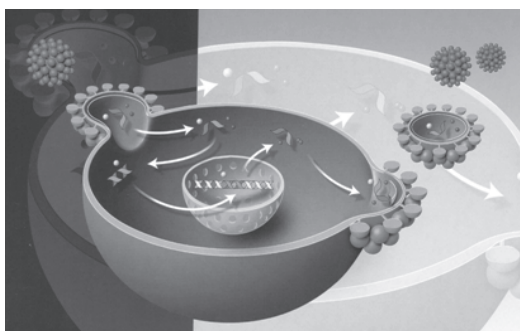
Zalecenia
Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS

2012



ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ZAKAŻONYMI HIV

ZALECENIA PTN AIDS



pod redakcją

ANDRZEJA HORBANA
REGINY PODLASIN
GRAŻYNY CHOLEWIŃSKIEJ
ALICJI WIERCIŃSKIEJ-DRAPAŁO
BRYGIDY KNYSZ
MAŁGORZATY INGLOT
ALEKSANDRY SZYMCZAK

ISBN 978-83-925140-5-3

copyright © by:
Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
Warszawa–Wrocław 2012



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

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

realizacja:
Agencja Wydawnicza EkoPress
tel. 601 311 838

WYKAZ AUTORÓW

Dorota Bander

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
dbander@interia.pl

Elżbieta Bąkowska

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
bakowska@zakazny.pl

Marek Beniowski

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Śląski Uniwersytet Medyczny
Oddział Diagnostyki i Terapii AIDS, Szpital Specjalistyczny
ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów
hivhepar@tlen.pl

Monika Bociąga-Jasik

Klinika Chorób Zakaźnych
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
monika.bociagajasik@gmail.com

Grażyna Cholewińska

SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
cholegra@zakazny.pl

Marcin Czarnecki

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
czarnecki.medyk@wp.pl

Sabina Dobosz

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
sabinadobosz@wp.pl

Tomasz Dyda

SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny
Pracownia Diagnostyki Molekularnej
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tdyda@zakazny.pl

Ewa Firląg-Burkacka

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
burkacka@poczta.onet.pl

Jacek Gąsiorowski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
51-149 Wrocław ul.Koszarowa 5
jacekgasiorowski@yahoo.co.uk

Jadwiga Gizińska

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37
jgizinska@wp.pl

Edyta Grąbczewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Św. Floriana 12, Bydgoszcz
e.grabczewska@wsoz.pl

Anna Grzeszczuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
oliwa@umwb.edu.pl

Katarzyna Hryckiewicz

Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
katarzynkahr@wp.pl

Andrzej Horban

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
ahorban@zakazny.pl

Małgorzata Ingot

Katedra i Klinika Chorób zakaźnych Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
minglot@interia.pl

Zbigniew Izdebski

Zakład Poradnictwa i Seksuologii, Uniwersytet Zielonogórski,
Energetyków 2, 65-729 Zielona Góra
z.izdebski@ips.uz.zgora.pl

Elżbieta Jabłonowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5 Łódź
camlaw@tlen.pl

Maria Jankowska

Klinika Chorób Zakaźnych GUMed
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
jankow@nsm.pl

Justyna Janocha

I Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych, WSS im.Gromkowskiego
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
justynajanocha@o2.pl

Anna Kalinowska-Nowak

Klinika Chorób Zakaźnych
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
now68@poczta.onet.pl

Brygida Knysz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych , Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
brygida@wroclaw.dialog.net.pl

Aldona Kot

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
doctors@poczta.onet.pl

Arleta Kowala-Piaskowska

Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
arletakp1@wp.pl

Joanna Kozłowska

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
askak1@o2.pl

Joanna Kubicka

SZPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
jkubicka@zakazny.pl

Wiesława Kwiatkowska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej
ul. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław
kwiatkowska_w@interia.pl

Małgorzata Lemańska

Klinika Chorób Zakaźnych GUMed
ul. Smoluchowskiego 18, 80 -214 Gdańsk
malgorzata_lemanska@wp.pl

Magdalena Leszczyszyn-Pynka

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
mlpynka@interia.pl

Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Siedlecka 2, 72-010 Police
majkaend@sci.pam.szczecin.pl

Ewa Małolepsza

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, Łódź
lodzemej@tlen.pl

Tomasz Mikula

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tomikula1@wp.pl, tomasz.mikula6@wp.pl

Magdalena Marczyńska

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
magdalena.marczyńska@wum.edu.pl

Iwona Mozer-Lisewska

Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
iwonalisewska@poczta.onet.pl

Elżbieta Mularska

Oddział i Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS
Szpital Specjalistyczny
ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów
mulusus@yahoo.com

Anita Olczak

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Św. Floriana 12, Bydgoszcz
a.olczak@wszoz.pl

Agnieszka Ołdakowska

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
a-oldakowska@wp.pl

Miłosz Parczewski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
i Hepatologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
mparczewski@yahoo.co.uk

Jolanta Popielska

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jolanta.popielska@wum.edu.pl

Piotr Pulik

SZPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
ppulik@zakazny.pl

Sławomir Pynka

Poradnia Diabetologiczna, Chorób Metabolicznych
i Leczenia Otyłości SP WSZ, Szczecin
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
pynka@poczta.onet.pl

Violetta Ratajczak-Stefańska

Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
violettabor@poczta.onet.pl

Dorota Rogowska-Szadkowska

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Mieszka I 4b, 15-054 Białystok
dszadkowska@umwb.edu.pl

Weronika Rymer

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
weronika.rymer@gmail.com

Ewa Siwak

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
siwakeb@gmail.com

Janusz J. Stańczak

SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny,
Pracownia Diagnostyki Molekularnej
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jstanczak@zakazny.pl

Grzegorz P. Stańczak

SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny
Pracownia Diagnostyki Molekularnej
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
gstanczak@zakazny.pl

Małgorzata Szczepańska-Putz

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
szczepanskputz@gmail.com

Bartosz Szetela

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, Wrocław
bartekszetela@poczta.fm

Bogna Szymańska

Wyższa Szkoła Psychologii Społecznej
ul. Chodakowska, Warszawa
bszymanska@st.swps.edu.pl

Aleksandra Szymczak

Katedra i Klinika Chorób zakaźnych Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
Ola.szymczak@gmail.com

Anna Urbańska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
annaurbanska24@wp.eu

Maria Wesołowska

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
ul. Mikulicza-Radeckiego 9, 50-367 Wrocław
wesol@biolog.am.wroc.pl

Alicja Wiercińska-Drapała

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
awiercińska@gmail.com

Kamila Wójcik

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, Łódź
camlaw@tlen.pl

Beata Zawada

Krajowe Centrum ds. AIDS
ul. Samsonowska 1, 02-829 Warszawa
b.zawada@centrum.aids.gov.pl

Piotr Ząbek

SPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny
Pracownia Diagnostyki Molekularnej
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
pzabek@zakazny.pl

SZANOWNE KOLEŻANKI I KOLEDZY

Po raz kolejny przekazujemy na Państwa ręce Zalecenia PTN AIDS Zasady Opieki nad Osobami Zakażonymi HIV. W wyniku spotkania ekspertów i dyskusji merytorycznych Zalecenia zostały zaktualizowane. Dodano nowe artykuły.

Mamy nadzieję, że w ten sposób książka stanowiąca kompendium wiedzy na temat zagadnień dotyczących zakażeń HIV i AIDS spełni oczekiwania lekarzy i innych grup zawodowych zajmujących się tą problematyką, a także lekarzy POZ i innych specjalistów

Prezes PTN AIDS

Brygida Knysz

SPIS TREŚCI

A. DIAGNOSTYKA I TESTOWANIE

1. Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1 oraz w monitorowaniu skuteczności leczenia	18
2. Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV	26
3. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia	33

B. PIERWOTNE ZAKAŻENIE RETROWIRUSOWE

4. Ostra/wczesna choroba renowirusowa	42
---	----

C. LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE

5. Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego	52
6. Zmiana terapii antyretrowirusowej	61
7. Opieka nad pacjentem zakażonym HIV leczonym antyretrowirusowo w programie Kompleksowej Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej	67
8. Program Zdrowotny Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretro-wirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”	73

D. ZAKAŻENIE HIV U DZIECI

9. Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV	82
10. Zalecenia zapobiegania wrodzonemu zakażeniu HIV	88
11. Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci	92
12. Terapia antyretrowirusowa i jej monitorowanie u dzieci	96
13. Profilaktyka pierwotna zakażeń oportunistycznych u dzieci	100
14. Zapobieganie działaniom niepożądanym cART u dzieci	104
15. Program szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV	111

E. ZAKAŻENIA OPORTUNISTYCZNE

16. Zakażenia wirusowe	118
16.1. Wirus opryszczki typu 1 i 2 (HSV1 i HSV2)	118
16.2. Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)	120
16.3. Wirus cytomegalii (CMV)	123
16.4. Wirus JC (JCV)	128

17. Zakażenia bakteryjne	131
17.1. Bakteryjne zapalenia płuc	131
17.2. Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego	134
18. Zakażenia grzybicze	137
18.1. Pneumocystozowe zapalenie płuc	137
18.2. Kandydoza	141
18.3. Kryptokokoza	143
19. Gruźlica i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>	147
19.1. Gruźlica	147
19.2. Zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>	154
20. Pasożytnicze zakażenia oportunistyczne u osób zakażonych HIV	159
20.1. <i>Cryptosporidium</i> spp.	159
20.2. Mikrosporydia	162
20.3. <i>Cyclospora cayetanensis</i>	164
20.4. <i>Isospora belli</i>	165
20.5. <i>Giardia intestinalis</i> (<i>Lamblia</i>)	167
20.6. <i>Blastocystis hominis</i>	169
20.7. <i>Toxoplasma gondii</i>	170
20.8. <i>Babesia</i> spp.	173
20.9. <i>Plasmodium</i> spp.	174
20.10. <i>Leishmania</i> spp.	178
20.11. Pełzaki wolnożyjące – <i>Naegleria fowleri</i> , <i>Balamuthia mandrillaris</i> , <i>Hartmanella</i> spp.	179
20.12. Pełzaki wolnożyjące – <i>Acanthamoeba</i> spp.	181
20.13. <i>Strongyloides stercoralis</i> – węgorz jelitowy	183
20.14. <i>Toxocara canis</i> / <i>T. cati</i>	184
20.15. <i>Sarcoptes scabiei</i> – świerzbowiec	186
20.16. <i>Demodex folliculorum</i> – nużeniec ludzki	187
21. Diagnostyka wybranych chorób układu nerwowego u osób zakażonych HIV	190
22. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób zakażonych HIV.	
Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne	203

F. SZCZEPIENIA I PROFILAKTYKA

23. Szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B	214
24. Szczepienia ochronne stosowane u osób dorosłych zakażonych HIV	217
25. Medycyna podróży i szczepienia u osób zakażonych HIV	224

G. CHOROBY PRZENOSZONE DROGĄ PŁCIOWĄ

26. Choroby przenoszone drogą płciową	238
26.1. Kiła – lues	239
26.2. Wirus brodawczaka ludzkiego (Human papillomavirus – HPV)	245
26.3. Rzeżączka – Gonorrhoea	249
26.4. Opryszczka – Herpes simplex (HSV)	252
26.5. Nierzęzątkowe zapalenie cewki moczowej – Nongonococcal urethritis (NGU)	253
26.6. Mięczak zakaźny – Molluscum contagiosum	255
26.7. Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową	255

H. WSPÓŁISTNIENIE ZAKAŻENIA HIV/HBV/HCV I NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

27. Koinfekcja HIV/HBV	258
28. Diagnostyka i leczenie chorych z HCV/HIV	262
29. Niewydolność wątroby w koinfekcji HIV/HBV/HCV	267

I. NOWOTWORY

30. Nowotwory definiujące AIDS	274
30.1. Mięsak Kaposiego	274
30.2. Chłoniaki nieziarnicze	275
30.3. Rak szyjki macicy	277
31. Nowotwory nie definiujące AIDS	280
31.1. Rak płuca	281
31.2. Rak odbytu	282
31.3. Rak jelita grubego	283
31.4. Rak piersi	283
31.5. Ziarnica złośliwa	284
31.6. Choroba Castlemana	285
31.7. Rak jądra	285
31.8. Rak prostaty	286
31.9. Rak nerki	286
31.10. Rak prącia	287
31.11. Rak pierwotny wątroby (HCC)	287
32. Nowotwory w zespole nabytego niedoboru odporności	290
Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczące nowotworów u osób z HIV/AIDS	291

J. INNE PROBLEMY ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM HIV

33. Zaburzenia hematologiczne u osób zakażonych HIV	296
33.1. Niedokrwistość	296
33.2. Neutropenia	302
33.3. Małopłytkowość w przebiegu zakażenia HIV	304
33.4. HIV a zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)	309
33.5. HIV a inne zaburzenia krzepnięcia	311
34. Choroby kości u zakażonych HIV Osteopenia, Osteoporoza Osteomalacja, Osteonekroza	315
34.1. Osteopenia, osteoporoza	316
34.2. Osteomalacja (OM)	317
34.3. Osteonekroza – jałowa martwica kości	317
34.4. Standardy PTN AIDS dotyczące postępowania monitorującego zaburzenia kostne u zakażonych HIV	318
35. Choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV	320
36. Zdrowie seksualne osób żyjących z HIV. Profilaktyka transmisji HIV podczas opieki nad osobami seropozytywnymi	328
37. Kobieta zakażona HIV	333
38. Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS	345
39. Starzenie się pacjentów zakażonych HIV. Zalecenia PTN AIDS dla chorych powyżej 50 roku życia	357
40. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV	364
41. Postępowanie profilaktyczne diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV	373
42. Nadciśnienie tętnicze (NT)	389
43. Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV	394
44. Przygotowanie pacjentów do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej i pomoc w dokładnym przyjmowaniu leków (adherencja)	406
45. Standardy opieki medycznej i psychoterapeutycznej dla pacjenta z infekcją HIV, uzależnionego od dożylnych środków odurzających	410
46. Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV	422



A

DIAGNOSTYKA I TESTOWANIE

1

TESTY GENETYCZNE W DIAGNOSTYCE ZAKAŻENIA HIV-1 ORAZ W MONITOROWANIU SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Wprowadzenie

Od czasu publikacji w 2007 r. poprzednich zaleceń PTN AIDS, dotyczących testów genetycznych stosowanych w diagnostyce zakażeń HIV-1, pojawiły się nowe grupy leków i nowe potrzeby diagnostyczne, powodujące usprawnienie istniejących oraz opracowanie nowych testów laboratoryjnych. Zalecana diagnostyka genetyczna zakażeń HIV-1 powinna zawierać:

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

Niezbędna jest również analiza profilu genetycznego pacjenta – co najmniej alleli układu HLA (HLA B*5701).

1.1. TESTY GENETYCZNE, GRUPY PACJENTÓW, PUNKTY CZASOWE DIAGNOZOWANIA

1.1.1. Jakościowe oznaczenie RNA HIV-1

Do wykrywania RNA HIV-1 zaleca się stosowanie testów komercyjnych wykorzystujących technikę amplifikacji kwasów nukleinowych – PCR, NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) lub TMA (Transcription Mediated Amplification). Zawierają one wszystkie niezbędne kontrole poszczególnych etapów badania; wykazują wysoką czułość diagnostyczną, rzędu kilkudziesięciu kopii/ml; są rekomendowane przez FDA. Dodatkową zaletą, ważną przy udokumentowanym imporcie subtypów nie-B, jest wysoka czułość i swoistość wykrywania również tych subtypów. Uwzględniając powyższe właściwości testów komercyjnych i ich

obecne ceny uważamy za niewłaściwe stosowanie testów własnych (typu in-house, home-made itp.)

Zalecamy stosowanie tych testów u osób:

- ze znanym przybliżonym momentem ekspozycji, podejrzeniem wczesnej fazy zakażenia, przed serokonwersją,
- u osób z możliwą serokonwersją późną – np. u pacjentów z niedoborami odpornościowymi o innej, niż zakażenie HIV, przyczynie,
- noworodków i niemowląt matek HIV-dodatnich. Dodatkowo zalecamy wykonanie testu wczesnej diagnostyki z próbek krwi noworodków i niemowląt; zalecenie wynika z obecności przeciwciał odmatczyńskich, utrudniających/uniemożliwiających diagnostykę serologiczną. Test wczesnej diagnostyki jest stosowany w Polsce od wielu lat; jest również rekomendowany przez Pediatric Antiretroviral Guidelines Working Group, FDA, USA (1).
- u pacjentów z dwukrotnym dodatnim wynikiem testu przesiewowego i jednoczesnym niejednoznacznym wynikiem testu Western blot,
- innych osób po ekspozycji. W tej grupie również zalecamy test wczesnej diagnostyki.

We wszystkich wyżej wymienionych grupach, w przypadku uzyskania wyniku dodatniego testu genetycznego, może on być dodatkowo potwierdzany testem Western blot wykonanym 3-6 tygodni później.

1.1.2. Ilościowe oznaczenie RNA HIV-1

Istnieje kilka technologicznie różnych (np. techniki amplifikacji kwasów nukleinowych, też b-DNA – technika wzmacniania sygnału), komercyjnie dostępnych testów oceniających ilościowo wirus HIV-1, stosujących różne jednostki miar. Przyjęto podawanie wyniku w kopiach/ml; testy wykorzystujące inne jednostki powinny zawierać przeliczniki umożliwiające porównanie wyników. Zalecamy stosowanie testów w technologii PCR czasu rzeczywistego. Wykazują one liczne zalety: bardzo wysoką czułość – dolny poziom detekcji od 10-15 kopii/ml; szeroki zakres liniowości pomiaru: od 15-40 do kilkunastu milionów kopii/ml; wiarygodna ocena wirusii różnych subtypów HIV-1. Te wartości w pełni spełniają potrzeby klinicystów. Najnowsze testy w technologii TMA o czułości 2-3 kopii/ml dają wyniki trudne do interpretacji klinicznej (2), znajdują zastosowanie w działaniach naukowych-poznawczych.

Zalecamy stosowanie testów ilościowych:

- po potwierdzeniu zakażenia – opisuje wirusii wyjściową pacjenta,
- co najmniej dwa razy w roku u pacjentów nieleczonych – monitorowanie przebiegu zakażenia, wybór momentu rozpoczęcia leczenia,
- co najmniej dwa razy w roku u pacjentów leczonych – monitorowanie skuteczności inhibicji replikacji wirusa, wykrycie niepowodzenia terapeutycznego wymuszającego usprawnienie adherencji lub zastosowanie nowego schematu leczenia w przypadku selekcji wariantów lekoopornych wirusa.

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

W grupie pacjentów leczonych antyretrowirusowo uznajemy wirusii >50 kopii/ml stwierdzoną dwukrotnie po poprzednich badaniach dających wynik ujemny, za dowód wirusowego

niepowodzenia leczenia. Należy zauważyć, że DHHS USA zaleca nową wartość świadcząca o niepowodzeniu terapeutycznym – >200 kopii/ml (3). Dostępne opracowania, rozróżniające jednokrotne pojawienia się wirerii u pacjentów skutecznie leczonych („błipy”) od niepowodzenia wirusowego, uniemożliwiają jednoznaczne uznanie wartości promowanej przez DHHS za skuteczniejszą w ocenie skuteczności terapii.

Kontynuując inicjatywę grupy ekspertów działającej pod auspicjami Krajowego Centrum ds. AIDS, zalecamy stosowanie genetycznych testów jakościowych i ilościowych do rozpoznania zakażenia przed serokonwersją oraz uznanie ich za równoważne testowi typu Western blot w potwierdzaniu dodatniego wyniku badania przesiewowego.

Rekomendacja ta jest zbieżna z najnowszymi wytycznymi DHHS USA (3).

1.1.2.1. Ilościowe oznaczanie wirerii HIV-2

Diagnostyka genetyczna zakażeń HIV-2 jest ograniczona znikomą ilością dostępnych testów. Większość publikacji przedstawia wyniki uzyskane testami typu „Home-made”, „In house”. Kilku producentów oferuje testy wykrywające i ilościowo oznaczające wirerię wybranych subtypów HIV-2. Najczęściej testy te są oznaczane symbolem „RUO” – Research Use Only – do zastosowań poznawczych, a nie rutynowej diagnostyki medycznej. Należy zauważyć, w żadnej z powyżej cytowanych rekomendacji nie dyskutuje się diagnostyki serologicznej lub genetycznej zakażeń HIV-2.

1.1.3. Identyfikacja wariantów genetycznych HIV-1 o zmienionej podatności na leki

Zaleca się stosowanie testów genetycznych wykorzystujących technologię sekwencjonowania nukleotydów.

Najsilniej rekomendowane warunki i punkty czasowe testowania lekooporności:

- u osób z noworozpoznanym zakażeniem, również wtedy, gdy nie jest planowane rozpoczęcie leczenia. W tej grupie pacjentów ocenia się lekooporność przenoszoną (TDR – Transmitted Drug Resistance) – klinicznie i epidemiologicznie istotny wskaźnik tła populacyjnego (częstość występowania badanej cechy genetycznej w ocenianej populacji). Jeżeli wykonanie testu jest niemożliwe, należy próbkę surowicy/ osocza przechować, testować przed rozpoczęciem leczenia (największe prawdopodobieństwo wykrycia populacji mniejszościowych wirusa).

W przypadku decyzji o rozpoczęciu leczenia w fazie ostrej zakażenia nie należy czekać na wynik testu, dopuszcza się modyfikację schematu zgodnie z wynikami badania.

W zakażeniu przewlekłym należy wykorzystać oznaczenie lekooporności do wyboru schematu leczenia,

- zaleca się rozważenie ponownego testowania, jeżeli odstęp czasu między pierwszym testowaniem a inicjacją terapii był znaczny,
- pacjenci z wirusowym niepowodzeniem leczenia, w tym z odpowiedzią suboptymalną. W przypadku wirerii do 500 kopii/ml należy rozważyć inną, niż selekcja wariantów lekoopornych (R), przyczynę niepowodzenia leczenia; testować ostatnią dostępną próbkę krwi z wirerią powyżej 1 000 kopii/mL.

- pacjenci z planowaną zmianą leczenia z innych wskazań,
- kobiety w ciąży – testowanie zgodne z powyższymi zaleceniami,
- źródła ekspozycji podczas PEP. Nie należy opóźniać profilaktyki. Wynik badania może być przydatny, jeśli rozpatrywane jest uproszczenie lub indywidualizacja PEP.
- pacjenci z leczeniem przerwany, przed wznowieniem terapii. W rekomendacjach EACS zalecenie to ma najniższą siłę. Tu badanie należy wykonać z ostatniej próbki sprzed odstawienia leków; dopuszczalne jest też testowanie próbki pobranej przed planowanym ponownym leczeniem.

Przy ustalaniu nowego schematu leczenia należy uwzględnić:

- historię leczenia oraz wyniki poprzednich testów lekooporności (ryzyko archiwizacji wariantów R w rezerwuarach i sanktuariach).
- rozważyć, czy nowy wzorzec oporności jest zgodny z historią leczenia antyretrowirusowego pacjenta,
- uwzględnić, że podczas braku presji selekcyjnej leku warianty R mogą być obecne w ilościach poniżej poziomu detekcji stosowanego testu,
- uwzględnić, że niepowodzenie wirusowe pierwszego schematu leczenia najczęściej jest skutkiem selekcji mutantów opornych na 1-2 leki stosowanego schematu (w większości przypadków jest to oporność na lamiwudynę lub NNRTIs).

Niestwierdzenie obecności wariantów R przy niepowodzeniu wirusowym może być wynikiem (według znaczenia malejącego):

- niskiej adherencji,
- obecności opornych populacji mniejszościowych wirusa,
- niedostatku wiedzy o wpływie mutacji na powstanie oporności: wykrywania nie wszystkich mutacji powiązanych z lekoopornością, wiedzy o ich relacjach funkcjonalnych, itp.,
- obecności mutacji modyfikujących wrażliwość na leki poza regionami genomu ocenianymi przy pomocy zastosowanego testu,
- interakcji leków, prowadzących do obniżenia stężenia leku poniżej poziomu terapeutycznego,
- dostępności kompartmentów, penetracji leku – lek może nie osiągać stężenia terapeutycznego w rezerwuarach, tym bardziej w sanktuariach,
- specyficznej pacjentowi farmakokinetyki,
- błędu laboratoryjnego.

1.1.3.1. Nowe dane epidemiologiczne

W Polsce w latach 2000-2007 obserwowaliśmy stałe obniżanie się odsetka pacjentów, u których wykrywano oporność przenoszoną, z ok. 29% do 3,8% (4,5).

Dane z lat 2008-2009 sugerują odwrócenie pożądanego trendu i wolne (dotychczas statystycznie nieznamienne), narastanie odsetka zakażeń wariantami genetycznymi o zmniejszonej podatności na leki (6). Podobny trend wykryto w Wielkiej Brytanii – spadek odsetka próbek z opornością transmitowaną z 27% do 6, 6% w latach 2000-2006 oraz wzrost do 8,2% w 2008 r. (7,8). Przyczyna obserwowanych zmian nie jest znana.

1.1.4. Identyfikacja subtypu

Różnice w sekwencjach nukleotydowych regionu *pol* poszczególnych subtypów wynoszą 10-15%. Wśród subtypów nie-B często spotykane są regiony polimorficzne, również w kodonach 10, 20, 36, 63 itd., jak się uważa, związane z drugorzędowymi mutacjami R. Skutkiem bezpośrednim zróżnicowania genetycznego są lub mogą być różnice znaczenia wykrywanych mutacji oraz inne wzorce lekooporności. Wykazano, że nieuwzględnianie różnic pomiędzy subtypami skutkuje zmniejszoną skutecznością leczenia pacjentów zakażonych subtypami nie-B, zwłaszcza schematami zawierającymi inhibitory proteazy.

Analiza epidemiologiczna wykazała, że oporność przenoszona stwierdzano najczęściej wśród pacjentów z grupy MSM z subtypem B. Subtyp ten był najsilniejszym czynnikiem prognostycznym TDR (9).

W związku z powyższym zaleca się równoczesną z oznaczaniem lekooporności identyfikację subtypu wirusa, a wykryte wzorce mutacji należy interpretować zgodnie ze specyfiką subtypów.

1.1.5. Oznaczenie tropizmu

Wprowadzenie marawiroku (MVC), leku z nowej grupy antagonistów koreceptorów, tu – koreceptora CCR5, powoduje konieczność oznaczania tropizmu HIV-1. Wykazano możliwość występowania w próbce pochodzącej od pacjenta subpopulacji wirusa o tropizmie CXCR4 (X4), CCR5 (R5), subpopulacji mieszanych X4/R5, oraz wariantów *dual* – wykorzystujących dowolny z tych koreceptorów. Szczegółowe różnicowanie wykazało obecność wariantów *dual* preferencyjnie wykorzystujących jeden z koreceptorów.

Dotychczas stosowaną metodą identyfikacji tropizmu było fenotypowanie, wykonywane ze świeżych próbek krwi pełnej, testem Trofile lub jego udoskonaloną wersją Enhanced Sensitivity Trofile assay (ESTA). Badania porównawcze wykazały, że metoda genetyczna (sekwencjonowanie 35 aminokwasowego fragmentu pętli V3 glikoproteiny 120 a następnie interpretacja zgodnie z dostępnymi w Internecie algorytmami) jest co najmniej nie gorsza pod względem czułości i swoistości diagnostycznej do testu ESTA (10,11,12). W porównaniu do ESTA posiada istotne zalety – znacznie krótszy czas oznaczenia oraz niższy koszt. Dodatkową zaletą jest możliwość wykonania badania przy niskiej lub niewykrywalnej wirerii (wykorzystując prowirusowy DNA) oraz z przechowywanych próbek surowicy, a nie ze świeżej krwi pełnej. Genetyczna identyfikacja tropizmu może być wdrożona w każdym laboratorium posiadającym stosowny sprzęt oraz diagnostów z dużym doświadczeniem w sekwencjonowaniu kwasów nukleinowych. W Polsce dwa laboratoria uruchomiły tę procedurę, z jakością odpowiadającą standardom diagnostycznym.

Oznaczenie tropizmu powinno być wykonane przed planowanym włączeniem MVC do leczenia (13,14). Czas między oznaczeniem tropizmu a rozpoczęciem terapii MVC jest istotny, ponieważ, jak wykazano w badaniach MOTIVATE 1 i 2, zmiana tropizmu R5 do X4 nastąpiła u ponad 7% pacjentów w czasie 4-6 tygodni (15), a w badaniu MERIT u 4,8% między badaniem przesiewowym a włączeniem do leczenia (16).

Zalecane testy:

- ESTA, w miarę dostępu,
- Sekwencjonowanie populacyjne.

Z powodów praktycznych zalecamy test sekwencjonowania, z poniższymi uwarunkowaniami:

- potrajanie próbek sekwencjonowanych, dla zwiększenia prawdopodobieństwa wykrycia subpopulacji o różnym tropizmie,
- interpretacja wyników sekwencjonowania algorytmem G2P,
- wynik wydawany najmniej korzystny dla wariantu R5,
- przyjęcie współczynnika FPR = 10%. FPR (False Positive Rate) jest miarą prawdopodobieństwa opisanego wariantu o tropizmie R5 jako wariantu X4.

Pacjenci zakażeni wariantem wirusa o współczynniku FPR >10 mogą zyskać na leczeniu antagonistami CCR5, przy wariacie z FPR <10 – leczenie nie zalecane. Prawdopodobnie, wraz z postępującą oceną klinicznej przydatności testowania tropizmu, wskaźnik FPR będzie zmniejszany do 5,75 lub niższego. Obecnie przyjęty umożliwi włączenie do leczenia większej grupy pacjentów, jednocześnie uwzględnia niedostatki pierwszych etapów nowej procedury diagnostycznej.

Warunkiem wykonania testu jest wiremia powyżej 1000 k/ml. To ograniczenie może być zmienione po wprowadzeniu testowania prowirusowego DNA w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Powyższe zalecenia są zgodne z rekomendacjami panelu ekspertów ESAR (patrz: Podsumowanie). Zalecamy oznaczanie tropizmu u pacjentów:

- nieleczonych, przed inicjacją terapii, przy spodziewanej toksyczności leków pierwszego schematu leczenia,
- leczonych, z niepowodzeniem leczenia i planowanym włączeniem MVC,
- leczonych, z niedostateczną tolerancją dotychczasowego zestawu leków lub nieakceptowalną toksycznością lub zmianami w oun,
- leczonych nieskutecznie zestawem zawierającym MCV.

Nie zaleca się oznaczania tropizmu u pacjentów nowozdiagnozowanych, bez planowanego leczenia MVC – znaczenie testowania w tej grupie pacjentów jest zbyt mało poznane, by je rekomendować, jednocześnie możliwa zmiana tropizmu w przebiegu zakażenia czyni wynik bezużytecznym.

Pierwsze obserwacje sugerują, że wynik testowania tropizmu jest przydatny i wiarygodny nie dłużej, niż przez 6 miesięcy (17, – informacja ustna); według autorów rozdziału taki okres ufności w wynik jest zbyt długi. Dyskutowane obserwacje uzasadniają również konieczność potrajania sekwencjonowania próbek o wirerii <5000 kopii/ml oraz próbek zawierających cDNA HIV-1 (tu obserwowane rozbieżności wyników badań powtarzanych są większe, niż w ocenie RNA wolnego wirusa).

Wstępne oceny przebiegu zakażenia wariantami o różnym tropizmie, w grupie 539 nowozdiagnozowanych pacjentów, z użyciem dwóch różnych wartości FPR: 5,75% oraz 10% wykazały, że jedynym statystycznie istotnym czynnikiem różniącym pacjentów zakażonych wariantem R5 i X4 była liczba komórek CD4:

- w grupie pacjentów z wariantem R5 średnia liczba CD4 wyższa niż w grupie z X4,
- wyższy odsetek pacjentów z CD4 <200 w grupie X4,
- wyższy odsetek X4 u pacjentów zakażonych subtypem CRF01_AE.

Nie wykazano zależności tropizmu wirusa z drogą transmisji ani z obecnością delecji CCR5 delta 32 (17).

Podsumowanie

1. Powyższe zalecenia tworzone w oparciu o rekomendacje EACS z 2011 r., dostępne na stronie www.europeanidsclinicalandsociety.org/guidelinespdf/EACS-EuroGuidelines2011

W większości przypadków zalecenia te są identyczne z zaakceptowanymi przez panel ekspertów polskich.

Wykorzystano również rekomendacje *European Consensus Group on clinical management of tropism testing*, opracowane przez panel ekspertów ESAR (18). Pełne rekomendacje zostały ogłoszone podczas spotkania ESAR (Marzec 2011, Cypr).

2. Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dn. z dn. 21.01.2009 r. o standardach jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych, laboratorium jest odpowiedzialne za całokształt działań diagnostycznych, w tym za szkolenie oraz potwierdzanie umiejętności wszystkich osób zaangażowanych w diagnostykę; winno mieć wdrożony system zarządzania jakością. Zgodnie z literą rozporządzenia oraz zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej powinno weryfikować jakość wszystkich stosowanych procedur diagnostycznych, uczestnicząc w międzynarodowych badaniach certyfikacyjnych (programy QCMD, ENVA, t. p.). Pełne wyniki badań, nie tylko certyfikaty, powinny być udostępniane do wglądu osobom zlecającym badania. Zalecamy współpracę wyłącznie z takimi pracownikami.

Pismienictwo

1. Pediatric Antiretroviral Guidelines Working Group, FDA: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2008
2. Hatano H, Lampiris H, Franssen S I i wsp. Evidence of persistent low-level viremia in long-term HAART-suppressed, HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24:2535-39
3. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. US Department of Health and Human Services. January 10, 2011.
4. Stańczak GP, Stańczak JJ, Firląg-Burkacka E i wsp. The decline in HIV-1 drug resistance among naïve and therapy-experienced patients in Polish population. 5th European HIV DR Workshop, Cascais 2007. abstr. 8
5. Stańczak GP, Stańczak JJ, Firląg-Burkacka E i wsp. Transmission of HIV-1 drug resistance among newly diagnosed patients in Poland *Przeegl Epidemiol*. 2007;61:29-34
6. Stańczak GP, Stańczak JJ, Marczyńska M i wsp. Evolving patterns of HIV-1 transmitted drug resistance in Poland in the years 2000-2008. *J Med Virol*. 2010;82:1291-4
7. UK Collaborative Group Study on HIV Drug Resistance: Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom, *BMJ*. 2001;322: 1087-8
8. UK Collaborative Group Study on HIV Drug Resistance: The effect of transmitted HIV-1 drug resistance on pre-therapy viral load. *AIDS* 2010;24:1917-22
9. Vercauteren J, Wensing AM, van de Vijver DA i wsp. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis*. 2009;195:1503-8

10. Poveda E, Briz V, Quiñones-Mateu M i wsp. HIV tropism: diagnostic tools and implications for disease progression and treatment with entry inhibitors. *AIDS*. 2006; 20;1359-67
11. Verhofstede C, Vandekerckhove L, Eygen VV i wsp. Correlation between population based-sequencing and viral tropism determination on PBMC DNA and plasma RNA in comparison with phenotypic methods. Abstracts of the VIIIth European HIV DR Workshop, 2009, Stockholm.
12. McGovern RA, Harrigan PR, Swenson LC. Genotypic inference of HIV-1 tropism using population-based sequencing of V3. *J Vis Exp*. 2010; 27:46
13. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR i wsp. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2007;44:591-5
14. Westby M, Lewis M, Whitcomb J i wsp. Emergence of CXCR4 – using HIV-1 variants in a minority of HIV-1 infected patients following treatment with the CCR-5 antagonist Maraviroc is from a pre-treatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol*. 2006;80:4909-20
15. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J i wsp. Maraviroc for previously treated patients with R-5 HIV-1 infection. *N Eng J Med*. 2008;359:1429-41
16. Cooper DA, Heera J, Goodrich J i wsp. Maraviroc versus Efavirenz, both in combination with Zidovudine-Lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Inf Dis*. 2010;201:803-813
17. Prof. R. Harrigan, informacja ustna, telekonferencja w dn. 6.04.2011 r.
18. Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R i wsp. Consensus statement of the European guidelines on clinical management of HIV-1 tropism testing vs 1.0. *JAIDS*. 2010, 13(Suppl 4):O7

2

FARMAKOGENETYKA W PRAKTYCE KLINICZNEJ ZAKAŻENIA HIV

Wprowadzenie

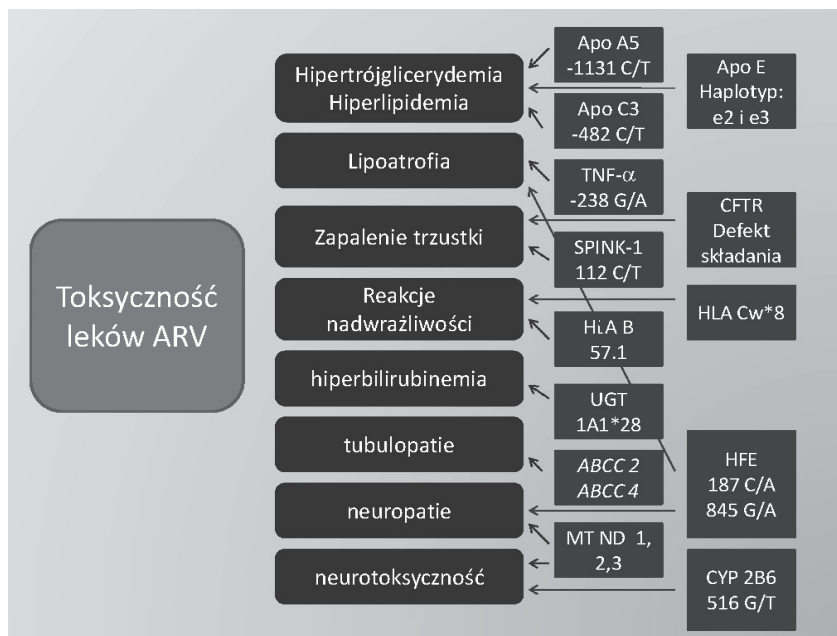
Farmakogenetyka – badanie wpływu pojedynczych genów na reakcję na leczenie i farmakogenomika – zastosowanie badań genetycznych włącznie z badaniami na poziomie mRNA i modyfikacji aktywności transkrypcyjnej, często związane z produkcją nowych leków mają pomóc w rozwoju terapii skrojonej na miarę (ang. *tailored therapy*), dobieranej indywidualnie do danego pacjenta pod względem bezpieczeństwa i efektywności [1]. Różnice genetyczne między osobnikami wpływają zarówno na właściwości farmakokinetyczne leków jak ich farmakodynamikę. Na podstawie badań farmakogenetycznych prowadzonych u osób zakażonych HIV zidentyfikowano czynniki genetyczne związane zarówno z odpowiedzią na leczenie antyretrowirusowe, jak i z działaniami niepożądanymi leków [2]. Obecnie w większości przypadków badania farmakogenetyczne są stosowane w badaniach naukowych i klinicznych, niemniej wprowadzane są również do rutynowej diagnostyki laboratoryjnej.

Identyfikacja określonych dotychczas markerów związanych z metabolizmem leków antyretrowirusowych, opiera się głównie na wykrywaniu zmian pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphisms – SNPs*), ale zastosowanie ma również rekonstrukcja haplotypów złożonych z wariantów HLA, badanie zmienności mitochondrialnego DNA, czy identyfikacja kilku sprzężonych ze sobą wariantów genetycznych. Ich wpływ praktyczny przekłada się na częstość występowania działań niepożądanych cART oraz odpowiedź na terapię antyretrowirusową [3]. Na rycinie 1 przedstawiono przegląd najszerzej badanych wariantów genetycznych związanych z występowaniem działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej.

Ważnym zagadnieniem jest również badanie zmienności genetycznej gospodarza i jej wpływu na podatność i progresję zakażenia HIV. Warianty genetyczne związane z modyfikacją podatności gospodarza na zakażenie HIV i wystąpienie AIDS są związane z układem HLA, cytokinami, chemokinami oraz receptorami chemokin lub cytokin [4-6]. Mogą one zwiększać lub zmniejszać podatność na zakażenie danego osobnika HIV (zapobiegać lub ułatwiać zakażenie), ograniczać replikację wirusa, opóźniać lub przyspieszać wystąpienie klinicznych objawów AIDS [7]. Efekt wywierany przez dany allel może zależeć od badanej populacji i rasy [5].

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-α* – 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.

Następujące warunki powinny zostać spełnione aby wdrożyć test genetyczny do szerokiej praktyki klinicznej:

- 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 dostępny finansowo [8].

2.1. ZMIENNOŚĆ GENETYCZNA GOSPODARZA A LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE

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 (ang. *Abacavir-hypersensitivity reaction ABC-HSR*) były obserwowane u około 8% osób zakażonych HIV rasy kaukaskiej po zastosowaniu leku, manifestując się wysypką, gorączką, kaszlem, dusznościami, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub ogólnym osłabieniem [9]. Odstawienie leku powoduje szybkie ustąpienie objawów nadwrażliwości, natomiast ponowne

włączenie może skutkować gwałtowną reakcją anafilaktyczną ze wstrząsem [10]. Badanie związku reakcji nadwrażliwości na abakawir z czynnikami genetycznymi zainicjowały w 2002 roku dwa niezależne zespoły badawcze, a został on potwierdzony w kilku retrospektywnych i prospektywnych próbach klinicznych [11-14]. Oznaczanie *HLA B*5701* 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% [13]. Częstość występowania allelu *HLA B*5701* wśród osób zakażonych HIV w Polsce wynosi 4,7% [15].

W standardzie rutynowego testowania u osób HIV(+) rozważano również następujące warianty genetyczne:

- **UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 a hiperbilirubinemia.** Allel *28 jest związany ze zmniejszeniem efektywności glukuronizacji bilirubiny i występowaniem zespołu Gilberta. Genetyczną przyczyną tego zaburzenia jest zmiana ilości powtórzeń w regionie *TATA box* promotora genu UDP-glukuronozylotransferazy [$A(TA)^7TAA$], co skutkuje jego zmniejszoną aktywnością i zmniejszeniem aktywności enzymu. Wariant ten jest związany z występowaniem hiperbilirubinemii podczas leczenia ATV i IDV [16].
- **Mutacja G516T genu *CYP2B6*, a neurotoksyczność EFV.** Allel T516 jest związany z wyższymi stężeniami EFV w surowicy (>6000 ng/mL) przy zastosowaniu standardowego dawkowania oraz wyższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia snu, rozdrażnienie). Po redukcji dawki (do 400 mg lub 200 mg) u osób posiadających allel T516 obserwowano zachowanie wirusologicznej i klinicznej skuteczności leczenia przy zmniejszeniu objawów niepożądanych. Obecność allelu T516 jest również związana z wolniejszą eliminacją leku [17].
- **Wariant *ABCB1 (MDR1) C3435T*, a skuteczność terapii antyretrowirusowej.** Wariant T3435 jest związany ze zmniejszeniem aktywności glikoproteiny p w jelicie, ale jego wpływ na farmakokinetykę leków nie jest jednoznacznie udowodniony, natomiast obserwowano szybszą odbudowę populacji limfocytów CD4 po włączeniu EFV i NFV u homozygot T3435. Ponadto u homozygot *ABCB1* T3435 obserwuje się mniejszą częstość niepowodzeń wirusologicznych oraz zmniejszoną częstość występowania mutacji warunkujących lekooporność na NNRTI, a genotyp *ABCB1* 3435 CC został powiązany z większą częstością niepowodzeń wirusologicznych [18].
- **Wariant *HLA-DRB1*01* a nadwrażliwość na newirapinę.** U osób, u których obecny był wariant *HLA-DRB1*0101* częstość występowania alergicznych reakcji skórnych po zastosowaniu NVP wraz z towarzyszącymi objawami hepatotoksyczności lub gorączki była wyższa [19].

Przed wdrożeniem powyżej opisanych wariantów do rutynowego testowania konieczne są prospektywne badania na dużych grupach pacjentów.

2.2. WARIANTY GENETYCZNE MODYFIKUJĄCE PODATNOŚĆ NA ZAKAŻENIE HIV I JEGO PROGRESJĘ

Warianty HLA

Allele HLA związane z mniejszą podatnością na zakażenie HIV to między innymi HLA II DRB1*01 i supergenotyp A2-A*6802, HLA-Bw4-80I, KIR3DL1, HLA B35 [20], DRB1*1501 i DRB1*13 (*1301-3) (ochrona przed transmisją perinatalną) [21, 22]. Wśród osób z HLA-B*57 obserwuje się większe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli immunologicznej [23]. Warianty HLA związane z szybszą progresją to supergenotyp HLA: A23, A24, A26, A28, A29, A31, B7, oraz B*08, B14, B21, B22, B25, B35, B37, B38, B53, B44, B49, C4, C7, C8, C16, i homozygotyczność dla HLA klasy I [24].

Warianty genów chemokin, cytokin i ich ligandów

Podatność na zakażenie HIV lub wpływ na progresję tego zakażenia związane z wariantami genów dwóch interleukin – *IL4* i *IL10*. Allel (-589)T promotora genu interleukiny 4 wywiera ochronny wpływ na transmisję drogą heteroseksualną (badania wykonane na populacji japońskiej) [25]. Natomiast w przypadku osób zakażonych promuje on selekcję populacji HIV o tropizmie X4 i przyspiesza progresję choroby. Początkowe doniesienia że allel T(-589) *IL4* spowalnia progresję choroby u osób już zakażonych nie zostały potwierdzone. W przypadku genu *IL-10*, substytucja cytozyny na adeninę w pozycji -592 (promotor) jest związana ze zmniejszeniem syntezy *IL-10*, co może prowadzić do przyspieszenia namnażania się wirusa, szybszego pojawienia się szczepów T-tropowych, i zwiększeniem ryzyka wystąpienia AIDS [26]. Aktualnie brak jest danych w piśmiennictwie wiążących polimorfizm *IL-10* A(-592) z podatnością na zakażenie HIV.

Zmienność genetyczna związana z układem receptor chemokinowy – ligand i opornością na zakażenie HIV może dotyczyć zwiększenia stężenia chemokiny (ligandu) w surowicy, skutkując z jednej strony współzawodnictwem z wirusem o wiązanie z receptorem, a z drugiej zmniejszeniem ilości dostępnego receptora na powierzchni komórki (internalizacja), modyfikacji ilości dostępnych koreceptorów na powierzchni komórki w wyniku zmiany aktywności części promotorowej genu kodującego dany koreceptor, czy też mutacji w części kodującej genu i w efekcie syntezą niefunkcjonalnego białka, co samo w sobie uniemożliwia połączenie wirusa z komórką [27]. Wpływ na progresję zakażenia HIV został udowodniony dla następujących wariantów: delecja 32 par zasad w części kodującej *CCR5* ($\Delta 32$ *CCR5*), liczby powtórzeń genu *CCL3L1*, oraz następujących wariantów pojedynczego nukleotydu: *A190G CCR2*, *G744A CX3CR*, *C838T CX3CR1* [28-30]. Ponadto istnieją doniesienia opisujące zmniejszoną podatność na zakażenie HIV-1 u homozygot $\Delta 32/\Delta 32$ *CCR5* i heterozygot $\Delta 32/wt$ [31-32]. Należy jednak pamiętać, o możliwości zakażenia wariantami HIV-1 o tropizmie do koreceptora CXCR4.

2.3. REKOMENDACJE PTN AIDS DOTYCZĄCE ZASTOSOWANIA TESTÓW FARMAKOGENETYCZNYCH ORAZ OZNACZANIA WARIANTÓW GENETYCZNYCH ZWIĄZANYCH Z PODATNOŚCIĄ NA ZAKAŻENIE HIV I JEGO PROGRESJA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

1. *HLA B*5701 a nadwrażliwość na abakawir*

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

2. *Warianty genetyczne związane z podatnością/progresją zakażenia HIV*

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

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 przed wdrożeniem leczenia abakawirem. Ma to na celu zmniejszenie częstości występowania reakcji nadwrażliwości na ten lek. Ponadto istnieje grupa genów-kandydatów do rutynowego farmakogenetycznego testowania u osób leczonych antyretrowirusowo. Do genów przydatnych w monitorowaniu leczenia należą: **CYP 2B6**, **ABCB1**, **UDP 1A**. Jednakże wprowadzenie tych testów do praktyki klinicznej wiąże się z koniecznością wypracowania algorytmu interpretacyjnego dla każdego testu genetycznego oraz wytycznych dotyczących zindywidualizowanej terapii. Oznaczanie innych wariantów genetycznych, włączając te związane z modyfikacją podatności na zakażenie HIV-1 (na przykład $\Delta 32$ CCR5) aktualnie może być oznaczane w ramach badań naukowych i nie powinno być oferowane osobom niezakażonym HIV.

Piśmiennictwo

1. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec; 4(12):937-47.
2. Cholewińska G. Pharmacogenetics in HIV Clinical Practice. *HIV & AIDS rev.* 2007; 7(2):9-14.
3. Haas DW. Pharmacogenomics and HIV therapeutics. *J Infect Dis.* 2005 May 1;191(9):1397-400.
4. Anastassopoulou CG, Kostrikis LG. The impact of human allelic variation on HIV-1 disease. *Current HIV Research* 1: 185-203 2003.
5. Donfack J, Buchinsky FJ, Post C, Ehrlich GD. Human susceptibility to viral infection: the search for HIV-protective alleles among Africans by means of genome-wide studies. *Aids Research and Human Retroviruses* 22: 925-930, 2006.
6. Vasilescu A, Heath SC, Ivanova R, Hendel H, Do H, Mazoyer A, Khadivpour E, Goutalier FX, Khalili K, Rappaport J, Lathrop GM, Matsuda F, Zagury J-F. Genomic analysis of Th1-Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes and Immunity* 4: 441-449, 2003.
7. Marmor M, Hertzmark K, Thomas SM, Halkitis PN, Vogler M. Resistance to HIV Infection. *Journal of Urban Health* 83 (1): 5-17, 2006.
8. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):103-5.
9. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H: Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14.
10. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D: Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 30: 1419-20.
11. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002, 359, 1121-2.
12. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
13. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A. PREDICT-1 Study Team: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79.
14. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 99-102.
15. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, Urbańska A, Fuksińska K, Bander D, Boroń-Kaczmarska A. Introduction of pharmacogenetic screening for the HLA B*5701 variant in Polish HIV infected patients – short communication. *HIV Med* 2010 May;11(5):345-8.
16. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, Drechsler H, Bernasconi E, Rickenbach M, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis.* 2005 Oct 15;192(8):1381-6.
17. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 1;45(9):1230-7.

18. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, Wilkinson GR, Clifford DB, D'Aquila RT, De Gruttola V, Pollard RB, Merigan TC, Hirsch MS, George AL Jr, Donahue JP, Kim RB. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis.* 2005, 1;192(11):1931-42.
19. 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 19;22(4):540-1.
20. Rowland-Jones S, Sutton J AY, Dong T, Gotch F, McAdam S, Whitby D, Sabally S, Gallimore A, Corrah T, Takiguchi M, Schultz T, McMichael M, H W. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Medicine* 1: 59-64, 1995.
21. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, Oyugi J, Njagi E, Gaur LK, Brunham RC, Wade J, Luscher MA, Krausa P, Rowland-Jones S, Ngugi E, Bwayo JJ, FA P. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases* 181: 1581-9, 2000.
22. Winchester R, Chen Y, Rose S, Selby J, W B. Major histocompatibility complex class II DR alleles DRB1*1501 and those encoding DR13 are preferentially associated with a diminution in maternally transmitted HIV-1 infection in different ethnic groups: determination by an automated sequence-based typing method. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 92: 12374-8, 1995.
23. Okulicz JF, Grandits GA, Weintrob AC, Landrum ML, Ganesan A, Crum-Cianflone NF, Agan BK, Marconi VC. CD4 T cell count reconstitution in HIV controllers after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010 15;50(8):1187-91.
24. Stephens HA. HIV-1 diversity versus HLA class I polymorphism. *Trends Immunol.* 2005 Jan;26(1):41-7. Review.
25. Crotti A, Neri F, Corti D, Ghezzi S, Heltai S, Baur A, Poli G, Santagostino E, Vicenzi E. Nef alleles from human immunodeficiency virus type 1-infected long-term-nonprogressor hemophiliacs with or without late disease progression are defective in enhancing virus replication and CD4 down-regulation. *J Virol* 80 (21): 10663-74, 2006.
26. D'Aquila RT, Sutton L, Savara A, Hughes MD, Johnson VA. CCR5/delta(ccr5) heterozygosity: a selective pressure for the syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 phenotype. NIAID AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Virology Team. *J Infect Dis* 177 (6): 1549-53, 1998
27. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part two *Ann Intern Med* 134 (10): 978-976, 2001.
28. Faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneensberghe C, Genin E, Autran B, Delfraissy JF, McDermott DH, Murphy PM, Debre P, Theodorou I, Combadiere C. Rapid progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1. *Science* 287 (5461): 2274-7, 2000.
29. Tang J, Shelton B, Makhatazde NJ, Zhang Y, Schaen M, Louie LG, Goedert JJ, Seaberg EC, Margolick JB, Mellors J, Kaslow RA. Distribution of chemokine receptor CCR2 and CCR5 genotypes and their relative contribution to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion, early HIV-1 RNA concentration in plasma, and later disease progression. *J Virol* 76 (2): 662-72, 2002.
30. Urban TJ, Weintrob AC, Fellay J, Colombo S, Shianna KV, Gumbs C, Rotger M, Pelak K, Dang KK, Detels R, Martinson JJ, O'Brien SJ, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Carrington M, Telenti A, Michael NL, Goldstein DB. CCL3L1 and HIV/AIDS susceptibility. *Nat Med.* 2009 Oct;15(10):1110-2.
31. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 2 (11): 1240-3, 1996.
32. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Kaczmarczyk M, Adler G, Binczak-Kuleta A, Loniewska B, Boron-Kaczmarek A, Ciechanowicz A. Sequence variants of chemokine receptor genes and susceptibility to HIV-1 infection. *J Appl Genet.* 2009;50(2):159-66.

3

ZASADY TESTOWANIA W KIERUNKU ZAKAŻENIA HIV – ZALECENIA

Wprowadzenie [1, 2, 3, 4, 5, 6]

Do chwili obecnej w Polsce wykryto ponad 14 000 osób żyjących z HIV. Szacuje się jednak, że faktycznie zakażonych jest ponad 35 000. Osoby nieświadome swego zakażenia stanowią przyczynę 75% nowych zakażeń, które 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 porównaniu do krajów UE i byłego ZSRR w polskich placówkach opieki zdrowotnej wykonywanych jest najmniej badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV (1/10 średniej europejskiej). Nowe zakażenia często wykrywane są już w stadium AIDS (szczególnie u kobiet i mężczyzn heteroseksualnych), co zdecydowanie pogarsza rokowanie. Wczesne zdiagnozowanie zakażenia HIV i terapia antyretrowirusowa umożliwiają życie pacjenta w zdrowiu i bez AIDS.

3.1. WYKONANIE BADANIA W KIERUNKU HIV [6, 7, 8, 9, 10]

Badanie wykonuje się używając następujących testów:

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

Ujemny wynik dowolnego z wyżej wymienionych testów po upływie 12 tygodni od ekspozycji wyklucza zakażenie HIV.

Każdy wynik dodatni testu przesiewowego, ze względu na możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, wymaga potwierdzenia testem Western blot lub ewentualnie za pomocą testu molekularnego. Należy pamiętać, że dodatnia wartość predykcyjna (prawdopodobieństwo, że dodatni wynik jest rzeczywiście dodatni) pojedynczego testu przesiewowego w kraju o prevalencji HIV takiej jak w Polsce wynosi mniej niż 50%!

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 postawie dodatniego wyniku testu potwierdzenia można rozpoznać zakażenie HIV.

Pacjentowi można wydać jedynie wynik ostateczny czyli ujemny testu przesiewowego (podkreślając 12-tygodniowy okres okna serologicznego) lub dodatni testu potwierdzenia Western blot. Nie zastosowanie się do tych zasad jest błędem w sztuce lekarskiej.

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

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca również stosowanie szybkich testów diagnostycznych HIV (tzw. Rapid tests). Stosowane testy powinny posiadać certyfikat CE, charakteryzować się zblizoną do standardowych badań czułością i specyficznością, a placówki je wykonujące powinny bezwzględnie poddawać się okresowo kontroli specjalistycznej i uczestniczyć w szkoleniach.

3.2. ROZMOWA OKOŁOTESTOWA [6, 8, 9, 10, 11]

- **przed testem**
 - Należy wyjaśnić przyczyny badania i dlaczego podejrzewa się zakażenie HIV.
 - Należy uzyskać zgodę ustną lub pisemną na badanie. Pacjent ma prawo odmówić poddania się badaniu. Nie może być z tego powodu dyskryminowany w jakikolwiek sposób (np. zaprzestanie dalszej diagnostyki).
 - Należy poinformować pacjenta, że o ile diagnostyka zakażenia HIV może być przeprowadzona anonimowo (na skierowaniu należy wówczas podać jedynie inicjały pacjenta, datę urodzenia, płeć, województwo oraz potencjalną drogę zakażenia), to w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzenia, przed pojęciem leczenia w ośrodku specjalistycznym leczenia HIV/AIDS, będzie musiał ujawnić swoje dane.
 - Należy wyjaśnić całą procedurę testowania.
- **po teście – wynik dodatni**
 - Wynik należy wydać pacjentowi bez zbędnej zwłoki i dać mu chwilę na oswojenie się z nim.
 - Należy zweryfikować dane pacjenta i wyjaśnić informacje zawarte w wyniku badania.
 - Następnie należy skierować pacjenta do poradni/kliniki specjalistycznej lub do oddziału dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS.
 - Należy przypomnieć o obowiązku poinformowania aktualnego partnera/rów seksualnego/ych o fakcie zakażenia HIV i zalecić wykonanie badania w kierunku HIV również u niego.
- **po teście – wynik ujemny**
 - Należy wydać wynik bez zbędnej zwłoki.

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

Zalecenia szczegółowe dla lekarzy wszystkich specjalności i lekarzy dentystów – rekomendacje PTN AIDS dotyczące wszystkich pacjentów zgłaszających się na wizytę lub hospitalizowanych [3, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

Z każdym pacjentem powyżej 13 roku życia należy przeprowadzić rozmowę na temat jego indywidualnego ryzyka nabycia zakażenia HIV (w tym również innych zakażeń przenoszonych drogą płciową lub drogą krwi), sposobów zakażenia, metod uniknięcia lub zmniejszenia ryzyka zakażenia, a także możliwości anonimowego wykonania badania w kierunku zakażenia HIV w ramach jednostki opieki zdrowotnej.

Rozmowę taką i ewentualne badanie należy powtarzać raz w roku w przypadku osób podających częste ryzykowne zachowania.

Badanie w kierunku zakażenia HIV może odbyć się tylko po wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody po rozmowie przedtestowej.

Zalecenia szczegółowe dla lekarzy wszystkich specjalności i lekarzy dentystów – rekomendacje PTN AIDS dotyczące przesiewowego badania wszystkich pacjentów w wybranych populacjach [3, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

Lekarze pracujący z grupami pacjentów, w których odsetek osób żyjących z HIV przekracza 0,2% albo odsetek osób z niewykrytym zakażeniem przekracza 0,1% powinni wykonywać testy w kierunku zakażenia HIV przesiewowo u wszystkich pacjentów powyżej 13 roku życia.

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

Do opisanych wyżej populacji należą lub należą z dużym prawdopodobieństwem:

- więźniowie,
- uczestnicy programów redukcji szkód lub programów terapii uzależnień,
- pacjenci z zakażeniami przenoszonymi drogą płciową,
- pacjenci poradni akademickich.

W przypadku stwierdzenia niższego niż podany odsetka osób zakażonych HIV lub osób nieświadomych zakażenia, diagnostykę należy prowadzić zgodnie z innymi punktami zaleceń. Okresowo należy jednak kontrolować zmiany sytuacji epidemiologicznej i w razie konieczności powrócić do powszechnej diagnostyki przesiewowej opisanej w tym punkcie.

Zalecenia szczegółowe dla lekarzy poszczególnych specjalności – rekomendacje PTN AIDS dotyczące badania pacjentów, u których rozpoznano wymienione poniżej stany lub jednostki chorobowe [3, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

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

Ginekologia

- Ciąża (w tym partner ciężarnej) – W razie braku badania test należy zaoferować bezpośrednio po porodzie, a jeśli kobieta nie wyrazi zgody, należy zaproponować wykonanie badania u noworodka.
- Nawracająca drożdżyca pochwy
- Zakażenia przenoszone drogą płciową
- Inwazyjny i nie inwazyjny rak szyjki macicy
- Dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia
- Zakażenie HPV

Pulmonologia

- Mykobakteriozy płucne lub rozsiane
- Nawracające bakteryjne zapalenia płuc
- Śródmiąższowe zapalenia płuc
- Zapalenie płuc o niejasnej etiologii
- Drożdżyca tchawicy i/lub oskrzeli
- Aspergiloza

Dermatologia

- Zakażenia przenoszone drogą płciową
- Łojotokowe zapalenie skóry
- Nawracająca drożdżyca jamy ustnej
- Półpasiec
- Mięsak Kaposiego
- Nowotwory skóry

Choroby wewnętrzne

- Gorączka o niejasnej etiologii
- Utrata masy ciała o niejasnej etiologii
- Trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii
- Drożdżyca przełyku i żołądka
- Biegunka przewlekła
- Zapalenie jelit o niejasnej etiologii
- 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, inne mykobakteriozy
- Wirusowe zapalenie wątroby HCV, HBV, HAV
- Inne choroby z listy chorób wskaźnikowych AIDS

Onkologia/hematologia

- Chłoniaki nieziarnicze
- Rak/dysplazja nabłonkowa odbytu/szyjki macicy
- Rak płuc
- Nasieniak (seminoma)
- Ziarnica złośliwa
- Choroba Castelmanna
- Lymfopatie niejasnego pochodzenia
- Małopłytkowość, neutropenia, limfopenia

Pediatrya/Neonatologia

- Wszystkie noworodki urodzone przez matki, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania
- 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
- Zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej

Okulistyka

- Zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (CMV, HSV, toksoplazmowe i inne)
- Retinopatie niejasnego pochodzenia
- Półpasiec nawracający

Laryngologia

- Zapalenie ślinianek o niejasnej etiologii
- Nowotwory okolicy głowy i szyi
- Grzybica jamy ustnej, przełyku lub krtani
- Lymfadenopatia niejasnego pochodzenia

Stomatologia

- Nawracająca drożdżyca jamy ustnej i przełyku
- Zmiany dysplastyczne błony śluzowej jamy ustnej
- Zakażenie HPV
- Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej nawracające
- Zakażenia przenoszone drogą płciową
- Chłoniak Burkitta
- mięsak Kaposiego
- leukoplakia włochata

Nefrologia/Urologia

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

Endokrynologia

- Zaburzenia endokrynologiczne o niejasnej etiologii

3.3. PODSUMOWANIE [1, 2, 5, 8, 13]

Liczba wykrywanych zakażeń HIV systematycznie wzrasta z roku na rok. Dotyczy to zarówno świata, Europy jak i Polski. Odsetek późno wykrytych zakażeń HIV (tzw. "late presenters") w Polsce również jest wysoki. Równie niekorzystnie dla Polski wygląda sytuacja dotycząca

testowania pacjentów w placówkach opieki zdrowia – wykonuje się tych badań najmniej w porównaniu z innymi krajami europejskimi.

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS dostrzegając ten problem wypracowało przedstawione powyżej rekomendacje dotyczące testowania pacjentów, u których podejrzewa się lub rozpoznaje określone powyżej jednostki chorobowe, a także zasady testowania przesiewowego w zależności od rozprzestrzenienia zakażenia HIV w danej populacji. W celu opracowania skutecznych narzędzi do monitorowania sytuacji epidemiologicznej w poszczególnych grupach w Polsce i oceny relacji kosztów do uzyskanego efektu dla poszczególnych modeli diagnostycznych, zalecamy stworzenie panelu składającego się z członków Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, Krajowego Centrum ds. AIDS, Narodowego Funduszu Zdrowia i innych zainteresowanych stron.

Pis'miennictwo

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
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. 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):397-4-5.
5. Hall HI, Walker F, Shah D, Belle E. Trends in HIV diagnoses and testing among U.S. adolescents and young adults. *AIDS Behav.* 2011 Apr 12.
6. Palfreeman A, Fisher M. Diagnosis and management of HIV infection. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011 Mar;72(3):146-50.
7. Centre for Disease Prevention and Control. HIV testing: Increasing uptake and effectiveness in the European Union. Stockholm: ECDC; 2010.
8. WHO Technical Consultation: Scaling up HIV testing and counseling as an important component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support in the WHO European Region, Ljubljana, Slovenia 8–10 June 2009.
9. Schwarcz S, Richards TA, Frank H, Wenzel C, Chin Hsu L, Chin CS, Murphy J, Dille J. Identifying barriers to HIV testing: personal and contextual factors associated with late HIV testing. *AIDS Care*. 2011 Mar 18:1-9.
10. Mounier-Jack S., Nielsen S., Coker RJ.: HIV testing strategies across European countries. *HIV Medicine* 2008; 9(2):13-19.
11. Chan SY, Hill-Tout R, Rodgers M, Cormack I. Acceptance of HIV testing in medical inpatients: a local acceptability study. *Int J STD AIDS*. 2011 Apr;22(4):187-9.
12. 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.
13. 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.

B

**PIERWOTNE ZAKAŻENIE
RETROWIRUSOWE**

4

OSTRA/WCZESNA CHOROBA RETROWIRUSOWA

Wprowadzenie

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

4.1. OBRAZ KLINICZNY PIERWOTNEGO ZAKAŻENIA RETROWIRUSOWEGO

4.1.1. Ostra faza zakażenia – obraz ostrej choroby retrowirusowej

W okresie ostrej infekcji retrowirusowej u 40-90% pacjentów występują objawy określane terminem ostrej choroby retrowirusowej. Objawy pojawiają się przeciętnie po 2-6 tygodniach od ekspozycji na zakażenie i utrzymują się około 14 dni. W niektórych przypadkach choroba przedłuża się do 10 tygodni. Nasilenie objawów, ich utrzymywanie się są skorelowane z szybszym postępowaniem zakażenia [1]. Najczęstsze objawy obejmują gorączkę (80-90%), zmęczenie (70-90%), zapalenie gardła (50-70%), utratę wagi ciała, nocne poty (50%), limfadenopatię (40-70%), artralgię lub mialgię (50-70%), bóle głowy (32-70%), wysypkę (40-80%) oraz nudności, wymioty i biegunkę (30-60%). Wysypka ma charakter plamisto-grudkowy i zwykle obejmuje tułów. Inne, rzadziej spotykane objawy, to zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (24%), owrzodzenia w jamie ustnej (10-20%) i okolicy narządów płciowych (5-15%). W trakcie ostrej choroby retrowirusowej obserwuje się często leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, wzrost aktywności transaminaz, wysokie wartości OB [1,2].

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

4.1.2. Stabilizacja zakażenia

Okres wczesnej choroby retrowirusowej. Po ustąpieniu objawów ostrej choroby retrowirusowej i dokonanej serokonwersji rozpoczyna się okres stabilizacji zmian: powrót do pozornego zdrowia, w badaniach laboratoryjnych spadek wirerii do poziomu set point oraz wzrost liczby CD4+. Set point jest uznanym i istotnym wskaźnikiem rokowniczym co do postępu choroby [1]. Wzrost limfocytów CD4+ z reguły nie osiąga wartości jak przed zakażeniem, a ich sprawność bywa często obniżona. Większość badań klinicznych, które próbują dać jednoznaczną odpowiedź na pytanie „czy leczyć ostrą chorobę retrowirusową”, obejmuje również pacjentów z wczesną infekcją retrowirusową (do 6 miesięcy).

4.2. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

W badaniu diagnostycznym, posługując się metodą ELISA na obecność przeciwciał anti-HIV, należy brać pod uwagę obecność „okna serologicznego” stwarzającego możliwość uzyskania testów „fałszywie ujemnych”, bądź w miarę upływu czasu – nierozstrzygniętych. Przeciwciała anti-HIV potwierdzające serokonwersję pojawiają się średnio po ± 22 dniach. Zwiększenie czułości testów przesiewowych następuje poprzez dodanie antygeny p24 – skraca to wstępną diagnostykę do ± 17 dni. Najbardziej czułą metodą, której ze względu na koszty nie stosuje się w pojedynczych badaniach diagnostycznych jako standardowej procedury, jest bezpośrednie oznaczanie materiału genetycznego wirusa metodą PCR. W tym przypadku potwierdzenie zakażenia może nastąpić średnio po ± 9 dniach od ekspozycji. Należy przy tym zaznaczyć, że swoistość metody PCR jest niższa niż czułość, dlatego w sytuacji uzyskania wyniku $< 5\ 000$ kopii/ml należy brać pod uwagę, że może to być wynik fałszywie dodatni (1%). Podsumowując, do jednoznacznego rozpoznania ostrej infekcji retrowirusowej niezbędne jest udokumentowanie dokonującej się serokonwersji przy jednoczesnym potwierdzeniu zakażenia metodą PCR [3, 4].

4.3. PATOGENEZA OSTREJ INFЕКCJI RETROWIRUSOWEJ

4.3.1. Immunologiczne aspekty ostrego zakażenia

W okresie ostrej choroby retrowirusowej następuje gwałtowne namnażanie się wirusa HIV do wartości przekraczających 100 milionów kopii/ml surowicy. Zakażeniu ulegają przede wszystkim komórki posiadające receptor CD4 – limfocyty CD4+, monocyty/makrofagi. Infekcji ulegają też komórki nieposiadające receptora CD4, takie jak komórki śródbłonkowe, nabłonkowe, astroglej, oligodendroglej, komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne węzłów chłonnych i prawdopodobnie także inne. Miejsce szczególnie intensywnej replikacji HIV stanowi tkanka limfatyczna. Znajdujące się tam zakażone makrofagi oraz komórki CD4+ tworzą rezerwuar HIV, ustalający się stosunkowo wcześniej podczas zakażenia. Stanowi on prawdopodobnie najważniejsze miejsce replikacji przez cały okres trwania infekcji. Obszarem największego zniszczenia limfocytów CD4+ w ostrej fazie zakażenia jest tkanka chłonna przewodu pokarmowego, a badanie subpopulacji limfocytów wykonywane z krwi obwodowej nie oddaje w całości stopnia destrukcji układu immunologicznego [5]. Skutkiem masywnej martwicy CD4+ i uszkodzenia

lamina propria (blaszka właściwa) w przewodzie pokarmowym są różne zjawiska patologiczne, w tym translokacja bakterii jelitowych i ich składników [6].

Występująca na początku zakażenia wysoka wiremia charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania. Zasadniczą odpowiedzią na zakażenie jest gwałtowny wzrost populacji oligoklonalnych komórek CD8+ i ich odpowiedź bezpośrednia pod postacią cytolizy bądź pośrednia poprzez produkcję cytokin, chemokin i innych czynników (np. interferony). Skutkiem tego jest stopniowe obniżanie się poziomu wirerii. Szczególną rolę w ograniczeniu skutków zakażenia odgrywają cytotoksyczne limfocyty CD8+ (CTL) [7,8]. Rola pojawiających się w późniejszym okresie przeciwciał anti-HIV jest ograniczona, ze względu na ich mało specyficzny charakter. Populacja wirusa w ostrej chorobie retrowirusowej jest zazwyczaj homogenna, charakteryzująca się tropizmem do koreceptora CCR5. Ma to znaczenie m. in. w przypadku podejmowania decyzji terapeutycznych.

4.3.2. Uwarunkowania genetyczne osoby zakażonej i wpływ na przebieg zakażenia

Istotną rolę w patogenezie o. ch. r. odgrywają też uwarunkowania genetyczne zakażonego pacjenta. Wydaje się, iż mutacje genów dotyczących receptorów niektórych alleli jak HLA B57 i HLA B27 związane jest z łagodniejszym przebiegiem ostrej choroby retrowirusowej, a w dalszej konsekwencji – niższym poziomem wirerii (set point) i powolniejszą progresją choroby [9]. Udowodniono również, że homozygoty z mutacją Δ 32CCR5, charakteryzują się opornością na infekcję, jeżeli do ekspozycji na HIV doszło poprzez kontakt z populacją wirusa CCR5: nie wyklucza to jednak możliwości zakażenia w obecności koreceptora CXCR4 [10]. Jeżeli dojdzie do zakażenia u heterozygot, przebieg infekcji cechuje się łagodnym przebiegiem i późną progresją.

4.4. LECZENIE – „ZA” I „PRZECIW”

Wdrożenie cART w okresie ostrej/wczesnej infekcji retrowirusowej pozostaje nadal problemem dyskusyjnym. Dotychczasowe badania kliniczne nie dają jasno sprecyzowanych odpowiedzi, szczególnie na pytanie „kiedy wdrożenie wczesnego leczenia przestaje mieć istotne znaczenie”. Słabą stroną dotychczasowych badań klinicznych pozostaje fakt, iż obejmują one w większości małą liczbę obserwowanych osób, różnią się między sobą doбором grupy (droga zakażenia, wiek, płeć), jak i definicją „wczesnego leczenia” (CROI 2011 i 2012). Za wdrożeniem terapii przemawia spadek wirerii, co zmniejsza możliwość transmisji wirusa. Ten aspekt jest szczególnie podnoszony wobec doniesień, iż źródłem nowych zakażeń w 14–50% pozostają osoby z ostrą infekcją retrowirusową [11,12]. Istotnym argumentem „za” jest niewątpliwie zmniejszenie liczby kopii HIV RNA w jego rezerwuarach, stanowiących źródło replikacji HIV do końca życia zakażonego. Wymaga to jednak bardzo wczesnej terapii, a co za tym idzie, postawienia rozpoznania w krótkim okresie po zakażeniu. [13]. Istotnym wskazaniem do leczenia jest też ochrona układu immunologicznego przed postępującą destrukcją tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego z uruchomieniem procesu przewlekłej aktywacji zapalnej ze wszystkimi tego konsekwencjami [5,7,8]. Wczesne włączenie cART ma zapobiec również szybkiej progresji zakażenia do AIDS [14]. Przeciw włączeniu cART przemawia fakt, iż większość chorych trafia do specjalisty na etapie wczesnej infekcji retrowirusowej, kiedy następuje już wzrost CD4+, a poziom wirerii stabilizuje się. Nie udowodniono w sposób jednoznaczny,

iż wczesne leczenie wpływa korzystnie na przebieg zakażenia. Z włączeniem cART w okresie masywnej, z założenia niedającej się opanować replikacji HIV, pojawia się ryzyko rozwoju mutacji. Rozpoczęcie terapii łączy się też z dokładnym poinformowaniem chorego o ewentualnych działaniach ubocznych leków antyretrowirusowych, w tym lipodystrofii, stanowiącej w chwili obecnej jeden z największych problemów [15, 16]. Należy też wobec potencjalnie długiej terapii spodziewać się kumulacji toksyczności lekowej. (17). Można również oczekiwać, iż w przypadku perspektywy leczenia „do końca życia” wobec samoistnie poprawiających się parametrów monitorujących zakażenie, motywacja chorego do terapii może być niewystarczająca.

4.4.1. Wskazania do leczenia

Pojęcie „ostrej choroby retrowirusowej” łączy się z postawieniem pytania, czy włączenie leczenia antyretrowirusowego mogłoby doprowadzić do pełnego wyleczenia, czyli całkowitej eradykacji wirusa z organizmu. Biorąc pod uwagę zjawisko samej ekspozycji zakończonej zakażeniem, pierwsze objawy ostrej choroby retrowirusowej, czas niezbędny do postępowania diagnostycznego – można postawić tezę, że teoretycznie każde działanie terapeutyczne będzie spóźnione. Powodem jest mechanizm wbudowania HIV do komórek zakażonej osoby (prowirusowe DNA), istniejące rezerwuary wirusa (węzły chłonne, wątroba, śledziona), gdzie terapia jest nieskuteczna. Dodawanie kolejnych leków do schematu wydaje się nie mieć większego znaczenia. Przykład ‘pacjenta berlińskiego’, u którego po blisko 4 latach obserwacji nie stwierdza się obecności HIV zarówno w surowicy, jak i w rezerwuarach oraz sanktuariach, nie może być terapeutycznym wzorcem dla ostrej infekcji retrowirusowej. Odmienna charakterystyka wirusa HIV na początku zakażenia (bardzo szybkie namnażanie się, krótki okres przeżycia), jak i specyficzna dla początkowego okresu zakażenia odpowiedź immunologiczna gospodarza, każą szukać innych rozwiązań. Wydaje się, że uzasadnieniem do wczesnego zastosowania cART mogą być „elite controllers”. Są to pacjenci nieleczeni, charakteryzujący się długotrwanie utrzymującą się wiramią < 50 kopii/ml, niską liczbą zakażonych komórek. Reakcja immunologiczna na zakażenie charakteryzuje się silną odpowiedzią CD4+ i CD8+, wysokim poziomem krążących cytolitycznych CD8+, zabezpieczających centralne komórki pamięci, niską aktywnością immunologiczną. Czynniki genetyczne (ale nie obligatoryjne), sprzyjające zjawisku „elite controllers” to delecja Δ 32CCR5, HLA B*57 i/ lub HLA B*27.

Uzyskanie efektu jak w „elite controllers” poprzez wczesną terapię w ostrej infekcji retrowirusowej przedstawia badanie kliniczne VISCONTI. [18]

Wśród 32 pacjentów po przerwaniu cART wdrożonego średnio 2-3 tygodnie od infekcji i stosowanego około 5 lat, 5 z obserwowanych przez ponad 6 lat po odstawieniu leczenia utrzymywało pełną kontrolę immunologiczną i wirusologiczną. Określeni mianem „post – treatment controllers” (PTCs) prezentowali stabilny poziom CD4+ przez cały czas obserwacji, nie wykazując progresji klinicznej do okresu B lub C. Każdy z nich charakteryzował się niskim poziomem prowirusowego DNA, ocenianego podczas przerwy w terapii. Ponadto stwierdzono, że u 5 pacjentów HIV–DNA ulegało obniżeniu w trakcie 5 lat obserwacji, pomimo odstawienia cART. Pacjenci reagujący jak „elite controllers” nie posiadali korzystnych uwarunkowań genetycznych. Co więcej, należy podkreślić, że znaczna część obserwowanych (5/10) prezentowała HLA B 35, teoretycznie niekorzystny w przypadku przerwania ART.

Jedynym statystycznie istotnym wskaźnikiem różniącym PTCs od pozostałych uczestników badania był stosunek między czasem stosowania cART a okresem, jaki upłynął od rozpoznania ostrej infekcji retrowirusowej do włączenia leczenia.

Podsumowując, można przyjąć na podstawie omawianego badania, iż odpowiednio wczesne, skuteczne leczenie antyretrowirusowe może spowodować ustalenie się replikacji wirusa na bardzo niskim poziomie. Związany z tym spadek aktywacji immunologicznej doprowadza do minimalizacji charakterystycznej dla ostrej choroby retrowirusowej destrukcji śluzówki jelita, co zmniejsza niekorzystne zjawiska jak np. translokacje lipopolisacharydów. Należy jednak zaznaczyć, iż stosunkowo wysoki odsetek PTC (15,6%) jest wyjątkiem. Inne doniesienia nie potwierdzają tak dobrych rezultatów – spontaniczną kontrolę nad wirusami prezentowało w innych badaniach mniej niż 0,5% pacjentów [19, 20].

W leczeniu osób zakażonych HIV podkreśla się indywidualizację postępowania wynikającą z różnych czynników, m.in. obciążeń innymi schorzeniami, wieku pacjenta, przewidywanej adherencji. W przypadku ostrej choroby retrowirusowej należy tę indywidualizację jeszcze podkreślić, biorąc pod uwagę przedstawione pozytywne, jak i negatywne wyniki wczesnej terapii antyretrowirusowej. Z obserwacji własnej autorów wynika, że coraz częściej obserwuje się szybką progresję choroby, możliwą do udowodnienia, jeżeli pacjent dysponuje uprzednim ujemnym wynikiem w kierunku zakażenia HIV, pozwalającym określić czas trwania zakażenia. Powyższe stwierdzenie, choć dyskusyjne, znajduje potwierdzenie w innych doniesieniach [21]. Spostrzeżenie to potwierdza pośrednio badanie SETPOINT, które zostało przerwane z racji szybkiej progresji zakażenia u osób z ostrą infekcją retrowirusową, zrandomizowanych do ramienia „leczeni później” [22]. Spowodowało to konieczność szybszego wdrożenia terapii i niemożność spełnienia założeń badania (porównanie dwóch reprezentatywnych grup pacjentów z o. ch. r. w wywiadzie, leczonych wcześniej i później w celu określenia, czy powstały set point różni się w sposób statystycznie istotny w zależności od czasu wdrożenia leczenia). Wskazuje to na konieczność pilnej obserwacji tych przypadków, w których nie podjęliśmy decyzji o leczeniu.

Biorąc pod uwagę częstsze rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej, autorzy rekomendacji zalecają wdrożenie terapii antyretrowirusowej również w następujących sytuacjach

- jeśli w trakcie o. ch. r. występują objawy definiujące AIDS (np. zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis jirovecii*)
- jeżeli liczba CD4+ jest mniejsza niż 350 kom/mm³ i po 3 miesiącach badanie kontrolne nie wykazuje tendencji wzrostowych
- leczenie należy rozważyć, gdy przebieg ostrej choroby retrowirusowej jest wyjątkowo ciężki, szczególnie, jeśli występują objawy z centralnego układu nerwowego pod postacią np. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Ponadto, leczenie należy wdrożyć, jeżeli pacjent zgłosi się do nas wcześniej, przed dokonaną serokonwersją (okres "wczesny" rozumiemy jako zakażenie nie trwające dłużej niż 8 tygodni od domniemanej ekspozycji). Metodą diagnostyczną jest w tym przypadku PCR – HIV.

W każdym przypadku ostrej choroby retrowirusowej należy przeprowadzić genotypowanie, a jeżeli jest to w danym momencie niemożliwe, zabezpieczyć próbkę surowicy pacjenta do badania.

Wobec faktu, iż wszystkie istotniejsze badania kliniczne dotyczące wpływu terapii w ostrej chorobie retrowirusowej (PRIMO, CASCADE, SPARTAC, SETPOINT, VISCONTI), nie dały jednoznacznej odpowiedzi co do korzystnego, odległego efektu terapeutycznego, należy pacjenta poinformować, że leczenie zajmie trudny do sprecyzowania okres, być może zmieniony pod wpływem kolejnych doniesień naukowych. Kategorycznego stwierdzenia, że pacjent ma być leczony do końca życia, zgodnego z wynikami badania SMART, dotyczącego przewlekle zakażonych wirusem HIV, nie należy automatycznie przenosić na tak specyficzny okres jak ostra infekcja retrowirusowa.

4.4.2. Względne wskazania do leczenia

Wątpliwości co do wdrożenia leczenia budzi późny okres, w którym rozpoznano zakażenie, a spełnia on jeszcze kryteria wczesnej choroby retrowirusowej (czas od infekcji do 6 miesięcy) natomiast doszło już do ustabilizowania wirerii oraz wzrostu liczby CD4+. Każdą taką sytuację kliniczną należy rozpatrywać indywidualnie. Nie ma jasnych przesłanek, aby w każdym przypadku wdrażać cART. Wydaje się, że upływający czas od ostrej infekcji retrowirusowej powoduje, iż maleje korzystny wpływ wdrożonej terapii na odległy przebieg choroby [23,24]. Można też oczekiwać mniejszej niż w przypadku osób przewlekle zakażonych adherencji ze strony chorego. Wdrożenie terapii ze względu na zmniejszenie ryzyka transmisji wirusa jest uzasadnione z publicznego (środowiskowego) punktu widzenia. Budzi to jednak wątpliwości jako „automatyczny” argument do włączenia cART.

4.4.3. Terapia antyretrowirusowa

Nie ma określonych schematów terapeutycznych zalecanych dla ostrej/wczesnej choroby retrowirusowej. Biorąc jednak pod uwagę pojęcie „bariery genetycznej”, wysokie prawdopodobieństwo przerwania terapii, lepszym rozwiązaniem jest wdrożenie PI aniżeli NNRTI.

Wobec korzystnych doniesień dotyczących marawiroku, (działanie p/zapalne, dobra penetracja do układu nerwowego) należy rozważyć włączenie tego leku do schematu terapeutycznego.

Podsumowanie

Okres pierwotnego zakażenia retrowirusowego, a w szczególności ostrej choroby retrowirusowej, wymaga nadal badań klinicznych, które mogłyby dać odpowiedź na pytanie, czy korzyści wynikające z wczesnej cART przewyższają ewentualne negatywne skutki wynikające przede wszystkim z toksyczności leków. Jednocześnie w przypadkach z udowodnioną ostrą, a potem wczesną chorobą retrowirusową, niepodjęcie leczenia musi być powiązane ze szczególnie wnikliwą obserwacją chorego, ze względu na możliwą szybką progresję zakażenia.

Piśmiennictwo

1. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2004; 38: 1447-1453.
2. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339: 33-39.
3. Hecht FM, Busch MP, Rawal B. i wsp. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS. 2002; 16(8): 1119-29.

4. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD. i wsp. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors; implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003; 17: 1871-1879.
5. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S i wsp. Severe CD4+ depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2003; 77: 11708-11717.
6. Sankaran S, George md, Reay E. i wsp. Rapiet onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. *J Virol*. 2008; 82: 538-545.
7. Borrow P.,Lewicki H.,Hahn BH. i wsp. Virus – specific CD8+ cytotoxic lymphocyte activity associated with control of viremia in primary HIV type – 1 infection. *J. Virol*. 1994; 68: 6103-6110.
8. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B I wsp. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 434: 1093-1097.
9. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med*. 2001; 7: 379-381.
10. Samson M, Libert F, Doranz BJ. i wsp. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996; 382: 722-725.
11. Brenner BG, Roger M, Routy JP. i wsp. High rates of forward transmission events after acute/early HIV – 1 infection. *J Infect Dis*. 2007; 195: 951-959.
12. Pao D., Fisher M, Hue S. i wsp. Transmission of HIV – 1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*. 2005; 19(1): 85-90.
13. Pires A, Hardy G, Gazzard B I wsp. Initiation of antiretroviral therapy during recent HIV-1 infection results in lower residual viral reservoirs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(3): 783-90.
14. Berrey MM.,Schacker T., Collier AC. i wsp. Treatment of primary HIV type – 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS. *J Infect Dis*. 2001; 183: 1466 -1475.
15. Scherzer R et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 76, 2011.
16. Goujard C, Boufassa F, Deveau Ch i wsp. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated during primary infection. *AIDS*. 2001; 15(2): 282-284.
17. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24:1667-1678.
18. Hocqueloux, Laurent^a; Prazuck, Thierry^a; Avettand-Fenoel, Véronique^{b,c}; et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection *AIDS*: 19 June 2010 – Volume 24 – Issue 10 – p 1598-1601.
19. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, et al. SEROCO-HEMOCO Study Group. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1053-1056.
20. Goujard C, Chaix ML, Lambotte O, et al. Agence Nationale de Recherche sur le Sida PRIMO Study Group. Spontaneous control of viral replication during primary HIV infection: when is 'HIV controller' status established? *Clin Infect Dis* 2009; 49:982-986.
21. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1285-1292.
22. Hogan C, DeGrutolla V, Daar E, et al. A finite course of ART during early HIV-1 infection modestly delays need for subsequent ART initiation: ACTG A5217, the SETPOINT study. Program and ab-

stracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 134.

23. Hecht FM, Wang L, Collier AC *et al*. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2006; 15: 194-196.
24. Voirin N, Routy J – P, Smith D. *et al*. Effect of early initiation of highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV – RNA viral load trends within 24 months of the onset of acute retroviral syndrome. *HIV Medicine*. 2008; 9: 440-444.



C

**LECZENIE
ANTYRETROWIRUSOWE**

5

LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE – MONITOROWANIE I ROZPOCZYNANIE LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO

Wprowadzenie

Rekomendacje PTNAIDS 2012 dotyczące monitorowania i rozpoczynania leczenia cART są uaktualnioną wersją z roku 2011. Dodatkowo oparto się na obecnie obowiązujących rekomendacjach European AIDS Clinical Society (EACS) [1], Department of Health and Human Service (DHHS) – USA [2], International AIDS Society (IAS) – USA [3] oraz najnowszych danych z piśmiennictwa.

5.1. OBJĘCIE OPIEKĄ SPECJALISTYCZNĄ

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

5.1.1. Wstępna, kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta z nowo wykrytym zakażeniem HIV

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

TABELA 1.

BADANIA, KTÓRE POWINNY BYĆ WYKONANE U ZAKAŻONYCH HIV PODCZAS PIERWSZYCH WIZYT W PORADNI SPECJALISTYCZNEJ

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

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

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

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

5.1.2. Regularna ocena stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem cART

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

TABELA 2.

BADANIA, KTÓRE ZALECA SIĘ WYKONAĆ U PACJENTÓW NIELECZONYCH cART

Co 6 miesięcy:

1. badanie podmiotowe i przedmiotowe
2. badania laboratoryjne:
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8
 - VL HIV RNA
 - morfologia, ALT, kreatynina,
 - badanie ogólne moczu,
3. AFP i USG jamy brzusznej u chorych z marskością wątroby.

Co 12 miesięcy:

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

5.2. ROZPOCZYNANIE cART

5.2.1. Czas włączenia cART

Decyzja o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego (cART) powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza doświadczonego w prowadzeniu takiego leczenia.

Podstawowym celem leczenia przeciwwirusowego jest przedłużenie życia pacjenta uwzględniające poprawę jakości życia.

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

Obecnie zaleca się wcześniejsze rozpoczęcie cART, szczególnie u osób starszych jak i obciążonych innymi chorobami (koinfekcje HBV, HCV, nefropatia związana z HIV, choroba niedokrwienna serca, choroby nowotworowe). Na podstawie obserwacji północno amerykańskiej kohorty (**NA-ACCORD** – North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design) rozpoczęcie cART przy liczbie komórek CD4+ ≥ 500 kom/mm³ zwiększa przeżycie o 60% w porównaniu do odroczenia leczenia do wartości CD4+ < 500 kom/mm³. [4] Obserwacje w innej kohorcie (ART Cohort Collaboration) potwierdzają zasadność rozpoczęcia cART przy liczbie CD4+ powyżej 350 kom/mm³. [5]

5.2.1.1. Czynniki decydujące o rozpoczęciu cART bez względu na stan immunologiczny pacjenta

W aktualnych rekomendacjach PTN AIDS zaleca się rozpoczynanie leczenia niezależnie od limfocytów CD4 u kobiet ciężarnych, jako profilaktykę zakażenia wertykalnego, pacjentów z rozpoznaną nefropatią związaną z HIV, zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, u pacjentów powyżej 50 roku życia, pacjentów z koinfekcją HBV, koinfekcji HCV oraz w przypadku rozpoznania choroby nowotworowej. Wczesne rozpoczynanie leczenia u pacjentów z koinfekcjami wirusami hepatotropowymi ma na celu zmniejszenie ryzyka szybkiej progresji zapalenia wątroby. W przypadku koinfekcji HBV zalecane jest pełne leczenie cART uwzględniające podanie tenofowiru i lamiwudyny lub emtricitabiny w połączeniu z lekami zalecanymi do rozpoczęcia cART.

5.2.1.2. Czynniki warunkujące rozpoczęcie cART

Decyzja o rozpoczęciu cART podejmowana jest w oparciu o stan kliniczny pacjenta, liczbę limfocytów CD4 i wirerii HIV. W tabeli 3 uwzględniono badania, które są zalecane przed rozpoczęciem leczenia ARV.

TABELA 3.

BADANIA, KTÓRE POWINNY BYĆ WYKONANE U ZAKAŻONYCH HIV BEZPOŚREDNIO PRZED LECZENIEM ANTYRETROWIRUSOWYM

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

Rekomendacje dotyczące czasu rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego zostały zebrane w tabeli 4.

Niezależnie od istniejących wskazań leczenie ARV powinno być oferowane indywidualnie jeśli pacjent wyraża chęć i gotowość do jego rozpoczęcia.

TABELA 4.

ROZPOCZYNANIE TERAPII CART – REKOMENDACJE PTN AIDS 2012

Stan kliniczny	Liczba limfocytów CD4	Zalecenia
Objawowe zakażenie (kategoria B lub C wg klasyfikacji CDC)	niezależnie od liczby limfocytów CD4	Rozpocząć leczenie ARV.
Bezobjawowe zakażenie (kategoria A wg klasyfikacji CDC)	liczba CD4 ≤ 350 kom/mm ³	Rozpocząć leczenie ARV
	liczba CD4 350-500 kom/mm ³	<u>Rozpocząć leczenie ARV jeśli:</u> wiek > 50 lat zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych cukrzyca HIV RNA > 100 000 kopii/ml spadek limfocytów CD4 o 100 kom/rok Rozważyć leczenie w pozostałych przypadkach
	niezależnie od liczby limfocytów CD4	<u>Rozpocząć leczenie ARV jeśli:</u> kobieta ciężarna* nefropatia związana z HIV koinfekcja HBV, HCV choroby nowotworowe <u>Zaproponować leczenie:</u> w przypadku posiadania stałych partnerów seksualnych niezakażonych HIV

* o ile to możliwe leczenie należy rozpocząć ok. 12-14 tygodnia ciąży

5.2.2. cART w ostrej chorobie retrowirusowej

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące korzyści z rozpoczęcia leczenia w czasie ostrej choroby retrowirusowej (PHI), decyzję o rozpoczęciu leczenia w czasie PHI, należy podejmować indywidualnie. Szczegółowe zalecenia przedstawiono w rozdziale dotyczącym ostrej choroby retro wirusowej.

5.2.3. Wybór opcji terapeutycznej

5.2.3.1. Grupy leków antyretrowirusowych

Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe należą do jednej z 6 grup:

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

W tabeli 5 uwzględnione są leki należące do poszczególnych klas terapeutycznych.

TABELA 5.

ZAREJESTROWANE W POLSCE LEKI ANTYRETROWIRUSOWE, ICH SYMBOLE I NAZWY HANDLOWE

<i>NRTIs</i>	<i>NNRTI</i>	<i>PI</i>	<i>FI</i>	<i>Inhibitory integrazy</i>	<i>Inhibitory koreceptora CCR-5</i>
abakawir (ABC, Ziagen)	efawirenz (EFV, Stocrin)	atazanawir (ATV, Reyataz)	enfuwirytid (ENF, Fuzeon)	raltegrawir (RTI, Isentress)	marawirok (MVR, Celsentri)
emtrycytabina (FTC, Emtriva)	etraviryna (ETV, Intelence)	darunawir (DRV, Prezista)			
lamiwudyna (3TC, Epivir)	newirapina (NVP, Viramune)	fosamprenawir (FVP, Telzir)			
tenofowir (TDF, Viread)	rilpiwiryna (RPV, Endurat)	indynawir (IDV, Crixivan)			
zydowudyna (AZT, Retrovir).		lopinawir (LPV, Kaletra)			
		nelfinawir (NFV, Viracept)			
		ritonawir (RTV, Norvir)			
		sakwinawir (SQV, Invirase)			

Zarejestrowane są również preparaty złożone składające się z dwóch NRTIs lub 2 NRTIs i jednego NNRTI: Combivir (AZT + 3TC), Kivexa (ABC + 3TC), Truvada (TDF + FTC), Atripla (TDF + FTC + EFV)

5.2.3.2. Skład pierwszego zestawu cART

Wszystkie zalecane pierwszorazowe schematy leczenia zawierają dwa analogi nukleozydowe w połączeniu z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy lub inhibitorem proteazy wzmocnianym (bustowanym) ritonawirem lub inhibitorem integrazy. Ze względu na niską barierę genetyczną, oporność krzyżową oraz brak skuteczności NNRTI u zakażonych HIV-2 i HIV-1 subtyp O przeciwwskazane jest zastosowanie leków z tej grupy bez wyjściowego badania lekooporności. W przypadku leczenia zestawem lekowym opartym na inhibitorem integrazy należy zwrócić uwagę na potencjalną możliwość występowania wyjściowych mutacji na leki z grupy NRTI (niska bariera genetyczna wszystkich leków w zestawie pierwszorazowym i możliwość szybkiego powstania dodatkowych mutacji).

W tabeli 6 podano Występowanie najczęstszych mutacji po niepowodzeniu leczenia, w zależności od zastosowanych leków NRTI.

Najistotniejsze przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność, tzn. zapewnienie długotrwałej supresji wirusa. Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę: współistniejące choroby (np. choroby wątroby, nerek), możliwe interakcje lekowe oraz styl życia pacjenta. Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany. Tabela 7 zawiera zalecane schematy pierwszorazowe ułożone w kolejności alfabetycznej.

TABELA 6.

<i>Stosowane NRTI</i>	<i>Mutacje</i>
AZT/d4T + 3TC AZT + 3TC + ABC	M184V, a następnie kolejno TAM*
TDF + 3TC/FTC	M184V i/lub K65R
ABC + 3TC	L74V > K65R i/lub M184V
AZT/d4T + ddl	TAM, Q15M, T69 – wstawki
TDF + ABC/ddl	K65R

TAM* – mutacje obserwowane początkowo po leczeniu AZT lub d4T – M41L, D67N, K70R, L270W i K219Q

TABELA 7.

PREFEROWANE I ALTERNATYWNE SCHEMATY LECZENIA U PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH

<i>Schemat leczenia</i>	<i>NRTI</i>	<i>NNRTI</i>	<i>PI</i>	<i>II</i>	<i>EI</i>
Preferowany	ABC/3TC * [§] TDF/FTC	EFV ^{&} NVP [#]	ATV/r QD DRV/r QD LPV/r BID lub QD	RTL BID	
Alternatywny	TDF/3TC ZDV/3TC	RPV ^x	SQV/r BID [@] FPV/r QD lub BID SQV/r QD		MVC [§] BID

* Abakawir jest przeciwwskazany u osób posiadających genotyp HLA B*5701. Nawet w przypadku nie stwierdzenia genotypu HLA B*5701 obowiązkowe jest wyjaśnienie pacjentowi objawów reakcji nadwrażliwości

[§] Stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych lub HIV RNA > 100 000 kopii/ml

[&] Nie zalecany u kobiet ciężarnych, lub kobiet bez efektywnej antykoncepcji; nie działa na HIV-2 oraz HIV-1 subtyp O

[#] Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych reakcji alergicznych i ciężkiej hepatotoksyczności stosować ze szczególną ostrożnością u kobiet z CD4 > 250 kom/mm³ oraz mężczyzn z CD4 > 400 kom/mm³; nie działa na HIV-2 oraz HIV-1 subtyp O

[@] Rozpoczynanie leczenia SQV/ r przez pierwsze 7 dni w dawce 2× 500 mg + 2× 100 mg rytu wiru QD – 1× dziennie; BID – 2× dziennie

^x Rilpiwiryna nie powinna być stosowana w leczeniu początkowym u pacjentów z HIV RNA > 100.000 kopii/ml

[§] – prze rozpoczęciem leczenia wskazane oznaczenie tropizmu HIV (leczenie zalecane dla tropizmu CCR5)

Dla uproszczenia leczenia rekomendowane są preparaty złożone (Combivir, Kivexa, Truvada, Atripla).

Podejmując decyzję który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI lub II należy uwzględnić ich wady i zalety (tabela 8).

TABELA 8.

ZALETY I WADY SCHEMATÓW OPARTYCH NA NNRTI I PI

<i>Schemat</i>	<i>2 NRTI + PI/r</i>	<i>2 NRTI + NNRTI</i>	<i>2 NRTI + II</i>
Zalety	<ol style="list-style-type: none"> 1. liczne dane dotyczące skuteczności również u pacjentów z późnym rozpoznaniem zakażenia HIV 2. wyższa bariera genetyczna – niższe ryzyko wystąpienia oporności 3. niepowodzenia leczenia rzadko związane z opornością na PI 4. niższe ryzyko wystąpienia oporności na NRTI przy niepowodzeniu związanym z opornością na PI 5. większy wzrost CD4 6. zachowanie na przyszłość opcji z NNRTI 	<ol style="list-style-type: none"> 1. wysoka skuteczność leczenia i szybka supresja wirusa 2. mała liczba tabletek 3. mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności metabolicznej 4. zachowanie na przyszłość opcji z PI 	<ol style="list-style-type: none"> 1. wysoka skuteczność i szybsze obniżenie replikacji wirusa w porównaniu z EFV 2. małe ryzyko zaburzeń metabolicznych 3. potencjalne małe interakcje lekowe (bez istotnego wpływu na cyt P450)
Wady	<ol style="list-style-type: none"> 1. potencjalne interakcje lekowe (cyt P450) 2. dyslipidemie 3. biegunki 4. Zwiększenie ryzyka krwawień w przypadku hemofilii 	<ol style="list-style-type: none"> 1. niska bariera genetyczna 2. oporność krzyżowa pomiędzy NNRTI pierwszej generacji 3. wysokie ryzyko wystąpienia alergii 4. teratogenność (EFV) 5. potencjalne interakcje lekowe (cyt P450) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. niska bariera genetyczna 2. dawkowanie 2 razy na dobę

5.2.4. Monitorowania terapii cART

W celu zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia ARV konieczne są regularne wizyty kontrolne pacjenta i wykonywanie badań laboratoryjnych. Tabela 9 zawiera schemat badań laboratoryjnych zalecanych w trakcie leczenia ARV.

TABELA 9.

BADANIA LABORATORYJNE ZALECANE PO WŁĄCZENIU LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH

Po 2-8 tygodniach	HIV RNA Badania laboratoryjne oceniające dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności zastosowanego zestawu leków ARV
Po 3 miesiącach od włączenia cART	liczba limfocytów CD4, CD8 HIV RNA morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
1× co 3-6 miesięcy	liczba limfocytów CD4, CD8 HIV RNA morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu

1× 12 miesięcy	badania serologiczne w kierunku toksoplazmozy, HBV, HCV – jeżeli były negatywne RTG klatki piersiowej EKG USG jamy brzusznej (u pacjentów z koinfekcją HCV/HBV) kobiety: badanie ginekologiczne
Niepowodzenie leczenia*	lekooporność (genotypowanie)

* jeśli HIV RNA > 500 k/ml

Podsumowanie

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

Piśmiennictwo

1. Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines ver. 6.0, 2011.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), updated October 14, 2011.
3. Hammer SM, i wsp. 2008 Recommended Regimens for Treatment – Naive Patients: IAS-USA. JAMA. 2010;304:321-333.
4. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, Sep. 14, 2011; pp 1-207. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>. 2011.
5. Kitahata MM, i wsp. N Engl J Med. 2009;360:1815-1826.
6. Stern JA i wsp. When to Start Consortium. Lancet. 2009;373:1352-1363.

6

ZMIANA TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ

Wprowadzenie

Zmiana terapii antyretrowirusowej (cART – combined antiretroviral therapy) może być przeprowadzana w dwóch sytuacjach:

1. Niepowodzenie terapii antyretrowirusowej
2. W trakcie skutecznej terapii antyretrowirusowej

Wśród pacjentów skutecznie leczonych antyretrowirusowo (HIV RNA w osoczu < 50 kopii/ml) zmiana terapii może być przeprowadzona w przypadku wystąpienia:

- **Krótkoterminowej toksyczności** – udokumentowana toksyczność, działania niepożądane, interakcje lekowe, ciąża, u kobiet w wieku rozrodczym.
- **Długoterminowej toksyczności** – choroby współistniejące np.: układu krążenia, metaboliczne, starzenie się.

oraz w celu:

- **Uproszczenia terapii** – życzenie pacjenta, poprawa adherencji, nierekomendowany aktualnie schemat terapeutyczny.

Nadrzędnym celem każdej terapii antyretrowirusowej jest osiągnięcie supresji wirusologicznej tzn. HIV RNA w osoczu poniżej 50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia (< 400 kopii/ml po 3 miesiącach terapii).

6.1. NIEPOWODZENIE WIRUSOLOGICZNE

Niepowodzenie wirusologiczne rozpoznajemy, gdy:

1. HIV RNA jest wyższe niż 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia cART
lub
2. Stwierdza się 2 kolejne HIV RNA > 50 kopii/ml po osiągnięciu supresji wirusologicznej.

6.2. POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU POJAWIENIA SIĘ WYKRYWALNEJ WIREMII HIV RNA

6.2.1. HIV RNA 50-300 kopii/ml

Jeżeli wiremia po 6 miesiącach zawiera się w przedziale pomiędzy 50 a 300 kopii/ml – kolejne oznaczenie wiremii należy wykonać po 3 miesiącach. Wówczas o dalszym postępowaniu decyduje wzrost lub spadek wiremii.

6.2.2. HIV RNA 300-1000 kopii/ml

Jeżeli HIV RNA jest wyższa niż 300 kopii/ml – należy jak najszybciej wykonać badanie lekooporności i dokonać zmiany terapii antyretrowirusowej. Jeśli badanie lekooporności nie jest możliwe do wykonania, zmiana terapii powinna nastąpić wg historii leczenia i dostępnych testów genotypowania.

6.2.3. HIV RNA > 1000 kopii/ml

Wymaga natychmiastowego badania lekooporności i zmiany terapii antyretrowirusowej.

Ocenę skuteczności kolejnych zestawów terapii antyretrowirusowej należy przeprowadzić według kryteriów stosowanych u pacjentów wcześniej nieleczonych.

6.3. PRZYCZYNY NIEPOWODZENIA WIRUSOLOGICZNEGO

W przypadku niepowodzenia wirusologicznego zawsze należy najpierw ocenić adherencję pacjenta – przyjmowanie leków zgodnie z zasadami tj. liczba tabletek, związek z posiłkami, inne przyjmowane leki. W dalszej kolejności należy rozważyć inne przyczyny niepowodzenia wirusologicznego, do których należą czynniki charakteryzujące pacjenta i terapię [1]:

6.3.1. Charakterystyka pacjenta

- Lekooporność HIV
- Wysoka wyjściowa wiremia HIV RNA
- Niska wyjściowa liczba limfocytów CD4+ lub niski *nadir* CD4+
- Wcześniejsza diagnoza AIDS
- Choroby współistniejące
- Nadużywanie substancji psychoaktywnych
- Wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne

6.3.2. Charakterystyka terapii

- Działania niepożądane
- Toksyczność

- Nieprawidłowa farmakokinetyka
- Interakcje lekowe
- Suboptymalna siła działania

6.4. ZASADY ZMIANY TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ Z POWODU NIEPOWODZENIA WIRUSOLOGICZNEGO

6.4.1. Zasady ogólne zmiany terapii u osób z HIV RNA > 50 kopii/ml

- Nowy schemat terapii powinien zawierać minimum 2 aktywne leki ARV.
- Jeśli dostępne są mniej niż 2 aktywne leki ARV należy rozważyć odłożenie zmiany terapii, z wyjątkiem pacjentów z liczbą CD4+ < 100 komórek/ml lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego, u których celem terapii jest utrzymanie dotychczasowej funkcji immunologicznej poprzez częściową supresję HIV RNA (> 1 log).
- Każdy schemat powinien zawierać PI/r plus 1 lek z nowej grupy (inhibitor fuzji, integrazy, koreceptora CCR5) lub 1 NNRTI (np. ETV) wg wyniku lekooporności.
- Decyzję o wykonaniu testu tropizmu HIV należy podjąć w przypadku planowanego zastosowania w terapii antagonisty receptora CCR5 [1].
- W przypadku obecności mutacji M184V/I należy kontynuować leczenie 3TC lub FTC, ponieważ leki te zmniejszają zdolność replikacyjną HIV.
- Nie zaleca się stosowania 2 PI/r.
- Przy ograniczonych opcjach terapeutycznych należy rozważyć terapie eksperymentalne lub będące w trakcie badań klinicznych.
- Przy braku opcji terapeutycznych należy utrzymać dotychczasowy schemat (z wyłączeniem NNRTI 1. generacji).

6.4.2. Zasady ogólne zmiany terapii u osób z HIV RNA < 50 kopii/ml

- Zamiana PI/r na: ATV bez RTV, NNRTI (zalecana NVP ze względu na korzystny profil metaboliczny), EFV pod postacią tabletki skojarzonej (TDF+FTC+EFV) lub RAL przy 2 aktywnych NRTIs.
- Zamiana NRTI dawkowanego 2× dziennie na 1× dziennie.
- Zamiana w obrębie poszczególnych klas leków w przypadku działań niepożądanych.
- Zamiana leku o uciążliwym sposobie przyjmowania na inny bardziej wygodny.
- Unikanie leków o niskiej barierze genetycznej u osób z ryzykiem zarchiwizowanej lekooporności.

6.5. INNE PRZYCZYNY ZMIANY TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ

6.5.1. Działania niepożądane

Wszystkie stosowane leki antyretrowirusowe powodują działania niepożądane o różnym stopniu nasilenia. Pacjenci rozpoczynający terapię antyretrowirusową powinni być poinformowani o możliwości ich wystąpienia. Konieczna jest wnikliwa ocena nasilenia objawów niepożądanych, ich dynamiki, czasu trwania i ewolucji.

Terapię należy natychmiast zmienić w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu. Wiele z działań niepożądanych ulega znacznemu osłabieniu wraz z czasem trwania terapii. Wiadomo, że wystąpienie objawów niepożądanych może wpływać na adherencję, jednak mając na uwadze, że nowy zestaw terapeutyczny może być przyczyną działań niepożądanych nowych leków, decyzję o zmianie cART należy podejmować niezwykle rozważnie.

6.5.2. Toksyczność stosowanej terapii

Leki antyretrowirusowe mogą powodować wiele objawów toksycznych, dotyczących najczęściej wątroby i nerek. Silnie (GIII lub IV wg ACTG) wyrażona hepatotoksyczność lub nefrotoksyczność jest najczęstszą przyczyną zmiany cART. W tych sytuacjach najczęściej skuteczna jest:

- Zamiana stosowanego PI/r na lek z grupy NNRTI lub inny PI/r.
- Zamiana d4T i AZT na TDF.
- Zamiana na lek z tej samej grupy, gdy działania toksyczne dotyczą jednego leku.
- Zamiana PI/r na ATV bez RTV, NNRTI lub RAL jest możliwa jedynie wówczas, gdy mamy pewność, że nie ma oporności na stosowane dwa NRTI.
- Rozważenie wskazań do modyfikacji terapii z zastosowaniem ABC u pacjentów
- z chorobą niedokrwinną mięśnia sercowego.
- Kontynuacja stosowanej wcześniej terapii w przypadku stwierdzonych zaburzeń
- gospodarki kosztnej – cART nie wymaga w tym przypadku modyfikacji.

6.5.3. Uproszczenie cART

Celem uproszczenia cART jest przede wszystkim poprawa jakości życia pacjentów oraz poprawa adherencji. Stosowana terapia może podlegać uproszczeniu z następujących powodów:

- Zamiana leku o uciążliwym sposobie przyjmowania na inny bardziej wygodny (poprawa adherencji).
- Zamiana leków z grupy NRTI stosowanych 2x /dobę na leki stosowane 1x /dobę.
- Zamiana terapii zawierającej PI/r na leki z grupy NNRTI w celu zmniejszenia
- zaburzeń metabolicznych i uproszczenia terapii.

6.5.3.1. Monoterapia PI/r

Monoterapia PI/r może stanowić opcję u osób z nietolerancją NRTIs lub jako uproszczenie terapii u osób bez niepowodzenia terapeutycznego przy wcześniejszych terapiach z PI/r w wywiadzie oraz z HIV RNA < 50 kopii/ml w ciągu ostatnich 6 miesięcy terapii. Lekami, które

mogą być stosowane w monoterapii, są: LPV/r w dawce 2× 2 tabletki dziennie [2,3] i DRV/r w dawce 1× 800 mg/100 mg dziennie [4,5]. Monoterapia PI/r u osób zakażonych HIV uprzednio skutecznie leczonych schematem trójlekowym wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną, jak również doprowadza do znacznej poprawy jakości życia poprzez zmniejszenie dobowej liczby przyjmowanych tabletek oraz zmniejszenie długoterminowych powikłań cART [6].

Taka terapia może być kontynuowana, gdy utrzymana jest skuteczność leczenia. Należy jednak pamiętać, by pierwsze badanie kontrolne liczby CD4+ i HIV RNA wykonać po upływie 2-6 tygodni [7].

6.5.4. Cięża

Zmiana terapii antyretrowirusowej z powodu ciąży została omówiona w rozdziale dotyczącym leczenia antyretrowirusowego kobiet w ciąży.

6.5.5. Choroby współistniejące i interakcje lekowe

Preferowane terapie i interakcje lekowe w przypadku leczenia koinfekcji HIV/HBV, HIV/HCV i HIV/TBC zostały omówione w odpowiednich rozdziałach.

6.6. TERAPIE NIEZALECANE

W trakcie zmiany cART nie zaleca się stosowania:

- Terapii przerywanej
- Terapii 2-lekowej np.: 1 NRTI + 1 NNRTI
lub 1 NRTI + 1 PI lub 1 NRTI + RAL lub 2 NRTIs

6.7. PRZERYWANIE TERAPII

Jakiegokolwiek przerywanie cART nie jest rekomendowane, a wyjątek stanowią kobiety, u których cART włączono w ciąży jako profilaktykę odmatczynego zakażenia dziecka.

- Jeżeli przerwa w terapii trwała dłużej niż dwa tygodnie, a w zestawie terapeutycznym był lek z grupy NNRTI, preferowanym sposobem postępowania jest włączenie nowego schematu zawierającego PI/r (zamiast NNRTI), ponieważ przerwanie terapii zawierającej EFV, NVP, ETV prowadzi do „funkcjonalnej monoterapii”. Aktywność tych leków utrzymuje się jeszcze przez około 1-3 tygodni po jej zakończeniu.
- Jeżeli w poprzednim zestawie terapeutycznym był lek z grupy PI/r, zalecany jest powrót do ostatniego schematu.

6.8. NIEPOWODZENIE IMMUNOLOGICZNE LUB KLINICZNE

Wystąpienie niepowodzenia immunologicznego lub klinicznego może być związane z wpływem stosowanej terapii na szpik kostny oraz z działaniami niepożądanymi i toksycznymi na hematopoezę. Wśród czynników mogących sprzyjać wystąpieniu niepowodzenia immunolo-

gicznego wymienia się: liczbę limfocytów CD4+ < 200 komórek/ml w momencie rozpoczęcia cART, wiek, koinfekcje, np. HCV, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2 oraz utratę zdolności regeneracyjnych układu immunologicznego.

W takich sytuacjach sugeruje się dodanie nowego leku antyretrowirusowego do stosowanej terapii lub zmianę NNRTI na lek z innej dostępnej grupy. Korzyści płynące z takich decyzji nie są jednak pewne i wymagają dalszych badań [7]. Należy bardzo dokładnie rozważyć podstawy takiej decyzji u pacjenta z jednoczasową supresją HIV RNA, ponieważ brak jest możliwości wykonania testu na lekooporność HIV i w takim przypadku należy kierować się zasadami zmiany cART jak u osób z HIV RNA < 50 kopii/ml.

Podsumowanie

Pojawienie się nowych leków i grup antyretrowirusowych daje z jednej strony więcej możliwości terapeutycznych, z drugiej skłania do znacznie dokładniejszych analiz przed planowaną zmianą terapii. Badania diagnostyczne, jak np. genotypowanie, test tropizmu HIV, monoterapia PI/r, stanowią ważne elementy bezpiecznej zmiany cART. Najnowsze wyniki badań klinicznych i obserwacje dotyczące nowych leków mogą dostarczyć nowych możliwości terapii antyretrowirusowej.

Piśmiennictwo

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), updated January 10, 2011.
2. Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, Gathe JC, Gazzard B, Hicks CB, Klein CE, Chiu YL, King MS, Bernstein BM. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Mar;25(3):269-75.
3. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH, Ribeiro JE, Norton M, Schechter M. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KalMo study). *HIV Clin Trials*. 2009 Nov-Dec;10(6):368-74.
4. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, Pulido F, Hill A, van Delft Y, Stark T, Moecklinghoff C. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010 Jan 16;24(2):223-30.
5. Parienti JJ. Darunavir/ritonavir monotherapy in clinical practice. *AIDS*. 2011 Jan 2;25(1):119.
6. Spire B, Marcellin F, Cohen-Codar I, Flandre P, Boue F, Dellamonica P, Raffi F, Norton M, Van Philippe N, Delfraissy JF. Effect of lopinavir/ritonavir monotherapy on quality of life and self-reported symptoms among antiretroviral-naïve patients: results of the MONARK trial. *Antivir Ther*. 2008;13(4):591-9.
7. Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, 2011.

7

OPIEKA NAD PACJENTEM ZAKAŻONYM HIV LECZONYM ANTYRETROWIRUSOWO W PROGRAMIE KOMPLEKSOWEJ AMBULA- TORYJNEJ OPIEKI SPECJALISTYCZNEJ

Wprowadzenie

Program Kompleksowej Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (KAOS) dla pacjentów zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo (ARV) został wprowadzony w połowie 2008 roku. Głównym założeniem programu, zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, jest: *ciągła, regularna ocena stanu zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem monitorowania skuteczności leczenia pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS leczonych lekami ARV; finansowana przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programów polityki zdrowotnej.* [1]

7.1. ANALIZA PROGRAM KAOS W PPL W 2009 I 2010 ROKU

W Poradni Profilaktyczno-Leczniczej przy Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie deklaracje przystąpienia do programu KAOS do 31 grudnia 2009 podpisały 892 osób w 2010 roku przystąpiło 341 osób. Z programu wyłączone 79 osób w 2009 i 155 w 2010 roku. Ze względu na kwartalny cykl wykonywania badań laboratoryjnych, dla potrzeb niniejszego opracowania analizowano badania laboratoryjne i wizyty lekarskie 826 pacjentów, którzy byli zgłoszeni w programie przez co najmniej 3 miesiące 2009 roku, częstość wykonywania badań analizowano dla roku 2009 i 2010.

W analizowanej grupie struktura płci (K – 24,4%, M – 75,6%) i dróg zakażenia (kontakty seksualne – 48,9%, narkomania – 38,4%, inne i nieznana – 12,7%) odzwierciedlała rozkład tych parametrów u wszystkich pacjentów zakażonych HIV, zarejestrowanych w Poradni. Planując realizację umowy z NFZ dotyczącej KAOS, stworzono w systemie obsługi pacjenta (bazie danych Poradni) mechanizmy zlecania kolejnych wizyt i badań kontrolnych. Zestawy badań półrocznych i kwartalnych w 2009 roku zawierały badania hematologiczne, biochemiczne, immunologiczne i badania moczu wymienione w załączniku nr 3 do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zestawy zostały uzupełnione o badania zalecane w aktualizowanych rekomendacjach PTN AIDS oraz piśmiennictwie naukowym dotyczącym terapii ARV (kolumny

2 i 3 w tabeli nr 1). W 2 kwartale 2010 roku wprowadzono zmiany w harmonogramie badań zgodne ze zmianami wprowadzonymi w rekomendacjach PTN AIDS z 2010.

TABELA 1.

ZAŁOŻENIA KAOS WG ZAŁĄCZNIKA NR 3 CZĘŚĆ „D” DO ZARZĄDZENIA NR 62/2009/DSOZ
PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA Z DNIA 2 LISTOPADA 2009 ROKU,
REALIZACJA ZAŁOŻEŃ W PPL W WARSZAWIE ORAZ PROPOZYCJA ZMIAN

<i>Parametr</i>	<i>Zalecana liczba badań na 12 miesięcy w KAOS-HIV</i>	<i>Plan realizacji w PPL w 2009 i (2010) (oparty na KAOS i rekomendacjach PTN AIDS)</i>	<i>Odsetek nieprawidłowych wyników – dane z 2009</i>	<i>Propozycja zaleceń na następne lata</i>
Liczba limfocytów CD4/CD8	2-4	4 (3,5)	ND ²	3 (2-4)
Wiremia	2	2 (2,2)	ND	3 (2-4)
Morfologia z rozmazem	4	4 (3)	MCV 62%, Er23%, płytki 15%	3 (2-4)
Mocz badanie ogólne ¹	4	4 (3)	Białkomocz 12%	2 (2-4)
Cukier	4	4 (3)	18%	3 (2-4)
Bilirubina	4	4 (3)	14%	2 (2-3)
ALT	4	4 (3)	30%	3 (2-4)
AST	4	4 (3)	25%	3 (2-4)
GGTP	0	2 (2)	47%	3 (2-4)
ALP	0	2 (2)	26%	2 (2-4)
Cholesterol całkowity	4	4 (3)	37%	3 (2-3)
Cholesterol LDL	0	2 (2,5)	47%	3 (2-3)
Cholesterol HDL	0	1 (1,5)	19%	1
Trójglicerydy	4	4 (3)	48%	3 (2-3)
Kreatynina	4	4 (3)	13,8%	3 (2-3)
Mocznik	4	4 (3)	9,5%	1(1-2)
Sód	4	2 (2)	2%	2
Potas	4	2 (2)	12%	2 (2-3)
Diastaza krew	4	4 (1)	5,4%	0-1
Diastaza mocz	4	4 (1)	16%	0-1
CPK	0	2 (1,5)	14%	2 (1-2)
Wapń	0	1	ND	1 (1-2)
Fosfor	0	2 (2)	8,5%	1 (1-2)
Kwas moczowy	0	2 (1)	8,6% (K 19,7%)	1 (1-2)
Próba tuberkulinowa	1		ND	0 ³
Przeciwciała anty-TOXO	1	anty-TOXO (-) 1×	ND	0 ⁴
HBsAg	1	anty-HBc (-) i HBsAg (+) 1×	ND	0-1 ⁵

<i>Parametr</i>	<i>Zalecana liczba badań na 12 miesięcy w KAOS-HIV</i>	<i>Plan realizacji w PPL w 2009 i (2010) (oparty na KAOS i rekomendacjach PTN AIDS)</i>	<i>Odsetek nieprawidłowych wyników – dane z 2009</i>	<i>Propozycja zaleceń na następnę lata</i>
Anty-HBs	1	anty-HBc (-), szczepieni 1x	ND	0-1 ⁵
Odczyny kiłowe	0	2	30%	2 (1-2)
EKG	0	1	ND	1
Skala framingham	0	1	ND	1
Konsultacje u specjalisty chorób zakaźnych	12	12	ND	średnio 12 (min. 8)
Konsultacje innych specjalistów	12	12	ND	średnio 6

¹ w tabeli z zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obok b. ogólnego moczu wymieniony był posiew moczu; którego wykonywanie podobnie jak innych badań bakteriologicznych uznano za wskazane wyłącznie w razie wystąpienia objawów

² ND – nie dotyczy

³ odczyn tuberkulinowy jest obecnie rzadko stosowany w diagnostyce u pacjentów zakażonych z HIV

⁴ toksoplazmoza u pacjentów skutecznie leczonych przestała być chorobą zagrażającą ich życiu, wskazane przeniesienie jej diagnostyki do badań opcjonalnych

⁵ wskazana indywidualizacja wykonywanych odczynów serologicznych w kierunku zakażeń HBV i HCV w zależności od wyjściowego stanu serologicznego oraz parametrów oceniających funkcję wątroby AST, ALT, GGTP, ALP – 1-3 oznaczeń serologicznych na pacjenta.

Pierwszym pełnym cyklem funkcjonowania programu KAOS był rok 2009 i po jego zakończeniu dokonano analizy poziomu realizacji jego założeń. Zakładano, że u lekarzy chorób zakaźnych będzie do 12 wizyt rocznie, u lekarzy internistów lub lekarzy udzielających porad internistycznych (kardiologia, diabetologia, nefrologia) – do 6 rocznie, a u pozostałych lekarzy „wąskich” specjalności – do 6 rocznie. Zatem planowano do 12 wizyt „pozazakaźnych”. W części przypadków porad internistycznych udzielali lekarze chorób zakaźnych, z których większość ma specjalizację I lub II stopnia z chorób wewnętrznych. Pacjenci zgłaszali się do lekarzy chorób zakaźnych częściej niż zaplanowano – odnotowano 124% realizacji założonych wizyt. Najczęściej do lekarzy zgłaszali się pacjenci z Warszawy i okolic, którzy korzystają z Poradni w związku z różnorodnymi problemami zdrowotnymi, czyli zgodnie z założeniem pacjentom udzielano porad typowych dla lekarzy POZ. W roku 2010 struktura wizyt w ramach programu KAOS kształtowała się analogicznie i było 130% realizacji wizyty internistyczno-zakaźnych, oraz średnio 5,5 wizyty/rok u innego specjalisty.

Średnio do lekarzy innych specjalności (dermatolog, neurolog, psychiatra, okulista, ginekolog, psycholog, chirurg) pacjent zgłaszał się co 2 miesiące. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w załączniku do zarządzenia prezesa NFZ do lekarzy specjalistów należy kierować pacjentów w sytuacjach wymagających ich konsultacji.

W 2009 roku w największym stopniu zrealizowany został plan badań laboratoryjnych wykonywanych dwa razy w roku – 83-111%. W przypadku badań wykonywanych cztery razy w roku realizacja założeń wynosiła około 70%. Główną przyczyną niższej realizacji planu badań wyko-

nywanych w cyklu kwartalnym było niezgłaszanie się pacjentów na badania w wyznaczonych terminach i związane z tym opóźnienia wykonania badań nawet o 2 miesiące. Problem ten dotyczył głównie osób mieszkających w dużej odległości od Poradni oraz osób stosujących w przeszłości lub aktualnie dożylnie środki odurzające. W roku 2010 po przyjęciu założeń zgodnych z rekomendacjami PTN AIDS udało się zrealizować plan badań w 95%. W obu kolejnych latach najniższą była realizacja planu wykonywania badań serologicznych zalecanych jeden raz w roku (antygen HBs, przeciwciała anti-HBs, przeciwciała dla *Toxoplasma gondii*) oraz częstość zlecenia i wykonywania próby tuberkulinowej (5-12%). W erze HAART wykonywanie regularnych badań pod kątem zakażeń oportunistycznych takich jak gruźlica czy toksoplazmoza wydaje się już nie mieć kluczowego znaczenia dla leczenia pacjentów zakażonych HIV. Dodatkowo wykonywanie odczynu tuberkulinowego nie spełnia oczekiwań diagnostycznych. Natomiast w przypadku zakażeń wirusami hepatotropowymi regularne monitorowanie funkcji wątroby pozwala na ocenę czy wykonanie badań serologicznych w kierunku tych zakażeń jest zasadne.

Analizując efektywność i użyteczność zaleceń zawartych w zarządzeniu Prezesa NFZ (opartych na rekomendacjach PTN AIDS z 2006/2007), uzupełnionych wewnętrznymi ustaleniami PPL, obliczono odsetek nieprawidłowych wyników badań wykonywanych w analizowanej grupie pacjentów. Najwyższe odsetki wyników odbiegających od normy stwierdzono w analizach funkcji wątroby (25-47%), parametrach morfotycznych (15-62%) oraz gospodarce lipidowej (19-48%). Z analizowanych parametrów oceniających funkcję wątroby i dróg żółciowych najczęściej poza normą były parametry cholestazy i toksycznego uszkodzenia wątroby. W zakresie gospodarki lipidowej natomiast zwraca uwagę wysoki odsetek nieprawidłowych wyników badania stężenia cholesterolu LDL (47%), którego wartości powyżej normy zdecydowanie zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Odsetek nieprawidłowych wyników w zakresie parametrów nerkowych (mocz badanie ogólne, kreatynina, mocznik, potas) wynosił około 10%. Najrzadziej od normy odbiegały wyniki badania aktywności amylazy w surowicy – 5,4%.

7.2. PROPOZYCJA ZMIAN W PROGRAMIE KAOS

Po przeprowadzeniu analizy stwierdzono, że program Kompleksowej Ambulatoryjnej Opieki nad pacjentami zakażonymi HIV leczonymi antyretrowirusowo spełnia swoje podstawowe zadanie i pozwala na zapewnienie pacjentom kontroli ich stanu zdrowia i monitorowanie przebiegu leczenia ARV. Jednak założenia KAOS wymagają aktualizacji, ponieważ oparte są na rekomendacjach PTN AIDS z 2006/2007. Od tego czasu zmieniły się zalecenia stosowania leków antyretrowirusowych i zmienił się charakter działań niepożądanych. Uelastycznienie założeń KAOS pozwoli na indywidualizację opieki nad pacjentem zakażonym HIV i dopasowanie częstości wykonywania poszczególnych badań w zależności od:

- rodzaju zażywanych leków ARV,
- dominujących działań niepożądanych leków,
- stanu układu odpornościowego,
- aktywności wirusa (na początku leczenia i po latach skutecznego leczenia),
- wywiadu dotyczącego ryzyka sercowo-naczyniowego (palenie tytoniu, wywiad rodzinny),
- ryzyka rozwoju cukrzycy (leki, zespół metaboliczny, wywiad rodzinny),
- ryzykownych zachowań seksualnych.

Analizując realizację programu w latach 2009-2010 i uwzględniając wszystkie wyżej wymienione aspekty rekomenduje się zmianę częstości wykonywania badań laboratoryjnych (szczegóły w kolumnie 6 tabeli 1). Analiza danych z roku 2010 wykazała, że przyjęcie zaproponowanych zakresów częstości badań pozwalają na indywidualizację opieki nad pacjentem i zapewnią realne warunki do realizacji założeń KAOS. Dla parametrów o najwyższym odsetku odchyień od normy >20% ustalono średnią 3 badania w roku; dla parametrów o częstości odchyień w zakresie 10-19% średnią 2 i dla parametrów o częstości odchyień od normy 5-10% częstość 0-2 (indywidualizacja w zależności od wywiadu i rodzaju ARV). Zgodnie z najnowszymi danymi z piśmiennictwa wskazującymi, że bardziej racjonalne jest monitorowanie leczenia zakażenia HIV poprzez powtarzane oznaczenia wirerii – zwiększono zalecaną średnią wirerii do 3/rok. W związku z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej związanymi z zakażeniem regularnego monitorowania u pacjentów leczonych wymaga również poziom wapnia we krwi 1-2 razy w roku. Ze względu na stwierdzane podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe konieczne jest również jego regularne monitorowanie wg. skali Framingham (10-letnie ryzyko rozwoju epizodów sercowo-naczyniowych) 1 raz w roku i wykonywanie EKG z podobną częstością i w zależności od wskazań klinicznych.

Dodatkowo pacjenci wymagają powtarzania średnio 1× w roku jednego lub dwóch badań markerów serologicznych zakażeń HBV i HCV, a ich rodzaj zależy od wyjściowego stanu serologicznego (przebyte WZW t. B, szczepienie przeciw WZW t. B, nabyte wcześniej zakażenie HCV), u wszystkich pacjentów zaleca się regularne 1× w roku monitorowanie miana przeciwciał anti-HBs. Rekomenduje się więc następujące sformułowanie zaleceń: „markery serologiczne zakażeń HBV i HCV, średnio 1,5 (1-2/rok)”. Większość pacjentów wymaga również regularnej kontroli w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, w tym kiły. Zatem wskazane jest włączenie do założeń KAOS badań serologicznych w kierunku kiły, średnio 1× w roku (0-2 razy). Nie wydaje się zasadne wymienianie wśród badań obowiązkowych przeciwciał dla *Toxoplasma gondii* ani odczynu tuberkulinowego.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że średnia częstość wizyt pacjentów u lekarzy chorób zakaźnych prowadzących leczenie ARV (wynikająca z systemu comiesięcznego wydawania leków ARV i kontroli działań niepożądanych) przekracza zaplanowane 12 wizyt rocznie. U pacjentów długotrwale, skutecznie leczonych antyretrowirusowo bez schorzeń dodatkowych oraz istotnych działań niepożądanych leków można rozważyć mniejszą częstotliwość wizyt – około 8-9 rocznie. Jednak w dużym ośrodku średnia liczba wizyt u lekarzy chorób zakaźnych wynosiłaby nadal około 12. Analiza wykazała, że realne zapotrzebowanie na wizyty u lekarzy „wąskich” specjalności wynosi średnio 6 wizyt rocznie. Wynika to z tego, że znaczna część konsultacji internistycznych świadczonych przez lekarzy chorób zakaźnych nie jest rejestrowana jako oddzielna wizyta innej specjalności. Tym niemniej średnio pacjent odbywa około 21 konsultacji lekarskich rocznie. Wydaje się słusznym utrzymanie do 12 konsultacji u specjalisty chorób zakaźnych poświęconych bezpośrednio leczeniu zakażenia HIV i do 12 konsultacji lekarzy innych specjalności z uwzględnieniem wizyt internistycznych na poziomie świadczeń wymaganych od POZ.

Zalecenia KAOS (*Świadczenia udzielane w ramach KAOS-HIV pkt 2*) uwzględniają również wykonywanie innych badań, takich jak markery nowotworowe (AFP u osób z zakażeniami HBV, HCV, PSA u mężczyzn powyżej 50 r.ż.), hormony (TSH, Progesteron, Testosteron, Estrogeny), badania obrazowe (USG, RTG, NMR, CT), badania serologiczne w kierunku innych zakażeń (borelioza, chlamydia, CMV), badania bakteriologiczne oraz cały szereg innych badań bio-

chemicznych, immunologicznych (HLA B5701, genotypowanie HIV), molekularnych (HCV RNA, HBV DNA). W związku z nowymi doniesieniami naukowymi dotyczącymi zakażenia HIV i chorób nie związanych z AIDS a związanych z zakażeniem wydaje się wskazane uzupełnienie badań opcjonalnych o liczbę limfocytów CD38, które mogą być wykonywane razem z liczbą limfocytów CD4/CD8, badanie tropizmu HIV do receptorów CCR5/CXCR4. Postępy Ramy finansowej Kompleksowej Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej umożliwiają wykonywanie tych badań zgodnie z zapotrzebowaniem, więc rekomenduje się utrzymanie dotychczasowego zapisu poszerzonego o inne zalecane indywidualnie badania wymienione powyżej.

Piśmiennictwo

[1] Załącznik nr 3 Zarządzenia nr 62/2009/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 listopada 2009.

8

PROGRAM ZDROWOTNY MINISTERSTWA ZDROWIA PT: „LECZENIE ANTYRETRO- WIRUSOWE OSÓB ŻYJĄCYCH Z WIRUSEM HIV W POLSCE”

Wprowadzenie

Ujednoczone i zintegrowane leczenie antyretrowirusowe (ARV) wraz z diagnostyką monitorującą terapię HAART jest prowadzone od 2001 roku, w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.

Krajowe Centrum ds. AIDS działając w imieniu Ministra Zdrowia podpisuje umowy ze szpitalami lub innymi zakładami opieki zdrowotnej, na bazie których działają ośrodki referencyjne leczące pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce, wybranymi w konkursie na realizatorów Programu zdrowotnego.

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 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.

8.1. POLITYKA PAŃSTWA W ZAKRESIE HIV/AIDS

W tworzeniu stabilnej strategii Państwa w walce z epidemią HIV oparto się m.in. na rekomendacjach zawartych w następujących dokumentach i deklaracjach:

- Program Działań z Międzynarodowej Konferencji Ludności i Rozwoju (Kair 1994),

- Pekińska Deklaracja Działań (Pekin 1995) oraz późniejsze inicjatywy i działania mające na celu wdrażanie Deklaracji Pekińskiej i Platformy na Rzecz Działania przyjętych podczas 23 Sesji Specjalnej Zgromadzenia ONZ (czerwiec 2000),
- Celach rozwoju zawartych w Deklaracji Milenijnej przyjętej przez ONZ podczas 55 Sesji ONZ (wrzesień 2000),
- Deklaracja Zobowiązań w sprawie HIV/AIDS przyjęta przez Zgromadzenie Ogólne podczas Sesji Specjalnej ONZ poświęconej walce z epidemią HIV/AIDS (27 czerwiec 2001),
- Deklaracja Wileńska UE (2004),
- Deklaracja Dublińska WHO, UE (2004),
- Deklaracja z Bremy *Odpowiedzialność i partnerstwo – razem przeciw HIV/AIDS*, UE (2007),
- Komunikat Komisji dla Parlamentu Europejskiego, Rady, Europejskiego Komitetu Ekonomiczno-Społecznego i Komitetu Regionów Zwalczenie HIV/AIDS w Unii Europejskiej i krajach sąsiednich w latach 2009-2013,

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 w Krajowym Programie Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS – Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15.02.2011 roku (Dz. U. Nr 44, poz. 227);

Celem Programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS poprzez zapewnienie leczenia antyretrowirusowego, wraz z monitorowaniem jego skuteczności, u pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, powodujące zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z powodu AIDS, wśród populacji osób żyjących z HIV oraz zmniejszenie ich zakaźności dla populacji osób zdrowych w Polsce.

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

Zgodnie z założeniami nowego Programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012-2016” strategia leczenia antyretrowirusowego powinna być tak prowadzona, aby przy wykorzystaniu środków finansowych przeznaczonych na ten cel (**średnio 3500,00 PLN na miesiąc na jednego pacjenta: terapia ARV + diagnostyka specjalistyczna**), możliwe było wykorzystanie dostępnych leków antyretrowirusowych służących poprawie i ratowaniu życia pacjentów.

Specyfika leczenia antyretrowirusowego, a także wszystkie aktualnie zarejestrowane leki antyretrowirusowe dają możliwości leczenia ARV zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych.

Pacjenci mają prawo wyboru ośrodka leczącego i mogą go w ciągu roku zmieniać. Zgodnie z aktualnym stanem zdrowia pacjenci są leczeni ambulatoryjnie i w razie potrzeby okresowo szpitalnie.

Jak wykazują badania farmakoekonomiczne, leczenie antyretrowirusowe jest ekonomicznie efektywne, gdyż zmniejsza całkowite koszty wydatkowane na leczenie innych współistniejących chorób (w tym również chorób oportunistycznych) u osób żyjących z HIV i chorych na AIDS. Dostęp do środków medycznych, w kontekście pandemii takiej jak HIV, jest jednym

z najważniejszych elementów działań zmierzających do osiągnięcia coraz pełniejszej realizacji prawa wszystkich ludzi do najwyższych możliwych standardów zdrowia fizycznego i psychicznego.

Leczeniem antyretrowirusowym w ramach Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” objęte są wszystkie osoby żyjące z HIV i chore na AIDS spełniające kryteria medyczne (zgodnie z aktualnymi Rekomendacjami PTN AIDS), których możliwość objęcia programem nie pozostaje w sprzeczności z aktualnie obowiązującym prawodawstwem. W ramach Programu leczone są również kobiety ciężarne zakażone HIV oraz noworodki urodzone przez matki zakażone HIV.

Poza leczeniem ARV osób zakażonych HIV i chorych na AIDS, programem objęte są osoby, które wymagają zastosowania leków antyretrowirusowych w ramach postępowania poekspozycyjnego po narażeniu na zakażenie HIV – ekspozycje pozazawodowe wypadkowe. W przypadku ekspozycji zawodowych zgodnie z *Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi* z dnia 5.12.2008 r. Art. 41 Ust. 5 (Dz.U.2008 Nr 234, poz. 1570 z późn. zm.) to pracodawca lub zlecający pracę pokrywa koszty profilaktyki poekspozycyjnej, w tym oczywiście koszty leków antyretrowirusowych.

8.2. OPIS PROGRAMU LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO

8.2.1. Cele główne i szczegółowe

- 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.
- Zwiększenie dostępności do leków antyretrowirusowych pacjentów zakażonych HIV w Polsce.
- Zapewnienie leków antyretrowirusowych niezbędnych w profilaktyce zakażeń wertykalnych (dziecka od matki) i prowadzenie Indywidualnego kalendarza szczepień dla dzieci urodzonych przez matki HIV+.
- Zapewnienie leków antyretrowirusowych na postępowanie poekspozycyjne na zakażenie HIV pozazawodowe wypadkowe.

Program leczenia ARV obejmuje: zakup leków antyretrowirusowych, testów diagnostycznych do monitorowania leczenia antyretrowirusowego: HIV RNA, profilu immunologicznego CD3/CD4/CD8, testów do oznaczania HLA B*57, testów do oznaczania tropizmu CCR5 i oporności na leki ARV oraz szczepionek dla dzieci urodzonych przez matki zakażone HIV (szczepionki spoza kalendarza szczepień).

Pozostałe świadczenia medyczne związane z leczeniem pacjentów HIV/AIDS są realizowane na podstawie oddzielnych umów zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia przez poszczególne szpitale lub inne Zakłady Opieki Zdrowotnej, na bazie których działają ośrodki referencyjne prowadzące leczenie pacjentów żyjących z HIV i chorych na AIDS.

Programem leczenia ARV na dzień 13 kwietnia 2012 r. objęte były wszystkie osoby HIV/AIDS spełniające kryteria medyczne: ogółem 5787 pacjentów w tym 119 dzieci (do 18 roku życia).

TABELA 1.

ŚRODKI WYDATKOWANE NA LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE W RAMACH PROGRAMU LECZENIA ARV
W LATACH 2007-2011

<i>Rok</i>	<i>Liczba leczonych ARV</i>	<i>Środki wydatkowane na Program Leczenia ARV z budżetu MZ</i>	<i>Uwagi</i>
2007	3358	95 277 368,76 PLN	Leki ARV, testy oraz szczepionki dla dzieci
2008	3822	153 846 000,00 PLN	Leki ARV, testy oraz szczepionki dla dzieci
2009	4434	143 504 865,79 PLN	Leki ARV, testy oraz szczepionki dla dzieci
2010	4544	196 150 608,86 PLN	Leki ARV, testy oraz szczepionki dla dzieci
2011	5606	214 276 600,52 PLN	Leki ARV, testy oraz szczepionki dla dzieci

8.3. REALIZACJA PROGRAMU LECZENIA ARV

Rok 2012 jest dwunastym rokiem realizacji Programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia, koordynowanym przez Krajowe Centrum ds. AIDS. Na dzień 13 kwietnia 2012 r. Program jest realizowany w 21 szpitalach/zakładach opieki zdrowotnej na bazie, których działają ośrodki referencyjne leczące zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce (umowy na lata 2012-2016) oraz w jednostkach medycznych podległych Centralnemu Zarządowi Służby Więziennej – oddzielna umowa zbiorcza.

8.3.1. Osiemnaście ośrodków – realizuje świadczenia w zakresie wszystkich celów szczegółowych programu:

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Zakaźny, 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im K. Dłuskiego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
- Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
- Szpital Specjalistyczny w Chorzowie, ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów
- Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy, ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Kopernika 36, 31-501 Kraków
- Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź

- Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Lecznicznym SP ZOZ, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
- Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
- Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
- Wrocławskie Centrum Zdrowia Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, ul. Podróżnicza 26/28, 53-208 Wrocław
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu, ul. M. Curie-Skłodowskiej 58, 50-369 Wrocław
- Szpital Wojewódzki Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra
- Centralny Zarząd Służby Więziennej, ul. Rakowiecka 37a, 02-521 Warszawa
- Szpital Wojewódzki w Opolu, ul. Kośnego 53, 45-372 Opole
- Powiatowy Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostródzie Spółka Akcyjna, ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1, ul. Staszica 16, 20-950 Lublin

8.3.2. Dwa ośrodki – realizują Program w zakresie:

Zapewnienie leków antyretrowirusowych na postępowanie poekspozycyjne na zakażenie HIV pozazawodowe wypadkowe:

- Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny, ul. Krasieńskiego 4/4a, 87-100 Toruń
- „Centrum Medyczne w Łańcutu” Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością, ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut

8.3.3. Jeden ośrodek – realizuje Program w zakresie:

Diagnostyka zakażeń wertykalnych dzieci urodzonych z matek HIV+ – badania przesiewowe wykrywające zakażenie HIV u kobiet ciężarnych. Zapewnienie leków antyretrowirusowych niezbędnych w profilaktyce zakażeń wertykalnych (dziecka od matki). Zapewnienie leków antyretrowirusowych na postępowanie poekspozycyjne na zakażenie HIV pozazawodowe wypadkowe

- Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego, ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin.

8.3.4. Jeden ośrodek – realizuje Program w zakresie:

Diagnostyka zakażeń wertykalnych dzieci urodzonych z matek HIV+ – badania przesiewowe wykrywające zakażenie HIV u kobiet ciężarnych. Zapewnienie leków antyretrowirusowych niezbędnych w profilaktyce zakażeń wertykalnych (dziecka od matki).

- Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa.

TABELA 2.

OSRODKI REFERENCYJNE LECZĄCE OSOBY ŻYJĄCE Z HIV I CHOROBY NA AIDS
NA DZIEŃ 13 KWIETNIA 2012 R.

Lp.	Nazwa placówki – adres	Telefony
1	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-58-102, 33-58-101
	Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-55-292, 33-55-258
	Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego AM w Warszawie ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-55-222; 33-55-294
2	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok	(85) 741-69-21, 74-09-479
3	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	(52) 32-55-605, 32-55-600
4.	Szpital Specjalistyczny – Ośrodek Diagnostyki i Terapii AIDS ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	(32) 34-99-341, 34-99-350
5.	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk	(58) 341-28-87, 341-40-41
6.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM Collegium Medicum Uniwersytetu, ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków,	(12) 42-47-340, 42-47-380
7.	Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	(81) 740-20-39, 740-20-41
8.	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Staszica 1, 20-081 Lublin	(81) 532-39-35, 532-50-43
9.	Oddział Chorób Zakaźnych ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	(17) 44-33-100, 44-33-110
10.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź	(42) 251-61-24, 251-60-50
11.	Szpital Wojewódzki w Opolu ul. Koźnego 53, 45-372 Opole	(77) 44-33-100, 44-33-110
12.	Oddział Zakaźny, Powiatowy Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostródzie Spółka Akcyjna ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	(89) 646 06 01, 646 06 47
13.	Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań	(61) 87-39-000, 873-93-76

<i>Lp.</i>	<i>Nazwa placówki – adres</i>	<i>Telefony</i>
14.	Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci ul. Szpitalna 27 /33, 65-572 Poznań	(61) 849-13-62, 847-29-60
15.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	(91) 431-62-42, 81-39-000
16.	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny ul. Krasieńskiego 4/4a, 87-100 Toruń	(56) 658-25-00, 622-54-43
17.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław	(71) 325-52-42, 326-13-25
18.	PZOM – Dziecięcy Szpital Kliniczny, Oddział Obserwacyjno Zakaźny ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław	(71) 770-31-51, 770-31-58
19.	Poradnia Profilaktyczno Lecznicza (HIV/AIDS) ul. Podróznicza 26/28, 53-208 Wrocław	(71) 356-07-80, 356-07-83
20.	Klinika Położnictwa i Ginekologii ul. Kasprzaka 17, 01-211 Warszawa	(22) 32-77-044, 32-77-111
21.	Oddział Zakaźny Szpitala Wojewódzkiego SPZOZ ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra	(68) 327-02-21, 325-58-08
22.	Centralny Zarząd Służby Więziennej, Biuro Służby Zdrowia ul. Rakowiecka 37a, 02-521 Warszawa	(22) 640-84-21

8.4. LECZENIE ANTYRETROWIRUSOWE DZIECI

Aktualnie jest leczonych ARV **119 dzieci** (dane na 13 kwietnia 2012 r.) zakażonych HIV i chorych na AIDS, w ramach Programu leczeniem ARV.

W roku 2011, w ramach Programu profilaktyki zakażeń wertykalnych, leczeniem ARV zostało objętych **45 kobiet ciężarnych zakażonych HIV**. Odnotowano 34 porody kobiet zakażonych HIV (pozostałe 11 kobiet – planowane terminy porodu w 2012 r.). Leki antyretrowirusowe w ramach profilaktyki zakażeń wertykalnych otrzymało **34 noworodków**. U kobiet, które były leczone antyretrowirusowo przed zajściem w ciążę, leczenie to jest kontynuowane. Dzięki zastosowaniu profilaktyki antyretrowirusowej, odsetek zakażeń HIV w grupie dzieci urodzonych przez matki zakażone HIV, które były objęte profilaktyką wertykalną, zmniejszył się z ponad 23% przed rokiem 1989 do < 1,0% zakażeń (według prof. dr hab. med. Tomasza Niemca).

8.5. PRZERWY W TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ.

W 2011 roku w ramach prowadzonego Programu leczenia antyretrowirusowego terapia HA-ART została przerwana u 470 osób.

Przyczyny przerwania terapii:

A. Zgon pacjenta: **97 osoby**

B. Wyłączenia (przerwanie leczenia) z terapii ARV: **373 osób**

TABELA 3.

LICZBA PACJENTÓW LEZONYCH ARV WG SPRAWOZDAŃ Z OŚRODKÓW REFERENCYJNYCH*

<i>Lp.</i>	<i>Data</i>	<i>Liczba pacjentów leczonych ARV</i>	<i>Roczny wzrost liczby pacjentów leczonych ARV, w stosunku do roku poprzedzającego, liczony w procentach</i>
1	31 grudnia 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	31 grudnia 2009	4434	16,01%
10	31 grudnia 2010	4897	10,44%
11	31 grudnia 2011	5606	14,47%
12	13 kwietnia 2012	5787	3,22%

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

8.6. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ HIV POZAZAWODOWYCH – WYPADKOWYCH

W 2011 r. wdrożono leczenie antyretrowirusowe w profilaktyce zakażeń poekspozycyjnych pozazawodowych wypadkowych u: **282 pacjentów**:

8.7. DYSTRYBUCJA LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH

- Leki ARV 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/ZOZ-ami i zapobiega przeterminowaniu leków, bądź zaleganiu ich w aptekach szpitalnych bez możliwości wykorzystania.
- Szpitale realizujące Program leczenia ARV zamawiają pisemnie w Krajowym Centrum ds. AIDS leki dla pacjentów na okres 1-2 miesięcy, uwzględniając zabezpieczenie ciągłości prowadzonych terapii ARV.
- Leki ARV zgodnie z dyspozycjami Krajowego Centrum ds. AIDS wysyłane są z magazynów dostawców poszczególnych leków do wskazanych aptek obsługujących dany ośrodek referencyjny, na podstawie umów podpisanych na realizację programu zdrowotnego „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”.
- Każda partia leków jest rozliczana ilościowo i wartościowo na podstawie protokołu zdawczo-odbiorczego, przesyłanego do apteki przez Krajowe Centrum ds. AIDS (podpisują obie strony), który jest równocześnie potwierdzeniem dostawy. Analiza stanu magazynowego leków jest prowadzona na bieżąco.
- Ośrodek leczący pobiera z apteki potrzebne leki antyretrowirusowe i przekazuje je za pokwitowaniem poszczególnym pacjentom.

D

ZAKAŻENIE HIV U DZIECI

9

PROFILAKTYKA TRANSMISJI WERTYKALNEJ HIV

Wprowadzenie

Według danych WHO i UNAIDS z roku 2010 na świecie dziennie przybywa powyżej 7000 zakażeń HIV, około 1000 ma miejsce wśród dzieci poniżej 15 roku życia. Około 97% zakażeń dotyczy krajów o średnim i niskim statusie ekonomicznym. Wśród nowo wykrytych zakażeń kobiety stanowią 48%, a osoby w wieku 15-24 lat 42%. W roku 2010 szacowana liczba dzieci żyjących z HIV na świecie wynosiła 3,4 mln [3,0-3,8 mln], a liczba nowych zakażeń w roku 2010 wyniosła 390 000 [340 000 – 450 000] /www.unaids.com/.

W Polsce do końca września 2011 roku zakażenie HIV stwierdzono u 3214 kobiet i 11 049 mężczyzn. Według szacunków WHO w Polsce żyje 8 200 [6200 – 11 000] kobiet zakażonych HIV, a szacowany procent osób zakażonych HIV nieświadomych swojej infekcji wynosi powyżej 50% /aids.gov.pl/. Największą liczbę zakażeń notuje się w przedziale wiekowym 20-29 lat, a więc w okresie prokreacji [1, 2].

Kluczową dla prewencji transmisji wertykalnej zakażenia HIV jest identyfikacja zakażenia HIV u ciężarnej.

W Polsce odsetek ciężarnych, u których wykonywany jest rutynowo test HIV wynosi < 10%, podczas gdy w krajach UE to 60%, a w niektórych /Anglia, Holandia, Francja/ sięga 98%. Liczba zarejestrowanych w Polsce zakażeń wertykalnych HIV jest niewątpliwie wynikiem tej niechlubnej statystyki. Od roku 1985 w Polsce zarejestrowano ok.150 zakażeń HIV u dzieci, prawie wszystkie są wynikiem braku rozpoznania zakażenia HIV u matki [1]. Wymienione fakty są niezaprzeczalnymi przesłankami do diagnostyki HIV każdej kobiety ciężarnej. Stwierdzenie zakażenia HIV u ciężarnej wymaga wdrożenia leczenia antyretrowirusowego u kobiety, zabezpieczenia okresu porodu oraz właściwej profilaktyki lekowej noworodka. W zespole lekarskim powinien się zatem znaleźć: specjalista chorób zakaźnych, położnik, neonatolog i pediatra. Współpraca tego zespołu powinna być precyzyjnie skoordynowana i zaplanowana w zakresie placówek służby zdrowia sprawujących opiekę nad ciężarną zakażoną HIV. Taka organizacja pozwala na zminimalizowanie zdarzeń przypadkowych mogących skutkować ryzykiem transmisji wertykalnej. Właściwa profilaktyka zakażenia matczyno-dziecięcego zmniejsza

średnie ryzyko zakażenia z 25-30% do < 2% dlatego za wszelką cenę należy dążyć do zapewnienia jej i właściwego przeprowadzenia u każdej ciężarnej zakażonej HIV [1, 3, 4, 7].

9.1. REKOMENDACJE DLA OKRESU CIĄŻY

Zasadniczym celem leczenia antyretrowirusowego w ciąży jest uzyskanie pełnej supresji wirerii szczególnie w okresie porodu, kiedy ryzyko zakażenia jest największe i sięga 65-70%. Ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego wynosi 5-10% dzięki ochronnej fizycznej i immunologicznej roli łożyska jako bariery między krążeniem matki i płodu. Ryzyko zakażenia noworodka podczas karmienia piersią wynosi średnio 10%, ale wzrasta nawet do 40% jeśli czas karmienia przedłuża się powyżej 6 miesięcy [3, 4, 5, 6].

Wobec niezaprzeczalnego faktu, że profilaktyka zakażenia wertykalnego HIV zmniejsza ryzyko zakażenia z 30 do < 2% należy zapewnić ją każdej ciężarnej zakażonej HIV. Według UNAIDS, UNICEF i WHO liczba kobiet ciężarnych otrzymujących cART na świecie wzrasta, a liczba zakażeń okołoporodowych zdecydowanie spada [7, 8, 9].

W standardzie postępowania z ciężarną zakażoną HIV należy odnieść się do podstawowych informacji klinicznych. Są nimi: stan zaawansowania zakażenia kobiety, dotychczasowe leczenie antyretrowirusowe lub jego brak oraz zaawansowanie ciąży. W odniesieniu do tych informacji należy przyjąć odpowiedni schemat postępowania.

Założeniem zasadniczym jest leczenie antyretrowirusowe każdej ciężarnej. Jest to bądź kontynuacja stosownej dotychczas terapii lub wybór właściwego momentu wdrożenia terapii u pacjentki dotychczas nie leczonej [5, 6, 7].

9.1.1. Kobieta ciężarna dotychczas nie leczona cART

W piśmiennictwie istnieje rozbieżność dotycząca czasu włączenia leczenia cART u ciężarnej. Zalecenia amerykańskie /John G. Bartlett/ mówią o włączeniu terapii u pacjentki wymagającej leczenia ze względu na jej stan zdrowia tak szybko jak to możliwe. Jeśli wskazaniem jest tylko profilaktyka transmisji wertykalnej leczenie odroczyć do drugiego trymestru ciąży. [3]

Zalecenia EACS jak również autorzy niemieccy zalecają późniejsze wdrożenie cART. Zgodnie z nimi w przypadku wskazań do wdrożenia cART ze względu na stan zdrowia samej matki optymalnym jest odroczenie leczenia antyretrowirusowego, jeśli to możliwe, od początku drugiego trymestru ciąży ze względu na potencjalną teratogenność leków. [4, 7]

W sytuacji kiedy wskazaniem do leczenia jest tylko profilaktyka zakażenia matczyńskie dziecięcego cART można odroczyć do początku trzeciego trymestru ciąży /co najmniej 12 tygodni przed porodem/. Natomiast rozpocząć wcześniej w przypadku wysokiej wirerii HIV > 10 000 kopii/ml oraz ryzyka porodu przedwczesnego. [4, 5, 7].

Wskazania do wdrożenia cART dotyczące stanu zdrowia samej ciężarnej nie różnią się od generalnych wskazań do rozpoczęcia terapii u osób zakażonych HIV, czyli według zaleceń EACS zawsze w chorobie objawowej niezależnie od wartości limfocytów CD4 i HIV RNA oraz w chorobie bezobjawowej przy wartościach CD4 < 350 komórek/ml. Należy pamiętać, że w ciąży liczba CD4 spada fizjologicznie o 10-20% i wziąć pod uwagę ten fakt przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu cART ciężarnej. [7]

Badanie lekooporności u ciężarnej wskazane jest przed włączeniem leczenia lub w przypadku niepowodzenia leczenia, podobnie jak pacjentów „nawnych” (nigdy nie leczonych).

Późny moment wdrożenia terapii jest kontrowersyjny i może skutkować brakiem osiągnięcia pełnej supresji wirerii w okresie porodu, co jest istotnym celem postępowania profilaktycznego.

9.1.2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii cART

Kobieta, która zachodzi w ciążę w trakcie skutecznego leczenia antyretrowirusowego wymaga utrzymania cART z bezwzględnym zaleceniem natychmiastowego wyeliminowania ze schematu terapeutycznego leków potencjalnie teratogennych lub zagrażających działaniami ubocznymi. Są nimi EFV oraz łączne stosowanie ddl+d4T.

W praktyce klinicznej założeniem powinno być nie podawanie EFV u kobiet w wieku prokreacyjnym jak również unikanie schematu zawierającego ddl+d4T.

W przypadku zmian terapii w przeszłości wybór opcji leczenia należy oprzeć na aktualnym teście oporności lub innych dostępnych testach oporności unikając EFV i ddl+d4T.

O ile nie ma przeciwwskazań w terapii ciężarnej zakażonej HIV powinna znaleźć się AZT /Retrovir/. Przeciwwskazaniami do jej zastosowania mogą być znana oporność na lek lub znany fakt działań ubocznych w przeszłości [3,4,6,7,10]

9.1.3. Leki zalecane w profilaktyce zakażenia matczy-no-dziecięcego HIV

Leki przeciwwskazane w ciąży	EFV, ddl+d4T, 3NRTI Nie rozpoczynać ABC, NVP, TDF (można kontynuować jeśli były)
Leki preferowane w ciąży	Wśród PI: LPV/r, SQV/r, ATV/r RAL, DRV/r brak danych u ciężarnych Włączyć AZT jeśli to możliwe
Dożylna AZT podczas porodu	Korzyści niejednoznaczne jeśli HIV RNA < 50 kopii/ml
Pojedyncza dawka NVP podczas porodu	Nie rekomendowana

9.1.4. Monitorowanie leczenia antyretrowirusowego w ciąży

Ryzyko transmisji zakażenia koreluje z poziomem wirerii HIV, dlatego fundamentalne znaczenie ma osiągnięcie pełnej szybkiej supresji wirerii w trakcie leczenia. Wskazaniem jest ściśle monitorowanie wirerii po 2 i 6 tygodniach, potem co miesiąc aż do osiągnięcia HIV RNA < 50 kopii/ml, potem kontrola co 2 miesiące. Celem terapii jest osiągnięcie 10-krotnego spadku wirerii w 4 tygodniu leczenia i < 50 kopii/ml w 24 tygodniu. Nieosiągnięcie tych celów jest kwalifikowane jako niepowodzenie terapii i wymaga pilnej oceny adherencji i lekooporności oraz modyfikacji schematu terapeutycznego [3 5, 6, 7]. Monitorowania wymaga morfologia krwi obwodowej ze względu na ryzyko wystąpienia niedokrwistości po zastosowaniu Zydowudyny [3, 7] oraz funkcja wątroby i nerek.

9.2. REKOMENDACJE DLA OKRESU PORODU

Przypadkowość miejsca porodu niosąca za sobą ryzyko niedopełnienia wszystkich zalecanych procedur jest wyborem ryzykownym. Dotychczasowe doświadczenia uczą, że brak obycia personelu medycznego z wszystkimi aspektami opieki nad rodzącą zakażoną HIV bywa przyczyną niedociągnięć. Najlepiej sprawdza się stała współpraca z jednym bądź kilkoma ośrodkami polegająca na wspólnym prowadzeniu ciężarnej i noworodka przez specjalistów położnictwa i ginekologii, chorób zakaźnych oraz neonatologa i pediatrię. Z racji specyfiki epidemiologicznej zakażenia HIV w Polsce i wynikającego z tego faktu, że poród zakażonej ciężarnej jest zjawiskiem sporadycznym w codziennej praktyce ginekologów-położników i neonatologów, zasadnym jest aby personel medyczny obejmujący opieką ciężarną zakażoną HIV, okres porodu i dziecko był stosownie przeszkolony w zakresie obowiązujących procedur. Współpraca specjalistów, sprawny obieg informacji, opracowana metodyka przygotowania pacjentki do porodu w zależności od jej sytuacji zdrowotnej dotyczącej zakażenia HIV oraz forma przygotowania i przekazania pakietu leków antyretrowirusowych dla matki i dziecka mają fundamentalne znaczenie dla prawidłowego przebiegu porodu. W pakiecie lekowym powinien znaleźć się Retrovir dla matki z informacją o dawkowaniu w okresie porodu lub cięcia cesarskiego oraz leki dla noworodka.

Dawkowanie Retroviru u ciężarnej w trakcie porodu:

- Poród drogami natury: Retrovir 2 mg/kg masy ciała/godzinę, dożylnie, w czasie 1-szej godziny porodu potem 1 mg/kg/godzinę do końca porodu
- W przypadku cięcia cesarskiego Retrovir 2 mg/kg/godz – 1-3 godz przed zabiegiem potem 1 mg/kg/godz w czasie zabiegu aż do urodzenia dziecka

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

- Zaawansowanie choroby u matki /wysoka wiremia HIV/
- Ekspozycja płodu na krew i wydzieliny matki
- Poród przedłużony
- Odpłynięcie wód płodowych > 4 godz
- Poród kleszczowy
- Nacięcie krocza
- Poród pochwoy przy wiremii > 1000 kopii/ml
- Chorioamnionitis
- Ekspozycja dziecka po porodzie /np. karmienie piersią/

9.2.1. Wybór sposobu rozwiązania ciąży

Jest ścisła korelacja pomiędzy wiremią HIV matki a ryzykiem transmisji HIV na dziecko

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

Należy podkreślić, że nie ma bezpiecznego poziomu wiremii ze względu na różne czynniki mogące być przyczyną zakażenia dziecka.

Poród drogami i siłami natury u kobiety zakażonej HIV zalecany jest jedynie w sytuacji kiedy ciężarna w czasie ciąży otrzymywała cART i w okresie porodu ma niewykrywalną wiremię HIV

< 50 kopii/ml oraz nie ma głębokiego niedoboru odporności. Wówczas ewentualne wskazania do cięcia cesarskiego są takie same jak u kobiet nie zakażonych.

Planowe cięcie cesarskie w 38 tygodniu ciąży należy przeprowadzić jeśli wiremia HIV przed porodem w 34-36 tygodniu jest wykrywalna czyli > 50 kopii/ml lub jest nieznana.

Ciężarną, u której rozpoznanie zakażenia HIV było postawione bardzo późno lub w okresie porodu należy traktować jak chorą z wysoką wiremią i rozwiązywać cięciem cesarskim. [1, 3, 4, 5, 7]

W doniesieniach ostatnich lat opartych na dużych populacjach ciężarnych nie stwierdzono różnic ryzyka zakażenia HIV dziecka przy wirerii matki < 1000 kopii/ml porównując poród drogami natury i cięcie cesarskie. Istnieje też tendencja do rozwiązywania ciąży w takiej sytuacji drogami natury i liczba porodów tą drogą przy wirerii < 1000 kopii/ml lub niewykrywalnej w Europie sięga już 30%. [11,12,13]. Stąd wynika być może tendencja do późnego, w 28-30 tygodniu ciąży, wdrażania cART u ciężarnej przy założeniu, że jakkolwiek spadek wirerii zmniejsza ryzyko transmisji zakażenia [7].

Personel medyczny sprawujący opiekę nad rodzącą powinien mieć dostęp do wyników jej aktualnych badań, zalecanego sposobu ukończenia ciąży oraz zaleceń dotyczących planu porodu z uwzględnieniem stosowanych w jego okresie leków antyretrowirusowych.

Liczba leków stosowanych w profilaktyce u noworodka zależy od skuteczności cART u matki oraz od ewentualnych czynników ryzyka w okresie porodu takich jak: odejście wód płodowych ponad 4 godziny przed urodzeniem dziecka, stosowanie kleszczy położniczych, próżniociągu, wykonanie amniocentezy [14]. Decyzję o rozszerzeniu profilaktyki do trzech leków należy skonsultować z pediatrą, specjalistą chorób zakaźnych. Podanie leków dziecku należy rozpocząć w ciągu 4 godzin po porodzie, nie później niż do ukończenia 48 godzin życia dziecka.

Piśmiennictwo

1. Niemiec.T, J.Kotarski, S.Radowicki i wsp. Rekomendacje zespołu ekspertów PTG w zakresie zapobiegania perinatalnej transmisji HIV. *Ginekol Pol* 2009, 80, 59-62
2. Hamers F. *HIV in Europe 2007*
3. J.G.Bartlett, J.E.Gallant, P.A.Pham 2009-2010 Medical Management of HIV Infection MMHIV 2009: 143-157
4. EACS Guidelines Version 6 Octoberber 2011: 30-32
5. P.A.Volberding, M.A.Sande, J.Lange i wsp. *Global HIV/AIDS Medicine*. Saunders Elsevier 2008: 497-510
6. W.Halota, J.Juszczuk i wsp. *HIV/AIDS podręcznik dla lekarzy i studentów*. Termedia, Poznań 2006: 85-86
7. C.Hoffmann, J.K.Rockstroh *HIV 2011*. Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2011: 461-469
8. Magder LS i wsp. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Jan 1;38(1): 87-95
9. Townsend CI i wsp *AIDS* 2008 May 11;28(8): 973-81
10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R i wsp. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med*. 1994; 331:1173-80
11. Shapiro D, Tuomola R, Pollack H i wsp. Mother-to-child transmission risk according to antiretrovirals, mode of delivery and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367) Abstract 99, 11th CROI 2004, San Francisco

12. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS i wsp. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*, 2008;115:1074-5
13. Boer K, Nellen JF, Patel D i wsp. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG* 2007;114:148-55
14. England K., Thorne C. for European Collaborative Study: Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV is decreasing in Western Europe., *CID*, 2009, 48, 1797-99

10

ZALECENIA ZAPOBIEGANIA WRODZONEMU ZAKAŻENIU HIV

Wprowadzenie

Zalecenia profilaktyki transmisji wertykalnej HIV aktualizowane są co kilka lat, w ostatnim czasie uzupełniono listę czynników ryzyka, poza dotychczas uznanymi jak: wiremia u matki, liczba limfocytów T CD4+ poniżej 350/ μ l, odejście wód płodowych ponad 4 godziny przed urodzeniem dziecka, wykonanie amniocentezy, stosowanie w czasie porodu kleszczy położni-czych, próżniociągu, karmienie piersią, dodano nie zastosowanie pełnej terapii antyretrowiru-sowej podczas ciąży. [1]

Wzrasta liczba ciężarnych, które w czasie ciąży nie otrzymywały zydowudyny i u ich dzieci nie stwierdzono wyższego ryzyka zakażenia HIV ani ryzyka wad wrodzonych. [1, 2, 3, 4] Wykazano także, że nie ma wskazań do ukończenia ciąży cięciem cesarskim u kobiet z wiremią w 34-36 tygodniu ciąży poniżej poziomu wykrywalności. [5]

10.1. POSTĘPOWANIE Z KOBIETĄ CIĘŻARNĄ

Zydowudyna jest nadal podstawowym lekiem z grupy NRTI, który powinien być zastosowany u ciężarnej HIV(+) w sytuacji gdy cART rozpoczynamy z powodu profilaktyki zakażenia płodu i noworodka. Jeśli kobieta była leczona wcześniej nie ma wskazań do zmiany innego NRTI, ani konieczności dodania ZDV do stosowanego już skutecznie schematu. Istotne jest aby w ostatnim trymestrze osiągnąć obniżenie wiremii poniżej poziomu wykrywalności (VL HIV < 50 kopii/ml). Nie udowodniono niższego ryzyka zakażenia noworodka przy rozwiązaniu cię-ciem cesarskim gdy rodząca ma niewykrywalną wiremię. Nie ustalono granicznej wartości VL HIV, od której można powiedzieć o całkowitym wyeliminowaniu ryzyka zakażenia nowo-rodka. [1] W tej sytuacji utrzymane zostały zalecenia PTN AIDS z roku 2010 o planowym roz-wiązaniu cięciem cesarskim najlepiej w chwili ukończenia 38 tygodnia ciąży w sytuacji gdy w 34-36 tyg. ciąży VL HIV wynosi > 50 kopii/ml. Gdy w 34-36 tyg. ciąży poziom wiremii jest poniżej detekcji (VL HIV < 50 kopii/ml) kobieta może rodzić siłami natury (poród siłami natury – PSN). [6]

Lekarz prowadzący leczenie ARV powinien ustalić miejsce porodu i uzgodnić z ginekologiem położnikiem zasady opieki nad ciężarną/rodzącą.

10.2. ZALECENIA POSTĘPOWANIA Z NOWORODKIEM MATKI HIV(+):

Bezpośrednio po porodzie należy jak najszybciej umyć noworodka, odśluzować zaaspirowaną treść z górnych dróg oddechowych. W ciągu 4 godzin (nie później niż do ukończenia 48 h życia) rozpocząć profilaktyczne podawanie leków antyretrowirusowych. W 1 dobie życia zaszczepić przeciwko wzv B, a jeśli matka jest zakażona HBV to podać noworodkowi również HBIG. Nie należy szczepić BCG (do czasu wykluczenia zakażenia HIV u dziecka tj. z reguły do 4 mies. życia). Obowiązuje zakaz karmienia piersią. [6]

Ilość leków antyretrowirusowych stosowanych w profilaktyce u noworodka zależy od skuteczności ARV zastosowanego u ciężarnej:

- Jeśli kobieta była leczona (cART) i w 34-36 tygodniu ciąży miała nieoznaczalną wiremę HIV (< 50 kopii/ml), nie miała głębokiego niedoboru odporności oraz nie było żadnych z wyżej wymienionych czynników ryzyka w czasie porodu to noworodek powinien otrzymać tylko zydowudynę (ZDV) przez 4 tygodnie.

Dawkowanie leku zależy od wieku płodowego i masy ciała noworodka.

ZDV u dzieci urodzonych \geq 35 tyg. ciąży: 2 mg/kg/6h 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 jeśli doustnie: urodzone w 34-30 tyg.: 2 mg/kg/12 h p.o. przez 2 tyg. następnie, kolejne 2 tyg. 2 mg/kg/8 h p.o., urodzone < 30 tyg. ciąży 2 mg/kg/12h p.o. przez 4 tyg.

- Jeśli rozpoznanie HIV u matki postawiono w momencie porodu lub tuż po, brakuje informacji o VL HIV i CD4 z 34-36 tygodnia ciąży u matki lub pomimo cART utrzymuje się stale wykrywalna wiremia – VL HIV > 50 kopii/ml noworodek powinien otrzymać 3 leki. [7, 8]

Dobór leków należy uzgodnić z ekspertem. Najczęściej stosowane są: ZDV (4 tyg) + 3TC (4 tyg.) + NVP (2 tyg.)

W sytuacji szczególnie wysokiego ryzyka transmisji zamiast newirapiny może być zalecony inhibitor proteazy LPV/r.

Dawkowanie newirapiny (Viramune, NVP) zależy od masy ciała noworodka i od ewentualnego przyjmowania tego leku przez matkę w czasie ciąży. Jeśli kobieta nie była leczona tym lekiem w ciąży to noworodkowi podaje się NVP 2 mg/kg/24h (1× dziennie) przez pierwsze 7 dni a następnie przez kolejny tydzień 2 mg/kg/12 h (2× dziennie). Łączny czas stosowania newirapiny u dziecka wynosi 2 tygodnie, następnie stosuje się już tylko 2 leki NRTI. Czas eliminacji NVP wynosi 7-14 dni od jej odstawienia.

Jeśli matka otrzymywała NVP dłużej niż 3 dni przed porodem to noworodek od początku otrzymuje NVP w pełnej dawce, tj. 2 mg/kg/12 h (2× dziennie) przez 2 tygodnie.

Dawkowanie lopinawiru wzmocnianego rytonawirem (Kaletry, LPV/r) u noworodka oparte jest na doświadczeniach z badań klinicznych a nie rejestracji leku. Zalecenie podania Kaletry dotyczy sytuacji szczególnie wysokiego ryzyka transmisji, kiedy korzyści z zastosowania tego leku przewyższają ewentualne ryzyko działań niepożądanych. Dawkowanie Kaletry zależy od wagi

dziecka: dla masy ciała 2-4 kg: 20mg/kg /12h, 4-6 kg: 15 mg/kg/12h i gdy m.c. > 6 kg: 12 mg/kg/12h. Czas stosowania wynosi 4 tygodnie.

- Jeśli poród jest przedwczesny < 32 tygodnia ciąży to ryzyko zakażenia dziecka wzrasta. Równocześnie noworodek najprawdopodobniej nie będzie żywiony doustnie, w związku z ryzykiem *enterocolitis necroticans* (NEC). W takiej sytuacji, ze względu na brak możliwości zastosowania profilaktyki 3 lekowej, zaleca się podanie rodzącej 1 dawki Viramune na co najmniej 2 h przed porodem. Ma to zapewnić terapeutyczne stężenie NVP u noworodka, utrzymujące się przez 5-7 dni. U kobiety leczone dotychczasowymi lekami ARV nie powinno to spowodować selekcji mutacji na NVP.

U dziecka stosuje się zydowudynę (Retrowir) dożylnie 1,5 mg/kg/12h przez 4 tygodnie.

W oddziale noworodkowym, przed wypisaniem dziecka ze szpitala należy ocenić morfologię krwi obwodowej (czy nie ma niedokrwistości wymagającej leczenia) oraz rozpocząć diagnostykę w kierunku zakażenia HIV. Badania wykonuje Pracownia Diagnostyki Molekularnej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

Do wykluczenia zakażenia konieczne są 2 wyniki badań wykonanych powyżej 30 dnia życia, jeśli są wątpliwości, że matka mogła karmić piersią, ostatnie badanie należy wykonać w wieku 6 miesięcy. Badanie z okresu noworodkowego nie jest podstawą do wykluczenia zakażenia.

Podsumowanie

Zalecenia PTN AIDS w zakresie profilaktyki transmisji wertykalnej HIV ograniczają stosowanie Retowiru w monoterapii do sytuacji kiedy ciężarna w 34-36 tygodniu ciąży miała niewykrywalną wiremę HIV 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. Istotne jest rozpoczęcie profilaktycznego podawania leków u noworodka w ciągu 4 godzin od porodu. Zlecenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej u noworodka w ramach profilaktyki transmisji wirusa z matki na dziecko wymaga zawsze konsultacji z ekspertem.

Piśmiennictwo

1. England K., Thorne C. for European Collaborative Study.:Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for Prevention of mother-to-Child Transmission of HIV is decreasing in Western Europe., CID, 2009, 48, 1797-99
2. European Collaborative Study. Levels and patterns of HIV RNA viral load in untreated pregnant women. Int Journal Infect Dis 2009 13(2):266-73
3. Newell M.L., Giaquinto C., Rampon O., D'Elia R., De Rossi A., Grolsch-Worner I, Marczyńska M., Dobosz S., Popielska J., Ołdakowska A.: Time to undetectable Viral load after HAART initiation among HIV-infected pregnant women. CID, 2007, 44, 1647-56
4. ECS Collaborators. LIST. Use of Neonatal Antiretroviral Prophylaxis for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV is Decreasing in Western Europe. CIDJ, 2009, 48, 1797-1799
5. ECS Collaborators. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe HIV Medicine, 2010, 11, 368-378
6. Niemiec T., Kotarski J., Radowski S., HorbanA., Marczyńska M., Dębski R.: Rekomendacje grupy ekspertów PTG. Zalecenia zapobiegania perinatalnej transmisji HIV z dnia 24.10.2008. Ginekologia po Dyplomie, 2008, 108-110

7. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. 2009, www.pentatrials.org
8. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV –Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, August 11,2011; 1-268 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>

11

DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA HIV U DZIECI

Wprowadzenie

W ponad 90% przypadków do zakażenia HIV dzieci dochodzi w czasie ciąży, porodu i karmienia piersią. Ryzyko zakażenia HIV jest większe w przypadku dzieci urodzonych przez kobiety z zaawansowanym klinicznie i immunologicznie zakażeniem HIV, również przez kobiety, które uległy zakażeniu bezpośrednio przed ciążą lub w czasie ciąży. Sposób prowadzenia porodu, stosowanie inwazyjnych procedur i inne czynniki mogą zwiększać ryzyko zakażenia.

W pozostałych przypadkach, zwłaszcza u nastolatków, źródła zakażenia są takie jak u dorosłych.

Każdy pacjent pediatryczny skierowany do diagnostyki w kierunku zakażenia HIV podlega szczegółowemu wywiadowi oceniającemu ryzyko zakażenia i oraz kompleksowej ocenie stanu zdrowia.

11.1. WYWIAD I BADANIE

11.1.1. Wywiad dotyczący matki

W wywiadzie szczególnie ważna jest informacja o statusie matki: czy i kiedy przeprowadzono diagnostykę zakażenia HIV i co było powodem diagnostyki, jaka była prawdopodobna droga zakażenia, czy w ciąży była leczona ARV, czy i kiedy oceniano VLHIV i wartość bezwzględna limfocytów CD4.

Pełny wywiad dotyczący wcześniejszych ciąż, ostatniej ciąży, porodu i okresu okołoporodowego, karmienia piersią.

11.1.2. Wywiad dotyczący dziecka

Ocena stanu dziecka po porodzie (punktacja APGAR), zalecenia wydane przy wypisie z oddziału noworodkowego. Realizacja zaleceń przez matkę/opiekunów dziecka.

Rozwój w okresie niemowlęcym, przedszkolnym. Przebyte choroby, hospitalizacje.

11.1.3. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe dziecka z oceną wagi i wzrostu w siatkach centylowych.

11.2. DIAGNOSTYKA

11.2.1. Dzieci do 18 miesiąca życia.

Przeciwciała matczyne anty HIV klasy IgG przechodzą przez łożysko i utrzymują się w krążeniu dziecka do 18 mies życia. Do ukończenia tego wieku diagnostyka oparta jest na identyfikacji materiału genetycznego wirusa.

11.2.1.1. Dzieci urodzone przez matki z rozpoznany zakażeniem HIV

Diagnostyka zakażenia HIV powinna być rozpoczęta w pierwszych (5-10) dobach życia dziecka, przed opuszczeniem oddziału noworodkowego. Dodatni wynik w/w badań stwierdzających obecność wirusa świadczy o zakażeniu wewnątrzmacicznym. Wynik negatywny nie wyklucza zakażenia. U dzieci otrzymujących trzylekową profilaktykę oznaczenie ilościowe materiału genetycznego HIV we krwi (VL HIV) w czasie jej trwania nie jest miarodajne. Zaleca się założenie hodowli komórkowej i oznaczenie jakościowe materiału genetycznego wirusa w surowicy i z nadsącza komórkowego (PCR HIV).

Kolejne badania identyfikujące materiał genetyczny HIV wykonuje się po ukończeniu 30 dni życia. Dodatni wynik badania świadczy o zakażeniu okołoporodowym HIV.

Trzecie badanie – po ukończeniu 3 miesięcy życia. Pozytywny wynik po wcześniejszych 2x negatywnych świadczyć może o karmieniu dziecka przez matkę pokarmem naturalnym.

Negatywne wyniki badań wirusologicznych, wykonanych > 30 dnia życia i > 3 miesiąca życia pozwalają na wykluczenie zakażenia HIV między 4 a 6 miesiącem życia dziecka. Jeśli istnieje podejrzenie, że kobieta karmiła piersią badania u dziecka należy wykonać również po ukończeniu 6 miesiąca życia.

11.2.1.2. Diagnostyka dzieci podejrzanych o zakażenie HIV, niezależnie od posiadanej informacji o zakażeniu matki

U dzieci < 18 miesiąca życia diagnostyka zakażenia HIV oparta jest na metodach wymienionych wyżej (identyfikacja materiału genetycznego HIV) ze względu na możliwą obecność do 18 m.ż. w surowicy krwi dziecka przeciwciał matczynych, przechodzących przez łożysko. Wykrycie przeciwciał anty HIV świadczy wówczas z pewnością o ekspozycji HIV. Kontrolujemy moment eliminacji p/ciał matczynych.

Jednocześnie dzieci należy diagnozować w kierunku wertykalnych zakażeń wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV), kiły wrodzonej, niezależnie od posiadanej informacji o zakażeniu matki, oraz zarażenia *Toxoplasma gondii*.

Pozytywny wynik badania należy potwierdzić. Dwukrotny dodatni wynik badania jakościowego – PCR HIV potwierdza rozpoznanie zakażenia. Testem potwierdzenia może być również ocena ilościowa materiału genetycznego HIV (VL HIV).

11.2.2. Diagnostyka dzieci powyżej 18 miesiąca życia.

U dzieci > 18 miesiąca życia diagnostyka zakażenia HIV opiera się na zasadach stosowanych w diagnostyce ludzi dorosłych. Dwukrotnie dodatni wynik testu immunoenzymatycznego powinien być zweryfikowany testem potwierdzenia (*western blot*).

TABELA 1.

SCHEMAT BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH DZIECI Z EKSPOZYCJI ODMATCZYNEJ HIV

Wiek dziecka	Do 10 doby życia	2 tyg	31 doba życia	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy
Badanie fizykalne	+	+	+	+	+	+	+
Ocena wagi i wzrostu	+	+	+	+	+	+	+
Morfologia krwi obwodowej	+	+	+	+			
Hodowla komórkowa PCR HIV	+		+				
VL HIV				+	+ ¹		
CD4, CD8	+		+	+ ²			
p/ciała HIV			+				+
ALT, AST			+	+ ²	+ ²	+ ²	+ ²
HCV RNA				+	+ ³		+ ³
HCVAb			+				+ ²
HBsAg					+ ⁴		+ ⁴
p/ciała HBc total HBsAb							+ ⁴
VDRL			+ ⁵				
Toxo IgM, IgG			+	+ ⁶	+ ⁶		
Reticulocyty, Fe, ferrytyna			+ ⁷				
Glukoza, mocznik, Na, K, Ca, GGTP, ALT, AST CHOL	+ ⁸	+ ⁸	+ ⁸				

1- w przypadku karmienia piersią

2- w przypadku wcześniejszych nieprawidłowych wyników badań

3- gdy HCVAb (+) lub dodatni PCR HCV

4- dotyczy dzieci matek HBsAg(+) i tych kobiet, które nie miały oznaczanego HBsAg w ciąży

- 5- gdy brak badań matki z okresu ciąży
- 6- do negatywizacji IgG
- 7- przed ew. podaniem EPO
- 8- dzieci na trójlekowej profilaktyce

TABELA 2.

SCHEMAT BADAŃ DZIECI W ZALEŻNOŚCI OD STOSOWANEJ PROFILAKTYKI

<i>Wiek dziecka</i>	<i>cART u matki i dziecka</i>	<i>cART u matki, u dziecka ZDV</i>	<i>ZDV u matki i dziecka</i>	<i>Matka bez, dziecko z cART</i>	<i>Bez profilaktyki</i>
2-10 dni	PCR HIV jakościowe	PCR HIV jakościowe	PCR HIV jakościowe	PCR HIV jakościowe	VL HIV ilościowe
> 30 dni	PCR HIV jakościowe	PCR HIV jakościowe	VL HIV ilościowe	PCR HIV jakościowe	VL HIV ilościowe
> 3 mies.	VL HIV ilościowe	VL HIV ilościowe	VL HIV ilościowe	VL HIV ilościowe	VL HIV ilościowe

Podsumowanie

Schemat badań diagnostycznych u dziecka podejrzanego o zakażenie HIV zależy od wieku dziecka, stanu klinicznego, informacji o zakażeniu HIV matki oraz schematu stosowanej profilaktyki zakażenia odmatczynego.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV –Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, August 11,2011; 1-268 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>
2. Marczyńska M.: Zalecenia dotyczące zapobiegania wrodzonemu zakażeniu HIV – postępowanie z noworodkiem. Zalecenia PTN AIDS dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV 2010
3. Marczyńska M., Szczepańska-Putk M.: Problemy HIV i AIDS u dzieci i młodzieży. W: Medycyna rodzinna pod red. Latkowskiego J.B. Lukasa W. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2009: 475-480

12

TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWA I JEJ MONITOROWANIE U DZIECI

Wprowadzenie

Dzieci wertykalnie zakażone HIV powinny otrzymać leczenie antyretrowirusowe przed ukończeniem wieku 3 miesięcy. [1] Dynamika choroby, ryzyko rozwoju AIDS i zgonu w pierwszym roku życia przekracza 10%. Z tego powodu należy jak najszybciej zahamować replikację wirusa HIV. [2] Warunkiem długotrwałej skuteczności terapii jest szybkie uzyskanie VL HIV poniżej poziomu wykrywalności (< 50 kopii/ml).

12.1. WSKAZANIA DO ROZPOCZYNANIA CART U DZIECI

Przed rozpoczęciem terapii należy oznaczyć oporność na leki ARV oraz allel HLA B5701. Jeśli doszło do zakażenia HIV pomimo profilaktyki transmisji wertykalnej i jednym z leków była nevirapina to w terapii dziecka nie należy stosować NNRTI. [3]

TABELA 1.

WSKAZANIA DO ROZPOCZYNANIA CART U DZIECI

Wiek	Polska	EU	USA	WHO
0-11 mies.	leczyć wszystkie dzieci	leczyć wszystkie dzieci	leczyć wszystkie dzieci	leczyć wszystkie dzieci
12-35 mies.	B, C lub CD4 < 25% lub < 750	B, C lub CD4 < 25% lub < 750-1000	B, C lub CD4 < 25%	AIDS lub CD4 < 20% lub < 750
36-59 mies.	B, C i CD4 < 20% lub VL > 100tys.	B, C lub CD4 < 20% lub < 500	B, C lub CD4 < 25%	AIDS lub CD4 < 20% lub < 350
≥ 5 lat	B, C lub CD4 < 350	B, C lub CD4 < 350	B, C lub CD4 < 350	AIDS lub CD4 < 15% lub < 200

12.2. WYBÓR LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH U DZIECI

Do stosowania u dzieci zarejestrowane są:

NRTI – ABC (≥ 3 mies. ż), 3TC (od 1 doby ż.), FTC (od 1 doby ż.), ZDV (od 1 doby ż.),

TDF (≥ 12 r.ż.);

NNRTI – NVP(od 1 doby życia), EFV (≥ 3 r.ż.), ETR (≥ 12 r.ż.);

PI – LPV/r (od 14 doby życia), FPV/r (≥ 2 r.ż.), ATV/r (≥ 6 r.ż.), DRV/r (≥ 3 r.ż.),

TPV/r (≥ 2 r.ż.);

Inhibitor fuzji – ENF (T20) (≥ 6 r.ż.);

W badaniach klinicznych są wszystkie leki stosowane u dorosłych.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat w I schemacie z wyboru pozostają: 2NRTI + LPV/r lub 2NRTI + NVP. [3, 4]

Powyżej 3 lat lekiem z wyboru z NNRTI jest EFV (nie u dziewcząt ≥ 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera).

U niemowląt eksperci zalecają zastosowanie 3 NRTI + NVP lub 2 NRTI + LPV/r. [4] Dawka Kaletry musi być maksymalnie wysoka (zgodna z informacją o produkcie), u niemowląt stwierdzono szybszy metabolizm leku i możliwy jest spadek stężenia poniżej terapeutycznego. U dzieci Kaletrę stosuje się 2 razy/dobę, nie ma danych o podawaniu 1× dziennie.

Preferowane 2 NRTI to: ABC + 3TC lub FTC albo ZDV + 3TC lub FTC. [5] U nastolatków (od 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera): TDF + 3TC lub FTC.

U dzieci z dodatkowym przewlekłym zakażeniem HBV z wyboru TDF + 3TC lub FTC.

Nastolatki: Dobór doustnych leków antykoncepcyjnych stosowanych u dziewcząt wymaga analizy pod kątem interakcji z lekami antyretrowirusowymi. Jeśli młoda kobieta leczona jest lekami ARV o nie ustalonym bezpieczeństwie dla płodu należy rozważyć zmianę schematu terapeutycznego na bezpieczny, na pewno takiej zmiany wymaga nastolatka aktywna seksualnie, nie stosująca skutecznej antykoncepcji.

12.3. MONITOROWANIE TERAPII

Leczenie rozpoczynamy zawsze w warunkach szpitalnych, po 4 tygodniach wykonywane jest pierwsze badanie kontrolne VL HIV (ilościowe) i CD4. Dziecko jest wypisywane po uzyskaniu spadku wirerii i wzrostu odsetka limfocytów CD4. Drugie badanie należy wykonać po 4 tygodniach i jeśli nadal stwierdza się istotny spadek wirerii to dziecko kontynuuje leczenie w domu. Trzecie badanie kontrolne – po 4 tygodniach (tj. 12 tygodni od rozpoczęcia cART). Jeśli uzyskano spadek VL HIV < 50 kopii/ml to kolejne wizyty powinny być planowane co 6 tygodni, z oceną wirerii i CD4 co 12 tygodni. Utrzymywanie się oznaczalnej wirerii może się zdarzyć u dziecka z bardzo wysoką wirerią przed leczeniem i ze znacznym zaawansowaniem choroby. Terapia jest skuteczna jeśli nadal stwierdza się obniżanie wirerii o co najmniej 1 logarytm dziesiętny w ciągu 3 miesięcy. Czas do uzyskania wyniku < 50 kopii/ml nie powinien być dłuższy niż 6-12 miesięcy. [3] Utrzymywanie się wirerii HIV najczęściej wynika

z nieprawidłowego podawania leków przez opiekunów dziecka i jest wskazaniem do leczenia nadzorowanego, w warunkach szpitalnych.

Postępowanie w sytuacji niepowodzenia wirusologicznego (powtarzalny wynik) lub/i progresji klinicznej:

- Próba poprawy realizacji zaleceń
- Psycholog
- Pomoc socjalna
- Regulacja sytuacji prawnej dziecka – nadzór kuratora
- Oznaczenie lekooporności, zmiana schematu i leczenie nadzorowane

Wskazania do leczenia nadzorowanego w warunkach szpitalnych:

- Utrzymywanie się wirerii powyżej 24 tygodni cART
- Niepowodzenie wirusologiczne
- Progresja kliniczna

TABELA 2.

SCHEMAT BADAŃ ZWIĄZANYCH Z MONITOROWANIEM LECZENIA cART U DZIECI

<i>Czas leczenia</i>	<i>Badania</i>
„0” – przed cART	CD4,CD8, VL HIV, oporność, HLA B 5701, morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, fosf.alk., GGTP, glukoza, mocznik, kreatynina, lipidogram (TCH, LDL-CH, HDL-CH, TG), diastaza w sur., mocz bad. og., ew. Fe/TIBC
14 dni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og.
4 tygodnie	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., VL HIV
8 tygodni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., VL HIV
12 tygodni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., CD4, CD8, VL HIV, lipidogram
18 tyg. i co 12 tyg. (tj. 30, 42 tygodnie) w 1 r.ż. i jeśli są wątpliwości co do realizowania zaleceń	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og.
24 tyg. i potem co 12 tyg. (tj 36, 48 tyg. itd.)	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, AlAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., CD4, CD8, VL HIV, lipidogram
Przed ew. na początku cART i co 12 miesięcy	MRI głowy (powtórzyć jeśli nieprawidłowe lub ze wskazań), bad. neurologiczne, ocena psychologa, dno oczu DEXA, dobowy zbiórka moczu (DZM): klirens kreatyniny, Ca i P (stężenie i wydalanie), mikroalbuminuria; Stężenie Ca i P w surowicy USG j. brzusznej, EKG, RTG kl. piersiowej („0” i ze wskazań) Serologia: CMV IgG, IgM, Toxopl.gondii IgG/ IgM, EBV IgM, IgG, anty-HSV IgG, IgM, anty HBc total, anty HCV; Hbs Ag, PCR HCV / VL HCV;

Terapię nadzorowaną u dziecka w 1. roku życia należy prowadzić aż do uzyskania pełnej supresji wirusologicznej 2× (co 4 tyg.) i /lub poprawy klinicznej. U dzieci starszych po zmianie terapii z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich także należy uzyskać spadek wirerii poniżej poziomu oznaczalności.

Jeśli głównym problemem w podawaniu leków jest niechęć dziecka do ich łykania albo gdy dziecko często wymiotuje po lekach i rodzice już przed podaniem kolejnej dawki są w stresie można podać lek uspokajający np. hydroksyzynę, obserwować w szpitalu zachowanie pacjenta i opiekuna, gdy nie daje to poprawy należy rozważyć założenie przezskórnej

endoskopowej gastrostomii (PEG). PEG umożliwi podawanie leków bez stresu związanego z obroną dziecka przed kolejną dawką i wymiotami, omija smak leku. Po uzyskaniu stabilnego stanu pacjenta, nieoznaczalnej wirerii przez co najmniej 6 miesięcy można podjąć próbę leczenia doustnego i jeśli problem ustąpił zamyka się stomię wracając do standardowego leczenia.

W kolejnych latach leczenia u dzieci w dobrym stanie, ze stabilnie prawidłowym profilem immunologicznym i VL HIV < 50kopii/ml badania wirerii i wartości CD4 mogą być wykonywane co 3-6 miesięcy.

Podsumowanie

Leczenie antyretrowirusowe u dzieci wertykalnie zakażonych HIV należy rozpocząć przed ukończeniem 3 miesięcy życia. W ciągu 3-6 (maksymalnie 12 miesięcy), przed ukończeniem 1 roku życia powinno się uzyskać spadek wirerii poniżej poziomu wykrywalności (< 50 kopii/ml). Brak efektu terapeutycznego wynika najczęściej z niewłaściwej realizacji zaleceń lekarskich. Niepowodzenie obliuguje do intensyfikacji działań zmierzających do poprawy współpracy z opiekunami dziecka lub jeśli to niemożliwe do nadzoru opiekuńczego (regulacja sytuacji prawnej, kurator) oraz prowadzenia terapii w warunkach szpitalnych. Rozważyć można założenie przez skórną endoskopową gastrostomii w celu ułatwienia podawania leków ARV.

Piśmiennictwo

1. Goetghebuer T, Haelterman E., Le Chenadec J., Dollfus C., Gibb D., Boyd K., Jud A., Galli L., Gabiano C., Ramos J., Thorne C., Marczyńska M., et al.: Early vs deferred highly active antiretroviral therapy in HIV infected infants: a European Collaborative Study. *Retrovirology*, 2008, 5 Suppl 1.
2. Schneider E., Whitmore S., Glynn KM., et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years – United States, 2008, *MMWR Recomm Rep.*, 2008, 57 (RR-10) 1-12.
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents In Pediatric Infection; August 11,2011; 1-268 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>
4. Sharland M., Castelli Gattinara di Zub G., Ramos T. Gibb D. on behalf of the PENTA Steering Committee. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. 2009. www.pentatrials.org.
5. PENTA – Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-< 36 months. *Antivir Ther*, 2010, 15 (3), 297-305.

13

PROFILAKTYKA PIERWOTNA ZAKAŻEŃ OPORTUNISTYCZNYCH U DZIECI

Wprowadzenie

Stosowanie skutecznej skojarzonej terapii antyretrowirusowej ograniczyło częstość zakażeń oportunistycznych u pacjentów zakażonych HIV, także u dzieci. Dzieci bez niedoboru odporności powinny być zaszczepione przeciwko chorobom, którym można w ten sposób zapobiec. Zalecenia chemioprophylaktyki dotyczą kilku infekcji: pneumocystozy, toksoplazmozy i zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*.

13.1. PROFILAKTYKA PIERWOTNA PNEUMOCYSTIS JIROVECI (PCP)

Profilaktykę pierwotną *Pneumocystis jiroveci* stosuje się wyłącznie u niemowląt z wysokiego ryzyka transmisji odmatczynej oraz u dzieci z potwierdzonym zakażeniem HIV. [1]

Stosowanie kotrimoksazolu (trimetoprim/sulfametoksazol, TMP/SMX) należy rozpocząć od 5 tygodnia życia u niemowląt, które wymagały 3 lekowej profilaktyki transmisji wertykalnej HIV lub gdy nie otrzymały jej wcale. Dawkowanie doustnego preparatu kotrimoksazolu to: TMP/SMX 150 mg/750 mg/m²/dobę, w 2 dawkach podzielonych, przez 3 kolejne dni tygodnia, do czasu ostatecznego wykluczenia zakażenia HIV. Jeśli rozpoznaje się zakażenie HIV profilaktykę należy kontynuować do ukończenia pierwszego roku życia.

W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapsone (u dzieci \geq 1 miesiąca życia) 2 mg/kg/1× dobę (max. 100 mg), lub 4 mg/kg 1× tydzień (max. 200 mg). W dalszej kolejności lekami zalecanymi w profilaktyce pneumocystozy są atowakwon i pentamidyna, leki te ze względu na działania uboczne nie są stosowane.

U dzieci zakażonych HIV profilaktykę pierwotną pneumocystozy stosuje się przez cały pierwszy rok życia, niezależnie od stanu immunologicznego. Po ukończeniu 1 roku życia profilaktyka pierwotna obowiązuje dzieci z głębokim niedoborem odporności. [2, 3]

TABELA 1.

WSKAZANIA DO ROZPOCZĘCIA PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ PNEUMOCYSTOZY

Wiek dziecka	Liczba/% limfocytów CD4
1 rok życia	Niezależnie od wartości CD4
2-5 lat	< 500 kom/mm ³ lub < 15%
≥ 6 lat	< 200 kom/mm ³ lub < 15%

Profilaktyka pierwotna pneumocystozy kotrimoksazolem zapobiega równolegle toksoplazmozie.

U dzieci > 1 roku do 6 lat, leczonych cART co najmniej przez 6 miesięcy, u których stwierdza się stabilną (2 badania w odstępie co najmniej 3 miesięcy) wartość CD4 > 15% lub ≥ 500 kom/mm³, można odstawić profilaktykę pierwotną pneumocystozy. U dzieci powyżej 6 roku życia profilaktykę można odstawić jeżeli osiągną stabilną wartość CD4 > 15% lub ≥ 200 kom/mm³.

13.2. ZAPOBIEGANIE ZARAŻENIU *TOXOPLASMA GONDI* I PROFILAKTYKA PIERWOTNA TOKSOPLAZMOZY

Dzieci, które nie uległy zarażeniu (seronegatywne) nie wymagają profilaktyki pierwotnej, ważne jest u nich zapobieganie zarażeniu. Należy unikać spożywania surowego lub niedogotowanego mięsa, dokładnie myć warzywa i owoce, myć ręce zwłaszcza po kontakcie z glebą, piaskiem, kotem lub jego odchodami.

Dzieci seropozytywne (Elisa IgG *T. gondii* dodatni) wymagają profilaktyki pierwotnej w sytuacji wystąpienia głębokiego niedoboru odporności. [1, 2] Profilaktyka pierwotna pneumocystozy kotrimoksazolem, stosowana zgodnie z zaleceniami u dzieci z ciężką immunosupresją, zapobiega także toksoplazmozie.

TABELA 2.

WSKAZANIA DO PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ TOKSOPLAZMOZY

Wiek dziecka	Liczba lub odsetek limfocytów CD4
≤ 6 roku życia	< 15%
> 6 roku życia	< 100 kom/mm ³

Lekiem z wyboru jest kotrimoksazol – TMP/ SMX – 150 mg / 750 mg/m²/dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 3 kolejne dni w tygodniu (max. 320/1600 mg). Alternatywnie można stosować dapsonę (u dzieci powyżej 1 miesiąca życia – 2 mg/kg/1× dobę lub 15 mg/m² (max. 25 mg) łącznie z pirymetaminą (1 mg/kg/1× dziennie – max 25 mg) i leukoworyną (5 mg co 3 dni). Kolejną alternatywą jest atowakwon, który stosuje się z lub bez pirymetaminy i leukoworyny. Dawka atowakwonu u dzieci w wieku 1-3 m.ż wynosi 30 mg/kg/1× dobę, u dzieci od 4 do 24 m.ż. – 45 mg/kg/1× dobę oraz powyżej 2 lat – 30 mg/kg/1× dobę. [3]

Wskazania do odstawienia profilaktyki pierwotnej toksoplazmozy są takie same jak w pneumocystozie.

13.3. CHEMIOPROFILAKTYKA GRUŹLICY

U dzieci zakażonych HIV zaleca się wykonanie tuberkulinowego testu skórno (TST) – próby Mantoux – w wieku 3 miesięcy, a u starszych wkrótce po rozpoznaniu zakażenia i co 12 miesięcy w ramach systematycznej opieki.

Dodatni test skórny TST o średnicy co najmniej 5 mm u osób nie szczepionych i 10 mm u zaszczepionych – jest diagnostyczny. Należy wówczas wykonać pełną diagnostykę gruźlicy, a po jej wykluczeniu rozpocząć profilaktykę (traktując wynik TST jako odpowiedź po kontakcie z chorym prątkującym).

Należy podać Isoniazyd (INH) przez 9 miesięcy, codziennie w dawce 10-15 mg/kg/ 1× na dobę (maksymalna dawka 300 mg), alternatywnie można stosować INH 2× w tygodniu w dawce dobowej 20-30 mg/kg m.c. (nie przekraczając dawki maks. 900 mg). Lekiem drugiego rzutu w profilaktyce TB jest Rifampicyna 10-20 mg/kg 1× dziennie przez 4-6 miesięcy. Należy pamiętać, że lek ten wykazuje interakcje z wieloma lekami ARV.

Po kontakcie z chorym z gruźlicą wielolekooporną profilaktykę stosuje się po uzgodnieniu ze specjalistą w tej dziedzinie. [3]

13.4. PROFILAKTYKA PIERWOTNA MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX (MAC)

Profilaktyka pierwotna u dzieci z głębokim niedoborem odporności zależy od wieku i wartości bezwzględnej limfocytów CD4. [3]

TABELA 3.

WSKAZANIA DO PROFILAKTYKI PIERWOTNEJ MAC W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU I WARTOŚCI BEZWZGLĘDNEJ LIMFOCYTÓW CD4

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

Lekiem pierwszego wyboru jest klarytromycyna stosowana w dawce 15 mg/kg/24godz, w dwóch dawkach podzielonych (max 500 mg/dawkę) lub azytromycyna w dawce 20 mg/kg 1× w tygodniu (max. 1200 mg) albo codziennie 5 mg/kg/1× dobę (max. 250mg).

Alternatywnie u dzieci w wieku co najmniej 6 lat można stosować rifabutynę 300 mg/dobę (uwaga! – interakcje lekowe).

Odstawienie profilaktyki pierwotnej mykobakteriozy, jest uzależnione od wieku dziecka i stopnia niedoboru odporności. Można ją zakończyć gdy dziecko jest skutecznie leczone cART przez minimum 6 miesięcy i stwierdza się stabilną (2 badania w odstępie co najmniej 3 miesięcy) wartość limfocytów CD4 powyżej granicy głębokiej immunosupresji. U dzieci w wieku ≥ 2 do 5 lat z liczbą limfocytów CD4 $> 200 \text{ kom/mm}^3$ i ≥ 6 roku życia z wartością bezwzględną limfocytów CD4 $> 100 \text{ kom/ml}$. Nie ma zaleceń dotyczących odstawienia profilaktyki pierwotnej MAC dzieciom w pierwszych dwóch latach życia.

Podsumowanie

Chemioprofilaktyka pierwotna zakażeń oportunistycznych ogranicza się do zapobiegania pneumocystozie, toksoplazmozie (te same leki), gruźlicy i mykobakterium avium. Poza PCP stosuje się ją wyłącznie u dzieci z głęboką immunosupresją. Po uzyskaniu stabilnej poprawy immunologicznej w efekcie skutecznej terapii antyretrowirusowej zaleca się przerwanie, zakończenie profilaktyki pierwotnej.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV –Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, August 11,2011; 1-268 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>
2. Schneider E., Whitmore S., Glynn KM., et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years – United States, 2008, MMWR Recomm Rep., 2008, 57 (RR-10) 1-12
3. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. MMWR 2009;58 (No. RR-11)
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR 2009;58 (No. RR-4)

14

ZAPOBIEGANIE DZIAŁANIOM NIEPOŻĄDANYM CART U DZIECI

Wprowadzenie

Działania niepożądane leków antyretrowirusowych u dzieci nie różnią się istotnie od tych, które występują u osób dorosłych. Do najczęstszych należą: supresja szpiku (niedokrwistość i neutropenia), zaburzenia gospodarki tłuszczowej, uszkodzenie wątroby, nerek, zaburzenie mineralizacji kości, znacznie rzadziej zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

14.1. SUPRESJA SZPIKU

14.1.1. Niedokrwistość

Niedokrwistość może być związana z: zakażeniem HIV, infekcjami oportunistycznymi, leczeniem ARV (2-3× częściej gdy stosowana jest zydowudyna), lekami stosowanymi w profilaktyce zakażeń oportunistycznych (np. TMP-SMX), niedoborem żelaza, hemoglobinopatiami. [1, 2] U noworodków i niemowląt urodzonych przez matki zakażone HIV przyczyną mogą być: poród przedwczesny, wewnątrzmaciczna ekspozycja na leki antyretrowirusowe, zaawansowanie matczynej infekcji HIV, utrata krwi.

Początek – w kilka tygodni-miesiący od rozpoczęcia leczenia, zwykle asymptotyczny lub łagodne zmęczenie, bardzo rzadko zastoinowa niewydolność serca.

Zapobieganie: Unikanie ZDV u dzieci z czynnikami ryzyka; zastępowanie ZDV lekami alternatywnymi. Kontrola morfologii krwi obwodowej co 4 tygodnie, zwłaszcza na początku leczenia. Wczesna suplementacja preparatami Fe i kwasu foliowego.

Leczenie: Zmiana (o ile możliwe) leków powodujących supresję szpiku. Stosowanie preparatów żelaza, kwasu foliowego, witamin. C, B6.

Przy niedokrwistości związanej ze stosowaniem zydowudyny: zastąpienie ZDV lekami alternatywnymi. Podawanie erytropoetyny 50-200 IU/kg/dawkę 3× w tygodniu. [3]

14.1.2. Neutropenia

Czynniki ryzyka są takie same jak dla niedokrwistości. [1]

Zapobieganie: Kontrola morfologii krwi obwodowej początkowo co miesiąc, potem $\geq 4 \times$ /rok.

Objawy: Początek – różnie długi. Gdy całkowita liczba neutrofilów przekracza 500 kom/mm^3 – zwykle bez objawów. Gdy spada $< 500 \text{ kom/mm}^3$ – wzrasta ryzyko infekcji bakteryjnych.

Leczenie należy stosować gdy całkowita liczba neutrofilów $< 500 \text{ kom/mm}^3$ przez długi czas i/lub występują nawracające infekcje bakteryjne. Odstawić/ zmienić (o ile możliwe) leki powodujące supresję szpiku. Przy przetrwałej neutropenii związanej z cART (najczęściej ZDV) zmienić ZDV. Podawanie G-CSF 5-10 mcg/kg (max. 20 mcg) 1× dziennie z codzienną kontrolą liczby leukocytów. [1]

14.2. DYSLIPIDEMIA

Zaburzenia lipidowe występują u 20-50% dzieci leczonych antyretrowirusowo. [4] Najczęściej mają one związek ze stosowaniem PI i NRTI. [5] Czynniki ryzyka poza cART są: samo zakażenie HIV, nieprawidłowa dieta, spoczynkowy tryb życia, otyłość, nadciśnienie tętnicze, obciążający wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń lipidowych i chorób sercowo-naczyniowych w młodym wieku, zespół metaboliczny, u nastolatków także palenie tytoniu.

Należy kontrolować co 3-6 miesięcy wartości cholesterolu całkowitego, LDL-CH, HDL-CH i triglicerydów (TG). [6]

Zapobieganie zaburzeniom lipidowym: Zmiana stylu życia: dieta niskotłuszczowa, zwiększona aktywność fizyczna, nastolatki – nie palenie tytoniu. Stosowanie omega 3-wielonienasyconych kwasów tłuszczowych otrzymywanych z oleju rybiego.

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

Dzieci z nieprawidłowymi wartościami lipidów i/lub dodatkowymi czynnikami ryzyka – profil lipidowy na czczo (cholesterol całkowity, LDL-CH, HDL-CH, TG) przed rozpoczęciem i każdorazową zmianą leczenia; następnie co 3-6 miesięcy.

Młodzież po 15 r.ż. powinna mieć wykonany profil lipidowy na czczo (cholesterol całkowity, LDL-CH, HDL-CH, TG) przed rozpoczęciem i każdorazową zmianą leczenia; po 3-6 miesiącach, następnie co 6 miesięcy.

Leczenie zaburzeń lipidowych: Zmiana stylu życia: dieta niskotłuszczowa z ograniczeniem nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu pokarmowego i właściwymi proporcjami kwasów tłuszczowych nasyconych, jedno- i wielonienasyconych oraz izomerów trans, zwiększoną zawartością błonnika, zwiększona aktywność fizyczna o charakterze aerodynamicznym, nie palenie tytoniu. Zmiana schematu cART. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć po co najmniej 6-12 miesiącach stosowania diety hipolipemicznej i zwiększonej aktywności fizycznej nieprzynoszących efektu. [7]

Brak jednoznacznych opinii, jakie wartości LDL-CH są wskazaniem do natychmiastowego podjęcia leczenia u dzieci otrzymujących ARV.

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

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

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

Atorwastatyna: > 6 r.ż. 10-20 mg 1× dziennie

Dzieci otrzymujące statyny mają oznaczany profil lipidowy na czczo (12 godz.), ALAT, AspAT i kinazę kreatyninową (CK) przed rozpoczęciem leczenia dyslipidemii, następnie w 4 i 8 tygodniu w/w terapii. Jeżeli stwierdza się niewielkie podwyższenie wartości ALAT, AspAT i CK, kontrole co 3 miesiące. Przy zwiększaniu dawek leków poprawiających profil lipidowy – kontrola badań po 4 tygodniach. Stosując statyny należy pamiętać, że mają działanie teratogenne. Nastolatki wymagają konsultacji ginekologa i zalecenia antykoncepcji. Należy wykonywać test ciążowy podczas każdej wizyty kontrolnej.

Opisano poważne działania niepożądane statyn: hepatotoksyczność, uszkodzenie mięśni szkieletowych, rhabdomyoliza..

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

14.2.1. Lipodystrofia, lipohypertrofia, lipoatrofia

Lipodystrofia to zespół objawów klinicznych charakteryzujących się otłuszczeniem centralnym i zmniejszeniem zawartości obwodowej tkanki tłuszczowej, rozpoczyna się zwykle w ciągu kilku miesięcy od włączenia cART. [4, 8, 9, 10] Lipoatrofia może pojawić się później (po 12-24 miesiącach od włączenia leczenia.) Poza lekami antyretrowirusowymi czynnikami ryzyka są predyspozycje genetyczne, dojrzewanie, stan zapalny związany z HIV. Rozróżnia się dwa zespoły lipodystrofii, mogą one występować samodzielnie lub nakładać się na siebie. [11, 12]

Lipohypertrofia – najczęściej związana ze stosowaniem PI i EFV. Występuje także u pacjentów zakażonych HIV, nie leczonych. Objawy kliniczne: akumulacja tkanki tłuszczowej na brzuchu (ze zwiększeniem jego obwodu), na karku (byczy kark) i/lub ginekomastia. U dzieci zwiększenie obwodu brzucha powyżej 75% percentyla dla wieku jest związane z wyższym ryzykiem zespołu metabolicznego. [10]

Zapobieganie: dieta niskotłuszczowa i zwiększona aktywność fizyczna

Monitorowanie: pomiary obwodu brzucha, ocena wskaźnika talia/wysokość i/lub ocena BMI. (podwyższenie każdego z nich wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zespołu metabolicznego). DEXA z oceną zawartości tkanki tłuszczowej – przed leczeniem i potem raz w roku.

U dzieci nie opisano postępowania terapeutycznego.

Lipoatrofia – Najczęściej związana ze stosowaniem NRTI. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest otyłość pacjenta przed włączeniem ART. Objawy kliniczne: ścieńczenie tkanki tłuszczowej na twarzy, pośladkach i kończynach stwierdzone przy pomocy DEXA lub ścieńczenie fałdu skórno nad tricepsem. Zachowanie beztłuszczowej masy ciała odróżnia lipoatrofię od zespołu wyniszczenia.

Zapobieganie: unikanie NRTI. [12]

Monitorowanie: samoocena pacjenta i dokładne badanie fizykalne podczas każdej wizyty.

Brak doniesień o możliwości leczenia u dzieci – chirurgia plastyczna po okresie dojrzewania.

14.3. HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Hepatotoksyczność jest rzadkim powikłaniem cART u dzieci. Jeszcze rzadziej stanowi przyczynę przerwania lub zmiany leczenia. Mogą ją powodować wszystkie leki antyretrowirusowe. [13] Przy stosowaniu NRTI uszkodzenie wątroby może być związane z kwasicą mleczanową i stłuszczeniem wątroby. [11] Objawy uszkodzenia wątroby związane ze stosowaniem NNRTI i PI występują z reguły w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia terapii, hepatotoksyczność NRTI stwierdza się w ciągu kilku miesięcy do roku od rozpoczęcia terapii. Podwyższenie aktywności aminotransferaz w przypadku stosowania NVP lub ABC może mieć związek z reakcją nadwrażliwości. Pacjenci z koinfekcją HBV, jeśli są leczeni lekami działającymi przeciwko HBV (3TC, FTC, TDF) powinni otrzymywać 2 z wymienionych leków, mogą rozwinąć ciężki nawrót zapalenia wątroby w momencie włączania, odstawiania lub rozwoju oporności na nie. Podwyższenie aktywności AlAT, AspAT oraz kliniczne objawy zapalenia wątroby: nudności, zmęczenie, żółtaczka, zwłaszcza gdy występują wkrótce po rozpoczęciu cART wymaga różnicowania z zespołem rekonstrukcji układu immunologicznego. Należy wykluczyć współzakażenie HAV, HBV, HCV, EBV, CMV.

Zapobieganie: Unikanie leczenia towarzyszącego o działaniu hepatotoksycznym.

Postępowanie: Jeżeli wzrost aktywności AlAT lub AspAT nie przekracza 5-10 x górnej granicy normy – kontynuacja leczenia ART i badania kontrolne co 6 tygodni.

Rozważyć przerwanie leczenia ART gdy nie występują objawy i stwierdza się ↑ aktywności AlAT lub AspAT powyżej 5-10 x górnej granicy normy.

U pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia wątroby należy przerwać cART.

14.4. NEFROPATIA

Może być związana z samym zakażeniem HIV i toksycznością leków: głównie tenofowiru samego lub skojarzenia z kaletrą a także z didanozyną (obecnie nie stosowaną w Polsce). Zespół nerczycowy do niewydolności nerek jest jednym z objawów umiarkowanych zakażenia HIV. Nefrotoksyczność prowadzi do tubulopatii z uszkodzeniem cewki proksymalnej (stwierdza się wówczas beta – 2-mikroglobulinurię) albo do zespołu Fanconiego, moczówki prostej. [14, 15]

W ramach monitorowania należy co 12 tygodni badać stężenie kreatyniny w surowicy i eGFR, oraz podczas każdej wizyty kontrolnej wykonywać badanie ogólne moczu. Stwierdzenie glikozurii, proteinurii oznacza konieczność rozszerzenia diagnostyki z oceną mikroglobulinurii, stężenia fosforu i wapnia w moczu, GFR z dobowej zbiórki moczu (DZM).

Dobowa zbiórkę należy przeprowadzić przed rozpoczęciem cART i raz w roku w trakcie jej trwania oraz przed zastosowaniem TDF i także co najmniej raz w roku podczas leczenia tenofowirem.

Stwierdzenie proteinurii, mikroglobulinurii, glikozurii lub obniżania się klirensu kreatyniny wymaga konsultacji z nefrologiem. Należy rozważyć zmianę schematu, odstawienie TDF.

14.5. ZABURZENIA MINERALIZACJI KOŚCI

14.5.1. Osteopenia – witamina 25-OH-D3

Zaburzenia mineralizacji kości są związane z włączeniem leczenia antyretrowirusowego, niezależnie od zastosowanego schematu. [16] Możliwy jest większy związek ze stosowaniem: tenofowiru lub inhibitorów proteazy. [17, 18] Niska gęstość kości (z score < -1,5) stwierdzana jest u 20% dzieci leczonych ART. Poza leczeniem czynnikami ryzyka są: długi czas trwania zakażenia HIV, większe zaawansowanie choroby, opóźnienie wzrastania, opóźnienie dojrzewania płciowego, niskie BMI, lipodystrofia, stosowanie sterydów, palenie tytoniu.

Rozpoznanie osteoporozy u dzieci wymaga stwierdzenia klinicznych dowodów na kruchość kości i nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu zmierzonej niskiej gęstości kości.

Objawy: Może wystąpić w każdym wieku. Większe ryzyko w ciągu kilku miesięcy od momentu włączenia leczenia. Najczęściej przebiega bezobjawowo, rzadziej występują złamania kości.

Zapobieganie osteopenii/osteoporozie: odpowiednia podaż wapnia i witaminy D3 (400 IU dziennie w okresie od listopada do kwietnia), aktywność fizyczna. [19]

Monitorowanie: Okresowa kontrola poziomu witaminy 25-OH-D3 w surowicy.

Badanie densytometryczne na początku i co 6-12 mies. U dzieci leczonych zwłaszcza TDF, szczególnie gdy dziecko jest we wczesnym okresie dojrzewania (1-3 stadium wg Tannera). [18]

Postępowanie/leczenie osteopenii/osteoporozie – konsultacja z endokrynologiem, ustalić odpowiednią dawkę wapnia i witaminy D3.

14.5.2. Osteonekroza

Martwica kości może być związana z samym zakażeniem HIV. Nie udowodniono bezpośredniego związku z żadnym lekiem antyretrowirusowym. Rozpoznawana jest u 0,2% dzieci i występuje z częstością 0,03% na rok. Czynniki ryzyka u dzieci są nieznane, u dorosłych czynnikami ryzyka są: stosowanie sterydów, nadużywanie alkoholu, hemoglobinopatie, hiperlipidemia, zapalenie trzustki, osteopenia i osteoporoza, stan nadkrzepliwości.

Objawy osteonekrozy: Osłabienie/utykanie, okołostawowy ból biodra lub innych stawów, mogą wystąpić w każdym wieku. [20]

U dzieci z objawami należy wykonać rtg. zajętej okolicy i MRI lub i CT kości.

Leczenie: We wczesnym stadium – dbanie o prawidłową masę ciała, u pacjentów otyłych dieta i zmniejszenie wagi, stosowanie leków przeciwbólowych. Późniejsze stadia: postępowanie chirurgiczne.

14.6. ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Cukrzyca u dzieci zakażonych HIV i leczonych antyretrowirusowo w przeciwieństwie do dorosłych występuje bardzo rzadko. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą być związane ze stosowaniem NRTI oraz PI, chociaż efekt ich działania jest niejasny. [21] Czynniki ryzyka

dla 2 typu cukrzycy są: lipodystrofia, zespół metaboliczny, nadwaga, otyłość oraz obciążony wywiad rodzinny.

Zapobieganie zaburzeniom gospodarki węglowodanowej polega na zmianie stylu życia, stosowaniu diety niskotłuszczowej, unikanie węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym, zwiększeniu aktywności fizycznej, dla nastolatków – nie palenie tytoniu. Rozważenie zmiany schematu terapeutycznego w sytuacji stwierdzenia zespołu metabolicznego. [21]

Monitorowanie: Podczas każdej wizyty zbieranie wywiadu dotyczącego występowania poliurii, polidypsji, zwiększonego apetytu, zmian w wyglądzie ciała, rogowacenia ciemnego. Kontrola poziomu glikemii (nie na czczo) na początku leczenia i co 3 miesiące.

Stwierdzenie podwyższonej glikemii jest wskazaniem do wykonania profilu dobowego oraz jeśli jest on nieprawidłowy oznaczenie hemoglobiny glikozylowanej i konsultacja diabetologa.

14.7. HIPERBILIRUBINEMIA POŚREDNIA

Hiperbilirubinemia pośrednia u dzieci związana jest najczęściej ze stosowaniem atazanawiru. Nie ma związku z koinfekcją HBV lub HCV. Z reguły wkrótce po włączeniu ATV występuje żółtaczka, bezobjawowe podwyższenie wartości bilirubiny pośredniej. Hiperbilirubinemia może się zmniejszać wraz z czasem trwania leczenia. [1]

Monitorowanie: ocena poziomu bilirubiny, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Postępowanie: Nie ma konieczności przerywania leczenia (poza wskazaniami kosmetycznymi).

Podsumowanie

Nie wszystkim działaniom niepożądanym leków antyretrowirusowych można zapobiec, jednak wczesne ich stwierdzenie umożliwia uniknięcie poważnych konsekwencji bez konieczności przerywania terapii. Kontrola morfologii krwi obwodowej co 4 tygodnie, zwłaszcza na początku leczenia i wczesna suplementacja preparatami Fe i kwasu foliowego.

Łagodzi efekty leków powodujących supresję szpiku. Stosowanie diety niskotłuszczowej, niskowęglowodanowej, zawierającej wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega, bogatej w wapń oraz zwiększona aktywność fizyczna, a dla nastolatków – nie palenie tytoniu – zmniejszają ryzyko zaburzeń lipidowych i węglowodanowych, a także poprawiają mineralizację kostną. Poza promowaniem zdrowego stylu życia najistotniejsze jest właściwe monitorowanie cART.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV –Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, August 11,2011; 1-268 <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>
2. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA I in: Combination therapy with efavirenz, nelfinavir and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. N Engl J Med; 1999; 341 (25): 1874-81
3. Allen UD, Kirby MA, Goeree R. Co-effectiveness of recombinant human erythropoetin versus transfusions in the treatment of zidovudine-related anemia in HIV-infected children. Pediatr AIDS HIV Infect. 1997; 8 (1): 4-11

4. Aldrovani GM, Lindsey JC, Jacobson DL i in: Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS*. 2009; 23 (6), 661-72
5. Carter RJ, Wiener J, Abrams EJ i in. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACT_HOPE cohort, 1999-2004: A longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41; 453-60
6. Tassiopoulos K, Williams PL, Seage GR i in. Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47, 607-14
7. Popielska J, Marczyńska M. Leczenie zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży. W: Leczenie zaburzeń lipidowych w codziennej praktyce. Red. A Mamcarza i in. Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa, 2012: 198-211
8. ECS Collaborators. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*, 2004, 18, 1443-1451
9. Alam N, Cortina-Bojra M, Goetghebuer T i in. Body FAT Abnormality In HIV-Infected Children and Adolescents Living In Europe: Prevalence and Risk Factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 59 (3): 314-324
10. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution, and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004; 18, 1443-51
11. Van Dyke RB, Wang L i in. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *Journal of Infectious Diseases*. 2008; 198 (11), 1599-608
12. Tebas P, Zhang J i in. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63 (5), 998-1005
13. Kovari H, Ledergerber B, Battegay M i in. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis B or C virus co-infection. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 502-11
14. Andiman WA, Chernoff MC, Mitchell C i in. Incidence of persistent renal in human immunodeficiency virus 1-infected children: association with the use of antiretrovirals, and other nephrotoxic medications and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28 (7), 2733-2739
15. Papaleo A., Warszawski J., Salomon R. i in. Increased beta-2 microglobulinuria in human immunodeficiency virus 1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr Infect Dis J*. 2007, 26 (10), 945-951
16. Mora S, Zamproni I, Beccio S il in. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (1); 24-8
17. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC il in. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: Impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*. 2006; 118 (3), e711-8
18. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 2008; 152 (4), 582-4
19. Arpadi SM, McMahon DJ, Abrams EJ i in. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:678-685
20. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD i in. Osteonecrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatrics*. 2002; 109 (5), E74-4
21. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C i in. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2008; 122 (1), 29-38

15

PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH U DZIECI ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

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 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 (przeciwko odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej) mogą być podawane w zależności od stanu immunologicznego dziecka. Dzieci otrzymujące skuteczne leczenie antyretrowirusowe zdecydowanie lepiej odpowiadają na szczepienia. Kalendarz szczepień dla dzieci HIV(+) jest modyfikowany zgodnie z postępem wiedzy medycznej i zmianami sytuacji epidemiologicznej [4,5]. Terminy szczepień ustalane są indywidualnie przez lekarza prowadzącego terapię antyretrowirusową. U dzieci, u których rozpoznano zakażenie HIV na etapie AIDS i/lub z głębokim niedoborem odporności, szczepienia należy odroczyć do uzyskania stabilnej poprawy immunologicznej. Najlepiej odpowiadają dzieci z prawidłowymi (dla danej grupy wiekowej) wartościami CD4.

Szczepionki żywe: przeciwko gruźlicy, odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, rotawirusom, poliomyelitis (OPV).

Szczepionki nieżywe: przeciwko zakażeniom HAV, HBV, błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis (IPV), zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* C, grypie, HPV.

15.1. SZCZEPIENIA OCHRONNE

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

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

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

Błonica, tężec (DT, Td). Wskazana kontrola poziomu przeciwciał przeciwko tężcowi, gdyż dzieci HIV(+) mogą wymagać częstszych dawek przypominających (co 5 lat).

Krzusiec. Stosuje się bezkomórkowy (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 drugim i kolejną w 6 roku życia. Obecnie przypominającą dawkę należy podać również u nastolatków lub młodych dorosłych w 14 lub 19 roku życia (Tdap zamiast Td).

Poliomyelitis. U dzieci zakażonych HIV można stosować jedynie nieżywą szczepionkę przeciwko poliomyelitis (IPV). Żywa, doustna szczepionka (OPV) jest przeciwwskazana. Szczepienie rozpoczyna się w wieku powyżej 6 tygodni. Schemat szczepień obejmuje 2 dawki (przy stosowaniu preparatów skojarzonych – 3 dawki) w pierwszym roku życia, następnie dawkę uzupełniającą w drugim i kolejną w 6 roku życia. Dawkę przypominającą należy podać u nastolatków przed przekazaniem ich do ośrodka dla dorosłych (14 lub 19 rok życia – Tdap IPV).

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

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

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

Odra, świnka, różyczka. Jest to szczepionka żywa, którą można stosować jedynie u dzieci bez głębokiej immunosupresji. Szczepionkę stosuje się od drugiego roku życia, dawkę przypominającą podaje się w 10 roku życia. W przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej na jedną

ze składowych, dawkę przypominającą można podać wcześniej, już po 4 tygodniach od szczepienia podstawowego.

U dzieci z głęboką immunosupresją po kontakcie z odrą należy podać immunoglobulinę, niezależnie od przeprowadzonych wakcynacji.

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

Streptococcus pneumoniae. U dzieci HIV(+) istnieje wyższe ryzyko inwazyjnych i nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych. Skuteczna jest skoniugowana 13-walentna szczepionka PCV (pneumococcal conjugate vaccine). Schemat szczepień PCV obejmuje 3 dawki w pierwszym półroczu i jedną dawkę 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 stosować szczepionkę PCV.

Szczepionka polisacharydowa PPV (pneumococcal polysaccharide vaccine) jest zarejestrowana dla dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy. Wobec doniesień mówiących o niskiej skuteczności szczepionki polisacharydowej i o gorszej odpowiedzi na cykl szczepień, w których po PCV stosowano PPV u dzieci zakażonych HIV, zrezygnowano z dawek przypominających szczepionki PPV [6].

W warunkach polskich utrzymano stosowanie PPV u dzieci > 5 lat, dotychczas nie szczepionych przeciwko zakażeniom pneumokokowym.

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

Ospa wietrzna. Szczepienie wykonuje się u dzieci bez głębokiego niedoboru odporności, które nie chorowały na ospę wietrzną, od 2 roku życia (dwie dawki w odstępie co najmniej 6 tygodni). Szczepi się tylko dzieci bez głębokiego niedoboru odporności, podczas kwalifikacji należy wziąć pod uwagę również klasyfikację kliniczną i poziom wirēmii HIV. Szczepić należy także domowników, którzy nie chorowali na ospę wietrzną. U dzieci z ciężką immunosupresją po kontakcie z ospą wietrzną należy podać immunoglobulinę.

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (gł. gorączki) nie zaleca się równoczesnego szczepienia przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.

Neisseria meningitidis C (MenC). Dzieci zakażone HIV są w grupie ryzyka inwazyjnej choroby meningokokowej. Szczepienie szczepionką skoniugowaną 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.

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

Szczepionkę czterowalentną HPV4 przeciwko typom onkogennym 16, 18 oraz nieonkogennym 6 i 11 stosuje się u dziewcząt i chłopców w wieku powyżej 9 lat. Przewlekłe zakażenie HPV u mężczyzny może prowadzić do rozwoju nowotworów jamy ustnej, gardła, odbytu i prącia oraz do powstania kłykcin narządów płciowych. Rozszerzenie wskazań i rejestracji szczepionki HPV4 na chłopców i młodych mężczyzn nie tylko zapobiega zakażeniom u osób szczepionych, ale również zmniejsza ryzyko transmisji wirusa (7).

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

TABELA 1.

SCHEMAT SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH U DZIECI ZAKAŻONYCH HIV

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

15.2. OCENA ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ

Najprostszym sposobem oceny odpowiedzi poszczepiennej jest kontrola przeciwciał. Wskazana jest ocena skuteczności szczepień po zakończeniu cyklu szczepień w 2 r.ż. (HBV, odra, tężec, H.influenzae, S.pneumoniae), a następnie w 6 r.ż., w 11-12 r.ż. i w wieku 16-18 lat, przed przekazaniem pacjenta do ośrodka prowadzącego dorosłych. Wiedza na temat odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów zakażonych HIV pozwala zarówno na decyzje o modyfikacji kalendarza szczepień w indywidualnych przypadkach jak i na zmiany w dotychczasowych schematach.

Schemat oceny odpowiedzi poszczepiennej przedstawiono w tabeli 2.

TABELA 2.

OCENA ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ U DZIECI ZAKAŻONYCH HIV

	2 r.ż.	6 lat	11-12 lat	16-18 lat
<i>anty-HBs</i>	≥ 1 mies. po zakończeniu szczepienia podstawowego	co 24 miesiące		
<i>p/odrze</i>		tak	tak	tak
<i>p/tężcowi</i>		tak	tak	tak
<i>p/Str. pneumoniae (ST-specific)</i>		tak		tak
<i>p/H. influenzae</i>		tak		
<i>p/ospie wietrznej</i>	jeden raz ≥ 1 mies. po drugiej dawce szczepionki			
<i>p/różyczce</i>				tak
<i>p/HPV</i>	jeden raz ≥ 1 mies. po zakończeniu cyklu szczepień			

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 > 120 mIU/ml
- IgG dla różyczki > 10-15 IU/ml
- przeciwciała anty-HBs > 10 mIU/ml (ochronny), > 100 mIU/ml (optymalny)
- przeciwciała N. meningitidis C (serum bactericidal assay) > 1:8
- przeciwciała H. influenzae > 0,15-1 µg/ml – ochronne
- Str. pneumoniae (ST-specific) > 0,35 µg/ml

15.3. SZCZEPIENIA DLA PODRÓŻUJĄCYCH

Należy sprawdzić dotychczas wykonane szczepienia, wskazana ocena odpowiedzi poszczepiennej (poziom przeciwciał).

Poliomyelitis. Dawka przypominająca jest wskazana jedynie w przypadku podróży w rejony endemiczne, jeżeli czas od ostatniej dawki wynosi ≥ 10 lat.

Żółta gorączka. Nie jest zalecana u dzieci zakażonych HIV. Dostępna jest żywa szczepionka, obarczona wysokim ryzykiem działań niepożądanych.

Dur brzuszny. Może być stosowana inaktywowana szczepionka polisacharydowa.

Szczepienie przeciwko **N. meningitidis A, C, Y, W135** (obowiązuje np. podróżujących do Arabii Saudyjskiej), szczepionka nieżywa.

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. W schemacie szczepień powinien być stosowany preparat szczepionkowy jednego producenta.

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 i wsp. 20-letnie doświadczenie w opiece nad dziećmi zakażonymi HIV. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 363-369.
2. Ołdakowska A, Marczyńska M. Ocena skuteczności szczepień przeciwko wzv typu B na podstawie obecności przeciwciał poszczepiennych anty-HBs u dzieci zakażonych wertykalnie HIV: *Przegl Epidemiol* 2010; 64:323-328.
3. Bekker V, Scherpbier H, Pajkr D et al. 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*, 2006; 118 (2): e315-e322.
4. Program szczepień ochronnych na rok 2012. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 26 października 2011 r. (poz. 71) www.pis.gov.pl.
5. PENTA Vaccines Group and PENTA Steering Committee and Children's HIV Association. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med.* 2012 (w druku).
6. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, et al. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine* 2010; 28: 3341-9.
7. Committee on Infectious Diseases. HPV vaccine recommendations. *Pediatrics* 2012; 129: 602-605.

E

**ZAKAŻENIA
OPORTUNISTYCZNE**

16

ZAKAŻENIA WIRUSOWE

16.1. WIRUS OPRYSZCZKI TYPU 1 I 2 (HSV1 I HSV2)

Wprowadzenie

Do pierwotnego zakażenia wirusem opryszczki typu 1 (HSV1, HHV1) dochodzi najczęściej we wczesnym dzieciństwie, natomiast infekcja HSV2 nabywana jest przede wszystkim wskutek kontaktów seksualnych. Następstwem zakażenia pierwotnego jest latentne zakażenie komórek zwojów czuciowych, przebiegające z okresową reaktywacją. Klasycznie reaktywację zakażenia HSV1 wiązano z występowaniem zmian o typie pęcherzyków, nadżerek i owrzodzeń w okolicy czerwieni wargowej i pogranicza skóry i błony śluzowej nosa, zaś zakażenie HSV2 – z nadżerkami i owrzodzeniami narządów płciowych i okolicy odbytu. Obecnie wiadomo, że lokalizacja i charakter zmian nie musi być związana z typem wirusa.

16.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

U osób z infekcją HIV objawy zarówno pierwotnego jak i reaktywacji zakażenia latentnego HSV mogą wystąpić przy każdej liczbie limfocytów CD4+, ale przy CD4+ <100 kom/ μ l nawrotowość zmian, zwłaszcza w okolicy narządów płciowych i odbytu, jest większa, owrzodzenia mogą być głębsze, bardziej rozległe i trudniej poddawać się terapii. U osób w głębokiej immunosupresji wygląd zmian może być nietypowy.

16.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART nie zredukowało liczby zachorowań, choć w indywidualnych przypadkach może zmniejszać częstość nawrotów opryszczki narządów płciowych związanych z zakażeniem HSV2.

16.1.3. Postacie kliniczne

Poza najczęściej występującymi zmianami w postaci opryszczki wargowej lub opryszczki narządów płciowych, zakażenie HSV może powodować również zapalenie rogówki, ostrą martwicę siatkówki, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zanokcicę opryszczkową, zapalenie płuc, owrzodzenia przełyku czy zapalenie wątroby.

16.1.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie prawdopodobne jest najczęściej ustalane na podstawie obrazu klinicznego. U osób zakażonych HIV należy dążyć do laboratoryjnego potwierdzenia rozpoznania, zwłaszcza w sytuacjach, gdy wygląd zmian nie jest typowy. Pewne rozpoznanie to wykazanie obecności HSV DNA, antygenów HSV lub izolacja wirusa ze zmian na skórze i błonach śluzowych. W przypadku zmian w obrębie narządów płciowych i okolicy odbytu wskazane jest serologiczne typowanie w celu zróżnicowania pomiędzy HSV1 i HSV2. W przypadku zmian narządowych w celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest badanie histopatologiczne z barwieniami immunohistochemicznymi.

16.1.5. Leczenie

Terapią z wyboru jest stosowanie acyklowiru (ACV) doustnie 3-5× dziennie po 400 mg lub w ciężkich postaciach zakażenia – dożylnie 5-15 mg/kg m.c. co 8 godzin. Możliwe jest również stosowanie walacyklowiru (walACV) 1000 mg 2× dziennie lub famcyklowiru 250-750 mg 3× dziennie. Czas leczenia opryszczki wargowej wynosi 5-10 dni, zaś opryszczki narządów płciowych 7-14 dni. U pacjentów w głębokiej immunosupresji może istnieć konieczność wydłużenia terapii.

Narządowe postacie zakażenia HSV wymagają dożylnego podawania ACV, a czas leczenia powinien wynosić od 14 do 21 dni.

16.1.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia HSV cechuje się występowaniem zmian o nietypowej morfologii i trudno poddających się terapii, pomimo zachowania wrażliwości wirusa opryszczki na stosowane leki.

16.1.7. Zapobieganie

Infekcja HSV2 u osób zakażonych HIV związane jest ze zwiększoną (zarówno co do częstości jak i wielkości) sekrecją HSV2 i HIV z wydzielinami z narządów płciowych i dróg rodnych [1, 2]. Z tego powodu wielu ekspertów rekomenduje wykrywanie zakażenia HSV2 z zastosowaniem metod serologicznych jako element wstępnej oceny pacjenta HIV+, tak aby w przypadku potwierdzenia infekcji HSV2 zintensyfikować zalecenia dotyczące stosowania zasad bezpieczniejszego seksu i/lub zastosować terapię supresyjną przeciw HSV. Eksperti PTN AIDS nie podzielili takiego stanowiska, uznając, że zalecenia dotyczące stosowania prezerwatyw powinny być przedstawiane wszystkim pacjentom zakażonym HIV, a terapia supresyjna zarezerwowana do przypadków uzasadnionych klinicznie. Jednocześnie eksperci PTN AIDS uznali wagę zagrożenia związanego z zwiększonym ryzykiem przeniesienia HSV2 i HIV na dziecko w czasie porodu

i z tego powodu uznali za celowe oznaczanie obecności przeciwciał anty-HSV2 u kobiet w wieku rozrodczym.

16.1.7.1. Nieswoiste

W ramach nieswoistej profilaktyki zakażeń HSV, eksperci PTN AIDS zalecają:

- unikanie kontaktów seksualnych z osobami z jawną opryszczką wargową lub narządów płciowych,
- propagowanie konsekwentnego stosowania prezerwatyw w przypadku kontaktów seksualnych wszystkich osób zakażonych HIV, w tym par HSV-2 +/-,
- u ciężarnych z koinfekcją HIV/HSV2 rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego.

16.1.7.2. Swoiste

Szczepienia – brak.

Profilaktyka pierwotna.

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności stosowania leków przeciwwirusowych w profilaktyce zakażeń HSV, PTN AIDS nie zaleca ich stosowania w takim celu.

Profilaktyka wtórna – zapobieganie nawrotom. U osób z częstymi nawrotami opryszczki narządów płciowych zaleca się stosowanie terapii supresyjnej; czas stosowania i sposób dawkowania nie jest dokładnie określony. Proponowane dawki leków to: ACV 400-800 mg 2× dz. lub walACV 500 mg 2× dz. lub famcyklowir 500 mg 2× dz.

16.1.7.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

Wobec braku danych dotyczących skuteczności stosowania leków przeciwwirusowych w przypadku ekspozycji na HSV, eksperci PTN AIDS nie rekomendują takiego sposobu postępowania.

16.2. WIRUS OSPY WIETRZNEJ I PÓŁPAŚCA (VZV)

Wprowadzenie

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV, HHV3) jest wirusem o dużej zakaźności. Do infekcji pierwotnej dochodzi zwykle w dzieciństwie – jej skutkiem jest ostra, na ogół samoograniczająca się choroba – ospa wietrzna – przebiegająca z gorączką i uogólnioną, swędzącą wysypką grudkowo-pęcherzykową. Następstwem zakażenia pierwotnego jest latentne zakażenia komórek zwojów grzbietowych. Reaktywacja zakażenia prowadzi do rozwoju półpaśca – dotyczy to 15-20% populacji zakażonej VZV, u osób zakażonych HIV częstość ta jest ponad 15 razy wyższa [3].

16.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Objawy zakażenia VZV mogą wystąpić przy każdej liczbie limfocytów CD4+, ale przy CD4+ <200 kom/μl znacznie częściej dochodzi do reaktywacji zakażenia latentnego.

16.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

W przeciwieństwie do większości innych zakażeń oportunistycznych, częstość zachorowań związanych z zakażeniem VZV nie uległa redukcji po wprowadzeniu cART. Obserwuje się nawet jej kilkukrotne zwiększenie. [4]

16.2.3. Postacie kliniczne, odmienności w przebiegu u chorych zakażonych HIV

16.2.3.1. Ospa wietrzna

Zachorowania na ospę wietrzną wśród osób dorosłych zakażonych HIV zdarzają się sporadycznie, ponieważ do większości zakażeń pierwotnych VZV doszło w dzieciństwie. Jeśli jednak pierwotne zakażenie VZV wystąpi u osoby dorosłej, to ryzyko rozwoju ciężkich, uogólnionych postaci z zajęciem narządów (płuc, mózgu, wątroby) jest wysokie [5].

16.2.3.2. Półpasiec

Zmiany skórne. Wystąpienie zmian skórnych zwykle poprzedzone jest kilkudniowym bólem zajętej później okolicy. Typowe zmiany skórne w przebiegu półpaśca mają postać grudkowo-pęcherzykowych wykwitów układających się wzdłuż pojedynczego lub kilku dermatomów. W ciągu następnych dni choroby pojawiają się kolejne, nowe zmiany, istniejące pęcherzyki mogą zlewać się tworząc duże pęcherze i /lub ulegać ukrotocnieniu, może dojść również do martwicy zmian. U osób zakażonych HIV rozległość zmian skórnych jest zwykle większa, obejmuje kilka dermatomów, może przybierać postać uogólnioną, klinicznie trudną do odróżnienia od ospy wietrznej. Czas utrzymywania się zmian skórnych i proces ich gojenia (przysychanie i tworzenie strupów) jest zwykle wolniejszy niż w populacji osób wolnych od zakażenia HIV. Błizny, przebarwienia i odbarwienia skóry mogą stanowić pozostałość po wygojonych zmianach. U pacjentów ze znacznym uszkodzeniem układu odpornościowego zmiany skórne mogą utrzymywać się przewlekłe, a długotrwała terapia acyklowirem w takich przypadkach może prowadzić do rozwoju oporności na lek [6].

Półpasiec uogólniony z zajęciem narządów.

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

U osób zakażonych HIV zajęcie OUN przez VZV może powodować różnorodne zmiany zapalne takie jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wielogniskowe zapalenie mózgu (*leukoencephalitis*), okołokomorowe zapalenie mózgu, zapalenie naczyń i zawał mózgu, zapalenie pnia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego i /lub korzeni nerwowych, zapalenie nerwu wzrokowego i porażenia innych nerwów czaszkowych. Zajęciu OUN nie muszą towarzyszyć zmiany skórne. [7] U osób z głęboką immunosupresją, a głównie u chorych zakażonych HIV opisywano również przewlekłe zapalenia mózgu związane z zakażeniem VZV. Choroba ma wówczas przebieg podostrej, dolegliwości zgłaszane przez chorego to bóle głowy, gorączka,

obserwuje się zmiany zachowania i stanu psychicznego pacjenta, objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu pod postacią afazji, porażenia połowicznego, ubytków w polu widzenia, napadów drgawkowych [8].

Narząd wzroku. Zmiany określane mianem półpaśca ocznego (herpes zoster ophtalmicus) dotyczą zakresu unerwienia gałżki ocznej nerwu trójdzielnego (V1) i obejmują grudkowo-pęcherzykowe zmiany skórne, zmiany nadżerkowe spojówek oka i rogówki. Mogą się szerzyć na głębsze struktury gałki ocznej zajmując komorę przednią i siatkówkę powodując jej martwicę i w konsekwencji utratę wzroku. Ze względu na agresywność procesu rozróżnia się dwie postaci zapalenia siatkówki związane z zakażeniem VZV:

- ostra martwica siatkówki (acute retinal necrosis ARN), która występuje zarówno u osób ze sprawnym jak i uszkodzonym układem immunologicznym; w tej postaci martwicy siatkówki (zwykle obwodowej) towarzyszy zapalenie szklistki, a najczęstszą przyczyną utraty wzroku jest odwarstwienie siatkówki
- gwałtownie postępująca martwica siatkówki (rapidly progressive herpetic retinal necrosis RPHRN) występująca zwykle u chorych z liczbą limfocytów CD4+ <50 kom/ μ l, obejmująca centralną część siatkówki z wcześniej występującym zajęciem plamki i gwałtowną utratą widzenia [9].

16.2.4. Rozpoznanie

16.2.4.1. W przypadku typowych zmian skórnych rozpoznanie można ustalić na podstawie obrazu klinicznego. Przypadki wątpliwe, o nietypowej morfologii i/lub lokalizacji wymagają potwierdzenia laboratoryjnego. Barwienia immunohistochemiczne zeszkobin skórnych cechują się 90% czułością i 95% swoistością; wykrywanie wirusowego DNA umożliwia ustalenie rozpoznania nawet w przypadku zmian „starych” [10].

16.2.4.2. Rozpoznanie narządowych postaci zakażenia VZV wymaga potwierdzenia tkankowej obecności wirusa za pośrednictwem badań immunohistochemicznych lub wykazania obecności VZV DNA.

W przypadku zajęcia OUN w ustaleniu rozpoznania pomocne są badania obrazowe. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego stwierdza się obecność zmian demielinizacyjnych głównie w obrębie istoty białej; w przypadku przewlekłego zapalenia mózgu w przebiegu zakażenia VZV zmianom demielinizacyjnym towarzyszyć mogą obszary niedokrwienia i wylewy [10].

Zapalenia siatkówki rozpoznawane są na podstawie oftalmoskopii.

16.2.5. Leczenie

U osób zakażonych HIV leczenia przeciw-VZV należy rozpoczynać na każdym etapie choroby dopóki zmiany nie są w pełni przyschnięte.

16.2.5.1. W terapii półpaśca obejmującego pojedynczy dermatom stosuje się ACV doustnie 5x dziennie po 800 mg lub valACV 1000 mg 3x dz. lub famcyklowir 500 mg 3x dz., do uzyskania przyschnięcia zmian, co najmniej 10 dni.

16.2.5.2. W przypadku ospy wietrznej lub rozsianych i narządowych postaci półpaśca należy zastosować dożylnie wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c co 8 godzin.

16.2.5.3. Półpasiec oczny wymaga dożylnego podawania ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin w połączeniu z miejscowo działającym antybiotykiem, lekami rozszerzającymi źrenicę i miejscowo stosowanym steroid. Należy rozważyć zastosowanie leków obniżających ciśnienie śródgałkowe i steroidów ogólnie.

W ostrej martwicy siatkówki (ARN) należy podawać dożylnie wysokie dawki ACV 10-15 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 10-14 dni, a następnie valACV 3× dziennie 1 g przez 4-6 tygodni. Efekty leczenia RPHRN są na ogół niepomyślnie mimo agresywnego leczenia gancyklowirem (GCV) lub GCV z foskarnetem; można rozważyć wszczęcie implantu z GCV, lub doszkliskowe wstrzyknięcia GCV; czas leczenia jest niezdefiniowany.

16.2.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia VZV nie jest związane z odmiennymi od wcześniej opisanych postaciami klinicznymi, jednakże skuteczna odbudowa układu immunologicznego pod wpływem cART zwiększa ryzyko reaktywacji półpaśca w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

16.2.7. Zapobieganie

16.2.7.1. Eksperti PTN AIDS zalecają oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw VZV u pacjentów z nowowykrytym zakażeniem HIV, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub u których wiadom co do przebycia zakażenia VZV jest wątpliwy. U osób, które nie mają serologicznych cech przebycia zakażenia VZV zaleca się podanie dwóch dawek szczepionki w odstępie co najmniej 3 miesięcy. Szczepienie jest możliwe u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ wyższą od 200 kom/μl [11].

16.2.7.2. Pierwotna chemioprowfilaktyka zakażenia VZV nie jest zalecana.

16.2.7.3. Profilaktyka wtórna. Przy częstych nawrotach półpaśca należy rozważyć przewlekłe podawanie niskich dawek ACV. Szczepienie w celu prewencji nawrotów nie jest zalecane, ponieważ dotychczas brak jest wyników badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania u osób zakażonych HIV.

16.3. WIRUS CYTOMEGALII (CMV)

Wprowadzenie

Wirus cytomegalii (CMV, HHV5) jest beta-herpeswirusem zawierającym podwójną nić DNA. U osób ze sprawnym układem immunologicznym zakażenie pierwotne jest często bezobjawowe, a u kilku procent zakażonych może przebiegać pod postacią zespołu mononukleozowego lub zapalenia wątroby. Podobnie jak w przypadku innych herpeswirusów infekcja pierwotna, skutkuje zakażeniem latentnym; w przypadku CMV – makrofagów i monocytów. U osób z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza typu komórkowego, może dojść do objawowej reaktywacji zakażenia lub nowej infekcji CMV.

16.3.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

U chorych zakażonych HIV objawowe zakażenie CMV typowo występuje przy głębokim upośledzeniu funkcji układu odpornościowego, gdy liczba limfocytów CD4+ ulega obniżeniu < 50 kom/μl. Inne czynniki zwiększające ryzyko choroby cytomegalowirusowej (ch. CMV) to wysoka (>105 kopii/ml) wiremia HIV i wcześniejsze przebycie innych zakażeń oportunistycznych.

16.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

Przed erą cART różne postacie ch. CMV dotyczyły prawie 40% pacjentów z AIDS. Wprowadzenie skojarzonego leczenia antyretrowirusowego zredukowało liczbę zachorowań prawie 10-krotnie [12].

16.3.3. Postacie kliniczne, odmienności w przebiegu u chorych zakażonych HIV

16.3.3.1. Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (CMV-Retinitis, CMVR) jest najczęstszą postacią narządową ch. CMV u chorych zakażonych HIV i najczęstszą przyczyną retinopatii u chorych z AIDS. Objawy CMVR są zależne od lokalizacji zmian martwiczo-zapalanych. Przy zmianach położonych na obwodzie siatkówki przebieg może być bezobjawowy lub pacjent może podawać pojawianie się mroczków, poruszających się plamek i obwodowych ubytków w polu widzenia. Zmiany umiejscowione w centralnej części siatkówki, plamce lub w okolicy nerwu wzrokowego powodują zaburzenia ostrości widzenia i ubytek w centrum pola widzenia. CMVR nie powoduje zaczerwienia spojówek, światłowstrętu ani bólu. Nielezione CMVR, niezależnie od lokalizacji, prowadzi do ślepoty w mechanizmie martwicy siatkówki, zaplenia nerwu wzrokowego bądź odwarstwienia siatkówki stanowiącego częste powikłanie CMVR.

16.3.3.2. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego w przebiegu zakażenia CMV ma charakter zmian krwotocznych z tworzeniem nadżerek i owrzodzeń. Zmiany najczęściej dotyczą jelita grubego, ale mogą umiejscawiać się w każdym odcinku przewodu pokarmowego – od jamy ustnej po odbyt, a objawy kliniczne zależne są od ich lokalizacji.

16.3.3.3. Choroba cytomegalowirusowa z zajęciem układu nerwowego. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez CMV może powodować podostre (drobnoguzkowe) zapalenie mózgu, klinicznie przebiegające podobnie jak podostre zapalenia mózgu o innej etiologii – ze zmianami zachowania, bólami głowy, trudnościami z koncentracją, postępującym otępieniem, sennością i zaburzeniami świadomości. Okołokomorowe zapalenie mózgu w przebiegu zakażenia CMV ma przebieg bardziej gwałtowny, często z towarzyszeniem objawów ogniskowych i porażeniem nerwów czaszkowych.

Zmiany zlokalizowane w rdzeniu kręgowym powodują wstępującą poliradikulomięlopatię manifestującą się postępującym w ciągu kilku tygodni osłabieniem siły mięśni kończyn dolnych (z następowym porażeniem wiotkim lub spastycznym), zaburzeniami czucia w tym obszarze, zatrzymaniem moczu i stolca.

16.3.3.4. Cytomegalowirusowe zapalenie płuc u osób zakażonych HIV występuje rzadko i ma postać śródmiąższowego zapalenia płuc.

16.3.4. Rozpoznanie

16.3.4.1. Rozpoznanie CMVR ustalane jest na podstawie badania oftalmoskopowego, w którym stwierdza się obecność biało-żółtych wysięków, którym mogą towarzyszyć wylewy i wybroczyny. Obraz ten jest przyrównywany do pizzy lub sera z ketchupem. W mniej zaawansowanych przypadkach, przy obwodowym umiejscowieniu zmiany dotyczą jedynie naczyń dając obraz „zamrożonych” pochewek naczyniowych lub wysięków, bez wylewów. Zalecane jest wykonanie dokumentacji zdjęciowej dna oka w celu oceny dynamiki procesu chorobowego i skuteczności terapii. Wyjątkowo, w wątpliwych przypadkach, rozpoznanie wymaga potwierdzenia wykazaniem obecności CMV DNA w płynie z tylnej komory oka.

16.3.4.2. Rozpoznanie zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego ustala się na podstawie obrazu klinicznego i badania endoskopowego, w którym stwierdza się wylewy podśluzówkowe, owrzodzenia i nadżerki. W przypadku zajęcia przełyku rozległe owrzodzenia obejmują zwykle jego dystalną część. W badaniu histopatologicznym tkanek pobranych w trakcie endoskopii stwierdza się zapalenie naczyń i nacieki zapalne głównie granulocytarne. Należy jednak pamiętać, że dla ustalenia rozpoznania etiologicznego, koniecznego do podjęcia leczenia, niezbędne jest wykazanie obecności olbrzymich komórek zawierających wtręty wewnątrzcytoplazmatyczne i wewnątrzjądrowe (komórki typu „sowiego oka”) lub wykazanie antygenów wirusowych metodami immunohistochemicznymi.

16.3.4.3. W diagnostyce chorób OUN pomocne są badania obrazowe oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W przypadku zapalenia mózgu w MRI stwierdza się obecność rozszianych zmian hyperintensywnych w obrazach T2-zależnych (postać drobnoguzkowa) lub wzmocnienia okołokomorowego (postać okołokomorowa). Wyniki badania PMR nie są typowe dla zakażeń wirusowych – stwierdza się pleocytozę z przewagą granulocytów oraz obniżenie stężenia glukozy. Dla ustalenia rozpoznania etiologicznego, koniecznego do podjęcia leczenia, niezbędne jest wykazanie w biopercie mózgu obecności olbrzymich komórek typu „sowiego oka” lub wykazanie antygenów CMV metodami immunohistochemicznymi. Czułą i swoistą, a znacznie mniej inwazyjną – a zatem rekomendowaną metodą potwierdzenia etiologii jest wykazanie obecności CMV DNA metodą PCR w PMR.

Uwaga:

U osób zakażonych HIV dodatkowo hodowle, obecność CMV DNA lub antygenów CMV w surowicy lub komórkach krwi obwodowej, w materiale z biopsji szczoteczkowej (komórki, a nie tkanka!) z przewodu pokarmowego, moczu nie stanowią wystarczających przesłanek do rozpoznania choroby CMV, ani podstawy do podjęcia terapii przeciw – CMV.

16.3.5. Leczenie

16.3.5.1. Leczenie CMVR – agresywność leczenia zależy od lokalizacji zmian. Stosowane schematy leczenia zawsze powinny uwzględniać leki działające ogólnoustrojowo, gdyż zastosowanie jedynie leczenia miejscowego zagraża uogólnieniem procesu chorobowego i zajęciem drugiego oka.

W przypadku zmian położonych w 1 strefie siatkówki, bezpośrednio zagrażających utratą wzroku, terapią z wyboru powinno być wszczęcie implantu z gancyklowirem (GCV) w połączeniu z walgancyklowirem (walGCV) podawanym doustnie w dawce 900 mg 1× dziennie.

Skuteczność takiego postępowania w zapobieganiu nawrotom jest wyższa w porównaniu z GCV stosowanym dożylnie [13, 14]. W przypadku niemożności wszczęcia implantu (lub w oczekiwaniu na zabieg) należy zastosować walGCV 900 mg 2× dziennie i GCV w postaci wstrzyknięć dogąłkowych.

W przypadku zmian położonych obwodowo nie wykazano wyższości którejkolwiek z form terapii, ale walGCV jest preferowany ze względu na wygodę stosowania i brak powikłań związanych z dożylną drogą podawania. Leczenie CMVR u osób zakażonych HIV zawsze obejmuje 2 fazy: indukcji i podtrzymania terapii. Faza indukcji trwa do czasu uzyskania stabilizacji zmian, zwykle 2-3 tygodni. Długość terapii podtrzymującej (profilaktyki wtórnej) nie jest zdefiniowana i zależy od lokalizacji zmian i tempa odbudowy układu odpornościowego pod wpływem cART). Poniżej przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w CMVR:

- walGCV 900 mg 2× dz. 14-21 dni, później → 900 mg 1× dz.
- GCV iv 5 – 7.5 mg/kg m.c 2× dz. → 5-10 mg/kg m.c 1× dz.
- Foskarnet (FOS) iv 90 mg/kg m.c 2× dz. → 90-120 mg/kg m.c 1× dz.
- Cidofovir (CDV) iv 5 mg/kg m.c 1× w tyg → 5 mg/kg m.c 1×/ 2 tyg.
- walGCV p.os 900 mg 2× dz. → 900 mg 1× dz.

Wybór metody leczenia powinien zależeć od:

- stopnia uszkodzenia szpiku i /lub nerek pacjenta
- uwzględnienia nakładającej się toksyczności leków
- lokalizacji zmian
- preferencji pacjenta co do sposobu leczenia
- dostępności różnych form terapii.

Ze względu na inny mechanizm działania przeciwwirusowego FOS i CDV mogą być stosowane w większości przypadków zakażenia szczepami opornymi na GCV. Jeśli jednak mutacje dotyczą nie tylko regionu fosfotransferazy (UL97), ale również polimerazy DNA (UL54) to oporność na leki jest krzyżowa.

16.3.5.2. W terapii cytomegalowirusowego zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego stosuje się te same preparaty i ich dawki co w fazie indukcyjnej leczenia CMVR. W przypadku nasilonych objawów klinicznych utrudniających przyjmowanie i wchłanianie leków z przewodu pokarmowego, terapię należy rozpocząć od dożylnego podawania GCV lub foskarnetu, a następnie po uzyskaniu poprawy, kontynuować walGCV. Czas leczenia wynosi od 3 do 4 tygodni, a stosowanie leczenia podtrzymującego nie jest konieczne, o ile wykluczono współistnienie CMVR.

16.3.5.3. Brak randomizowanych badań dotyczących efektywności poszczególnych form terapii w przypadku zakażenia OUN. Proponuje się terapię skojarzoną dwoma lekami przeciw CMV-GCV z FOS w dawkach odpowiadających 50% dawek stosowanych w terapii indukcyjnej CMVR, a następnie kontynuację leczenia jednym lekiem. Czas leczenia nie jest zdefiniowany. Ze względu na toksyczność leków stosowanych w terapii przeciw-CMV realizacja zalecenia jednoczesnego stosowania dwóch różnych preparatów (mimo redukcji dawek) często jest trudna.

16.3.6. ZRI

16.3.6.1. Ryzyko rozwoju ZRI w przebiegu CMVR jest wysokie i oceniane na kilkanaście [15] do ponad 60% [16]. ZRI w przebiegu CMVR zwykle ujawnia się w ciągu pierwszych 3 miesięcy, ale może występować późno, nawet w wiele miesięcy po rozpoczęciu cART. Ryzyko wystąpienia ZRI jest wyższe u osób, u których pierwotne zajęcie siatkówki było bardziej rozległe [17]. Najczęstsze postaci ZRI w przebiegu CMVR to zapalenia jagodówki (*uveitis*), zapalenie ciała szklonego, torbielowaty obrzęk plamki (CME), zaćma.

16.3.6.2. ZRI w ch. CMV o innej lokalizacji. Istnieją pojedyncze doniesienia o nietypowych manifestacjach zakażenia CMV w postaci np. owrzodzenia skóry czy rozwoju zapalenia płuc w efekcie odbudowy immunologicznej po cART.

16.3.7. Zapobieganie

16.3.7.1. Nieswoiste

Osoby bez serologicznych cech przebycia zakażenia CMV

- w przypadku planowych przetoczeń powinny otrzymywać preparaty CMV Ab(-),
- w kontaktach seksualnych powinny stosować prezerwatywy
- powinny zostać poinformowane o zwiększonym ryzyku zakażenia w przypadku sprawowania opieki nad dziećmi.

16.3.7.2. Swoiste

Brak szczepionki zapobiegającej zakażeniu CMV.

Profilaktykę pierwotną CMVR stanowią regularne, powtarzane co 3 miesiące badania oceniające dno oka u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 100 kom/ μ l.

Profilaktyka wtórna (leczenie podtrzymujące) jest zalecane w przypadku CMVR i zająć OUN. Poza podawaniem leków w podanych powyżej dawkach zalecana jest regularna fundoskopia. U osób z odbudowa układu immunologicznego ma ona na celu wczesne wychwycenie ZRI, zaś u pacjentów bez dobrej odpowiedzi immunologicznej na cART – zdiagnozowanie (nieuchronnej!) progresji CMVR i przywrócenie dawek indukcyjnych terapii przeciw CMV.

Profilaktykę wtórną można zawiesić jeśli na skutek cART uzyskany zostanie wzrost liczby limfocytów CD4+ >100-150 kom/ μ l, utrzymujący się przez co najmniej pół roku i uzyskano stabilizację zmian na dnie oka, a zmiany nie były zlokalizowane w strefie 1. siatkówki. W przypadku ch.CMV z zajęciem OUN lub/i zmian CMVR zlokalizowanych w strefie 1. siatkówki zgodności co do możliwości zawieszenia profilaktyki wtórnej.

16.3.7.3. Brak jest zasad regulujących postępowanie po ekspozycji na patogen.

16.4. WIRUS JC (JCV)

Wprowadzenie

Wirus JC (JCV) jest DNA-wirusem należącym do rodzaju Polyomawirusów. W następstwie bezobjawowego zakażenia pierwotnego, które na ogół ma miejsce pomiędzy 20 a 30 r.ż, dochodzi do latentnego zakażenia limfocytów B, śledziony, szpiku kostnego i nerek. Do 40% zdrowych nosicieli JCV okresowo wydala wirusa z moczem. W sytuacjach supresji układu immunologicznego JCV namnaża się, za pośrednictwem limfocytów B jest przenoszony do mózgu, gdzie zakaża oligodendrocyty prowadząc do ich lizy i powstawania obszarów demielinizacji [18].

16.4.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Objawy reaktywacji zakażenia typowo występują przy obniżeniu liczby limfocytów CD4+ <100 kom/ μ l.

16.4.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie cART 4-krotnie zredukowało liczbę zachorowań na wielogniskową leukoencefalopatię (PML) i o połowę obniżyło śmiertelność z tego powodu [19, 20].

16.4.3. Postacie kliniczne

Reaktywacja zakażenia prowadzi do rozpadu oligodendrocytów i powstawania mnogich ognisk demielinizacji (PML). Symptomatologia PML zależy od lokalizacji zmian demielinizacyjnych, a przebieg choroby jest podostry, postępujący i w ciągu kilku-kilkunastu tygodni prowadzący do zgonu. Najczęściej obserwuje się niedowład połowiczy i połowicze zaburzenia czucia związane z zajęciem płatów czołowych i skroniowych, zespół mózdkowy, zmiany w zachowaniu i postępującą demencję i ślepotę.

16.4.4. Rozpoznanie

Prawdopodobne rozpoznanie PML można ustalić na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych OUN. W MRI stwierdza się rozszarpane, asymetryczne, na ogół dość dobrze odgraniczone obszary hyperintensywne w obrazach FLAIR i T2 zależnych, a hypointensywne w obrazach T1 zależnych. Zmiany zlokalizowane są w istocie białej, nie towarzyszą im cechy obrzęku i przemieszczenia struktur mózgu. Etiologiczne potwierdzenie rozpoznania możliwe jest poprzez wykazanie obecności JCV DNA w PMR. Swoistość tej metody sięga 100%, natomiast czułość jest równie wysoka u chorych nieleczonych cART, a ulega obniżeniu przy zastosowaniu leczenia ARV, co związane jest z obniżeniem replikacji JCV. Obecnie biopsję mózgu i ocenę histopatologiczną z barwieniami immunohistochemicznymi zaleca się jedynie jeśli

obraz kliniczny sugeruje PML, a metodami molekularnymi nie wykazano obecności materiału genetycznego VZV, EBV i JCV w PMR.

16.4.5. Leczenie

Brak jest leczenia etiologicznego. Badania nad zastosowaniem CDV czy cytarabiny nie potwierdziły skuteczności tych preparatów w terapii PML, pomimo, że wykazują one aktywność *in vitro* przeciw JCV. Nie wykazano skuteczności interferonów w terapii PML. Prowadzone są badania nad zastosowaniem inhibitorów 5HT2a, ale na obecnym etapie ich stosowanie nie jest zalecane. Jedynym postępowaniem stwarzającym szansę poprawy jest cART – u ok. 50% chorych prowadzi do remisji w postaci zahamowania postępu choroby, ale deficyt neurologiczny pozostaje lub poprawa w zakresie funkcjonalności jest niewielka. U osób, u których do rozwoju PML doszło pomimo skutecznego cART należy rozważyć intensyfikację terapii, choć brak dostatecznych danych dotyczących efektywności takiego postępowania.

Skutkiem stosowania cART może być rozwój ZRI – p. niżej.

16.4.6. Postacie kliniczne ZRI

Odbudowa odpowiedzi immunologicznej wobec JCV prowadzi do rozwoju zapalnej postaci tej choroby. W obrazie MRI pojawiają się cechy obrzęku mózgu, kontrastowe wzmocnienie i efekt masy wokół zmian. Szczególnie nasilone postaci ZRI w przebiegu PML powodują uogólniony obrzęk mózgu i wgłobienie, klinicznie manifestujące się gwałtownym pogorszeniem stanu neurologicznego prowadzącym do zgonu.

16.4.6.1. Postępowanie w ZRI. Zaleca się podawanie steroidów, choć dawki i czas stosowania nie są zdefiniowane. Dawniejsze zalecenia dotyczące przerwania cART nie są obecnie podtrzymane.

16.4.7. Zapobieganie

Brak jest metod swoistej i nieswoistej profilaktyki zakażenia JCV.

Piśmiennictwo

1. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in HIV Type 1-Infected Persons. *Clin Infect Dis.* 2006, 1;43(3):347-56.
2. Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, i wsp.. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med.* 2007, 22;356(8):790-9.
3. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel N, i wsp.. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
4. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 2007 8;4:9.
5. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, i wsp.. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J* 1994;87:74-6.

6. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S i wsp.. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112: 187-191.
7. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 79-83.
8. Gnann JW. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Diseases* 2002;186(Suppl 1):S91-8.
9. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA i wsp.. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 34-45.
10. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, i wsp. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 1:S1-26.
11. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, i wsp. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4+ T cells. *J Infect Dis* 2006;194:247-55.
12. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, i wsp. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-60.
13. Studies of Ocular Complications of AIDS Research, Group in col-laboration with the AIDS Clinical Trials Group: Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994;101:1250-61.
14. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, i wsp.. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26.
15. French M.A., Lenzo N., John M., i wsp. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 2000; 1: 107-115.
16. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, i wsp. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999;179(3):697-700.
17. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC i wsp. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina*. 2001;21(1):1-9.
18. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, i wsp. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol*. 1998;72(12):9918-23.
19. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, i wsp.. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004;55:320-8.
20. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, i wsp.. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin.Infect.Dis*. 2009;48:1459-66.

17

ZAKAŻENIA BAKTERYJNE

17.1. BAKTERYJNE ZAPALENIA PŁUC

Wprowadzenie

Zapalenie płuc może być pierwszą manifestacją zakażenia HIV. Za chorobę definiującą AIDS uznaje się wystąpienie dwóch epizodów w odstępie czasu nie dłuższym niż 12 miesięcy.

Etiologia bakteryjnych zapaleń płuc nie różni się w sposób znaczący od ogólnej populacji. Najczęściej rozpoznaje się infekcje *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, nieco rzadziej *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Podkreśla się również udział lekoopornych szczepów *Streptococcus pneumoniae*. Bakteryjne zapalenia płuc występują 25-krotnie częściej w populacji zakażonych HIV w porównaniu z ogólną populacją [1].

Atypowe zapalenia płuc wywołane przez *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia species* obserwuje się rzadziej w tej grupie chorych.

17.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Zapalenie płuc może wystąpić w każdym stadium zakażenia, niezależnie od liczby limfocytów CD4. Prawdopodobieństwo zachorowania rośnie wraz ze spadkiem liczby CD4, a czynnikami ryzyka są, stopień upośledzenia odporności, osłabiona zdolność organizmu do produkcji specyficznych przeciwciał, spadek liczby granulocytów i ich dysfunkcja, palenie papierosów oraz uzależnienie od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną.

17.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Aktualne dane dotyczące występowania bakteryjnych zapaleń płuc w grupie pacjentów zakażonych HIV są rozbieżne. W ostatnich latach obserwuje się spadek liczby zachorowań w porównaniu z okresem przed stosowaniem terapii antyretrowirusowej [2,3]. Bakteryjne zapalenia płuc pozostają nadal istotną przyczyną hospitalizacji i zwiększonego ryzyka zgonu [1].

17.1.3. Postacie kliniczne

Choroba rozwija się w ciągu 3-5 dni, pojawia się gorączka, zwykle powyżej 38°, dreszcze, poty i ogólne osłabienie. kaszel początkowo bezproduktywny później z odkrztuszaniem ropnej wydzieliny, ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym. Ciężki przebieg choroby obserwuje się gdy współistnieje znaczne upośledzenie odporności. Pojawiają się powikłania w postaci ropni płuc, ropniaka opłucnej, niewydolności oddechowej. Zakażenie HIV przebiegające z niską liczbą limfocytów CD4 stanowi czynnik ryzyka bakteriemii i rozwoju posocznicy. W jednym z badań oceniono, iż jest ono 100 razy większe niż w populacji osób niezakażonych [2]. Istotne jest podjęcie właściwej decyzji dotyczącej hospitalizacji lub leczenia w warunkach ambulatoryjnych pacjenta z zapaleniem płuc. W Europie służy do tego skala oceny ciężkości zapalenia płuc *Severity Scores for Community Acquired Pneumonia [CRB-65]*, która po uwzględnieniu specyfiki przebiegu choroby u pacjentów zakażonych HIV może być użyteczna.

TABELA 1.

SKALA CRB-65 – OCENA CIĘŻKOŚCI CHOROBY I USTALENIE POSTĘPOWANIA U CHORYCH Z PZP

Czy występują główne niekorzystne czynniki rokownicze?

- SPLĄTANIE
- CZĘSTOTLIWOŚĆ ODDECHÓW >30/min
- CIŚNIENIE SKURCZOWE <90 mmHg CIŚNIENIE ROZKURCZOWE <60mmHg
- WIEK >65 LAT

Nie występuje żaden z czynników	Występuje 1 lub 2 czynniki	Występują 3 lub 4 czynniki
Terapia ambulatoryjna	Należy rozważyć hospitalizację	Pilne przyjęcie do szpitala

Skala CURB-65 (dodatkowo stężenie mocznika >7 mmol/l)

17.1.4. Rozpoznanie

Wstępne rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego. Badania dodatkowe: rtg klatki piersiowej, badania mikrobiologiczne krwi, płwociny oraz innych dostępnych materiałów diagnostycznych (płyn wysiękowy z jamy opłucnej) potwierdzają wstępne rozpoznanie oraz umożliwiają identyfikację czynnika etiologicznego. W przypadku podejrzenia atypowego zapalenia płuc wykonuje się oznaczenia antygenów bakteryjnych w krwi i/lub moczu oraz określa się miano przeciwciał.

17.1.5. Leczenie

Pacjenci leczeni ambulatoryjnie powinni otrzymać: antybiotyk β -laktamowy i antybiotyk z grupy makrolidów w postaci doustnej

ZALECANE ANTYBIOTYKI:

- amoksycylina lub amoksycylina + kwas klawulonowy lub cefuroksym
- klarytromycyna lub azytromycyna,
- doxycyklina jest lekiem alternatywnym dla makrolidów;
- lewofloksacyna lub moksyflokscacyna w przypadku uczulenia na antybiotyki β -laktamowe lub gdy były stosowane w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Pacjenci hospitalizowani powinni otrzymać: antybiotyk β -laktamowy i antybiotyk z grupy makrolidów w postaci dożyłnej

ZALECANE ANTYBIOTYKI:

- ampicylina + sulbaktam
- klarytromycyna lub azytromycyna
- doxycyklina jest lekiem alternatywnym dla makrolidów
- lewofloksacyna lub moksyflokscacyna w przypadku uczulenia na antybiotyki β -laktamowe lub, gdy były stosowane w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Pacjenci otrzymujący antybiotyk z grupy makrolidów w ramach profilaktyki mykobakteriozy atypowej nie powinni otrzymywać tego leku w przypadku empirycznego leczenia bakteryjnego zapalenia płuc z powodu wzrostu liczby zakażeń spowodowanych lekoopornymi szczepami *Streptococcus pneumoniae*

17.1.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Nie opisano ZRI w przebiegu bakteryjnego zapalenia płuc

17.1.7. Zapobieganie

17.1.7.1. Szczepienia

Pacjentom z liczbą limfocytów CD4 >200 kom/mm³ zaleca się podanie szczepionki przeciwko *S.pneumoniae* PPV-23. Gdy liczby limfocytów CD4 <200 kom/mm³ wskazane jest zaproponowanie szczepienia przeciwko *S.pneumoniae* chociaż skuteczność takiego postępowania nie została do końca potwierdzona. Wskazuje się na istotne korzyści jednoczesnego szczepienia i włączenia terapii cART. Rewakcynację zaleca się gdy nastąpi wzrost liczby CD4 >200 kom/mm³ w odpowiedzi na terapię. Nieznany jest czas protekcyjnego działania pojedynczej dawki szczepionki, w związku z tym można rozważyć ponowne szczepienie po upływie 5 lat.

Wszyscy pacjenci zakażeni HIV powinni otrzymywać co roku szczepienie przeciwko grypie.

Nie są rekomendowane szczepienia przeciwko *H.influenzae* ze względu na rzadko występujące zapalenie płuc o tej etiologii.

17.1.7.2. Profilaktyka pierwotna i wtórna

Pacjenci w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej zakażeń oportunistycznych otrzymują biseptol, klarytromycynę lub azytromycynę, które również stanowią profilaktykę bakteryjnych zapaleń płuc. Inne antybiotyki można rozważyć w przypadku ciężkich i częstych nawrotów, chociaż takie postępowanie nie jest zdecydowanie rekomendowane.

17.2. BAKTERYJNE ZAKAŻENIA PRZEWODU POKARMOWEGO

Wprowadzenie

Bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego występują od 20 do 100 razy częściej w populacji osób zakażonych HIV w porównaniu z ogólną populacją.

Czynnikami sprzyjającymi kontaminacji przewodu pokarmowego są zmiany reaktywacji błony śluzowej w odpowiedzi na zakażenie, bezkwaśność soku żołądkowego występująca w przebiegu zakażenia HIV oraz wywołana działaniem leków. Najczęściej rozpoznaje się infekcje *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Schigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*. Źródłem zakażenia jest zanieczyszczona żywność i woda. Czynnikiem ryzyka choroby są: starszy wiek, niska liczba limfocytów CD4, złe warunki socjoekonomiczne oraz kontakty seksualne (kontakty analne, oralno-analne). Do zakażeń *Clostridium difficile* predysponuje: hospitalizacja, długotrwała antybiotykoterapia, leczenie toksoplazmozy oraz stosowanie leków zmniejszających wydzielanie soku żołądkowego [4].

17.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Przebieg choroby zależy od stopnia upośledzenia odporności, znaczny deficyt powoduje rozwój posocznicy. Nawracająca posocznica salmonelozowa jest chorobą definiującą AIDS. Przebieg choroby jest zwykle ciężki, w niektórych przypadkach rozwija się wstrząs septyczny.

17.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie terapii cART zredukowało liczbę incydentów bakteryjnych zakażeń przewodu pokarmowego i ryzyko wystąpienia posocznicy [4].

17.2.3. Postacie kliniczne

Występują trzy zasadnicze postacie kliniczne:

- ostry niezżyt żołądkowo-jelitowy,
- ciężka, przedłużająca się krwawa biegunka z utratą masy ciała, gorączką i bakteriamią,
- posocznica.

W 2003 roku opisano przypadki zakażeń nowym szczepem *C.difficile* B1/NAP-1 charakteryzującym się opornością na fluorochinolony oraz wytwarzaniem podwójnej toksyny A i B.

Przebieg kliniczny jest szczególnie ciężki, często dochodzi do rozwoju *megacolon toxicum*, perforacji okrężnicy, wstrząsu i niewydolności nerek. Nie ma danych wskazujących na częstsze występowanie infekcji *C.difficile* B1/NAP-1 w populacji pacjentów zakażonych HIV.

17.2.4. Rozpoznanie

W celu ustalenia pewnego rozpoznania wykonuje się posiewy kału i krwi. U każdego pacjenta zakażonego wirusem HIV z gorączką i biegunką należy wykonać posiewy krwi, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia bakteriemii.

W przypadku podejrzenia infekcji *Clostridium difficile* zaleca się wykonanie posiewu na obecność *C.difficile* i ocenę wytwarzania przez wyizolowane szczepy toksyn A i B lub wykonanie testu na obecność toksyn bakteryjnych w kale przy użyciu techniki immunoenzymatycznej lub z zastosowaniem techniki PCR. Endoskopia jelita grubego ujawnia charakterystyczne szarżółte tarczki (błony rzekome) pokrywające błonę śluzową odbytnicy, dalszego odcinka esicy, a u niektórych chorych wyłącznie prawą połowę okrężnicy. W czasie badania można pobrać wycinki do oceny histologicznej.

17.2.5. Leczenie

17.2.5.1. Pacjenci zakażeni HIV z rozpoznaną salmonelozą powinni otrzymać antybiotyki. Lekiem z wyboru jest ciprofloksacyna, alternatywne leki: biseptol, cefalosporyny (ceftrikson, cefotaksym). Czas terapii wynosi 7-14 dni, gdy liczba CD4 >200 kom/mm³ i choroba ma łagodny przebieg. Gdy liczba CD4 <200 kom/mm³ rekomenduje się wydłużenie leczenia do 2-6 tygodni.

17.2.5.2. W leczenie zakażenia *Shigella sp.* zaleca się zastosowanie antybiotykoterapii, lekami z wyboru są fluorochinolony, alternatywne leki: trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), azytromycyna.

Czas terapii wynosi 3-7 dni.

17.2.5.3. Zakażenie *Campylobacter sp.* o łagodnym przebiegu wymaga zastosowania antybiotyku z grupy fluorochinolonów lub makrolidów. Czas terapii 7 dni.

Choroba o cięższym przebiegu wymaga zastosowania drugiego aktywnego antybiotyku tj. (aminoglikozydu) oraz wydłużenia terapii do 2 tygodni.

17.2.5.4. W leczeniu zakażenia *Clostridium difficile* zaleca się zastosowanie metronidazolu 500 mg 3× dz. p.o przez 10 dni, w ciężkich przypadkach lub przy braku skuteczności można zastosować wankomycynę 125 mg 4× dz. przez 7-10 dni.

17.2.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Nie opisano ZRI w przebiegu bakteryjnych zakażeń przewodu pokarmowego.

17.2.7. Zapobieganie

17.2.7.1. Nieswoiste

Zapobieganie bakteryjnym zakażeniom przewodu pokarmowego obejmuje przestrzeganie higieny osobistej, unikanie kontaktów seksualnych oralno-analnych, zachowanie szczególnej ostrożności w kontaktach z nieczystościami zwierząt, zachowanie zasad higieny w czasie podróży.

17.2.7.2. Swoiste

Profilaktyka pierwotna. Nie rekomenduje się profilaktyki antybiotykowej dla osób podróżujących. Chociaż w niektórych przypadkach zależnie od stopnia upośledzenia odporności, miejsca pobytu, czasu trwania podróży można rozważyć profilaktyczne zastosowanie fluorochinolonów lub rifaximinu.

Profilaktyka wtórna. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/mm³ i nawracającą bakteriami salmonelozową rekomenduje się antybiotykoterapię trwającą 6-8 m-cy w ramach profilaktyki wtórnej.

Piśmiennictwo

1. Kholi R. i wsp. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clinical Infectious Disease* 2006;43:90-8
2. Curran A. i wsp. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Medicine* 2008;9(8): 609-615
3. Grubb JR i wsp. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20(8):1095-1107
4. Sanchez TH, i wsp. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection United States 1992-2002. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1621-7
5. Moris A i wsp. Current Epidemiology of Pneumocystis Pneumonia. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10(10)
6. Marty FM i wsp. (1→3) β-D-glucan assay positivity in patients with Pneumocystis (carini) jiroveci pneumonia. *Ann Intern Med* 2007 Jul 3; 147:70-2
7. Lawn SD. i wsp. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Feb;24(1):34-42.
8. The opportunistic infection project team of the collaboration of observational HIV epidemiological research in Europe (COHERE) Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci Pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cell/mm³ *Clin. Infect. Dis*. 51:611-19, 2010.
9. Hoffmann Ch., Rockstroh JK. *HIV 2009 Medizin Fokus Verlag* 2009
10. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis *AIDS* 2007,21:2119-2129
11. Biconic T. i wsp. High-dose amphotericin B with flucytosine4 for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:123-30
12. Hirsch HN. i wsp. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1159-66
13. Knysz B i wsp. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*. 2005;59, 180-187

18

ZAKAŻENIA GRZYBICZE

18.1. PNEUMOCYSTOZOWE ZAPALENIE PŁUC

Wprowadzenie

Pneumocystozowe zapalenie płuc jest nadal najczęściej występującą chorobą definiującą AIDS wywołuje je drobnoustroj zaliczany do grzybów *Pneumocystis jiroveci*, dawniej nazywany *Pneumocystis carini*. Śródmiąższowe zapalenie płuc jest kliniczną manifestacją pierwotnej lub reaktywacją utajonej infekcji *P.jiroveci*. Przed wprowadzeniem pierwotnej profilaktyki PCP i terapii cART pneumocystozowe zapalenie płuc występowało u 70-80% pacjentów z AIDS i wiązało się z 20-40% śmiertelnością. Obecnie choroba dotyczy głównie pacjentów niezdiagnozowanych, nieleczonych cART lub leczonych nieskutecznie oraz nieprzyjmujących profilaktyki PCP.

W badaniu EUROSIDA obserwowano pneumocystozowe zapalenie płuc u pacjentów leczonych cART z liczbą limfocytów CD4 <30 kom/mm³ [5].

18.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Pneumocystozowe zapalenie płuc występuje gdy liczba limfocytów CD4 jest niższa niż 200 kom/mm³ lub odsetek limfocytów CD4 wynosi mniej niż 14. Do czynników ryzyka PCP zalicza się również wcześniejszy epizod pneumocystozowego zapalenia płuc, grzybicę jamy ustnej, wysoką wiramię HIV-RNA, niezamierzony spadek masy ciała, nawracające bakteryjne zapalenia płuc oraz leukoplakię włochatą.

18.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej i pierwotnej profilaktyki PCP spowodowało znaczny spadek liczby zachorowań na pneumocystozowe zapalenie płuc. Według danych z badania

EUROSIDA zanotowano spadek liczby przypadków w latach 1995-1998 z 4,9 na 100 osobolat na 0,3 na 100 osobolat. [5]

18.1.3. Postacie kliniczne

18.1.3.1. Objawowa postać zakażenia *P.jiroveci* przebiega jako śródmiąższowe zapalenie płuc. W obrazie klinicznym dominuje: duszność rozwijająca się stopniowo, początkowo o charakterze wysiłkowym, później również spoczynkowa, bezproduktywny kaszel, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej i często współistniejąca grzybica jamy ustnej. Choroba może mieć przebieg o różnym stopniu ciężkości.

18.1.3.2. Pozapłucna manifestacja zakażenia występuje bardzo rzadko, częściej u pacjentów stosujących wziewną profilaktykę z zastosowaniem pentamidyny. Dotyczy ona węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, szpiku kostnego i siatkówki.

18.1.4. Rozpoznanie

18.1.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych. W badaniu rtg klatki piersiowej stwierdza się rozlane obustronne lub jednostronne zmiany śródmiąższowe, zmiany guzkowe, może także wystąpić samoistna odma opłucnowa. U 1/3 pacjentów nie stwierdza się żadnych zmian w obrazie rtg klatki piersiowej. W badaniu tomografii komputerowej płuc obserwuje się charakterystyczny obraz tzw. matowej szyby. Istotne znaczenie w ocenie stopnia ciężkości i monitorowania choroby ma badanie gazometryczne. Początkowo stwierdza się hipokapnię, w miarę rozwoju choroby pojawia się hipoksja z hiperkapnią. W przebiegu infekcji *P.jiroveci* obserwuje się wzrost LDH >500 mg/dl.

18.1.4.2. U osób zakażonych HIV należy dążyć do ustalenia pewnego rozpoznania z zastosowaniem immunofluorescencji pośredniej stwierdzając obecności cyst i/lub trofozoitów w biopsji tkanki płucnej, w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych lub indukowanej plwocinie. Badanie można wykonać po 10 dniach stosowania skutecznej terapii. Czułość badania wynosi w przypadku indukowanej plwociny 50-90%, popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych 90-99% oraz materiału pobranego w biopsji przezoskrzelowej i w otwartej biopsji płuca 95-100%. Badanie techniką PCR charakteryzuje się wysoką czułością i nieco niższą specyficznością. Stwierdzając obecność PCP-DNA u pacjentów bezobjawowych można rozpoznać kolonizację lub subkliniczną infekcję. Odsetek zakażonych HIV, u których stwierdza się kolonizację PCP na podstawie badania obecności PCP-DNA wynosi 69% [2]. Materiał do badania techniką PCR powinien być pobrany przed zastosowaniem terapii lub natychmiast po jej rozpoczęciu. Każdy wątpliwy wynik powinien być potwierdzony metodą immunofluorescencji pośredniej. W diagnostyce PCP stosuje się oznaczanie (1→3) β-D-glukanu składnika ściany komórkowej grzybów, który obecny jest w surowicy pacjentów z infekcjami grzybiczymi. Czułość i swoistość tej metody wymaga dalszej oceny. [6]

18.1.5. Leczenie

Pacjenci z ciężką lub średniociężką postacią choroby powinni otrzymać sterydoterapię w ciągu pierwszych 72 godzin (prednizon 40 mg 2×/dobę przez 5 dni, później 40 mg 1×/dobę przez kolejne 5 dni, następnie 20 mg 1×/dobę do zakończenia 21-dniowej terapii).

W przypadku wystąpienia PCP w trakcie profilaktyki z zastosowaniem Co-trimoxazolu, pozostaje on nadal lekiem pierwszego rzutu w terapii zapalenia płuc.

<i>Postać</i>	<i>Lek</i>	<i>Dawka</i>
Ciężka i średniociężka PCP-pneumonia	Co-trimoxazole	120 mg/kg/dobę w 3 dawkach
Postać lekka	Co-trimoxazole	3 tabl. po 960 mg 3×/dobę
Alternatywna terapia	Pentamidyna	200-300 mg i.v.(4mg/kg) przez 5 dni, potem ½ dawki lub 300 mg w inh.x1/dobę
Alternatywna terapia	Atovaquone	5-10 ml 2×/d (750-1500 mg 2×/dobę)
Alternatywna terapia	Klindamycyna+Primaquine	600 mg i.v co 8 godzin + 30 mg 1× 1 tabl./dobę

Terapię rozpoczyna się po ustaleniu rozpoznania wstępnego na podstawie obrazu klinicznego. Leczenie trwa 21 dni. W przypadku niepowodzenia leczenia, wskazana jest zmiana dotychczas stosowanych leków, a lekiem z wyboru jest pentamidyna stosowana dożylnie.

Nie ma ściśle określonych zaleceń dotyczących momentu włączenia terapii cART. W ostatnim czasie pojawiło się wiele doniesień wskazujących na korzyści wynikające z wczesnego rozpoczęcia leczenia u pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem oportunistycznym (ZO). Zastosowanie cART w czasie 2 tygodni od rozpoznania ZO wiąże się z poprawą wskaźników przeżycia w tej grupie chorych. [7]

18.1.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Zespół rekonstrukcji immunologicznej obserwowano w postaci ostrej niewydolności oddechowej u pacjentów leczonych cART krótko po ustąpieniu objawów klinicznych PCP. Objawy pojawiają się po 7-17 dniach od rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej. Możliwe jest również zaostrzenie choroby w trakcie leczenia po włączeniu terapii cART. [3]

18.1.7. Zapobieganie

18.1.7.1. Profilaktyka nieswoista

Jedyną formą profilaktyki nieswoistej jest izolowanie chorych z PCP. Zalecenie to uznane zostało przez ekspertów jako opcjonalne, brakuje argumentów przeciwko oraz potwierdzających słuszność takiego postępowania.

18.1.7.2. Profilaktyka swoista

Profilaktyka pierwotna. Zaleca się zastosowanie profilaktyki pierwotnej u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/mm³ lub odsetkiem limfocytów CD4 <14, nawracającą grzybicą jamy ustnej i gardła, innymi zakażeniami oportunistycznymi wskazującymi na AIDS oraz w przypadku braku możliwości regularnego monitorowania co 1-3 miesiące liczby CD4, gdy wynosi ona 200-250 kom/mm³.

Profilaktyka wtórna. Profilaktykę wtórną należy zastosować po zakończeniu leczenia pneumocystozowego zapalenia płuc.

LEKI STOSOWANE W PROFILAKTYCE:

- Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 960 mg 1× dz. – preferowany schemat profilaktyczny, profilaktyka toksoplazmozy i niektórych bakteryjnych zapaleń płuc.
- Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 480 mg 1× dz.
- Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) 960 mg 1 tabl 3× w tygodniu

Alternatywnie można stosować:

- Dapson 50 mg 1× dz. + Pirymetamina 50 mg 1× w tygodniu + Lecovorin 30 mg 1× w tygodniu
- Dapson 100 mg 1× dz.
- Atovaquone 750 mg 2× dz.
- Pentamidyna 300 mg 1× w miesiącu
- Klindamycyna 600-900 mg 4-3×/d + Primaquine 15-30 mg/d

18.1.7.3. Warunki zakończenia profilaktyki

Stosowanie profilaktyki można zakończyć, gdy liczba limfocytów CD4 >200 kom/mm³ utrzymuje się przez 3 miesiące. Wskazane jest ponowne zastosowanie profilaktyki w przypadku spadku liczby limfocytów CD4 <200 kom/mm³.

Można również rozważyć zakończenie profilaktyki pierwotnej u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 w przedziale 100-200 kom/mm³ pod warunkiem skutecznie prowadzonej terapii z nieoznaczalną wiremią w czasie 6 miesięcy [8].

Powtórne wystąpienie pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjenta z liczbą limfocytów CD4 >200 kom/mm³ stanowi wskazanie do rozważenia profilaktyki do końca życia, chociaż dane dotyczące celowości takiego postępowania są ograniczone.

18.2. KANDYDOZA

Wprowadzenie

Grzybicze zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku jest najczęstszą oportunistyczną infekcją występującą u pacjentów zakażonych HIV. Przed wprowadzeniem cART odsetek pacjentów ze zmianami grzybiczymi wynosił 80-90%. Większość zakażeń wywołana jest przez *Candida albicans* rzadziej nonalbicans *Candida sp.* W etiopatogenezie choroby podkreśla się udział szczepów opornych na azole, głównie *Candida glabrata* i *Candida krusei*.

18.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Grzybica jamy ustnej i gardła jest związana z postępującym upośledzeniem odporności i stanowi zapowiedź choroby wskaźnikowej. Najczęściej pojawia się, gdy liczba limfocytów CD4 ulega obniżeniu $<200 \text{ kom/mm}^3$.

18.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie cART zredukowało liczbę przypadków grzybicy jamy ustnej, gardła, grzybicy układu oddechowego (przełyk, tchawica, oskrzela, płuca) oraz grzybicy lekoopornej.

18.2.3. Postacie kliniczne

18.2.3.1. Grzybica jamy ustnej i gardła charakteryzuje się bolesnymi, kremowo-białymi nalotami na błonie śluzowej, które łatwo dają się usunąć. Rzadziej przybiera postać żywoczerwonych nadżerek, owrzodzeń, zmian przerostowych lub zanikowych błony śluzowej, charakterystyczne są również zajady w kącikach ust i bolesne pęknięcia..

18.2.3.2. Grzybica przełyku czasami przebiega bezobjawowo, częściej występuje piekący ból za mostkiem nasilający się przy połykaniu, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej. W badaniu endoskopowym stwierdza się białe naloty, pokrywające powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej.

18.2.3.3. Grzybica pochwy często występuje u kobiet zakażonych HIV, ma charakter nawrotowy, nie jest zaliczana do zakażeń oportunistycznych.

18.2.4. Rozpoznanie

18.2.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne opiera się na typowym obrazie klinicznym i nie w każdym przypadku konieczne jest wykonywanie badań mikrobiologicznych.

18.2.4.2. Pewne rozpoznanie ustala się na podstawie badania mikroskopowego oraz posiewu materiału pobranego ze zmian. Wskazane jest wykonanie testów lekowrażliwości w przypadku przewlekłej infekcji i podejrzenia lekooporności na azole

18.2.5. Leczenie

18.2.5.1. Lekiem z wyboru, najlepiej tolerowanym, stosowanym w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła jest flukonazol. Do grupy azoli zalicza się również ketokonazol i itraconazol, charakteryzujące się podobną skutecznością jak flukonazol, ale gorszą tolerancją. Posakonazol nowo zarejestrowany preparat przeciwgrzybiczy należący do grupy azoli stosowany w postaci zawiesiny charakteryzuje się podobną skutecznością jak pozostałe leki i dobrą tolerancją.

Dawki leków:

- Flukonazol 100 mg 1× dz. przez 7-14 dni
- Ketonazol 200mg 2× dz. przez 7-14 dni
- Itrakonazol 100mg 2× dz. lub 10-20 ml 2× dz. zawiesina 1 ml = 10 mg przez 7-14 dni
- Posakonazol 200 mg w pierwszym dniu, następnie 100 mg 1× dz. zawiesina 40 mg/ml przez 13 dni

18.2.5.2. W leczeniu kandydozy przełyku stosuje się leki z grupy azoli, lekiem z wyboru jest flukonazol lub itraconazol. Terapia trwa około 14-21 dni.

Flukonazol w pierwszej dobie 200 mg 2× dz. potem 200 mg 1× dz. w postaci dożylniej lub doustnie.

Itrakonazol 100 mg 2× dz.

Inne opcje terapeutyczne to kaspofungin (Cancidas), vorikonazol (Vfend), echinocandins, mikafungin, anidulafungin(Ecalta). Nie wszystkie wymienione leki są zarejestrowane w Polsce.

W przypadku grzybicy odpornej na flukonazol rekomenduje się zastosowanie itraconazolu lub posakonazolu lub amfoterycyny:

- Amfoterycyna w dawce 1 ml 4× dz. zawiesina 100 mg/ml skuteczna w terapii grzybicy jamy ustnej i gardła
- Amfoterycyna konwencjonalna (Fungizone) dawka 0,5-0,75 mg/kg m.c/d
- Amfoterycyna liposomalna (AmBisome, Amphocil, Abelcet) dawka 4-6 mg/kgm.c./d.

18.2.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Nie opisano ZRI w przebiegu kandydozy

18.2.7. Zapobieganie

18.2.7.1. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej nie jest rekomendowane.

18.2.7.2. Rozważa się zastosowanie profilaktyki wtórnej. w przypadku nawrotowej grzybicy i niskiej liczby limfocytów CD4 <50 kom/mm³. Zaleca się flukonazol lub posakonazol. Profilaktykę można zakończyć, gdy liczba limfocytów CD4 wzrośnie do 200 kom/mm³ [9].

18.3. KRYPTOKOKOZA

Wprowadzenie

Kryptokokoza jest najczęstszą uogólnioną infekcją grzybiczą występującą w przebiegu zakażenia HIV. Przed wprowadzeniem terapii cART u około 5-10% pacjentów rozpoznawano uogólnione zakażenie *C.neoformans* [10]. Zakażenie następuje przez drogi oddechowe, rozprzestrzenia się drogą krwi i prowadzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszą postacią kliniczną jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Rozwój choroby może być skutkiem pierwotnej infekcji lub reaktywacją utajonej [11].

18.3.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Choroba wywołana przez *C.neoformans* pojawia w okresie zaawansowanego upośledzenia odporności, gdy liczba limfocytów CD4 <100 kom/mm³.

18.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie cART i leczenia kandydozy flukonazolem spowodowało znaczną redukcję liczby przypadków. W jednym z badań amerykańskich zanotowano spadek liczby przypadków kryptokokozy w latach 1992-2000 z 66 na 1000 pacjentów z AIDS do 7 na 1000 [11].

18.3.3. Postacie kliniczne

18.3.3.1. Choroba przebiega pod postacią podostrego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Występują bóle głowy, gorączka, nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło, patologiczna senność, zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci i koncentracji, różnego typu objawy ogniskowe, znaczny wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Typowy zespół oponowy stwierdza się u 1/3-1/4 chorych.

18.3.3.2. W przebiegu choroby może dochodzić do zajęcia układu oddechowego, obserwuje się kaszel i duszność. U pacjentów zakażonych HIV izolowana postać płucna występuje rzadko. Równie rzadką manifestacją kliniczną zakażenia *C.neoformans* jest porażenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenia naczyń i siatkówki oraz zmiany kostne. Zmiany skórne występujące w przebiegu choroby przypominają mięczaka zakaźnego i wymagają diagnostyki różnicowej.

Infekcja *C.neoformans* prowadzi również do zajęcia stawów, żołądka, jelit, wsierdza, wątroby, trzustki i gruczołu krokowego.

18.3.4. Rozpoznanie

18.3.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne opiera się na obrazie klinicznym oraz badaniach dodatkowych: rtg klatki piersiowej, badanie obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT, MRI), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się wzrost cytozy przeważają komórki jednojądrzaste, wzrost białka, obniżenie stężenia glukozy i chlorków.

U 75% chorych płyn mózgowo-rdzeniowy wypływa pod wzmożonym ciśnieniem

18.3.4.2. Rozpoznanie pewne. U każdego pacjenta z podejrzeniem kryptokokozy należy wykonać badanie na obecność antygenu *C.neoformans* we krwi. Obecność antygenu w mianie >1:8 potwierdza rozpoznanie rozsianej postaci kryptokokozy, w takim przypadku należy wykonać posiew krwi i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. U pacjenta z podejrzeniem kryptokokozy z zajęciem innych narządów niż ośrodkowy układ nerwowy rozpoznanie można potwierdzić wykonując posiewy krwi, moczu, wydzieliny z drzewa oskrzelowego.

Pewne rozpoznanie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego opiera się na stwierdzeniu w płynie mózgowo-rdzeniowym obecności grzyba w preparatach po odpowiednim wybarwieniu, jego hodowli, oraz obecności antygenu kryptokokowego.

18.3.5. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Okolo 30% pacjentów manifestuje ZRI w sytuacji jednoczesnego leczenia cART i kryptokokozy. Najczęściej przebiega pod postacią ropni kryptokokowych zlokalizowanych na skórze głowy, szyi. klatki piersiowej i w okolicznych węzłach chłonnych. W obrazie rtg klatki piersiowej obserwuje się powiększone węzły śródpiersia, nacieki w płucach z tendencją do tworzenia cienkościennej jamy. W obrazie histopatologicznym stwierdza się ziarniniaki zawierające neutrofile, histocyty, komórki olbrzymie, ogniska martwicy i włóknienia. Obserwowano przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o ciężkim przebiegu, z dużym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i znacznie nasilonymi bólami głowy [13, 14].

18.3.5.1. Postępowanie w ZRI. Włączenie cART należy rozważyć po 6 tygodniach leczenia. Gdy pojawią się objawy ZRI zaleca się kontynuację terapii cART i p/grzybiczej z jednoczesnym podaniem kortykosteroidów.

18.3.6. Leczenie

18.3.6.1. Terapia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. W leczeniu kryptokokozy można zastosować kilka schematów terapeutycznych. Pierwsza faza intensywnej terapii trwa 2 tygodnie. W przypadku zastosowania w pierwszej fazie leczenia schematu złożonego flukonazolu i flucytozyny należy ją wydłużyć do 4-6 tygodni.

Preferowane schematy terapeutyczne

- Amfoterycyna 0,5-0,75 mg/kg m.c./d + Flucytozyna 100-150 mg/kgm.c w 4 dawkach
- Amfoterycyna liposomalna 4-6 mg/kg m.c./d + Flucytozyna 100-150 mg/kgm.c w 4 dawkach

Alternatywne schematy terapeutyczne

- Amfoterycyna 0,5-0,75 mg/kg m.c./d + Flukonazol 400 mg /d
- Amfoterycyna 0,5-0,75 mg/kg m.c./d
- Amfoterycyna liposomalna 4-6 mg/kg m.c./d

W przypadku nietolerancji standardowego leczenia zaleca się zastosowanie:

- Flukonazol 400-800 mg/d + Flucytozyna 100 mg/kgm.c w 4 dawkach

Terapia podtrzymująca po zakończeniu intensywnego leczenia, które trwa 2 tygodnie:

- Flukonazol 400 mg lub itraconazol 200 mg 2×/dobę przez 8 tygodni

Najwyższą skutecznością charakteryzuje się pierwszy schemat terapeutyczny [10]. W przypadku pacjentów z chorobami nerek zaleca się zastosowanie liposomalnej amfoterycyny. Nie zaleca się wczesnego rozpoczynania terapii antyretrowirusowej u pacjentów z rozpoznany i leczonym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

Włączenie terapii należy rozważyć po 6 tygodniach leczenia kryptokokowego zapalenia opon m-r i mózgu. Odroczenie w czasie jest poparte licznymi doniesieniami wskazującymi na gorsze wyniki leczenia i większą śmiertelność pacjentów u których cART rozpoczynano wcześniej (2 tygodnie od rozpoznania). [13]

18.3.6.2. Rola powtarzanych punkcji lędźwiowych u pacjentów ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego

U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (>25 cm H₂O) zaleca się wykonywanie punkcji lędźwiowych i upuszczanie PMR, tak aby uzyskać obniżenie ciśnienia o połowę lub poniżej 20 cm H₂O. Nakłucia lędźwiowe należy powtarzać nawet codziennie, do uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia otwarcia. W przypadku opornego nadciśnienia należy rozważyć założenie układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego.

18.3.6.3. Terapia zapalenia płuc C.neoformans

Zajęcie innych narządów oraz w przypadku antygenemii (antygen we krwi w mianie >1:8)

Preferowany schemat terapeutyczny

- Flukonazol 200-400 mg /dobę

Alternatywny schemat terapeutyczny

- Itraconazol 200 mg 2×/dobę

18.3.7. Kontrola terapii

W celu monitorowania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu intensywnej fazy (2 tygodnie) należy wykonać posiew płynu mózgowo-rdzeniowego oraz określić miano antygenemii w płynie. Nie uzyskanie jałowego płynu m-r i/lub wzrost miana antygeny pogarsza rokowanie i upoważnia do rozpoznania niepowodzenia leczenia.

18.3.8. Profilaktyka

18.3.8.1. Pierwotna profilaktyka zakażenia C.neoformans nie jest zalecana.

18.3.8.2. Profilaktykę wtórną stosuje się w postaci flukonazolu 200 mg 1× na dobę do czasu wzrostu liczby limfocytów CD4 >200 kom/mm³ i utrzymywania się tej wartości przez 6 miesięcy.

W ramach profilaktyki można również zastosować itraconazol 200 mg 1× na dobę lub amfoterycynę B 0,6-1 mg /kg m.c. 1× w w tygodniu lub 2× w tygodniu.

Piśmiennictwo

1. Kholi R. i wsp. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clinical Infectious Disease* 2006;43:90-8
2. Curran A. i wsp. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Medicine* 2008;9(8): 609-615
3. Grubb JR i wsp. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20(8):1095-1107
4. Sanchez TH, i wsp. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection United States 1992-2002. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1621-7
5. Moris A i wsp Current Epidemiology of Pneumocystis Pneumonia. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10(10)
6. Marty FM i wsp (1→3) β-D-glucan assay positivity in patients with Pneumocystis (carini) jiroveci pneumonia. *Ann Intern Med* 2007 Jul 3; 147:70-2
7. Lawn SD. i wsp. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Feb;24(1):34-42
8. The opportunistic infection project team of the collaboration of observational HIV epidemiological research in Europe (COHERE) Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci Pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cell/mm³ *Clin. Infect. Dis*. 51:611-19, 2010
9. Hoffmann Ch., Rockstroh JK. *HIV 2009 Medizin Fokus Verlag* 2009
10. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis *AIDS* 2007,21:2119-2129
11. Biconic T. i wsp High-dose amphotericin B with flucytosine4 for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:123-30
12. Hirsch HN. i wsp Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1159-66
13. Knysz B i wsp. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*. 2005;59, 180-187

19

GRUŻLICA I ZAKAŻENIE *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX

19.1. GRUŻLICA

Wprowadzenie

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia ok. 8% nowo wykrywanych przypadków gruźlicy u dorosłych dotyczy osób zakażonych HIV – spośród 8,8 mln przypadków gruźlicy odnotowanych w roku 2010, ok. 1,1 mln dotyczyła osób zakażonych HIV. Odsetek osób zakażonych HIV wśród chorych na gruźlicę jest najwyższy w krajach afrykańskich; w regionie tym żyje ok. 88% wszystkich chorych z koinfekcją HIV-TB. Pomimo że wśród wszystkich chorych na gruźlicę w 2010 r. zakażeni HIV stanowili jedynie ok 13%, to udział zgonów wśród chorych z koinfekcją HIV-TB (350 tys.) wynosił ok. 24% wszystkich zgonów spowodowanych gruźlicą.

Dane dotyczące Europy, pochodzące z lat 2007, 2008 i 2009 wskazują, że odsetek osób zakażonych HIV wśród chorych na gruźlicę wynosił odpowiednio 2,4 – 3,1 – 2,3, wahając się od 12,2% w Portugalii do 0% w Słowenii. Kompletność tych danych pozostawia jednak wiele do życzenia – tylko w 8 krajach europejskich znajomość statusu zakażenia HIV wśród chorych z gruźlicą przekraczała 50%. W Polsce brak jest kompletnych danych dotyczących rozpoznania zakażenia HIV wśród chorych na gruźlicę, a zgodnie z danymi zbieranymi z ośrodków sprawujących opiekę nad osobami zakażonymi HIV w latach 2000-2002, liczba przypadków gruźlicy rozpoznawanych wśród tych pacjentów wynosiła 56-68 rocznie.

Pierwotne zakażenie *M. tbc.* może powodować rozwój procesu chorobowego bezpośrednio po nabyciu infekcji lub prątka mogą pozostawać w uśpieniu i dopiero reaktywacja zakażenia doprowadza do rozwoju objawów chorobowych. U osób ze sprawnym układem immunologicznym ryzyko reaktywacji latentnego zakażenia *M. tbc.* szacuje się na 10-15% w ciągu całego życia, zaś u osób zakażonych HIV prawdopodobieństwo to wynosi ok. 5-10% w każdym roku. Synergizm patogenów występujący przy współzakażeniu HIV-*M. tbc.* powoduje przyspieszenie progresji choroby i zwiększa ryzyko zgonu.

Rozpoznanie gruźlicy obliguje do wdrożenia diagnostyki w kierunku zakażenia HIV.

19.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych.

Do pierwotnego objawowego zakażenia *M. tuberculosis* lub reaktywacji zakażenia latentnego może dojść niezależnie od liczby limfocytów CD4+, ale przy wartościach CD4+ < 200 kom/μl częściej występuje krwipochodny rozsiew zakażenia oraz pozapłucna i uogólniona postać gruźlicy.

19.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART zmniejsza liczbę zachorowań na gruźlicę wśród osób zakażonych HIV. Zależność tę wykazano w regionie o wysokiej prevalencji gruźlicy [1].

19.1.3. Postacie kliniczne

19.1.3.1. Gruźlica latentna

Zgodnie z definicją zakażenia utajonego pacjenci są bezobjawowi i nie stanowią źródła zakażenia.

19.1.3.2. Gruźlica czynna (aktywna)

U osób zakażonych HIV stopień upośledzenia sprawności układu immunologicznego ma istotny wpływ na obraz kliniczny choroby [2]. U osób z CD4+ > 350 kom/μl, najczęściej spotykany jest typowy obraz gruźlicy płuc, ze zmianami guzkowo-włóknistymi zlokalizowanymi w górnych polach płucnych. Wraz z obniżaniem liczby limfocytów CD4+ < 200 kom/μl, częściej występują zmiany pozapłucne. Mogą one towarzyszyć gruźlicy płuc lub stanowić jedyną lokalizację choroby. Proces chorobowy może dotyczyć węzłów chłonnych, opłucnej, osierdzia, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), kości i stawów oraz innych narządów. Objawy kliniczne zależą od lokalizacji zmian, ale zwykle towarzyszą im objawy ogólne pod postacią stanów podgorączkowych (lub gorączki), nocnych potów, postępującego osłabienia i wyniszczenia. Przy głębokim deficycie odporności komórkowej, wyrażającym się obniżeniem liczby CD4+ < 100 kom/μl, gruźlica zwykle ma postać ciężkiej, gorączkowej, szybko postępującej i wyniszczającej choroby ogólnoustrojowej.

19.1.4. Rozpoznanie

19.1.4.1. Rozpoznanie gruźlicy latentnej. Brak jest czulej i swoistej metody umożliwiającej rozpoznanie latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy. Możliwe do zastosowania są dwie metody, z których każda ma swoje ograniczenia.

Dodatni (wielkość nacieku ≥ 5 mm) skórnym testem tuberkulinowym (STT) lub „wiraż” tuberkulinowy (konwersja z ujemnego do dodatniego wyniku STT) potwierdza zakażenie *M. tuberculosis*. Czułość tej metody u pacjentów w immunosupresji jest niska, a wielkość nacieku, którą należy interpretować jako dodatni wynik STT u osób szczepionych BCG, dyskusyjna, dlatego eksperci PTN AIDS podtrzymują opinię, iż zasadność wykonywania STT u wszystkich osób z nowo wykrytym zakażeniem HIV pozostaje problematyczna – decyzję należy pozostawić ośrodkom lub lekarzom prowadzącym.

Testy oceniające produkcję interferonu γ (IGRA) w odpowiedzi na stymulację antygenami *M. tuberculosis*. Obecnie testy IGRA są dostępne w Polsce [3,4], choć nadal nie są powszechnie stosowane.

wane. Dane literaturowe dotyczące osób dorosłych jednoznacznie wskazują na wyższą czułość i swoistość IGRA w porównaniu z STT [5,6]. U dorosłych osób HIV+ zależność ta dotyczy jedynie testu T-Spot-TB, test Quantiferon nie wykazuje przewagi nad STT [7]. PTN AIDS rekomenduje stosowanie T-Spot-TB w diagnostyce gruźlicy latentnej u osób zakażonych HIV.

Zarówno STT, jak i testy IGRA wykrywają zakażenie *M. tbc*, nie różnicując, czy jest to infekcja aktywna czy latentna, dlatego rozpoznanie zakażenia latentnego *M. tbc* zawsze wymaga wykluczenia aktywnej postaci gruźlicy. Prowadzone są badania nad metodami laboratoryjnymi pozwalającymi na różnicowanie pomiędzy aktywną a latentną postacią gruźlicy; obiecujące wyniki dotyczą określania subpopulacji limfocytów CD4+ wytwarzających TNF- α [7a].

19.1.4.2. Diagnostyka czynnej postaci gruźlicy

Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy pozostają badania bakteriologiczne, które powinny obejmować ocenę preparatów bezpośrednich, posiewy na podłożach stałych oraz płynnych wzbogaconych. W przypadku dodatniego wyniku badania bakterioskopowego, w celu szybkiego różnicowania pomiędzy *M. tbc* a innymi drobnoustrojami kwasoopornymi, zaleca się wykonanie badań molekularnych.

Przełom lat 2010/2011 rozpoczął nowy rozdział w diagnostyce gruźlicy. Do szerokiego stosowania, z poparciem rekomendacji WHO, wprowadzono Xpert MTD/RIF – szybki test umożliwiający wykrycie materiału genetycznego prątków oraz genu oporności na rifampicynę (RMP) w materiałach pobranych bezpośrednio od chorego.

Ze względu na łatwość wykonania, czas otrzymywania wyniku (< 2 godzin), uzyskanie dodatkowej informacji dotyczącej (nie)obecności genu warunkującego oporność na RMP, możliwość zastosowania do różnych (w tym skąpoprątkowych) materiałów biologicznych, bez konieczności dodatkowego ich opracowywania, PTN AIDS, zgodnie z rekomendacją WHO, zaleca stosowanie testu Xpert MTD/RIF jako metodę z wyboru do diagnostyki gruźlicy.

W przypadku, gdy uzyskanie płwociny do badania jest niemożliwe lub gdy w preparatach bezpośrednich nie stwierdza się prątków, należy wykonać bronchoskopię.

Przy podejrzeniu gruźlicy o lokalizacji pozapłucnej materiał do badań bakteriologicznych, molekularnych i oceny histopatologicznej należy pobrać z miejsc i narządów, w których stwierdzana jest obecność zmian chorobowych. Pozapłucna postać gruźlicy często jest efektem krwiopochodnego rozsiewu prątków – w tych przypadkach dobrymi materiałami do badań są krew i szpik kostny.

Uzupełnieniem badań bakteriologicznych są badania obrazowe. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ > 350 kom/ μ l radiogramy klatki piersiowej są podobne jak u chorych z gruźlicą, wolnych od zakażenia HIV – zmiany guzkowe obecne są głównie w górnych płatach płuc, mogą towarzyszyć im nacieki i jamy. Jeśli dochodzi do zajęcia płuc u chorych z liczbą limfocytów CD4+ < 200 kom/ μ l, to w obrazie radiologicznym często obserwuje się zajęcie środkowych i dolnych pól płucnych oraz powiększenie węzłów chłonnych wnek i/lub śródpiersia; rzadko dochodzi do tworzenia jam. Niejednokrotnie zmiany są rozsiane, świadczące o rozsiewie krwiopochodnym.

Brak zmian w badaniu radiologicznym płuc nie wyklucza gruźlicy układu oddechowego u chorego z zakażeniem HIV [8]. Częściej niż w ogólnej populacji możliwe jest występowanie prawi-

dłowych radiogramów płuc przy dodatnich wynikach badań mykobakteriologicznych (gruźlica oskrzeli).

Pozapłucne postaci gruźlicy wymagają obrazowania narządów zajętych procesem chorobowym, a interpretacja wyników tych badań niejednokrotnie jest trudna i budzi kontrowersje pomiędzy specjalistami [9].

19.1.5. Leczenie

19.1.5.1. W terapii latentnego zakażenia *M. tuberculosis* zaleca się stosowanie izoniazydu (INH) przez 9 miesięcy lub rifampin: rifampicyny lub rifabutyny (RFB) przez 4 miesiące. Celowość takiego postępowania została potwierdzona w kilkunastu badaniach klinicznych. Metaanaliza tych badań wykazała redukcję ryzyka (RR) reaktywacji zakażenia do 0,68, przy czym wyraźniejszy efekt uzyskiwano u pacjentów z dodatnim STT (RR do 0,38) w porównaniu z osobami z ujemnym STT (RR do 0,89). Nie wykazano wpływu opisywanych rodzajów terapii na jej efektywność [10].

19.1.5.2. Standardy leczenia czynnej gruźlicy u pacjentów z koinfekcją TB/HIV nie odbiegają od stosowanych u osób HIV(-) i sprowadzają się do podawania 4 klasycznych leków p/prątkowych – RMP + INH + pyrazynamid (PZA) + etambutol (ETB) przez 8 tygodni (56 dawek), a następnie kontynuacji terapii dwoma lekami – RMP + INH – przez kolejne 4 miesiące. U chorych, u których po pierwszych 8 tygodniach terapii czterolekowej nie uzyskano odprątkowania lub przez pierwsze 8 tygodni nie podawano PZA, należy przedłużyć drugą, dwulekową fazę terapii do 7 miesięcy (łącznie 9 miesięcy leczenia). Eksperti PTN AIDS uznali również, że w przypadkach, gdy po 8 tygodniach czterolekowej terapii nie uzyskano odprątkowania, a jednocześnie brak jest laboratoryjnych dowodów lekooporności prątków, to nie należy przechodzić do fazy dwulekowej, a wręcz przeciwnie, leczenie zintensyfikować dodając fluorochinolon i streptomycynę (SM) lub amikacynę, do czasu uzyskania negatywnych wyników bakterioskopii. Pacjenci leczeni zestawami pomijającymi rifamycynę (bez względu na powód) powinni przez pierwsze 8 tygodni otrzymywać INH + PZA + ETB + SM (lub amikacyna lub kapreomycyna), a następnie przez kolejne 7 miesięcy INH + PZA + SM.

Chorzy z gruźlicą pozapłucną wymagają prowadzenia terapii przez co najmniej 9 miesięcy, a w przypadku zajęcia OUN lub układu kostnego – 12 miesięcy.

Jeżeli w czasie trwania terapii 4-lekowej została ona z jakiegokolwiek powodu przerwana na dłużej niż 14 dni, to po wznowieniu leczenia czas jego prowadzenia powinien być liczony od początku.

W przypadku gruźliczego zapalenia osierdzia lub zajęcia OUN należy rozważyć dołączenie steroidów, choć dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa ich stosowania z takich wskazań, w populacji osób zakażonych HIV są skąpe. Proponowana dawka początkowa to 1 mg/kg m.c prednizonu, ze stopniową redukcją dawki po 2-3 tygodniach i łącznym czasem steroidoterapii ok. 6 tygodni.

19.1.5.3. Leczenie przeciwprątkowe a cART

W sytuacji rozpoznania gruźlicy u chorego dotychczas nieleczonego antyretrowirusowo kluczowym zagadnieniem jest określenie właściwego momentu do rozpoczęcia cART. W przypadku rozpoczęcia tej terapii lub jej kontynuacji u pacjentów, u których do rozpoznania gruźli-

cy doszło w trakcie stosowania cART, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji pomiędzy lekami i nakładanie się toksyczności obu form terapii.

Świadomość ryzyka nakładania się działań toksycznych leczenia przeciwprątkowego i cART oraz wysokiego ryzyko wystąpienia ZRI przez wiele lat były powodem braku jednoznacznych zaleceń dotyczących wyboru optymalnego momentu do połączenia tych dwóch form terapii. Dogmatem pozostaje zasada, że leczenie przeciwprątkowe musi mieć zawsze pierwszeństwo przed cART. Wyniki badań opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat [11, 12] wykazują wyższe przeżycie wśród pacjentów, którym cART włączano w trakcie terapii tuberkulostatycznej. Obserwacje te stworzyły podstawę do sformułowania zaleceń, w myśl których u wszystkich chorych z koinfekcją HIV-TB, cART należy rozpoczynać już w trakcie leczenia przeciwprątkowego. Rozpoczęcie cART może być „bezwłoczne”, tj. w ciągu pierwszych 2 tyg. leczenia p-prątkowego lub po zakończeniu intensywnej, 4–lekowej fazy terapii p-prątkowej (tj. po 8 tyg.). Na podstawie opublikowanych w 2010 i 2011 r. wyników trzech dużych badań klinicznych: Camelia [13], kontynuacji badania SAPIT [14] i badania STRIDE [15] należy uznać celowość rozpoczynania cART w trybie bezwłocznym u chorych z liczbą limfocytów CD4+ < 50 kom/μl. Pomimo niewątpliwych zysków wynikających z bezwłocznego rozpoczynania cART u chorych z CD4+ < 50 kom/μl, należy mieć na uwadze, że ryzyko wystąpienia ZRI może dotyczyć nawet połowy leczonych [15]. Zalecenie bezwłocznego rozpoczynania cART nie dotyczy chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych – w tej grupie chorych nie wykazano korzyści wynikających z przyspieszenia cART [16]. U pacjentów z CD4+ ≥ 50 kom/μl cART należy rozpocząć po zakończeniu intensywnej fazy czterolekowego leczenia tuberkulostatycznego.

Eksperti PTN AIDS zaakceptowali wszystkie powyższe zasady, poza jednoznacznym zaleceniem rozpoczynania cART w trakcie terapii przeciwprątkowej u pacjentów z CD4+ > 500 kom/μl. Eksperti uznali, że biorąc pod uwagę, iż wszystkie przywoływane badania były przeprowadzane w krajach pozaeuropejskich, zaś zalecenia EACS [20] przewidują większą swobodę („wg uznania lekarza”) w przypadku chorych z wysoką liczbą limfocytów CD4+, to również PTN AIDS decyzję rozpoczęcia cART u chorego z koinfekcją HIV-TB i CD4+ > 500 kom/μl pozostawia ocenie lekarza prowadzącego.

Rifampiny są silnymi induktorami enzymu CYP3A4 należącego do układu cytochromu P450. CYP3A4 metabolizuje szereg leków, w tym inhibitory proteazy (PI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (NNRTI) i antagonistę koreceptora CCR5 – marawirok. Wspólne stosowanie rifampin z wymienionymi lekami antyretrowirusowymi skutkuje istotnymi zmianami stężeń wpływających na efekty terapeutyczne i toksyczność. RMP jest znacznie silniejszym induktorem CYP3A4 niż RFB, co przy odpowiedniej modyfikacji dawek umożliwia stosowanie RFB z PI i niektórymi NNRTI. W przypadku PI i RMP interakcje nasilają się dodatkowo na skutek zwiększenia przez RMP aktywności jelitowej glikoproteiny P, co wpływając na wchłanianie, dystrybucję i eliminację PI, praktycznie uniemożliwia łączne stosowanie RMP i PI. Rifampicyna jest również silnym induktorem UDP-glukuronylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za glukuronizację inhibitora integrazy HIV – raltegrawiru (RGV). Wspólne stosowanie RGV w standardowych dawkach i RMP prowadzi do obniżenia stężeń i pola pod krzywą (AUC) raltegrawiru poniżej wartości terapeutycznych [17]. Interakcji tych nie wykazano dla RFB i RGV [18].

Uwzględniając wzajemne interakcje, możliwości wspólnego stosowania rifampin i PI, NNRTI, inhibitorów integrazy i inhibitorów wejścia przedstawiono w tabeli 1.

Przy konieczności połączenia terapii przeciwprątkowej z cART, PTN AIDS zgodnie z rekomendacją EACS [19], jako zestaw pierwszego wyboru zaleca EFV+TDF+FTC, a jako alternatywny PI/r+TDF+FTC z RFB.

Szczegółnej uwagi wynikającej z niebezpieczeństwa wystąpienia interakcji pomiędzy lekami wymagają sytuacje, gdy oprócz terapii przeciwprątkowej i cART prowadzone jest leczenie innych schorzeń (np. przeciwgrzybicze, przeciwdrgawkowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne z zastosowaniem steroidów, antyarytmiczne).

TABELA 1.

STOSOWANIE RIFAMPIN Z LEKAMI ARV

	RMP	RFB
PI PI/r*	Nie stosować razem	RFB 150 mg co drugi dzień lub 3× w tyg. [@]
EFV	RMP – bz EFV ↑ do 800mg/d dla pacjentów o wadze > 60 kg, ale uwaga na objawy nueropsychiatryczne!	RFB ↑ do 450mg/dobę lub 600 mg 3× w tyg. EFV – bz
NVP	Nie stosować razem	RFB 300 mg/dobę lub 3× w tyg. NVP – bz
Etrawiryna ETV	Nie stosować razem	Nie stosować razem
Marawirok	MRV: ↑ do 600 mg 2× dz RMP – bz	RFB – bz MRV bz
Raltegrawir	↑ RGV do 800 mg 2× dz RMP – bz	RFB – bz RGV bz

* PI/r – PI wzmocniane rytonawirem; bz – bez zmian dawkowania

@ Należy śledzić wyniki badań farmakokinetycznych sugerujących stosowanie RFB w dawce 150 mg CODZIENNIE (a nie co drugi dzień) w przypadku łączenia jej z PI/r.

19.1.6. ZRI

Częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy oceniana jest wg różnych autorów na kilkanaście [20] do ponad 40% [15, 21]. Może on przebiegać w jednej z dwóch wymienionych poniżej postaci.

19.1.6.1. Postacie kliniczne ZRI

Reakcja paradoksalna – obserwowana u chorych z rozpoznaniem gruźlicy przed rozpoczęciem cART, u których po uzyskaniu wstępnej poprawy po leczeniu tuberkulostatycznym, po dołączeniu cART obserwuje się pogorszenie stanu ogólnego i/lub nową lokalizację zmian chorobowych lub progresję zmian obserwowanych wcześniej, przy zachowanej wrażliwości prątków na stosowane leczenie. Ta postać ZRI może wystąpić nawet w kilka-kilkanaście dni po rozpoczęciu cART, ale również w każdym innym momencie stosowania cART.

Ujawnienie się gruźlicy po włączeniu cART ("unmasking TB"). Zwykle rozwija się w ciągu kilku miesięcy od włączenia cART u pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej gruźlicy z powodu jej subklinicznego przebiegu.

Niektóre z postaci ZRI ze względu na lokalizację zmian i nasilenie odczynu zapalnego mogą zagrażać życiu chorego. Należą do nich gruźliczaki, w tym w OUN, tamponada serca, niewydolność oddechowa, pęknięcie śledziony, ostra niewydolność nerek, chłonnokotok do jamy brzusznej (*chylous ascites*).

19.1.6.2. Rozpoznanie ZRI w dużym stopniu jest rozpoznaniem „z wykluczenia”. Wykonanie STT przed rozpoczęciem leczenia p-prątkowego i stwierdzenie jego konwersji („wirażu” tuberkulinowego) w trakcie terapii tuberkulostatycznej pomaga w rozpoznaniu ZRI.

19.1.6.3. Postępowanie

Zawieszenie cART należy rozważyć jedynie w przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu. W łagodnie przebiegającym ZRI może wystarczyć zastosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Cięższe przypadki wymagają zastosowania steroidów. Proponuje się prednizon 1-2 mg/kg m.c. przez 1-2 tygodnie, później stopniowe obniżanie dawki. Brak kontrolowanych badań potwierdzających zasadność stosowania takich dawek i czasu terapii. Ze względu na znaczną częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy rozważane jest prewencyjne stosowanie steroidów [22].

19.1.7. Zapobieganie

19.1.7.1. Metody nieswoiste zapobiegania zakażeniu *M. tbc* obejmują propagowanie „kultury kaszlu”, stosowanie środków ochrony osobistej (maska) w przypadku kontaktu z chorym prątkującym.

W przypadku chorych prątkujących zaleca się izolację oddechową i nie łączenie na jednej sali chorych prątkujących ze względu na możliwość rozprzestrzeniania się szczepów lekoopornych.

19.1.7.2. Profilaktyka swoista

Szczepienia. Szczepionka BCG nie zapobiega zachorowaniu na gruźlicę, a ponadto jej stosowanie u osób zakażonych HIV jest przeciwwskazane, ponieważ jest to szczepionka żywa.

Profilaktyka pierwotna – nie jest zalecana.

Profilaktyka wtórna – nie jest zalecana.

19.1.7.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen. Do rozważenia chemioprowfilaktyka jak w latentnym zakażeniu *M. tbc*. Nie zaleca się powtarzania cykli leczenia u osób z powtórny/m wielokrotnym kontaktem z *M. tbc*.

19.2. ZAKAŻENIE *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX

Wprowadzenie

Prątki niegruźlicze, należące do *Mycobacterium avium* complex (MAC), są szeroko rozpowszechnione w środowisku człowieka. Do zakażenia nimi dochodzi najczęściej drogą pokarmową lub oddechową. U osób ze sprawnym układem immunologicznym zakażenie MAC najczęściej prowadzi do kolonizacji przewodu pokarmowego bądź układu oddechowego, natomiast zakażenia objawowe są niezwykle rzadkie. U chorych z AIDS zachorowania związane z zakażeniem MAC w większości przypadków są wynikiem świeżej infekcji, nie zaś reaktywacji zakażenia latentnego.

19.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Objawy zakażenia MAC typowo występują przy liczbie limfocytów CD4+ < 50 kom/μl.

19.2.2. Wpływ cART na częstość występowania.

Wprowadzenie cART zredukowało liczbę zachorowań związanych z zakażeniem MAC ponad 10-krotnie [23].

19.2.3. Postacie kliniczne

19.2.3.1. U pacjentów z AIDS, zakażenie MAC najczęściej ma postać uogólnionego, wyniszczającego procesu chorobowego (posocznica mykobakteriozowa). Objawy i nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych, które powinny nasuwać podejrzenie uogólnionej mykobakteriozy, to gorączka, brak łaknienia, postępujące wyniszczenie, biegunka, ból brzucha, niedokrwistość, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych brzusznych, hepatosplenomegalia.

19.2.3.2. *Postacie narządowe (umiejscowione zakażenie MAC) są najprawdopodobniej wynikiem ZRI*

19.2.4. Rozpoznanie

19.2.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne ustalone na podstawie opisanych powyżej objawów i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych może być podstawą do rozpoczęcia leczenia empirycznego do czasu uzyskania potwierdzenia bakteriologicznego.

19.2.4.2. Podstawą do pewnego rozpoznania zakażenia MAC jest uzyskanie wzrostu prątków w posiewach krwi i/lub szpiku lub wykazanie obecności prątków w innych, zwykle jałowych płynach i narządach (często wyprzedza bakteriemię o kilka tygodni). Zaleca się pobranie dwóch posiewów krwi, ponieważ takie postępowanie zwiększa czułość metody diagnostycznej do 98% [24]. Preferowane są posiewy na podłożach płynnych typu MBBACT, Bactec, na któ-

rych wzrost prątków uzyskuje się w ciągu 6-12 dni. Identyfikacji prątków należy dokonać za pomocą sond genetycznych.

Jeśli brak klinicznych cech potwierdzających uogólnione zakażenie MAC, to wzrost prątków z materiału z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego nie jest podstawą do rozpoznania procesu chorobowego.

19.2.5. Leczenie

Leczenie zakażenia MAC polega na stosowaniu co najmniej dwulekowej terapii; zmniejsza to ryzyko rozwoju lekooporności. Podstawowy zestaw składa się z makrolidu (klarytro- bądź azytromycyny) w połączeniu z ETB. Stan kliniczny chorego może skłaniać do dołączenia kolejnych leków – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolidu. Zalecane dawki leków to:

- Klarytromycyna 2× dziennie po 500 mg

Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością. [25]

- Azytromycyna 1× dziennie 500 mg
- ETB 15 mg/kg m.c./dobę
- RFB 300 mg/dobę – modyfikacja dawki jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV
- Cyprofloksacyna 2× 750 mg
- Amikacyna 7,5-15 mg/kg m.c. 1× dziennie

W przypadku wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego (brak odpowiedzi na terapię lub ponowne pogorszenie po okresie poprawy), jako przyczynę należy brać pod uwagę lekooporność. Oznaczenia lekooporności *in vitro* często nie odpowiadają stanowi *in vivo*. W przypadku stwierdzenia nieskuteczności terapii należy zastosować nowy zestaw zawierający co najmniej dwa dotychczas niestosowane leki.

Czas leczenia nie powinien być krótszy od 12 miesięcy.

Włączenie cART należy rozważyć w ok. 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii przeciwpłatkowej.

19.2.6. ZRI

19.2.6.1. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia MAC może przebiegać pod postacią zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). Różnicowanie ZRI z aktywnym uogólnionym zakażeniem MAC wymaga wykazania braku bakteriemii przy znaczącym przyroście liczby limfocytów CD4+ i kontroli HIV RNA uzyskanych po włączeniu cART. Inne, częściej występujące postacie ZRI, to regionalne powiększenie węzłów chłonnych, zmiany ogniskowe w wątrobie, zmiany w układzie kostnym z towarzyszącą hiperkalcemią, ropnie kręgosłupa, ropnie o różnej lokalizacji (np. w mięśni biodrowo-lędźwiowym (obs. własna), [26]. Czas od rozpoznania zakażenia MAC do rozwoju ZRI może być bardzo różny, opisano przypadki, gdy był on dłuższy niż rok od momentu uzyskania odbudowy immunologicznej [27].

19.2.6.2. Skuteczność proponowanego postępowania w ZRI nie jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, ale z badań obserwacyjnych wynika, że w zespołach o ciężkim przebiegu należy stosować steroidy (20-40 mg prednizonu) przez 4-8 tygodni. Ponadto należy rozważyć punktowanie powiększonych, zawierających płynną treść, węzłów chłonnych.

19.2.7. Zapobieganie

19.2.7.1. Metody nieswoiste. Ze względu na brak zachowań szczególnie predysponujących do zakażenia MAC, wszechobecność patogenów i praktyczną niemożność uniknięcia kontaktu z nimi – brak jest metod nieswoistej profilaktyki zakażeń MAC. Uwaga: zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka.

19.2.7.2. *Swoiste*

Szczepienia – brak

Profilaktyka pierwotna powinna być stosowana u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 50 kom/ μ l, nieleczonych cART lub z nieskutecznością przeciwwirusową stosowanego leczenia. W profilaktyce pierwotnej zaleca się podawanie azytromycyny w dawce 1250 mg 1x w tygodniu.

Profilaktyka wtórna. Leczenie podtrzymujące należy stosować przez co najmniej 12 miesięcy. Warunki zawieszenia tej terapii przedstawiono poniżej.

Warunki zawieszenia profilaktyki

Pierwotnej – wzrost liczby limfocytów CD4+ > 100 kom/ μ l, utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące

Wtórnej (leczenia podtrzymującego).

Terapia przeciwprątkowa prowadzona przez co najmniej 12 miesięcy.

Brak wzrostu MAC w posiewach krwi.

Niewykrywalność HIV RNA.

Wzrost liczby limfocytów CD4+ > 100 kom/ μ l utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące.

Wszystkie podane powyżej warunki muszą być spełnione.

19.2.7.3. *Postępowanie po ekspozycji na patogen*

Brak.

Piśmiennictwo

1. Middelkoop K i wsp. Widespread ART is associated with decline in TB prevalence. 5th IAS Conference on HIV Treatment, Pathogenesis and Prevention, Cape Town, 2009, Abs. WeLBB105.
2. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barron A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 387-91.
3. Kruczak K, Skucha W, Duplaga M i wsp. Ocena stopnia zakażenia prątkiem gruźlicy (utajonej infekcji gruźliczej) przy pomocy testu QuantiFERON-GIT (QFT-GIT) w wybranych grupach ryzyka w populacji Krakowa. *Nowa Medycyna* 1/2009:37-4.
4. Paluch-Oleś J, Koziół-Montewka M. Ocena przydatności interferonowego testu QuantiFERON-TB Gold in Tube i tuberkulinowego testu skórnoego w immunodiagnostyce zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*. *Nowa Medycyna* 1/2009:32-3.
5. Lagrange LH, Herrmann JL. Diagnosing Latent Tuberculosis Infection in the HIV Era. *TORMJ* 2008;2:55-5.
6. Lalvani Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.doi:10.1016/j.eimc.2009.05.012.
7. Ramos JM, Robledano C, Masia M i wsp. Performance of Two Different Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in HIV-Infected Individuals. 50th ICAAC, Boston 2010, Abs. H-231.
- 7a. Harari A, Rozot V, Enders FB i wsp. Dominant TNF- α *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. *Nature Medicine* 2011;17:372-376.
8. Pepper T, Joseph P, Mwenya C, i wsp. Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(4):397-403.
9. Dusza M, Podlasin RB, Buratowska J, i wsp. Disseminated tuberculosis in HIV-infected person. Diagnostic and therapeutic challenges – case report. *HIV AIDS Rev* 2009; 8(4): 19-24.
10. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD000171.
11. Velasco M, Castilla V, Sanz J, i wsp Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(2):148-52.
12. Salim Abdool Karim, Naidoo K, Groble A i wsp. Initiating ART during TB Treatment Significantly Increases Survival: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial in TB/HIV-co-infected Patients in South Africa., 15thCROI Montreal 2009. Abs. 36a.
13. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, i wsp. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis XVIII Int AIDS Conf; Wiedeń 2010. Abs. THLBB106.
14. S Abdool Karim, K Naidoo, N Padayatchi, i wsp. Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SAPIT Trial. 18th CROI, Boston 2011. Abs. 39LB.
15. D Havlir, P Ive, M Kendall, i wsp. International Randomized Trial of Immediate vs Early ART in HIV+ Patients Treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. 18th CROI. Boston 2011. Abs. 38.
16. TorokME Immediate vs. Deferred Antiretroviral Therapy in HIV-Associated Tuberculous Meningitis. 49th ICAAC, San Francisco. 2009; Abs. H-1224.
17. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM i wsp. Effect of Rifampin, a Potent Inducer of Drug-Metabolizing Enzymes, on the Pharmacokinetics of Raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7): 2852-6.

18. Brainard DM i wsp. Lack of a Clinically important effect of rifabutin (RFB) on raltegravir (RAL) pharmacokinetics. ICAAC 2009 Abs.A1-1296.
19. http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
20. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, i wsp. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001; 120: 193-197.
21. Breton G, Duval X, Estellat C, i wsp. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1709-1712.
22. Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C, i wsp Randomized Placebo-Controlled Trial of Prednisone for the TB Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. 16thCROI, Montreal 2009.
23. Cohn DL, Breese PS, Burman WJ, i wsp. Continued benefit from highly active antiretroviral therapy: trends in AIDS-related opportunistic illnesses in a public health care system, 1990-2001. IAS Conference, Barcelona 2002, Abs. ThOrC1443.
24. Yagupsky P, Menegus MA. Cumulative positivity rates of multiple blood cultures for *Mycobacterium avium-intracellulare* and *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114(9): 923-5.
25. Dunne M, Fessel J, Kumar P i wsp. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245-1252.
26. Phillips P, Bonner S, Gataric N, i wsp. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483-97.
27. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan, i wsp. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:e8-13.

20

PASOŻYTNICZE ZAKAŻENIA OPORTUNISTYCZNE U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

20.1. CRYPTOSPORIDIUM SPP.

Wprowadzenie

Pierwotniaki z rodzaju *Cryptosporidium* są pasożytami człowieka oraz wielu gatunków ssaków dzikich i udomowionych, które są ich rezerwuarem. U człowieka najczęściej stwierdza się trzy gatunki: *C. parvum*, *C. hominis*, *C. meleagridis*. Pasożytują w enterocytach jelita cienkiego. U osób z niedoborami odporności zasiedleniu ulegają również inne narządy: pęcherzyk i drogi żółciowe oraz układ oddechowy. Człowiek zaraża się na drodze fekalno-oralnej, inhalacyjnej postacią oocysty (4-6 μm średnicy) poprzez picie skażonej wody i żywności oraz kontakt z zarażonymi zwierzętami. Możliwe jest również zarażenie na drodze analno-oralnych kontaktów seksualnych [1, 2, 3].

20.1.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

U osób immunokompetentnych lub zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 > 100 kom/ μl wg innych źródeł 150 kom/ μl , kryptosporidioza przebiega pod postacią łagodnego samoograniczającego się nieżytu żołądkowo-jelitowego. U chorych z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μl kryptosporidioza przebiega jako przewlekła wyniszczająca biegunka z zaburzeniami wchłaniania, niedożywieniem, spadkiem masy ciała, bólami brzucha, nudnościami oraz wymiotami.

Zarażenie *Cryptosporidium* jest najczęstszą przyczyną biegunek pasożytniczych u osób zakażonych HIV. Prewalencja zarażenia w krajach rozwiniętych waha się od 0,1% do 27%, natomiast w krajach rozwijających się od 0,1% do 50%.

20.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Najczęstszy patogen wywołujący biegunki przed erą cART. Wprowadzenie kombinowanej terapii antyretrowirusowej wpłynęło na spadek zachorowań na kryptosporydiozę.

20.1.3. Postacie kliniczne

Wyróżnia się 4 postacie kliniczne:

1. bezobjawowe nosicielstwo
2. biegunka trwająca < 2 miesięcy z tendencją do samoistnego ustępowania
3. przewlekła biegunka utrzymująca się > 2 miesięcy
4. biegunka o piorunującym przebiegu

Do objawów klinicznych kryptosporydiozy należą zmęczenie, ogólne osłabienie, brak łaknienia, ból brzucha, czasem wymioty, wodniste biegunki i utrata masy ciała. U osób immunokompetentnych zwykle dochodzi do samowyleczenia, natomiast u osób z obniżoną odpornością zarażenie prowadzi do wyniszczenia organizmu a nawet śmierci. Nasilenie objawów zależy od stopnia zaawansowania deficytu immunologicznego. U zarażonych pacjentów największe zmiany patomorfologiczne występują w jelicie cienkim. Błona śluzowa z czasem ulega zmianie, jest przekrwiona, z objawami zapalenia lub owrzodzeniami. Dochodzi do skrócenia i zniszczenia kosmków, co wpływa na zaburzenia wchłaniania i sekrecji. Obserwuje się również zapalenie pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz trzustki, jak również inwazje płucne.

20.1.4. Rozpoznanie

<i>Badany materiał</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Kał biopsja jelita cienkiego (świeży lub utrwalony 10% formaliną)	Wykrywanie oocyst	Badania mikroskopowe: Barwienie metodą Ziehl-Neelsena, Kinyoun'a
Kał	Wykrywanie koproantygenów	Odczyn immunoenzymatyczny <i>Cryptosporidium</i> Microplate Assay ProSpect
Kał	Wykrywanie oocyst	Test immunofluorescencji bezpośredniej (IFA) MeriFluor™ <i>Cryptosporidium/Giardia</i>
Kał – utrwalony 70% alkoholem etylowym	Wykrywanie DNA <i>Cryptosporidium</i>	Metody molekularne

20.1.5. Leczenie

Dotychczas nie opracowano swoistego leczenia przyczynowego. Skuteczna cART wpływa na odbudowę funkcji immunologicznych, tym samym ogranicza nasilenie objawów choroby lub zapobiega nawrotom. U osób z liczbą limfocytów T CD4 > 100 kom/μl objawy kryptosporydiozy ustępują.

20.1.5.1. Leczenie przyczynowe

Skuteczność niejednoznaczna

W terapii można stosować azytromycynę doustnie – w pierwszym dniu kuracji 1200 mg co 12 godzin, następnie przez kolejne 27 dni w dobowej dawce 1200 mg oraz kontynuować w dawce podtrzymującej 600 mg/dobę do czasu ustąpienia objawów.

Z wyjątkiem chorych w głębokiej immunosupresji u innych pacjentów można zastosować nitazoksanid w dawce 500-100 mg 2×/dobę przez 2 tygodnie, lub paromomycynę 500 mg 4×/dobę lub 1000 mg 2×/dobę przez 2-4 tygodnie lub atowakwon 750 mg 2×/dobę.

20.1.5.2. Leczenie objawowe

Istotne w leczeniu zakażenia *Cryptosporidium*: intensywne nawadnianie doustne, wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, zbilansowane odżywianie, leki hamujące motorykę jelit.

20.1.6. Postacie kliniczne ZRI

Opisywano przypadki kryptosporydiozy jako ZRI, przebiegające z nasileniem objawów.

20.1.7. Zapobieganie

20.1.7.1. Nieswoiste

Uzdatnianie wody pitnej – gotowanie (ponad 1 minutę), ozonowanie (uwaga na napoje z lodem!);

Unikanie kąpiei rekreacyjnych w zbiornikach, w których woda nie jest ozonowana (rzeki, jeziora, strumienie, baseny, sadzawki, fontanny);

W podróży – unikanie kontaktu z wodą wodociągową – mycie zębów, owoców, warzyw;

Unikanie żywności zanieczyszczonej oocystami (poprzez skażoną wodę, glebę, wektory mechaniczne), m.in. niepasteryzowanego mleka, surowych ostryg;

Unikanie picia wody w terenie – z jeziora, rzeki, strumienia;

Mycie rąk po kontakcie z kałem człowieka (np. podczas zmiany pieluszek), po kontakcie ze zwierzętami, po pracy w ogrodzie lub innym kontakcie z glebą, po wyjściu z toalety;

Higiena osobista, częsta zmiana bielizny osobistej i pościelowej;

Unikanie oralno-analnych kontaktów seksualnych (np. MSM);

W warunkach szpitalnych osoba z upośledzeniem odporności nie powinna przebywać z osobą z kryptosporydiozą [3, 4].

20.1.7.2. Swoiste

Brak.

20.2. MIKROSPORYDIA

Wprowadzenie

Mikrosporydia są wewnątrzkomórkowymi organizmami spokrewnionymi z grzybami, pasożytującymi zarówno u bezkręgowców jak i u kręgowców. Znanych jest 1200 gatunków mikrosporydiów, należących do ponad 140 rodzajów, pasożytujących u różnych żywicieli. Ich obecność stwierdzono zarówno u człowieka jak i zwierząt dziko żyjących i udomowionych, takich jak jak świnie, psy, koty, kozy, cielęta, krowy, lisy, gryzonie, króliki, a także u niektórych ptaków (kurczaki, gołębie, papugi), również hodowanych w warunkach domowych. Zwierzęta stanowią rezerwuar pasożyta i wpływają na kontaminację środowiska. Źródłem zarażenia mikrosporydiami może być skażona woda, zarówno wodociągowa jak i ze zbiorników rekreacyjnych, gleba oraz zakontaminowana żywność. Do zarażenia dochodzi postacią spory (1-4 μm średnicy) na drodze fekalno-oralnej oraz inhalacyjnej. Do mikrosporydiów opisanych u człowieka należą m.in.: *Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. (syn Septata) intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Trachipleistophora hominis*, *T. anthropophthera*, *Pleistophora species*, *P. ronneafiei*, *Vittaforma (syn Nosema) corneae*, *Microsporidium spp.*, *Nosema ocularum*, *Brachiola (syns Annccaliia /Nosema) connori*, *Brachiola (syn Annccaliia) vesicularum*, and *Brachiola (syns Annccaliia /Nosema) algerae*. U pacjentów żyjących z HIV najczęściej stwierdza się 3 gatunki mikrosporydiów *Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. (syn Septata) intestinalis*. W tej grupie pacjentów prevalencja waha się od 2% do 70%. [1, 2]

20.2.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Objawy mikrosporydiozy mają najcięższy przebieg u osób z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μl .

20.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART zredukowało częstość zakażeń. Obecnie u osób żyjących z HIV w Ameryce Północnej, Europie czy Australii inwazje mikrosporydia jako przyczynę wodnistych biegunk stwierdza się u 2-50% chorych, natomiast przed erą cART mikrosporydioza występowała u około 20-50% /wg Stanford 2009/ lub 2-70% u osób HIV (+) z biegunką.

Skuteczna terapia cART stanowi najlepszą metodę prewencji nawrotów zarażenia.

20.2.3. Postacie kliniczne

Pierwotna mikrosporydioza najczęściej przebiega pod postacią zapalenia jelit i przewlekłej biegunki, z zaburzeniami wchłaniania oraz niedożywieniem (*Encephalitozoon intestinalis*, *E. cuniculi* oraz *Enterocytozoon bieneusi* – 80-90% wszystkich zarażeń), zapalenia płuc, pęcherza lub bezobjawowo. Mikrosporydia charakteryzują się brakiem specyficzności tkankowej. U chorych z obniżoną odpornością wykrywa się je w jelitach, wątrobie, w nerkach, w układzie oddechowym, przewodach żółciowych, mięśniach, w gałce ocznej a także w centralnym układzie nerwowym. Objawy kliniczne związane z mikrosporydiozą zależą od gatunku pasożyta,

jego umiejscowienia w organizmie człowieka oraz od statusu immunologicznego pacjenta. Może również wystąpić zapalenie dróg żółciowych. *E. bieneusi*, *Encephalitozoon*, *Pleistophora* oraz *Trachipleistophora* wywołują zapalenie mięśni, serca, mózgu oraz nerek. Natomiast *E. cuniculi* może być przyczyną uogólnionego zakażenia z zapaleniem mózgu, serca, nerek, wątroby, gałki ocznej i układu oddechowego. Zapalenie mięśni wywołują również mikrosporidia z rodzaju *Brachiola* [3,5].

20.2.4. Rozpoznanie [3, 6]

Ze względu na małe rozmiary form inwazyjnych (1-4 μm średnicy) sprawiają trudności diagnostyczne. Stwierdzenie form inwazyjnych w badanym materiale wymaga identyfikacji gatunkowej, gdyż różne gatunki mikrosporydiów potrzebują odrębnego leczenia.

<i>Material badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Barwienie rozmazów z osadu moczu, rozmazów kału, wymazów i zeszkrobin ze spojówki i błony śluzowej oka; biopsje tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie spor	Barwienie metodą Webera Barwienie Uvitex 2B Odczyn immunofluorescencji bezpośredniej
Barwienie rozmazów z osadu moczu, rozmazów kału, wymazów i zeszkrobin ze spojówki i błony śluzowej oka; biopsje tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

20.2.5. Leczenie

Skuteczna cART jest najlepszą terapią wraz z odpowiednim leczeniem objawowym biegunki. Dlatego bardzo ważna jest identyfikacja gatunkowa mikrosporydiów, najlepiej metodami molekularnymi.

W leczeniu postaci jelitowej rekomenduje się stosowanie albendazolu w dawce 400 mg 2×/dobę przez okres 3-4 tygodni.

W postaci rozsianej wywołanej przez *E.bieneusi* stosuje się fumagilin 20 mg 3×/dobę przez 2 tygodnie (uwaga na trombocytopenię) lub albendazol (400 mg 2×/dobę) wraz z itrakonazolem (400 mg/dobę); lub nitazoksanid.

20.2.6. Postacie kliniczne ZRI

W przebiegu ZRI objawiała się jako zapalenie spojówki i rogówki.

20.2.7. Zapobieganie

20.2.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

20.2.6.2. Swoiste

Brak.

ISOSPORA BELLI / CYCLOSPORA CAYETANENSIS

Wprowadzenie

Isospora belli i *Cyclospora cayetanensis* należą do kokcydiów pasożytujących wewnątrzkomórkowo w komórkach nabłonkowych błony śluzowej jelita człowieka. Są one kosmopolitycznymi pierwotniakami, choć wyższą prewalencję notuje się u ludzi w krajach rozwijających się. Cykl rozwojowy tych pasożytów podobny jest do cyklu *C. parvum*. Człowiek zaraża się poprzez spożycie wody lub żywności zanieczyszczonych oocystami lub sporozoitami, które opuszczają z kałem organizm zarażonego osobnika i w środowisku zewnętrznym uzyskują inwazyjność.

Pasożyty te stanowią zagrożenie dla osób z zaburzeniami odporności [7].

20.3. CYCLOSPORA CAYETANENSIS

20.3.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Rozpowszechnienie ocenia się na < 1% populacji. Najczęściej objawy występują u osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μ l.

20.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

Skuteczna cART zmniejsza odsetek nawrotów zakażenia.

20.3.3. Postacie kliniczne

Inwazja objawia się zapaleniem jelit, biegunką oraz zapaleniem dróg żółciowych.

20.3.4. Rozpoznanie [3, 8]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
kał	Wykrywanie oocyst	Badania mikroskopowe: Badanie bezpośrednie Barwienie metodą Ziehl-Neelsena

20.3.5. Leczenie

20.3.5.1. Leczenie z wyboru

Lekiem z wyboru jest TMP-SMX w dawce 960 mg 4×/dobę przez 10 dni, a następnie 960 mg 3× w tygodniu. Alternatywnym leczeniem w przypadku nadwrażliwości na sulfonamid jest ciprofloksacyna w dawce 500 mg 2×/dobę przez 7 dni, następnie 500 mg 3× w tygodniu. Jednak skuteczność jest mniejsza w porównaniu z TMP-SMX.

20.3.5.2. Leczenie alternatywne

Alternatywnie stosuje się nitazoksanid 500 mg 2×/dobę przez 7 dni.

20.3.5.3. Leczenie podtrzymujące

Nawroty po leczeniu u osób zakażonych HIV występują w około 40% przypadków. Z tego powodu zaleca się leczenie podtrzymujące do osiągnięcia wzrostu liczby limfocytów T CD4 wskutek stosowania cART.

Zaleca się TMP-SMX 960 mg 3× w tygodniu lub ciprofloksacynę 500 mg 3× w tygodniu.

20.3.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.3.7. Zapobieganie

20.3.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

20.3.7.2. Swoiste

Brak.

20.4. ISOSPORA BELLI

20.4.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Większe ryzyko rozwoju inwazji u osób z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej.

Rozpowszechnienie częstsze w krajach rozwijających, tropikalnych oraz subtropikalnych (10-12%), natomiast w Europie i USA < 1,5%.

20.4.2. Wpływ cART na częstość występowania

Skuteczna cART zmniejsza odsetek nawrotów zarażenia.

20.4.3. Postacie kliniczne

Najczęściej wywołuje przewlekłe biegunki z bólami brzucha, kurczami, nudnościami, z towarzyszącymi zaburzeniami wchłaniania; może powodować zapalenie pęcherzyka żółciowego oraz reaktywne zapalenie stawów.

20.4.4. Rozpoznanie [3, 8]

<i>Material badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
kał	Wykrywanie oocyst	Badania mikroskopowe: Badanie bezpośrednie Barwienie metodą Ziehl-Neelsena

20.4.5. Leczenie

20.4.5.1. Leczenie z wyboru

Lekiem z wyboru jest TMP-SMX – 960 mg 4×/dobę przez 10 dni, następnie zaleca się przedłużyć terapię przez kolejne 3-4 tygodnie w dawce 960 mg 2×/dobę. Podaż dożylną leku zaleca się u osób z zaburzeniami wchłaniania.

20.4.5.2. Leczenie alternatywne

Ciprofloksacyna 500 mg 2×/dobę przez 7 dni lub pirymetamina 75 mg/d wraz z kwasem folinowym 10 mg/d przez 7 dni.

20.4.5.3. Leczenie podtrzymujące

U pacjentów z liczbą limfocytów T CD4 < 200 kom/μl zaleca się stosowanie przewlekłe TMP-SMA 960 mg 3× w tygodniu lub pirymetaminę 25 mg/d z kwasem folinowym 10 mg/d.

W leczeniu podtrzymującym można stosować ciprofloksacynę 500 mg 3× w tygodniu.

Wskazane jest monitorowanie pacjentów przyjmujących TMP-SMX ze względu na możliwe działania niepożądane: leukocytopenia, trombocytopenia, wzrost aktywności aminotransferaz oraz nadwrażliwość na lek.

Istotnym elementem kompleksowej terapii jest również leczenie objawowe.

20.4.6. Postacie kliniczne ZRI

Nie notuje się przypadków ZRI podczas leczenia izosporozu.

20.4.7. Zapobieganie

20.4.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporydioza

20.4.7.2. Swoiste

Brak.

20.5. GIARDIA INTESTINALIS (*LAMBLIA*)

Wprowadzenie

Giardia intestinalis jest pierwotniakiem pasożytującym w jelicie cienkim i dwunastnicy człowieka oraz wielu gatunków zwierząt. Zараżenie następuje na drodze fekalno-oralnej, postacią cysty, po spożyciu wody lub pożywienia zanieczyszczonych cystami pasożyta [9].

20.5.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Nasilenie objawów nie zależy od stopnia upośledzenia odporności.

Natomiast występowanie lambliozy obserwuje się częściej u osób zakażonych HIV niż u osób niezakażonych.

20.5.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART nie zredukowało liczby zachorowań.

20.5.3. Postacie kliniczne

Wywołuje biegunkę, gwałtowne, wodniste, sfermentowane stolce, kurczowe bóle brzucha, wzdęcia, zaburzenia wchłaniania, brak apetytu, bóle głowy, zmęczenie, bezsenność, reakcje uczuleniowe.

20.5.4. Rozpoznanie [3]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
Kał	Wykrywanie koproantygeny	odczyn immunoenzymatyczny: metoda ELISA
Kał	Wykrywanie cyst <i>Giardia intestinalis</i>	Metody koproskopowe
Aspirat dwunastniczy	Wykrywanie trofozoitów	Metody mikroskopowe

20.5.5. Leczenie

W leczeniu stosuje się metronidazol 250 mg 3 razy na dobę doustnie przez 5-7 dni lub tynidazol 2 g jednorazowo doustnie.

Można stosować również nitazoksanid 500 mg 2×/dobę przez 3 dni lub paromomycynę 500 mg 4×/dobę przez 7 dni – leki niedostępne w Polsce.

20.5.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.5.7. Zapobieganie

20.5.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

20.5.7.2. Swoiste

Brak.

20.5.8. Zapobieganie

20.5.8.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

20.5.8.2. Swoiste

Brak.

20.6. BLASTOCYSTIS HOMINIS

Wprowadzenie

Blastocystis spp. jest kosmopolitycznym pierwotniakiem pasożytującym w jelicie człowieka i wielu gatunków zwierząt. Częstość występowania określa się na poziomie 0,8% – 61% populacji, przy czym wyższa prevalencja wykazywana jest w krajach rozwijających się. Jest pasożytem heterogenicznym, występuje w kilku formach: pełzakowej, granularnej, wakuolarnej oraz najczęściej spotykanej formie cysty. Człowiek zaraża się formą cysty na drodze fekalno-oralnej, poprzez skażoną wodę oraz pożywienie. Działanie chorobotwórcze *Blastocystis* nie jest do końca poznane, jednakże wiele badań klinicznych potwierdza jego patogenny charakter zwłaszcza u osób z upośledzeniem odporności [3, 10].

20.6.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Częstość występowania *Blastocystis* spp. porównywalna u osób zakażonych HIV i niezakażonych.

20.6.2. Wpływ cART na częstość zakażenia

Brak danych.

20.6.3. Postacie kliniczne

Inwazja objawia się przewlekłą biegunką, bólami brzucha, spadkiem masy ciała, osłabieniem, bólami głowy, wysypką oraz może powodować zapalenie stawów.

20.6.4. Rozpoznanie [3, 11]

Material badany	Kierunek badania	Metoda
kał	Wykrywanie cyst i trofozoitów	Metody koproskopowe
kał	Wykrywanie cyst i trofozoitów	Barwienie trichromem

20.6.5. Leczenie

W terapii można zastosować metronidazol w dawce 1,5 g /dobę przez 10 dni lub TMP-SMX 960 mg 2×/dobę przez 7 dni lub nitazoksanid 500mg 2×/dobę przez 3 dni.

20.6.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.6.7. Zapobieganie

20.6.7.1. Nieswoiste

zob. Kryptosporidioza

20.6.7.2. Swoiste

Brak.

20.7. TOXOPLASMA GONDII

Wprowadzenie

Toxoplasma gondii to pierwotniak oportunistyczny, szeroko rozpowszechniony w środowisku zewnętrznym w postaci oocyst wydalanych w znacznych ilościach przez koty i inne zwierzęta kotowate oraz pod postacią tachyzoitów i bradyzoitów w tkankach innych zwierząt kręgowych. Oocysty wydalane przez koty dojrzewają w środowisku zewnętrznym przez kilka dni i dopiero wówczas stają się inwazyjne.

Do zarażenia może dojść postacią oocysty wskutek spożywania surowych, niedostatecznie oczyszczonych warzyw i owoców czy też w kontakcie z zarażoną oocystami glebą. Częściej jednak dochodzi do zarażenia postacią tachyzoitów czy bradyzoitów poprzez spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa, w trakcie transfuzji, transplantacji oraz przez łożysko z matki na płód. Można też powiedzieć, że toksoplazmoza jest chorobą brudnych rąk. Z tego powodu stwierdza się znaczny odsetek (w populacji polskiej do 50%) osób seropozytywnych, u których występują przeciwciała swoiste w klasie G w niskim stężeniu (tzw. środowiskowym). Te przeciwciała utrzymują się praktycznie do końca życia osobniczego i pozwalają na stwierdzenie przebytej inwazji, a nie aktualnie toczącej się aktywnej choroby.

Toksoplazmoza nabyta u osób immunokompetentnych jest najczęściej chorobą łagodną. Inwazja przebiega zazwyczaj bezobjawowo, lub z powiększeniem uogólnionym bądź zlokalizowanym węzłów chłonnych. Ma charakter choroby samoograniczającej się i ustępuje po upływie około 6 tygodni. U osób z zaawansowanym niedoborem odporności natomiast, przebiega pod postacią choroby o ciężkim przebiegu, nierzadko kończy się niepomyślnie [12].

20.7.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Choroba rozwija się u osób z zaawansowanym niedoborem odporności i liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μ l. Jest najczęściej wynikiem reaktywacji latentnej inwazji i ma charakter choroby o ciężkim przebiegu z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego,

płuc, wątroby. Pacjenci wymagają szybkiej kompleksowej diagnostyki z wykorzystaniem badań obrazowych, parazytologicznych i serologicznych i długotrwałego leczenia, którego skuteczność zależy od stopnia immunosupresji.

20.7.2. Wpływ cART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia kombinowanej terapii antyretrowirusowej obserwuje się spadek zachorowań na toksoplazmozę. Leczenie antyretrowirusowe u większości pacjentów wpływa na poprawę funkcji immunologicznych, tym samym zapobiega reaktywacji cyst *T. gondii*. W czasie kiedy nie było dostępne cART ryzyko zachorowania na neurotoksoplazmozę przy braku profilaktyki pierwotnej wynosiło 33%/rok.

20.7.3. Postacie kliniczne i objawy

Najczęstszą postacią kliniczną jest zapalenie mózgu, rzadko obserwuje się zapalenie płuc-ARDS, zapalenie siatkówki i naczyńówki, wątroby, mięśnia sercowego.

Objawy: gorączka, bóle głowy, zaburzenia świadomości, objawy ubytkowe, objawy niewydolności oddechowej, zaburzenia widzenia (widzenie jak za mgłą-objaw matowej szyby, pogorszenie ostrości wzroku, ślepotą, wzrost aktywności aminotransferaz.

Istnieje możliwość zakażeń wertykalnych (4%).

20.7.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na wyniku badania MR mózgowia (stwierdza się kilka zmian, które ulegają obrączkowatemu wzmocnieniu po podaniu kontrastu) oraz dodatnim wyniku badań serologicznych i PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego. Czułość metody PCR wynosi 50%, a swoistość > 96%. Podobny obraz radiologiczny może dać pierwotny chłoniak mózgu. Dlatego ostatecznym potwierdzeniem wstępnego rozpoznania jest poprawa w czasie 14 dni po zastosowanym leczeniu przyczynowym.

20.7.5. Leczenie

Leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.

20.7.5.1. Leczenie z wyboru

Pirymetamina p.o: 200 mg, a następnie 50 (< 60 kg)-75 (> 60 kg) mg co 24 godz.

Kwas folinowy p.o. i.m. 10-20 mg co 24 godz.

i sulfadiazyna p.o. 100 mg (< 60 kg) do 150 mg (> 60 kg) co 6 godz. lub klindamycyna p.o. 600 mg co 6 godz.

20.7.5.2. Leczenie alternatywne

Trymetoprym-sufametoksazol p.o. 5 mg/kg (TMP) co 6-12 godz.

Pirymetamina, kwas folinowy.

i jeden z leków poniżej p.o.

Autowagon 1500 mg co 12 godz., Klarytromycyna 500 co 12 godz., Azytromycyna 900-1200 mg co 24 godz., Dapson 100 mg co 24 godz.

20.7.5.3. Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące powinno być prowadzone do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/uL w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i ustąpieniu objawów ostrej choroby.

Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. i sulfadiazyna 1000 mg co 12 godz.

Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. i klindamycyna 300-600 mg co 6 godz.

Alternatywnie

Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. i jeden z niżej wymienionych

Dapson 100 mg 2× tydz, Atowakwon 750 mg co 12 godz., Klarytromycyna 500 mg co 12 godz., Azytromycyna 1200-1500 mg co 24 godz.

20.7.6. Choroba może ustąpić z pozostawieniem neurologicznych objawów ubytkowych

20.7.7. Toksoplazmoza a ZRI

Może przebiegać pod postacią zapalenia mózgu.

20.7.8. Zapobieganie

20.7.8.1. Nieswoiste

U osób z ujemnym wynikiem badań serologicznych zaleca się:

unikanie spożywania surowego lub niedogotowanego mięsa, dokładne mycie warzyw i owoców, dokładne mycie rąk, unikanie kontaktu z gleba skażoną oocystami, a u kobiet w ciąży wykonywanie badań serologicznych w każdym trymestrze ciąży.

20.7.8.2. Swoiste

Szczepienia – brak

Profilaktyka pierwotna

U osób z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μ l zaleca się stosowanie TMP-SMX w pojedynczej dawce 960 mg codziennie do czasu wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 100 kom/uL w dwóch badaniach wykonanych w odstępach 3-miesięcznych.

Profilaktyka wtórna

Stosuje się tzw. leczenie podtrzymujące (zob. 20.7.5.3)

20.8. BABESIA SPP.

Wprowadzenie

Babesia spp. jest kosmopolitycznym pasożytem krwi, z wyższą częstością występowania na terenach endemicznych malarii. U człowieka najczęściej wykrywane są gatunki *B. microti*, *B. divergens*, *B. duncani*. W Europie większość przypadków wywoływana jest przez *B. divergens*. Człowiek zaraża się postacią sporozoitu po ukłuciu przez kleszcza z rodzaju *Ixodes*, który został zainfekowany od bydła lub gryzoni. Możliwa jest również transmisja podczas transfuzji krwi. Babeszjoza jest zoonozą, która może mieć zróżnicowany przebieg (trwać do kilku miesięcy), od postaci bezobjawowej do ciężkich objawów klinicznych, ze skutkiem fatalnym. Cięższy przebieg choroby obserwuje się u starszych pacjentów, dzieci oraz osób z upośledzeniem odporności i po splenektomii. W przypadku wystąpienia koinfekcji z krętkami z rodzaju *Borrelia*, choroba ma dłuższy i cięższy przebieg. Pierwotniaki z rodzaju *Babesia* należy różnicować z *Plasmodium falciparum* [13].

20.8.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Brak danych.

20.8.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak danych.

20.8.3. Postacie kliniczne

Zarażenie wywołuje niedokrwistość hemolityczną objawiającą się osłabieniem, zmęczeniem, gorączką, spadkiem masy ciała, brakiem apetytu oraz objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego, pokarmowego oraz bólami mięśni i stawów.

20.8.4. Rozpoznanie [3, 14]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
krew	Poszukiwanie form morfologicznych pasożyta – Schizonty, merozoity w erytrocytach (mogą układać się w krzyż maltański)	Badania mikroskopowe
krew	Wykrywanie DNA	Badania molekularne

20.8.5. Leczenie

W terapii inwazji stosuje się klindamycynę dożylnie w dawkach 1,2 g 2×/dobę dożylnie lub leczenie skojarzone: atowakwon 750 mg 2×/dobę przez 7 dni wraz z azytromycyną początko-

wo 500 mg 1×/dobę a następnie 250 mg /dobę przez 7 dni; lub klindamycyna 600 mg 3×/dobę wraz z chininą 650 mg 3×/dobę przez 7 dni.

20.8.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.8.7. Zapobieganie

20.8.7.1. Nieswoiste

Profilaktyka polega na stosowaniu repelentów oraz ochronie pomieszczeń przed dostępem owadów. Unikanie stosowania przez narkomanów wspólnych igieł i strzykawek.

20.8.7.2. Swoiste

Brak.

20.9. PLASMODIUM SPP.

Wprowadzenie

Znaczna liczba zachorowań na malarię w 107 krajach na świecie (około 300 milionów na rok, w tym około 1 milion zgonów) powoduje, że choroba ta stanowi jedno z istotniejszych zagrożeń. Znaczna część osób zakażonych HIV zamieszkuje regiony występowania malarii. U człowieka choroba jest wywoływana przez pięć gatunków *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. falciparum* oraz niedawno opisany gatunek u człowieka *P. knowlesi*. Zarażenie następuje postacią sporozoitu po ukąszeniu komara z rodzaju *Anopheles* lub *Culex*. Najczęściej stwierdza się obecność *P. vivax*, natomiast najcięższą postać kliniczną wywołuje *P. falciparum*. Obecnie zwraca się coraz większą uwagę na wzajemny wpływ malarii i zakażenia HIV na przebieg infekcji i inwazji [15, 16].

20.9.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Zakażenie HIV wpływa na upośledzenie mechanizmów immunologicznych biorących udział w ochronie przeciwmalarycznej, przez co zwiększa wrażliwość na inwazję zarodźcami malarii. Na przykład interferon gamma, limfocyty T CD8, T CD4, komórki NK hamują rozwój pierwotniaków w obrębie wątroby i pobudzają aktywność makrofagów w zakresie fagocytozy pierwotniaków obecnych w erytrocytach.

Niepowikłana początkowo malaria może w ciągu kilku godzin rozwinąć się w ciężką chorobę prowadzącą do śmierci.

Natomiast malaria może wpływać na szybszą progresję zakażenia HIV poprzez aktywację układu immunologicznego.

20.9.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie leków antyretrowirusowych może zapobiec cięższemu przebiegowi choroby, nie ma natomiast wpływu na ograniczenie częstości zarażenia.

20.9.3. Postacie kliniczne i objawy

Wykazano, że cięższy przebieg malarii i rozwój powikłań oraz większa częstość zgonów, zwłaszcza w przypadku inwazji *Plasmodium falciparum*, zależy od rozwoju odporności przeciwmalarycznej we wczesnym okresie życia.

U kobiet w ciąży i osób dorosłych obserwuje się większą niż u dzieci częstość nawrotów, znaczącą niedokrwistość, niewydolność oddechową i postać mózgową. Jednak dane te nie są jednoznaczne w różnych raportach.

Ciężki przebieg malarii stwierdza się zwłaszcza u ciężarnych zakażonych HIV, co dotyczy wszystkich kolejnych ciąż. Istnieje też możliwość przeniesienia malarii na dziecko (malaria łożyska).

20.9.3.1. Objawy

Niepokój, bóle mięśniowe, bóle głowy, objawy grypopodobne, gorączka z dreszczami, żółtaczka, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hipoglikemia.

Zimnica tropikalna: różnorodny obraz kliniczny (postać brzuszna, wstrząsowa, mocznicowa), zaburzenia świadomości, drgawki, śpiączka.

20.9.3.2. Zespoły nakładania i toksyczność u osób zakażonych HIV

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

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

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

Wysypka: większość leków przeciwmalarycznych i część leków antyretrowirusowych.

Kwasica mleczanowa: malaria, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Zapalenie wątroby: leki antyretrowirusowe, przeciwmalaryczne.

Niewydolność nerek: malaria, zakażenie HIV, mikrosporydioza, tenofovir.

20.9.4. Rozpoznanie [3]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
krew	Poszukiwanie form morfologicznych pasożyta (formy pierścienia, schizonta, gametocyty) w krwi włośniczkowej	Badania mikroskopowe cienkiego rozmazu krwi oraz grubej kropli
krew	Wykrywanie przeciwciał	Odczyn immunoenzymatyczny: wykrywanie swoistych IgG – IgM; Odczyn immunofluorescencji pośredniej
krew	Wykrywanie DNA, oznaczanie gatunkowe (szczególnie istotne przy różnicowaniu <i>P. falciparum</i> !)	Badania molekularne

20.9.5. Leczenie

20.9.5.1. *P. vivax*, *P. ovale* oraz *P. malariae*:

chlorochina 600 mg, po 6 godz. 300 mg, nast. 300 mg/dobę przez 3 dni, następnie prymachina 15 mg/dobę przez 30 dni

20.9.5.2. *Plasmodium falciparum*

chinina – pierwsza dawka 20 mg/kg mc wlew 8-godz, nast. 10 mg/kg mc (wlewy 8 godz). Ciągły wlew do czasu poprawy (7-10 dni), nast. leczenie doustne

oraz doksy cyklina iv 2× 100 mg, po kilku dniach lecz. p.o.

lub w postaciach o lekkim przebiegu:

atowakwon/proguanil 1× 4 tabl. przez 3 dni, lub

sufadoksyna/pirymetamina 2× 4 tabl. przez 3 dni, lub

meflochina 3 tabl. i po 12 godz. 2 tabl.

20.9.5.3. Działania niepożądane leków przeciwmalarycznych a objawy zakażenia HIV i cART

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

Meflochina: nudności, bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju, bezsenność, biegunka, psychoza. Ostrożnie w pierwszym trymestrze ciąży i u osób z zaburzeniami przewodnictwa lub arytmią.

Doksycyklina: objawy ze strony przewodu pokarmowego, nadwrażliwość na promienie słoneczne, grzybica.

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

U zakażonych HIV ATQ powodował gorączkę i wysypkę.

20.9.5.4. Leki przeciwmalaryczne – Interakcje z lekami antyretrowirusowymi i innymi

Atowakwon i meflochina metabolizowane przez cytochrom P450, brak informacji o znaczeniu klinicznym interakcji z lekami ARV. Brak interakcji z flukonazolem, ketokonazolem, NLPZ, antagonistami H₂, lekami p/wymiotnymi z wyjątkiem metoclopramidu. Leki p/biegunkowe obniżają stężenie ww.

Meflochina – obniża stężenie RTV i tym samym wpływa na stężenie bustowanych PI

Chinidyna: przeciwwskazana u leczonych nelfinawirem, tipranawirem, sakwinawirem i ritonawirem – nasilenie kardiotoxyczności. Bezwzględne wskazanie do stosowania chinidyny – ściśle monitorowanie.

Chinidyna: ściśle monitorowanie przy stosowaniu amprenawiru, lopinawiru/ritonawiru.

RTV, LPV, ATV, TPV – zmieniają metabolizm atowakwonu i meflochiny.

DRV – zmienia metabolizm atowakwonu.

EFV/NVP – zmienia metabolizm meflochiny, proguanilu, pirymetaniny i artemizyny.

Kliniczne znaczenie ww. jest interakcji niejasne.

20.9.6. Zapobieganie

20.9.6.1. Nieswoiste

Stosowanie repelentów, moskitier, noszenie odzieży zapobiegającej ukłuciu przez komary zwłaszcza po zachodzie słońca.

20.9.6.2. Swoiste

Brak jest szczepionki przeciwmalarycznej.

Profilaktyka

Osoby zakażone HIV, wyjeżdżające w rejony malaryczne powinny stosować profilaktycznie leki antymalaryczne zgodnie z profilem wrażliwości. Należy odradzić wyjazd do krajów tropikalnych osobom zakażonym HIV z zaawansowanym upośledzeniem odporności (liczba limfocytów T CD4 < 200 kom/μl i odłożyć u osób z liczbą limfocytów T CD4 < 350 kom/μl.

20.10. LEISHMANIA SPP.

Wprowadzenie

Leiszmanioza jest wywoływana przez pierwotniaki pasożytujące wewnątrzkomórkowo w postaci amastigota w narządach mięsnych, błonie śluzowej oraz skórze człowieka i wielu zwierząt. Zараżenie następuje postacią promastigota, poprzez ukłucie samicy moskita z rodzaju *Phlebotomus* lub wtarcie pierwotniaka w uszkodzoną skórę lub błonę śluzową np. jamy ustnej. Pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* występują w 88 krajach świata. Wśród pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS leiszmanioza w Europie najczęściej notowana jest w Hiszpanii, Włoszech, Francji, a poza Europą w Brazylii i Etiopii. W krajach rozwiniętych, po wprowadzeniu cART częstość występowania tej choroby spadła, natomiast wzrasta liczba zachorowań w krajach Azji i Afryki [3].

20.10.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych.

Objawy bardziej nasilone obserwuje się u osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 < 200 kom/μl. Najczęstszą postacią leiszmaniozy u osób zakażonych HIV jest postać trzewna. Istnieje możliwość transmisji inwazji poprzez dożylnie stosowanie środków odurzających.

20.10.2. Wpływ cART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia cART obserwuje się mniejszą częstość występowania koinfekcji HIV/Leishmania w krajach rozwiniętych, natomiast na terenach Afryki i Azji jest to wciąż rosnący problem.

20.10.3. Postacie kliniczne

- trzewna – osłabienie, gorączka, spadek masy ciała, hepatosplenomegalia,
- skórna – owrzodzenia,
- skórno-śluzówkowa – destrukcje w rejonie twarzoczaszki.

20.10.4. Rozpoznanie [3]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Krew	Wykrywanie przeciwciał	Odczyn immunofluorescencji pośredniej ELISA-IgG
krew	Wykrywanie DNA	Badania molekularne
Biopsaty z tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie postaci amastigota	Badania mikroskopowe

20.10.5. Leczenie

20.10.5.1. Leczenie przyczynowe

W leczeniu postaci trzewnej leiszmaniozy lekiem z wyboru jest liposomalna amfoterycyna 2-4 mg/kg/ dawkę – 10 dawek; lub paromomycyna 4 mg/kg co drugi dzień dożylnie lub domięśniowo.

20.10.5.2. Leczenie podtrzymujące

Ze względu na wysoki odsetek nawrotów leiszmaniozy zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3-6 miesięcznych.

20.10.6. Postacie kliniczne ZRI

Odnotowano przypadki ZRI pod postacią nowych lub nasilenia obecnych zmian skórnych.

20.10.7. Zapobieganie

20.10.7.1. Nieswoiste

Profilaktyka polega na stosowaniu repelentów oraz ochronie pomieszczeń przed dostępem owadów. W Hiszpanii potwierdzono przypadki zarażenia się leiszmaniozą poprzez wielokrotne używanie jednorazowych igieł do iniekcji przez narkomanów.

20.10.7.2. Swoiste

Brak.

20.11. PEŁZAKI WOLNOŻYJĄCE – NAEGLERIA FOWLERI, BALAMUTHIA MANDRILLARIS, HARTMANELLA SPP.

Wprowadzenie

Kosmopolityczne pełzaki z rodzaju *Naegleria*, *Balamuthia* oraz *Hartmanella* występują w środowisku wilgotnym, zbiornikach wodnych, częściej wody ciepłej, np. przy elektrowni. W przypadku pasożytów z rodzaju *Naegleria* człowiek zaraża się postacią cysty lub trofozoitu, które dostają się z wodą do jamy nosowo-gardłowej, następnie przez kość sitową wzdłuż nerwów wzrokowych do ośrodkowego układu nerwowego. Do zarażenia może także dojść drogą inhalacyjną [17, 18].

20.11.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Głównie u osób z zaburzeniami odporności.

20.11.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak danych.

20.11.3. Postacie kliniczne

20.11.3.1. *Naegleria fowleri*

PAM – meningoencephalitis amoebica primaria-ostre pierwotne zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych; doprowadza do śmierci w przeciągu 72 godzin; śmiertelność 97%.

20.11.3.2. *Balamuthia mandrillaris*

BAE – *Balamuthia* amoebic encephalitis-ziarniniakowe zapalenie mózgu.

20.11.4. Rozpoznanie [3, 18]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Płyn mózgowo-rdzeniowy, BAL	Wykrywanie cyst	Barwienie, hodowla
Płyn mózgowo-rdzeniowy, BAL – po przeprowadzonej hodowli z wynikiem dodatnim	Wykrywanie DNA	Badania molekularne

20.11.5. Leczenie

Brak rekomendowanego leczenia.

Postacie kliniczne PAM oraz GAE leczy się empirycznie mieszankami leków przeciwgrzybiczych oraz antybiotyków; zapalenia mózgu cechują się bardzo dużą śmiertelnością.

Amfoterycyna B wykazuje skuteczność w leczeniu PAM w dawce 1-1,5 mg/kg/d dożylnie przez 3 dni, następnie 1 mg/kg/d przez 6 dni.

Mieszanka leków zawierająca m.in. ketokonazol, flukonazol, flucytozynę, sulfadiazynę, pentamidynę, amfoterycynę B, azytromycynę, itraconazol oraz rifampicynę – stosowana w leczeniu GAE/BAE.

W postaciach skórnych w leczeniu można zastosować miejscowo itraconazol, flucytozynę lub ketokonazol.

Lekami I rzutu w leczeniu *Acanthamoeba keratitis* są biguanidy/chlorheksydyna/ w połączeniu z propamidyną. Leczenie jest długotrwałe i utrudnione przez ograniczoną dostępność leków w Polsce.

20.11.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.11.7.

20.11.7.1. Nieswoiste

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie w przyrodzie, trudna jest jednoznaczna profilaktyka.

20.11.7.2. Swoiste

Brak.

20.12. PEŁZAKI WOLNOŻYJĄCE – ACANTHAMOEBA SPP.

Wprowadzenie

Pełzaki z rodzaju *Acanthamoeba* są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Wśród wielu gatunków u człowieka najczęściej stwierdza się *A. polyphaga*, *A. castellanii*, *A. hatchetti*. Obecność pełzaków wykrywano w glebie, wodzie słodkiej i morskiej, wodociągowej, zbiornikach rekreacyjnych, wodzie butelkowanej, w ciągach wentylacyjnych i na sprzęcie medycznym w szpitalach, cysty były izolowane z roślin i zwierząt. Inwazje pierwotniakami z rodzaju *Acanthamoeba* stanowią poważny i mało poznany problem diagnostyczny i epidemiologiczny. Człowiek zaraża się postacią cysty lub trofozoitu, które dostają się do organizmu przez układ oddechowy, rogówkę oka, uszkodzoną śluzówkę oraz chorobowe zmiany w skórze. Pierwotniaki z rodzaju *Acanthamoeba* wywołują pełzakowe zapalenie mózgu (GAE) oraz stany zapalne układu oddechowego. Mogą również wywoływać pełzakowe zapalenie rogówki (keratitis amoebica – AK). Schorzenie to może doprowadzić do owrzodzenia rogówki, perforacji, utraty wzroku, a nawet oka. Występuje częściej u osób noszących soczewki kontaktowe.

Pierwotniaki z rodzaju *Acanthamoeba* należą do pasożytów oportunistycznych [19].

20.12.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Głównie u osób z zaburzeniami odporności.

20.12.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak danych.

20.12.3. Postacie kliniczne

20.12.3.1. *Acanthamoeba castellanii*: *Acanthamoeba* keratitis – zapalenie rogówki oka z owrodzeniem, często prowadzące do ślepoty

- GAE-encephalitis amoebica granulomatosa-przewlekłe ziarniniakowe zapalenie mózgu; duża śmiertelność,
- zapalenia płuc,
- zmiany skórne.

20.12.4. Rozpoznanie [3, 18]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metody</i>
Treść BAL, płyn mózgowo-rdzeniowy	Poszukiwanie cyst i trofozoitów	Mikroskopowe, hodowla na podłożu agarowym
Zeskrobiny z rogówki, (soczewki kontaktowe, płyn do przechowywania soczewek)	Poszukiwanie cyst i trofozoitów (<i>Acanthamoeba</i> keratitis)	Hodowla na podłożu agarowym
Rogówka oka	Poszukiwanie cyst (<i>Acanthamoeba</i> keratitis)	Mikroskop konfokalny
Pasożyty wyhodowane uprzednio na podłożu agarowym	Wykrywanie DNA pasożytów, oznaczanie przynależności gatunkowej	Metody molekularne

20.12.5. Leczenie

Brak rekomendowanego leczenia.

Postacie kliniczne PAM oraz GAE leczy się empirycznie mieszankami leków przeciwgrzybiczych oraz antybiotyków; zapalenia mózgu cechują się bardzo dużą śmiertelnością.

Amfoterycyna B wykazuje skuteczność w leczeniu PAM w dawce 1-1,5 mg/kg/d dożylnie przez 3 dni, następnie 1 mg/kg/d przez 6 dni.

Mieszanka leków zawierająca m.in. ketokonazol, flukonazol, flucytozynę sulfadiazynę, pentamidynę, amfoterycynę B, azytromycynę, itraconazol oraz rifampicynę – stosowana w leczeniu GAE/BAE.

W postaciach skórnych w leczeniu można zastosować miejscowo itraconazol, flucytozynę lub ketokonazol.

Lekami I rzutu w leczeniu *Acanthamoeba* keratitis są biguanidy/chlorheksydyna/ w połączeniu z propamidyną. Leczenie jest długotrwałe i utrudnione przez ograniczoną dostępność leków w Polsce.

20.12.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.12.7. Zapobieganie

20.12.7.1. Nieswoiste

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie w przyrodzie, trudna jest jednoznaczna profilaktyka. Zwalczanie utrudnia powszechność występowania petzaków z rodzaju *Acanthamoeba* w środowisku. Unikanie kąpieli w soczewkach kontaktowych. Przechowywanie i mycie soczewek tylko w środkach do tego przeznaczonych.

20.12.7.2. Swoiste

Brak.

20.13. STRONGYLOIDES STERCORALIS – WĘGOREK JELITOWY

Wprowadzenie

Nicień, który oprócz pasożytniczego trybu życia może prowadzić również wolnożyjący tryb życia w glebie; kosmopolityczny, choć częściej występuje w krajach strefy zwrotnikowej oraz podzwrotnikowej. Formami inwazyjnymi są larwy filariopodobne, które przedostają się aktywnie do organizmu człowieka przez skórę [3].

20.13.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Pasożytuje w jelicie cienkim, jednak w stanach niedoborów immunologicznych może zasiedlać nietypowe miejsca w organizmie (np. układ nerwowy), prowadząc do hiperinawzji.

20.13.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak informacji.

20.13.3. Postacie kliniczne

Zarażenie węgorkiem może przebiegać bezobjawowo.

Postacie objawowe przebiegają pod postacią biegunek, nudności, wymiotów, zapalenia jelita grubego, krwawienia z przewodu pokarmowego, spadku masy ciała, wyniszczenia.

Może wywoływać również zmiany skórne: linijne swędzące rumieniowe zmiany wzdłuż wędrówki larw.

W stanach immunosupresji może wywoływać hiperinwazje tzw. posocznicę węgorzkową.

U osób z obniżoną odpornością zarażenie może wywołać nawet śmierć.

20.13.4. Leczenie

W leczeniu stosuje się albendazol 400 mg 1×/dobę przez 3 dni, lub lek niezarejestrowany w Polsce: iwermektyna 200 g 1×/dobę przez 1-2 dni.

20.13.5. Postacie kliniczne ZRI

ZRI przebiega pod postacią rozsianej choroby.

20.14. TOXOCARA CANIS / T. CATI

Wprowadzenie

Toksokaroza (zespół wędrującej larwy trzewnej) jest chorobą odzwierzęcą, wywoływaną przez nicienie z rodzaju *Toxocara*. U człowieka występują jedynie formy larwalne. Objawy są spowodowane reakcją immunologiczną na larwy tych robaków a ich nasilenie i charakter zależą od stopnia inwazji i lokalizacji narządowej larw. Do zarażenia dochodzi wskutek połknięcia jaj pasożyta poprzez brudne ręce, spożywanie zanieczyszczonych warzyw i owoców, rzadziej wskutek wdychania kurzu zawierającego odchody kotów i psów [20].

20.14.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Brak informacji.

20.14.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak wpływu.

20.14.3. Postacie kliniczne

Postać bezobjawowa, mózgowa, oczna, trzewna (uogólniona) tzw. zespół larwy wędrującej trzewnej i utajona.

20.14.4. Rozpoznanie [3]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
krew	Poszukiwanie przeciwciał	immunoserologia: ELISA /stos. antygeny metaboliczne larw/ (Badanie odczynem immunoenzymatycznym na obecność przeciwciał klasy G)

20.14.5. Leczenie

Leczenie jest długotrwałe. Proces resorpcji obumarłych larw, likwidacja stanów zapalnych wokół martwych już larw, proces naprawczy tkanek trwa bardzo długo (kilka tygodni, a nawet miesięcy).

Leczeniem z wyboru jest albendazol.

20.14.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.14.7. Zapobieganie

20.14.7.1. Nieswoiste

Unikanie kontaktu ze szczeniętami i kociętami do 6 m-ca życia przez osoby zakażone HIV. Unikanie kontaktu z glebą, używanie rękawiczek do prac w ogrodzie; mycie rąk po kontakcie z glebą.

20.14.7.2. Swoiste

Brak.

20.15. SARCOPTES SCABIEI – ŚWIERZBOWIEC

Wprowadzenie

Świerzbowiec jest roztoczem należącym do ektopasożytów bytujących w skórze człowieka i zwierząt. Żyje pod naskórkiem, w skórze drąży linijne kanaliki długości 3-4 cm, wypełniając je szaro-czarnym kałem oraz jajami. Zarażenie następuje przez kontakt bezpośredni z osobą chorą na skutek transmisji zapłodnionych samic lub poprzez przedmioty zanieczyszczone przez żywe pasożyty. Najczęściej umiejscawia się w okolicach, gdzie skóra jest cienka, pomiędzy palcami, na podbrzuszu, piersiach u kobiet, pośladkach i narządach płciowych. Zwykle u zarażonego pacjenta występuje od kilkunastu do około trzydziestu świerzbowców [3, 21].

20.15.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

U osób zakażonych HIV objawy świerzbu występują częściej lub postacią bardziej nasilonych zmian niż w populacji osób niezakażonych.

20.15.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak wpływu.

20.15.3. Postacie kliniczne

Zmiany skórne o charakterze wysypki krostkowej, hiperkeratotycznej, swędzącej głównie po rozgrzaniu, kąpieli oraz w nocy lub przeczasy zlokalizowane głównie na dłoniach, stopach, tułowiu, pośladkach, fałdach skórnych.

Świerzb norweski – *Scabies Crustosa* – odmiana świerzbu – charakteryzująca się największą zakaźnością oraz najcięższą postacią – zmiany skórne nasilone, rozsiane, hiperkeratotyczne. W tej postaci może się rozwinąć u zarażonego pacjenta około miliona osobników.

20.15.4. Rozpoznanie [3]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Zeskrobiny skóry	Poszukiwanie form larwalnych, dorosłych oraz jaj pasożyta	Metody mikroskopowe

20.15.5. Leczenie

W leczeniu bardzo istotną rolę pełni higiena osobista, częste zmiany bielizny, kąpiele. Ponadto należy leczyć osoby z otoczenia.

Stosuje się głównie leczenie miejscowe przy zastosowaniu maści oraz płynów.

Crotamiton 2×/dobę przez 3-5 dni; Novoscabin maść z 1% lub 5% permektyną – najskuteczniejsza; maść Wilkinsona zawierająca związki siarki oraz cynk. Jedyne leki stosowane doustnie to iwermektyna-niedostępny w Polsce – 150-200µg/kg m.c. doustnie w jednorazowej dawce.

20.15.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.15.7. Zapobieganie

20.15.7.1. Nieswoiste

Przestrzeganie zasad higieny, częste mycie rąk, pranie ubrań, wietrzenie, prasowanie, zmiana pościeli. Pasożyt szeroko rozpowszechniony w środowisku. Łatwo się przenosi pomiędzy ludźmi.

20.15.7.2. Swoiste

Brak.

20.16. DEMODEX FOLLICULORUM – NUŻENIEC LUDZKI

Wprowadzenie

Nużeniec ludzki należy do roztoczy pasożytujących w mieszkach włosowych oraz gruczołach łojowych ssaków, u człowieka bytuje głównie w skórze twarzy; odżywia się łojem, komórkami nabłonka oraz przesączem osocza krwi. Średnie rozmiary *D. folliculorum* – około 300 µm długości, 45 µm szerokości. Rzadziej występuje drugi gatunek nużeńca, nieco mniejszy – *Demodex brevis*. Zараżenie nużeńcami następuje poprzez kontakt bezpośredni formą jaj lub larw, poprzez stosowanie tych samych przyborów kosmetycznych, ubrań roboczych, kocy oraz z kurzem. Nużeńce są wektorami bakterii, m.in. *Staphylococcus*, *Streptococcus* oraz *Bacillus oleronius*. Gatunki nużeńców, które występują u człowieka nie są zaraźliwe dla zwierząt i na odwrót, gatunki zwierzęce nie są chorobotwórcze dla człowieka [15, 16, 22, 23].

20.16.1. Zależność pomiędzy stopniem uszkodzenia układu immunologicznego, a występowaniem objawów klinicznych

Brak.

20.16.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak.

20.16.3. Postacie kliniczne

Nużeniec bytuje w mieszkach włosowych i gruczołach łojowych. Powoduje zmiany skórne o charakterze złuszczeniowo-łojotokowych, rozszerzone pory, zmiany trądzikowe, zaczerwienienie, swędzenie skóry w okolicach nasady nosa, między brwiami, na policzkach oraz wywołuje przewlekłe zapalenie brzegów powiek. Uszkodzenie komórek gruczołowych oraz nabłonkowych prowadzi do powstania stanów zapalnych.

20.16.4. Rozpoznanie [3]

<i>Materiał badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Zeskrobiny skóry, rzęsy, brwi	Poszukiwanie form larwalnych i dorosłych pasożyta	Metody mikroskopowe

20.16.5. Leczenie

Całkowite wyleczenie jest bardzo trudne.

Istotna jest właściwa higiena skóry: mycie twarzy delikatnymi preparatami, używanie jednorazowych ręczników, unikanie pudrów, fluidów. Przemywanie miejsc zmienionych chorobowo szamponem dla dzieci.

Brak specyficznego, rekomendowanego leczenia.

Można stosować metronidazol równocześnie doustnie oraz zewnętrznie, maści z gentamycyną, olejek kamforowy, olejki z drzewa herbacianego, preparaty zawierające rtęć – dostępne na import docelowy z Francji; krem z 5% permektyną oraz jedyny lek doustny: iwermektyna 200 µg/kg jednorazowo.

20.16.6. Postacie kliniczne ZRI

Brak danych.

20.16.7. Zapobieganie

20.16.7.1. Nieswoiste

Przestrzeganie zasad higieny, częste mycie rąk. Ograniczenie stosowania kosmetyków do makijażu.

20.16.7.2. Swoiste

Brak.

Leki niedostępne w Polsce

- iwermektyna
- nitazoksanid
- paromomycyna

Piśmiennictwo

1. Smith HV, Caccio SM, Tait A, McLauchlin J. i wsp. Tools for investigating the environmental transmission of *Cryptosporidium* and *Giardia* infections in humans. Trends Parasitol. 2006; 22: 160-167.
2. Graczyk TK. Human waterborne parasites in molluscan shellfish. J. Parasitol. 2003; 89: 57-61.
3. <http://www.dpd.cdc.gov>
4. Samenza J, Nichols G. Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe. Euro. Surveil. 2007; 12. Available online <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n05/1205-227.asp>
5. Didier ES, Didier P, Snowden KF, Shaddock JA. Microsporidiosis in mammals, Microb. Infect. 2000; 2: 709-720.
6. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 2001; 759-774.
7. Hamour A, Curry A, Ridge A, Baily G, Wilson G, Mandal B.: *Isoospora belli* in a patient with AIDS. J. Infect. 1997; 35: 94-95.
8. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 2001; 774-778.
9. Caccio SM., Thompson RCA., McLauchlin J., Smith H.V.: Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. Trends in Parasitol. 2005, 21: 430-437.
10. Hussein EM, Hussein AM, Eida MM, Atwa MM. Pathophysiological variability of different genotypes of human *Blastocystis hominis* Egyptian isolates in experimentally infected rats. Parasitol. Res. 2008; 102: 853-860.
11. Menounosa PG, Spanakos G, Tegosb A. i wsp. Direct detection of *Blastocystis* sp. in human faecal samples and subtype assignment using single strand conformational polymorphism and sequencing. Molecular and Cellular Probes 2008; 22: 24-29.
12. Montoya J.G., Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004, 363:1965-1976.
13. Alfred DR. Babesiosis: persistence in the face of adversity. Trends in Parasitology. 2003;19: 34-37.
14. Pantanowitz L, Telford SR, Cannon ME. The Impact of Babesiosis on Transfusion Medicine Transfus. Med. Rev. 2002; 16: 131-143.
15. CDC Information for International Travel
16. 2010.<http://wwwn.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx>.
17. Shadrach WS, Rydzewski K, Laube U. at all. *Balamuthia mandrillaris*, free-living ameba and opportunistic agent of encephalitis, is a potential host for Legionella pneumophila bacteria. Appl. Environ. Microbiol. 2005; 71:2244-9.
18. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 2001; 116-118.
19. Marciano-Cabral F., Cabral G. Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. Clin. Microbiol. Rev. 2003; 16: 273-307.
20. „Niebezpieczne zoonozy XXI wieku – toksokaroza, toksoplazmoza, echinokokoza” VI Konferencja, Warszawa, 11.06.2008.
21. Vorou R, Remoudaki HD, Maltezou HC. J Hosp Infect. 2007; 65: 9-14.
22. Bartlett JG, Gallant JE: Medical Management of HIV. Johns Hopkins Medicine, Health Publishing Business Group, Baltimore Maryland 2008.
23. Divani S., Barpakakis K., Kapsalas D. Chronic blepharitis caused by *Demodex folliculorum* mites. Cytopathology. 2009; 20:343-4.

21

DIAGNOSTYKA WYBRANYCH CHORÓB UKŁADU NERWOWEGO U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest częstą lokalizacją chorób związanych z zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności. Wyizolowanie wirusa HIV-1 z mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego w 1985 roku pozwoliło uznać OUN za miejsce replikacji wirusa [1]. U około 10-20% pacjentów zakażenia oportunistyczne OUN są pierwszą manifestacją zespołu nabytego niedoboru odporności. Zmiany w układzie nerwowym w badaniach autopsyjnych potwierdza się u 63% pacjentów. Wirus pojawia się w układzie nerwowym we wczesnej fazie zakażenia, około 5 dnia po ekspozycji [2]. Jest odpowiedzialny za określone zmiany neuropatologiczne i różnorodną symptomatologię. Neurologiczne następstwa zakażenia są bezpośrednio związane z jego działaniem lub wynikają z zakażeń oportunistycznych i chorób nowotworowych OUN.

TABELA 1.

CHOROBY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

<i>Pierwotne</i>	<i>Wtórne</i>
HIV-demencja	Toksoplazmoza OUN
Mielopatia wakuolarna	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Pierwotny chłoniak mózgu
Choroby naczyniowe OUN	Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
	Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
	Kiła OUN
	Cytomegalowirusowe zapalenie mózgu
	Aspergiloza OUN

Obserwuje się w ostatnich latach spadek wskaźnika zachorowalności i umieralności z powodu zakażeń oportunistycznych ośrodkowego układu nerwowego. Wynika to z zastosowania skojarzonej terapii antyretrowirusowej, udoskonalenia technik diagnostycznych, poprawy możliwości terapeutycznych oraz stosowania pierwotnej profilaktyki zakażeń oportunistycznych.

21.1. OSTRA CHOROBA RETROWIRUSOWA

Ostra choroba retrowirusowa rozwija się w okresie 10-12 dni od zakażenia HIV. Najczęstsze neurologiczne objawy to:

- bóle głowy (32-70% pacjentów)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (zaburzenia świadomości, senność, splątanie, napady drgawkowe, porażenia nerwów czaszkowych)
- zapalenie rdzenia kręgowego
- poliradikulopatia
- zespół Guillian-Barre
- porażenie splotu barkowego

Poważne objawy neurologiczne w postaci zapalenia mózgu czy zapalenia rdzenia dotyczą mniej niż 10% pacjentów. Większość dolegliwości ustępuje po upływie miesiąca. U niewielkiego odsetka chorych po przebytej ostrej chorobie retrowirusowej przez wiele lat mogą utrzymywać się bóle głowy i zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pojawienie się symptomów neurologicznych w przebiegu ostrej choroby retrowirusowej stanowi czynnik ryzyka szybszego rozwoju AIDS u chorego.

21.1.1. Diagnostyka

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (m-r) – nieznacznie podwyższona cytoza (komórki jednojądrzaste), podwyższone stężenie białka, prawidłowe stężenie glukozy
- wysokie stężenie HIV-RNA, obecny antygen p24 i β 2 mikroglobulina
- EEG u większości pacjentów bez odchyień, u niewielkiego odsetka stwierdza się niską amplitudę fal oraz zwolnienie czynności bioelektrycznej mózgu
- CT lub MRI – norma

21.2. WSTĘPNA DIAGNOSTYKA CHORÓB UKŁADU NERWOWEGO W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA LUDZKIM WIRUSEM UPOŚLEDZENIE ODPORNOŚCI

TABELA 2.

WSTĘPNA DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ OPORTUNISTYCZNYCH I NOWOTWORÓW UKŁADU NERWOWEGO

<i>Choroba</i>	<i>Liczba CD4 kom/μl</i>	<i>Objawy kliniczne i przebieg</i>	<i>Typowe zmiany w badaniach obrazowych(CT i MRI)</i>	<i>Badania diagnostyczne</i>
HIV-demencja	<200	zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia ruchu i zmiany osobowości kilka tygodni lub miesięcy	Ogniska hiperintensywne w sekwencjach T2- zależnych położone w istocie białej okołokomorowo, później rozlane, obustronne, symetryczne, również w jądrach podstawy i w korze	Testy psychologiczne – ocena funkcji poznawczych HIV-RNA w płynie m-r
Mielopatia wakuolarna (HIV-associated myelopathy HAM)	<200	Osłabienie i sztywność kończyn dolnych, trudności w poruszaniu się, nietrzymanie moczu, zaburzenia funkcji seksualnych	MRI: zwykle obraz prawidłowy, jeśli występują zmiany, są zlokalizowane w odc.piersiowym i szyjnym (cechy zaniku rdzenia i wzrost intensywności sygnału z wnętrza rdzenia)	W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się niewielki lub umiarkowany wzrost białka
Dystalna symetryczna polineuropatia	<200	Symetryczne drętwienie i mrowienie stóp, które stopniowo obejmuje proksymalne części kończyn dolnych. Pieczenie i kłujący ból stóp występuje u 8% – 60% pacjentów	Badanie szybkości przewodnictwa nerwowego ENG: ocena przewodzenia nerwowego czuciowo-ruchowego (wynik prawidłowy lub niewielkie zwolnienie przewodzenia w obrębie nerwu, sugerujące aksonalną neuropatię), biopsja nerwu (wtórna demielinizacja)	Badanie przedmiotowe: zaburzenia czucia bólu, dotyku i ucisku, temperatury, czucia głębokiego i wibracji, ocena odruchów głębokich i ich symetrii
Toksoplazmoza OUN	<100	Objawy ogniskowe, bóle głowy, gorączka, napady padaczkowe <2 tygodni	Zmiany o charakterze ropni mnogich w jądrach podstawy i na pograniczu korowo-podkorowym, silnie pierścieniowato lub licie wzmacniają się po kontraście, efekt masy i strefa obrzęku	Przeciwciała anti-Toxo Ig G w surowicy, terapia empiryczna, bad. PCR T.gondii-DNA stereotaktyczna biopsja mózgu
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	<50	Bóle głowy, gorączka, nudności, wymioty, patologiczna senność, zaburzenia widzenia, zaburzenia pamięci i koncentracji,	Wzmocnienie sygnału z opon m-r, wodogłowie, rzekome torbiele koloidowe, w obrazach T2- zależnych ogniska hiperintensywne z niewielkim efektem masy, lite ziarniniaki	W badaniu płynu m-r niewielka cytoza (komórki jednojądrzaste), wzrost stężenia białka, obniżenie stężenia glukozy i chlorków

		porażenie nn. czaszkowych, sztywność karku, zaburzenia świadomości o różnym stopniu nasilenia <2 tygodni		płyn m-r prawidłowy może być prawidłowy (30%) potwierdzenie etiologii: antygen kryptokokowy w surowicy i płynie m-r, <i>C.neoformans</i> – w preparacie bezpośrednim (specjalna technika barwienia) hodowla <i>C.neoformans</i>
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	<100	Zaburzenia mowy, widzenia, funkcji motorycznych, porażenie nn.czaszkowych, otępienie, padaczka Początek podstępny, trwa zwykle kilka tygodni lub miesięcy	Wieloogniskowe, asymetryczne zmiany w istocie białej okołokomorowej i podkorowej, hipointensywne w sekwencjach T1 i hiperintensywne w sekwencjach T2 bez cech wzmocnienia po podaniu kontrastu	PCR w płynie m-r poliowirus JC(JCV-DNA), stereotaktyczna biopsja mózgu
Pierwotny chłoniak mózgu	<100	Przebieg podstępny z narastającymi objawami uszkodzenia CUN. Bóle głowy, objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu, napady padaczkowe, zmiany osobowości, zaburzenia zachowania, zaburzenia pamięci. Sporadycznie choroba przebiega z gorączką. 2-8 tygodni	Zwykle pojedyncze rzadziej mnogie ogniska, zlokalizowane okołokomorowo lub w płatach czołowych. Najczęściej pojedyncze ognisko ze wzmacniającą się otoczką lub jednolicie wzmacniająca się rzadziej liczne zmiany położone okołokomorowo lub w płatach czołowych, efekt masy i obrzęk. SPECT Thallium-201 badanie w celu różnicowania z zapalnymi zmianami ogniskowym	W płynie m-r obecne komórki nowotworowe (30% pacjentów), EBV PCR w płynie m-r, stereotaktyczna biopsja mózgu
Kiła OUN	niezależnie	Objawy mogą być niecharakterystyczne; bóle głowy, napady padaczkowe, zaburzenia zachowania, zaburzenia świadomości. Zapalenie opon m-r z porażeniem nn.czaszkowych, wiał rdzenia, porażenie postępujące,	Zawał mózgu zlokalizowany w obrębie kory mózgu i podkorowo, wzmocnienie sygnału z opon m-r, cechy zaniku rdzenia i mózgu, kilaki, zapalenie naczyń tętniczych	VDRL i FTA w surowicy i płynie m-r, pleocytoza, wzrost białka w płynie m-r

		kiła naczyniowo-mózgowa, kilaki, zapalenie tęczówki, naczyń i n. wzrokowego		
Gruźlica OUN	niezależnie	Zapalenie opon m-r, ból głowy, apatia, senność, zmiany osobowości, objawy ogniskowe, gorączka, porażenie nn.czaszkowych, objawy mózdkowe, padaczka	Wzmocnienie sygnału z opon m-r zmiany zlokalizowane głównie na podstawie mózgu szczególnie wokół koła Willisa, gruźliczaki, zawał mózgu, ogniska niedokrwienia, wodogłowia	Płyn m-r: pleocytoza (zwykle z przewagą k. jednojądrzastych), obniżone stężenie glukozy i chlorków, podwyższone stężenie białka, widoczna siateczka włóknika, preparat bezpośredni barwiony techniką Ziehla-Neelsoona, MT-DNA, posiew płynu m-r
Cytomegalia OUN	<50	Występuje pod postacią zapalenia opon m-r i mózgu, zapalenia wyściółki komórek mózgu, zapalenia rdzenia, zapalenie korzonków nerwowych, wstępującej polineuropatii. Gorączka, porażenie nn.czaszkowych, zaburzenia świadomości, patologiczna senność lub pobudzenie, bóle korzeniowe, zaburzenia funkcji zwieraczy <2 tygodni	Cechy zaniku mózgu, poszerzenie komór, okołokomorowe wzmocnienie sygnału oraz rozsiane zmiany demielinizacyjne istoty białej hiperintensywne w projekcjach. Obraz sugeruje zapalenie wyściółki komórek mózgu-obraz bardzo charakterystyczny dla CMV. Rzadko występują zmiany okrągłe, wzmacniające się na obwodzie.	PCR CMV-DNA oznaczany we krwi i płynie m-r, bad. dna oka, wykrywanie antygenów wirusowych pp65 w leukocytach krwi obwodowej – metoda fluorescencyjna, półilościowa, izolacja wirusa z płynu m-r, standardowe kultury komórkowe (czas 2-4 tygodni), w badanie histopat.: obecność ciałek wtrętowych w zakażonych komórkach [3]
Aspergiloza OUN	<50	Gorączka, bóle głowy, objawy ogniskowe	Postać ostra przebiega jako zapalenie opon m-r i mózgu z zawałami krwotocznymi mózgu. Postać przewlekła charakteryzuje się tworzeniem ropni i ziarniniaków. Wzmocnienie sygnału z opon m-r, zawały mózgu, ropnie, zakrzepy w naczyniach, tętniaki mykotyczne	Hodowla z płynu m-r, biopsja mózgu

21.3. SZCZEGÓŁOWA DIAGNOSTYKA WYBRANYCH CHORÓB OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

21.3.1. AIDS demencja (ADC-AIDS dementia complex)

Zespół otępienny rozpoznaje się u 20% pacjentów z przewlekłym zakażeniem HIV. Jest chorobą wskaźnikową dla AIDS i jest manifestacją kliniczną podostrego zapalenia mózgu. W 30% przypadków ADC przebiega również pod postacią mielopatii wakuolarnej. Choroba manifestuje się klinicznie zaburzeniami chodu, niedowładem kończyn, zaburzeniami funkcji zwieraczy, zaburzeniami czucia wibracji i propriocepcji. Często współistnieje z dystalną czuciową neuropatią.

ADC obserwuje się zarówno u pacjentów nie otrzymujących terapii cART jak i u leczonych. Rozwój choroby w tym drugim przypadku może wynikać z braku adherencji, z niewłaściwej penetracji leków do OUN oraz z lekooporności wirusa o właściwościach neurotoksycznych. Czynnikiem ryzyka choroby są niska liczba limfocytów CD4, niski BMI, niedokrwistość, uzależnienie od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną oraz płeć żeńska, długi okres zakażenia [4].

Kliniczne objawy przedstawiono w tabeli 3.

TABELA 3.
KLINICZNE OBJAWY ADC

OBJAWY KLINICZNE	
Wczesne	Późne
Funkcje poznawcze	
zaburzenia koncentracji zaburzenia pamięci spowolnienie myślenia	całkowita demencja spowolnienie psychomotoryczne utrata kontaktu słownego mutyzm zaburzenia świadomości i dezorientacja
Zaburzenia ruchu	
osłabienie kończyn dolnych zaburzenia koordynacji ruchów drżenia	osłabienie kończyn dolnych w mniejszym stopniu górnych atakseja objawy piramidowe nietrzymanie moczu i stolca mioklonie
Zaburzenia zachowania	
apatia zmiany osobowości halucynacje zaburzenia orientacji	objawy psychozy brak poczucia choroby

Stopień uszkodzenia OUN w przebiegu ADC ustala się na podstawie systemu klasyfikacji HIV-demencji (tabela 4).

TABELA 4.

PODZIAŁ KLINICZNY HIV-DEMENCJI

Stopień	Określenie	Objawy
0	prawidłowy	Prawidłowy stan psychiczny i motoryczny
0,5	subkliniczny	Niewielkie upośledzenie funkcji poznawczych i/lub motorycznych nie ograniczające zdolności do czynności dnia codziennego
1	łagodny	Wyraźne upośledzenie funkcji motorycznych i intelektualnych, zdolność do codziennej aktywności z pomocą, chodzi bez pomocy
2	umiarkowany	Wymaga pomocy w wykonywaniu czynności dnia codziennego, zdolny do samoobsługi w zakresie podstawowym, niezdolny do samodzielnego poruszania się
3	ciężki	Głębokie upośledzenie intelektualne i całkowita niezdolność poruszania się
4	terminalny	Utrata kontaktu słownego z otoczeniem, ślepotą korową, mutyzm, nietrzymanie moczu i stolca, parapareza lub paraplegia, śpiączka

Diagnostyka ADC jest trudna i wymaga wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia CUN.

21.3.1.1. Diagnostyka

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazuje niespecyficzne zmiany. U 30-50% pacjentów nie stwierdza się żadnych odchyień. U 60% obserwuje się podwyższone białko, u 5-10% nieznacznie podwyższoną cytozę (komórki jednojądrzaste). W stadium klinicznym ADC 3 i 4 obecny jest w płynie m-r antygen p24 [5]. Jako wyraz aktywacji odpowiedzi immunologicznej i nasilenia procesów zapalnych prowadzących do śmierci komórki nerwowej wzrasta stężenie neopteryny, β 2-mikroglobuliny, MCP-1, TNF, IL1b, IL6. Ważnym badaniem diagnostycznym jest oznaczanie stężenia HIV-RNA w płynie m-r i odniesienie tej wartości do wirerii we krwi. Monitorowanie stężenia HIV-RNA w płynie m-r pozwala ocenić odpowiedź na leczenie.

W celu oceny stopnia upośledzenia funkcji poznawczych stosuje się w praktyce klinicznej testy oceniające funkcje psychomotoryczne, szybkość czynności motorycznych, pamięć i koncentrację.

- The Karnofsky Scale
- Washington Clinical Dementia Rating Scale

Tomografia komputerowa w zaawansowanym stadium choroby ujawnia rozproszone symetryczne cechy zaniku mózgu. W MRI w początkowym stadium choroby stwierdza się asymetryczne ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i FLAIR, zlokalizowane w istocie białej okołokomorowo, często w okolicach czołowych. Zaawansowane zmiany są symetryczne, obustronne, rozlane, rozległe obejmują jądra podstawy i korę mózgu. Nie wykazują efektu masy i nie wzmacniają się po podaniu środka kontrastowego. W przebiegu mielopatii wakuolarniej stwierdza się zanik istoty białej rdzenia, najczęściej w odcinku piersiowym.

Badanie MRI spektroskopowe wykazuje charakterystyczne proporcje metabolitów w zmianach. Technika MRI transferu magnetycznego-MRT pozwala na różnicowanie zmian we wczesnych stadiach ADC i PML.

Pozytronowa emisyjna tomografia (PET) przedstawia w początkowych stadiach choroby zmiany o podwyższonej aktywności metabolicznej glukozy, w zaawansowanym stadium o obniżo-

nej aktywności zlokalizowane w jądrach podstawy mózgu i wzgórzu. Badanie EEG przedstawia uogólnione zwolnienie fal o niskiej amplitudzie.

Pewne rozpoznanie można postawić na podstawie biopsji mózgu w której stwierdza się rozplem tkanki glejowej, znaczny ubytek neuronów oraz nacieki z komórek jednojądrzastych.

21.3.2. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Choroba charakteryzuje się wieloogniskowymi, asymetrycznymi zmianami demielinizacyjnymi w OUN, spowodowana jest oportunistyczną infekcją poliomawirusem JC. PML rozpoznaje się u 0,9-1,8% pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności, u 2,4-5,3% diagnozę potwierdzają badania autopsyjne. Wyniki badań wskazują, że częstość występowania zaburzeń neurologicznych w przebiegu PML nie uległa istotnej zmianie pomimo szeroko stosowanej terapii antyretrowirusowej [6,7].

Objawy kliniczne uwarunkowane są lokalizacją zmian, które najczęściej znajdują się podkorowo w istocie białej płatów czołowych, skroniowych i potylicznych, rzadziej zajęciu ulega mózdek i pień mózgu:

- zaburzenia funkcji poznawczych
- zaburzenia mowy (afazja)
- niedowład połowiczny
- zaburzenia koordynacji i chodu (ataksja)
- zaburzenia widzenia (niedowidzenie połowiczne, niedowidzenie kwadrantowe, ślepotą korowa)

21.3.2.1. Diagnostyka

W MRI zmiany demielinizacyjne są najczęściej zlokalizowane najczęściej asymetrycznie w istocie białej okołokomorowo i podkorowo, nie ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu i nie wykazują efektu masy, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i FLAIR, hipointensywne w obrazach T1-zależnych. W miarę postępu choroby ulegają rozprzestrzenianiu i zlewaniu się. Opisano nasilenie zmian w obrazie MRI i pojawienie cech efektu masy wokół ognisk po włączeniu terapii cART jako wyraz reakcji IRIS w przebiegu zespołu rekonstrukcji immunologicznej. [15]

Ogólne badanie płynu m-r nie dostarcza istotnych informacji. Stwierdzenie JC DNA metodą PCR w płynie m-r potwierdza rozpoznanie, negatywny wynik badania nie wyklucza podejrzenia. Czulość i specyficzność metody wynosi odpowiednio 90-100%, 92-100%. Po zastosowaniu terapii cART czulość badania PCR zmniejsza się do 58%. [15]

Monitorowanie stężenia JC DNA w płynie m-r ma znaczenie w ocenie odpowiedzi na terapię. Ostateczną diagnozę można ustalić na podstawie stwierdzenia obecności wirusa w oligodendrocytach w mikroskopie elektronowym, z zastosowaniem technik immunocytochemicznych oraz hybrydyzacji *in situ*.

21.3.2.2. Pierwotny chłoniak mózgu

Pierwotny chłoniak mózgu występuje u 1,6-9% pacjentów zakażonych HIV. U 80% choroba ma związek ze współzakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Przed wprowadzeniem terapii cART

średni czas przeżycia pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem mózgu wynosił kilka tygodni, obecnie w dobie powszechnego leczenia antyretrowirusowego czas przeżycia u 29% pacjentów leczonych wynosi 2 lata [8].

W obrazie klinicznym dominują objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu.

21.3.2.3. Diagnostyka

- Badanie płynu m-r u 30-50% osób nie wykazuje zmian, u pozostałych stwierdza się wzrost cytozy (komórki jednojądrzaste), wzrost białka, spadek glukozy, wzrost β 2-mikroglobuliny i LDH.
- Badanie cytologiczne płynu, w zaawansowanym okresie choroby u 30% pacjentów stwierdza się komórki nowotworowe.
- PCR EBV-DNA w płynie m-r u 50% pacjentów, wynik ujemny nie wyklucza rozpoznania.
- CT i/lub MRI pojedyncze lub mnogie zmiany izointensywne w stosunku do istoty szarej w obrazach T2, wzmacniają się niejednorodnie lub pierścieniowo po podaniu kontrastu wykazują efekt masy i obrzęku. Izo/hipointensywne w części centralnej guza jako wyraz martwicy i zmian zakrzepowych. Zlokalizowane w strukturach głębokich mózgu, ciało modzelowate, okołokomorowa istota biała, płaty czołowe, wzgórze.
- SPECT emisyjna tomografia pojedynczego fotonu z zastosowaniem talu-201, charakterystyczny jest wychwyt radioizotopu, badanie umożliwia różnicowanie z toksoplazmozą.
- PET pozytronowa emisyjna tomografia – wzrost metabolizmu glukozy w obrębie zmiany.
- Biopsja mózgu – badanie histopatologiczne.

21.3.3. Toksoplazmoza

Wprowadzenie cART spowodowało czterokrotne zmniejszenie liczby przypadków neurotoksoplazmozy w Europie. W badaniach autopsyjnych częstość występowania toksoplazmozy mózgu szacuje się od 10-34% przypadków. Nadal jest to najczęstsza przyczyna zmian ogniskowych w OUN u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności. W obrazie klinicznym dominują objawy ogniskowe uwarunkowane lokalizacją zmian.

21.3.3.1. Diagnostyka

- Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazuje żadnych zmian lub są one niecharakterystyczne; stwierdza się niewielki wzrost cytozy (komórki jednojądrzaste) i wzrost białka. Badanie rzadko wykonywane ze względu na przeciwwskazania.
- Wzrost miana przeciwciał anty-toksoplazmozowych w klasie IgG stanowi wskazówkę diagnostyczną potwierdzającą rozpoznanie, ich brak nie wyklucza choroby; monitorowanie miana przeciwciał nie ma znaczenia diagnostycznego w przypadku zajęcia OUN.
- Badanie PCR w surowicy i płynie m-r (czułość badania w płynie m-r do 50%, swoistość 96%).
- Badanie CT i/ lub MRI – zmiany o charakterze pojedynczych lub mnogich ropni hipointensywne w sekwencjach T1, hiperintensywne w sekwencjach T2 zlokalizowane asymetrycznie w jądrach podstawy mózgu, na pograniczu korowo-podkorowym oraz w tylnym dole czaszki, po podaniu kontrastu ulegają wzmacnianiu się silnie pierścieniowo lub jednolicie, towarzyszy im strefa obrzęku i efekt masy. Badanie MRI jest techniką diagnostyczną sto-

sowaną także w celu monitorowania przebiegu choroby i odpowiedzi na terapię empiryczną.

21.3.3.2. Różnicowanie nerotoksoplazmozy z chłoniakiem pierwotnym mózgu

- SPECT z zastosowaniem Thallium-201 (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) zwiększony wychwyty znacznika w zmianach nowotworowych [9]
- PET (pozytonowa tomografia emisyjna) zwiększony wychwyty znacznika FDG (fluoro-deoksyglukoza) w ogniskach nowotworowych
- MRS spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (pozwala na diagnostykę różnicową na podstawie składu biochemicznego guza) charakterystyczne proporcje metabolitów
- dyfuzyjne MRI
- odpowiedź na empiryczne leczenie, poprawa kliniczna u 86% pacjentów po 7 dniach terapii, u 95% poprawa radiologiczna po 14 dniach terapii
- biopsja mózgu tylko w przypadku trudności diagnostycznych oraz niepowodzenia terapii empirycznej

21.3.4. Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

U 5-10% pacjentów kryptokokowe zapalenie opon m-r i mózgu jest pierwszym zakażeniem oportunistycznym, przebiega pod postacią zapalenia opon m-r lub z tworzeniem rzekomych torbieli koloidowych i ziarniniaków w obrębie tkanki mózgowej

21.3.4.1. Diagnostyka

- Badanie płynu m-r – charakterystyczny jest znaczny wzrost ciśnienia płynu, nieznaczny wzrost cytozy do 100 kom/mm^3 (komórki jednojądrzaste), wzrost białka, obniżenie stężenia glukozy i chlorków
- Badanie mikroskopowe – preparat barwiony tuszem indyjskim (czułość 75-85%)
- Hodowla *C.neoformans* z płynu m-r i krwi
- Antygen kryptokokowy w surowicy i płynie m-r (obecny u 90% pacjentów z zapaleniem opon m-r), monitorowanie miana w celu oceny odpowiedzi na terapię
- Testy genetyczne PCR
- CT i/lub MRI – wzmocnienie sygnału z opon m-r i poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych spowodowane obecnością pseudotorbieli, rzekome torbiele koloidowe wykazują hiperintensywny sygnał w obrazach T2 – zależnych, w obrazach T1-zależnych izointensywne z płynem m-r, niewielki efekt masy bez cech obrzęku, nie wzmacniają się po podaniu kontrastu; lite ziarniniaki mogą być hipo-izointensywne w obrazach T1-zależnych ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu, towarzyszy im strefa obrzęku i niewielki efekt masy, najczęstsza lokalizacja zmian: jądra podstawy, wzgórze i mózdzek; wodogłowie może być komunikujące lub niekomunikujące (jest najczęstszą i najmniej specyficzną zmianą w kryptokokowym zapaleniu opon m-r i mózgu)
- MRI dyfuzyjne

21.3.5. Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

Gruźlica płuc jest najczęstszym zakażeniem oportunistycznym w przebiegu AIDS, zajęcie OUN występuje rzadziej, dotyczy 6% pacjentów, przebiega w postaci zapalenia opon m-r z tworzeniem gruźliczaków lub ropni gruźliczych, u 20-40% dochodzi do powstania zmian niedokrwiennej w OUN [10]. Śmiertelność w gruźlicy OUN w grupie pacjentów zakażonych HIV wynosi 70%.

21.3.5.1. Diagnostyka

- W badanie płynu m-r stwierdza się: pleocytozę najczęściej z przewagą komórek jednojądrzastych, wzrost stężenia białka, obniżenie stężenia glukozy i chlorków, siateczka włóknika
- Badanie mikroskopowe – preparat mikroskopowy z płynu m-r barwiony metodą Ziehla-Neelsona, często wynik ujemny, materiał skąpoprątkowy
- Badania bakteriologiczne (hodowla) plwociny, płynu m-r lub innych materiałów
- Testy genetyczne (MT-DNA)
- Badanie CT i/lub MRI – wzmocnienie sygnału z opon m-r w okolicy podstawy mózgu, wieloogniskowe zmiany okołokomorowe, ropnie gruźlicze i gruźliczaki mogą być pojedyncze lub liczne umiejscowione podtwardówkowo, podpajęczynówkowo, w przestrzeni zewnątrzoponowej oraz śródmózgowo, we wczesnym stadium są hipointensywne w obrazach T2 zależnych, w późniejszym okresie centralna część zmian pozostaje hipointensywna otoczona izointensywną obwódką, z nich formułuje się ropień z hiperintensywnym centrum z efektem masy i cechami obrzęku mózgu o niewielkim nasileniu; wodogłowie, ogniska zawałowe, ogniska niedokrwienia zlokalizowane w jądrach podstawy i pniu mózgu [11]
- MRS spektroskopia zmiany wykazują charakterystyczne proporcję metabolitów tj. widmo kwasu mlekowego i lipidów, brak widma aminokwasów, które występuje w ropniach bakteryjnych

21.3.6. Kiła ośrodkowego układu nerwowego

U chorych zakażonych HIV wzrasta ryzyko wczesnego rozwoju zmian neurologicznych i okulistycznych. W tej grupie pacjentów napotyka się często trudności diagnostyczne ze względu na wysoki odsetek fałszywie ujemnych wyników serologicznych w płynie m-r. Wskazaniem do wykonania badania płynu m-r w przebiegu kiły niezależnie od okresu choroby, jest liczba limfocytów CD4 <350 kom/mm³ i miano odczynu VDRL >1:32. Leczenie u chorych zakażonych HIV powinno być prowadzone w ten sam sposób, jak u osób niezakażonych, jednak kontrola po leczeniu musi być szczególnie dokładna, obejmująca badanie płynu m-r 2 lata po leczeniu kiły wczesnej. Częściej obserwuje się niepowodzenia w terapii i nawroty choroby [4,5].

Kiła OUN przebiega w zależności od okresu choroby pod postacią ostrego kiłowego zapalenia opon m-r kiły naczyniowo-mózgowej, porażenia postępującego i wiądu rdzenia. W dobie powszechnego stosowania antybiotykoterapii najczęściej obserwuje się kiłowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i kiłę naczyniowo-mózgową, rzadziej pozostałe postaci kliniczne. Ostre kiłowe zapalenie opon m-r zwykle pojawia się w pierwszych 2 latach zakażenia, kiła naczyniowo-mózgowa 5-7 lat po przebyciu kiły pierwszorzędowej. [13,14,15]

21.3.6.1. Diagnostyka

- Badanie okulistyczne: Objaw Argylla-Robertsona – zwężenie źrenic z zachowaną akomodacją i brakiem reakcji na światło
- W badaniu płynu m-r stwierdza się wzrost cytozy (komórki jednojądrzaste stanowią 50-90%), wzrost białka, 70% przypadków – podwyższone stężenie gamma-globulin
- Odczyny serologiczne w płynie m-r – VDRL metodą ilościową (u 50-85% pacjentów) pozytywny odczyn VDRL jest wysoce specyficzny dla kiły OUN, TPHA lub TPPA oraz FTA-ABS metodą jakościową (u 75-95% pacjentów)
- Badanie angiograficzne w kile naczyniowo-mózgowej
- CT i/lub MRI wzmocnienie sygnału z opon m-r (kiła drugorzędowa), cechy zaniku mózgu i rdzenia (kiła trzeciorzędowa). Kilaki nie należą do częstych zmian, zlokalizowane obwodowo w korze mózgu obu półkul, izointensywne w sekwencjach T1, hiperintensywne w sekwencjach T2; ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu, zawały mózgu zlokalizowane w jądrach podstawy i rdzeniu przedłużonym, zmiany w obrębie nerwu wzrokowego i przedstonkowo-ślimakowego.

Piśmiennictwo

1. Mamidi A, DeSimone J.A, Pomerantz R.J Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infecton. *Journal of Neurovirology* 2002: 158-167
2. Valcour V, Sailasuta N, i wsp. HIV brain viral and inflammatory signature during acute infection Abstract 54 CROI 2011 Boston
3. Durlik M. Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. *Nefrol. Dial. Pol.*2009,13,157-163
4. Koppel B.S, Akfirat G.L Neurologic complications of HIV and AIDS. AIDS and other manifestations of HIV infection Fourth Edition edited by Gary P. Wormser 2004: 479-521
5. Sacktor N.C Advance in the treatment of HIV dementia. *AIDS Read* 1999;9(1):57-60
6. Nery F., Franca M., i wsp. From clinical presentation to the outcome: The natural history of PML in the Portuguese population of HIV infected patients *J.Clin.Med.Res.* 2011;3(1):17-22
7. Roberto Oliveira de Paula e Silva i wsp. Progressive multifocal leucoencephalopathy as an AIDS defining conditio in a patient with high CD4 T-lymphocyte count. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(1):119-121 jan/fev 2011
8. Skiest D.J Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 103-115
9. Young R.J, Ghesani M.V, Kagetsu N.J, I in. Lesion determines accuracy of thallium-201 brain single photon emission tomography in differentiating between intracranial malignancy and infection in AIDS patients. *American Journal of Neuroradiology* 2005;26: 1973-1979
10. Portegies P, Solod L, Cinque P, i in. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *European Journal of Neurology* 2004;11:297-304
11. Królicki L. i wsp. Współczesna diagnostyka obrazowa guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Przew.Lekarski* 2003,6, 11/12, 78-84
12. Smith B.A. i wsp. Central nervous system infections associated human immunodeficiency virus infection: radiologic – pathologic correlation. *RadiGraphics* 2008;28: 2033-2058

13. Marra C.M, Maxwell C.L, Smith S.L i in. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 189: 369-376
14. Marra C.M, Maxwell C.L, Tantaló L, i in. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin. Infect. Dis.* 2004;38:1001-6
15. Chodynicka B, Serwin A.B, Klepacki A. Kiła. Choroby przenoszone drogą płciową. Praca zbiorowa pod redakcją Tomasza F. Mroczkowskiego Wydawnictwo CZELEJ 2006: 245-330

22

ZESPOŁY REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ (ZRI) U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV. ZALECENIA DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Wprowadzenie

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej nadal stanowią istotny problem kliniczny u pacjentów zakażonych HIV leczonych skutecznie antyretrowirusowo. Dotychczas nie udało się ustalić wszystkich mechanizmów patogenetycznych odpowiedzialnych za ich wystąpienie. Uzyskane informacje dotyczące zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego wskazują na odmienne mechanizmy związane z rozwojem różnych ZRI. Choć najczęściej ZRI przebiegają łagodnie, zdarzają się jednak przypadki o piorunującym przebiegu, z zagrożeniem życia. Należą do nich między innymi gruźlica, pneumocystodoza, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, piorunujące zapalenie wątroby z niewydolnością tego narządu, kryptokokoza ośrodkowego układu nerwowego. Włączając cART należy mieć na uwadze możliwość takiego przebiegu choroby i w ciągu pierwszych kilku tygodni systematycznie monitorować leczenie, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowanym niedoborem immunologicznym.

Brak jednoznacznych metod diagnostycznych pozwala na przypuszczalne, a nie pewne rozpoznanie ZRI, zwłaszcza w odniesieniu do chorób autoimmunologicznych, a zwłaszcza nowotworów. Nie można również ustalić jednoznacznych zaleceń terapeutycznych. Leczenie ZRI wymaga indywidualizacji postępowania prowadzonego przez doświadczonego klinicystę.

22.1. PATOGENEZA ZRI

Zastosowanie kombinowanej terapii antyretrowirusowej (cART) prowadzi do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego przez hamowanie replikacji HIV-1 [1]. W ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia terapii obserwuje się istotny spadek wirēmii, oraz w wyniku szybkiej redystrybucji komórek pamięci z tkanki limfoidalnej i ich proliferacji, stwierdza się wzrost liczby limfocytów T CD4+ i stały powolny wzrost liczby dziewiczych limfocytów T CD4+ i CD8+ (produkcja w grasicy, redystrybucja obwodowa)[1]. W wyniku rekonstrukcji immunologicznej stwierdza się także spadek ekspresji cząstek adhezyjnych i przywrócenie profilu cytokin Th1-

zależnych [2,3]. Obniżeniu ulega aktywacja immunologiczna i apoptoza komórek zakażonych i niezakażonych, poprawia się swoista odpowiedź na patogeny oportunistyczne [1,4,5,6].

Jednak naprawa nieprawidłowych interakcji między komórkami układu immunologicznego (chaosu w funkcjonowaniu sieci cytokinowej) może mieć nieprzewidywalny i patologiczny przebieg, prowadzący do rozwoju nieoczekiwanych objawów [3,6,7,8,9,10]. W światowej literaturze pojawia się coraz więcej doniesień dokumentujących rozwój zespołów rekonstrukcji immunologicznej (ZRI), których związku z zastosowaniem skutecznej cART nie można wykluczyć [6,7,8,9,10,11,12]. Inne nazwy tych zespołów, spotykane w literaturze anglojęzycznej, to: IRD – immune restoration disease, IRS – immune reconstitution syndrome/immune recovery syndrome lub zespoły zapalnej rekonstrukcji immunologicznej, IRIS – immune restoration inflammatory syndrome).

W pewnych przypadkach dynamika rekonstrukcji immunologicznej oraz upośledzenie mechanizmów regulacyjnych może prowadzić do niekontrolowanego uszkodzenia tkanek [7,9]. Taka zaburzona regulacja regenerującego się układu immunologicznego ma wpływ na rozwój różnych postaci ZRI (związanych z zakażeniami oportunistycznymi, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworami należącymi zarówno do definiujących, jak i niedefiniujących AIDS) [6,7,8,9]. Patogeneza ZRI ma złożony charakter, występujące zaburzenia wydają się nie być takie same dla różnych chorób. Jednak wszystkie mają związek z rekonstrukcją nieprawidłowej funkcjonalnie odpowiedzi immunologicznej na wielu poziomach: w zakresie funkcji komórek (zwłaszcza ekspansją swoistych antygenowo limfocytów Th17 biorących udział w reakcji zapalnej), produkcji cytokin, ekspresji cząstek aktywacji, zaburzenia funkcji limfocytów T regulatorowych, ze wszystkimi konsekwencjami zaburzonej kooperacji w obrębie układu immunologicznego [1,2,3,4,5].

Obserwowano rozwój nadwrażliwości opóźnionej typu IV w przypadku mykobakteriozy, a także hipergammaglobulinemię, wzrost liczby limfocytów T CD8+ oraz komórek wytwarzających interferon gamma, podwyższone stężenie IL-6 oraz receptora rozpuszczalnego IL-6, przeciwciał przeciwko CMV w klasie IgG, wysoką ekspresję rozpuszczalnych cząstek CD30 i CD26 oraz wzrost ekspresji receptorów CCR3 i CCR5 na monocytach i granulocytach [6]. W późniejszych badaniach wykazano w ZRI w przebiegu zakażenia prątkiem gruźlicy wysoki odsetek LT CD4 i LT CD8 wykazujących ekspresję HLA DR oraz CD71 oraz limfocytów T CD4 wydzielających IFN gamma w odpowiedzi na antygen swoisty. Sugerowano nieprawidłową odbudowę odpowiedzi L Treg [5]. W badaniach ZRI w przebiegu kryptokokozy wykazano wyższe stężenia IL-6, IL-17 TNF alfa, GM-CSF oraz niższe stężenia IL-8 i proteiny 10 wydzielanej pod wpływem IFN oraz wyższe stężenia białka C-reaktywnego sugerując, że ten znacznik może być pomocny w diagnostyce oceny ryzyka wystąpienia ZRI w przebiegu kryptokokozy [2,4,6].

Rozwojowi ZRI sprzyja występowanie pewnych haplotypów (np. HLA B72, Cw0202, DRB4) oraz polimorfizm genetyczny w zakresie kodowania IL-6, TNF-alfa oraz IL-12 [3,5].

22.2. CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO ROZWOJU ZRI

Do rozwoju tego zespołu predysponują niska liczba limfocytów T CD4 <100 kom/μl oraz wysoka wiremia >100 000 kopii/ml w momencie rozpoczęcia terapii [6,7,8,9,10].

22.3. ROZPOZNANIE ZRI

W rozpoznaniu ZRI należy rozważyć następujące elementy [6,7,8,10,11,12,13]

1. związek czasowy między rozpoczęciem cART a wystąpieniem ZRI,
2. nietypowe objawy kliniczne (zakażeń oportunistycznych – ZO, chorób autoimmunologicznych, nowotworów) takie, jak: choroba zlokalizowana, znacznie nasiloną i/lub nietypowa reakcja zapalna, nasilenie objawów choroby, którą obserwowano przed włączeniem cART,
3. szybki spadek wirēmii HIV w wyniku skutecznej terapii o 1 log₁₀ w ciągu 3 miesięcy,
4. wzrost liczby limfocytów T CD4 (co najmniej 25/μl), lecz nie jest to warunek konieczny,
5. pojawienie się reakcji skórnej na antygeny,
6. wykluczenie innych przyczyn objawów (oporność na cART i leczenie przyczynowe), toksyczność leków, synergistyczne reakcje lekowe, pojawienie się nowej choroby).

ZRI może dotyczyć osób, u których cART została rozpoczęta podczas trwania ostrych objawów choroby definiującej AIDS lub u tych, u których stosowanie cART rozpoczęto w bezobjawowej klinicznie fazie zakażenia (u pacjenta stosowano/lub nie stosowano profilaktyki zakażeń oportunistycznych – ZO).

French i wsp. [7] zaproponowali następujące kryteria diagnostyczne ZRI:

I. Duże kryteria

A.

- Nietypowe objawy (przebieg) – zakażeń oportunistycznych, guzów u osób, które odpowiedziały na cART:
 - Zlokalizowana choroba (np. węzły chłonne, wątroba, śledziona)
 - Znacznie nasiloną reakcja zapalna (gorączka, bolesność zmiany)
- Nietypowa reakcja zapalna (ziarniniaki, ropnie, martwica, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne)
 - Pogorszenie funkcji narządu albo nasilenie zmian istniejących wcześniej, które uprzednio uległy regresji (po wykluczeniu toksyczności, lekooporności i innych nowych chorób) **np.** nasilenie zmian w OUN w przebiegu kryptokokozy lub toksoplazmozy; zapalenie płuc z powodu gruźlicy, PCP; uveitis/vitritis jako nowa manifestacja lub zaostrzenie po ustąpieniu CMV retinitis; gorączka i cytopenia po leczeniu rozsianej mykobakteriozy atypowej; powiększenie zmian KS i ich częściowa regresja bez radio- lub chemioterapii

B. Spadek stężenia HIV RNA w plazmie >1 log kopii/mL

II. Małe kryteria

- Wzrost liczby limfocytów T CD4 we krwi po zastosowaniu cART
- Wzrost odpowiedzi immunologicznej na swoiste antygeny, np. odpowiedź DTH na antygeny prątków

- Spontaniczne ustępowanie choroby, bez stosowania antybiotyko-, chemioterapii i kontynuowaniu cART

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

22.3.1. Diagnostyka różnicowa

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

22.3.2. Diagnostyka określonego zespołu

Jak rutynowa diagnostyka choroby. W wielu przypadkach podejrzewana infekcja oportunistyczna nie może zostać potwierdzona hodowlą lub innymi metodami diagnostycznymi [6].

Dotychczas nie opracowano kryteriów diagnostycznych, które pozwoliłyby na jednoznaczne rozpoznanie ZRI. Zaawansowane badania immunologiczne pozwalające na określenie rodzaju zaburzeń odpowiedzi immunologicznej w przebiegu różnych zespołów rekonstrukcji (w zakresie funkcji komórek układu odpornościowego, wydzielania cytokin, funkcji cząstek adhezyjnych itp) nie są możliwe do zastosowania w rutynowej diagnostyce ze względu na skomplikowaną technikę, jak również fakt, że nie są znane takie parametry odpowiedzi immunologicznej, których określenie pozwoliłoby na jednoznaczne rozpoznanie wszystkich ZRI, niezależnie od etiologii.

22.4. CHOROBY PRZEBIEGAJĄCE JAKO ZRI I NAJCZĘŚCIEJ TOWARZYSZĄCE IM OBJAWY [6,8,12,13,14,15,16,17]

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej mogą:

1. być odpowiedzią na czynniki zakaźne (zakażenie aktywne, subkliniczne, nieżywe drobnoustroje),
2. przebiegać jako
 - a. choroba przypominająca sarkoidozę (zapalenie z tworzeniem ziarniników w płucach i innych narządach-nacieki zawierające limfocyty T CD4),
 - b. choroby autoimmunologiczne (pojawiające się po raz pierwszy lub jako zaostrzenie),
3. manifestować się jako nowotwory (mięsak Kaposiego – KS, chłoniaki nieziarnicze-NHL, rak pęcherza moczowego, rak płuc i inne).

22.4.1. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej – omówienie

1. Gruźlica [10,12,13]

Jest wynikiem nadmiernej reakcji immunologicznej na antygeny prątków gruźlicy. Częstość występowania wynosi od 8 do 45%.

Do czynników ryzyka rozwoju ZRI należą:

- a. gruźlica pozapłucna oraz postać rozsiana,
- b. czas od rozpoczęcia leczenia przeciwgruźliczego i cART (najczęściej w ciągu 4 tygodni od zastosowania cART i 8 tygodni od włączenia tuberkulostatyków).
- c. Liczba limfocytów T CD4 <50 kom/ μ l i VL >10⁵ log₁₀/ml
- d. szybki spadek VL i szybki wzrost liczby limfocytów T CD4

Wyróżnia się 2 główne zespoły [11]:

1. Reakcja paradoksalna: dotyczy pacjentów z rozpoznaniem gruźlicy przed rozpoczęciem cART, w trakcie poprawy klinicznej. Po włączeniu cART obserwuje się nawrót choroby, nowe objawy lub pogorszenie aktualnego obrazu choroby. Rozwija się w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy po rozpoczęciu cART lub zmianie leczenia antyretrowirusowego z powodu niepowodzenia wirusologicznego.
2. „Unmasking” TB-IRIS.

Rozwija się w ciągu kilku miesięcy od zastosowania cART. Dotyczy pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej gruźlicy z powodu subklinicznego przebiegu.

Do najczęściej występujących objawów należą: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych z tendencją do rozmiękania, nasilenie zmian w płucach.

Do objawów zagrażających życiu należą: niewydolność oddechowa z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i objawy związane z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (gruźliczaki mózgu) [10,12].

Gruźlicę jako ZRI należy podejrzewać w przypadku stwierdzenia dodatniego testu skórniego na tuberkulinę u pacjenta u którego wynik testu uprzednio był ujemny.

2. *Mykobakterioza atypowa* [6,7,8,9]

Jako ZRI przebiega z rozwojem infekcji zlokalizowanej. Charakterystyczne są konglomeraty węzłów chłonnych, które w badaniu histopatologicznym dają obraz charakterystycznych zmian ziarniakowych z martwicą. Rzadziej dochodzi do zajęcia innych narządów (kości, skóry, jelit i płuc). W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić przede wszystkim chłoniaki.

Opisywano również pojedyncze przypadki trądu jako ZRI [9]

3. *Zakażenia herpeswirusami* [6,7,8,9]

- a. Cytomegalia jako ZRI: nawroty zapalenia siatkówki w czasie około 2-3 miesięcy od zastosowania cART, zaćma, zapalenie jagodówki, ciała szkliste, owrzodzenia skóry.
- b. zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (HSV-1, HSV-2): przewlekłe owrzodzenie prącia.
- c. zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca: nawroty półpaśca u osób z szybką rekonstrukcją immunologiczną, nawet po kilku miesiącach od włączenia cART.

4. *Koinfekcje HCV/HBV/HIV* [6,7,8,9]

Przyczyną upośledzenia funkcji wątroby może być ZRI u osób z koinfekcją HIV/HBV i/lub HCV prowadzący do niewydolności, lub szybkiej progresji zakażeń do marskości wątroby. Dodatkowym czynnikiem znacznie utrudniającym ustalenie rozpoznania może być brak przeciwciał anty HCV u osób z zaawansowanym niedoborem immunologicznym.

5. Zakażenie HPV jako ZRI [6,7]

kłykciny kończyste lub zmiany brodawczakowate w jamie ustnej.

6. Zakażenie poliomawirusami [6,7,8,9]

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML): nacieki zapalne w ośrodkowym układzie nerwowym (rozwija się w czasie od 4 do 11 miesięcy od włączenia cART). Rozwój PML ZRI jest wskazaniem do przerywania leczenia antyretrowirusowego będącego jedynym możliwym sposobem terapii PML.

7. Grzybice

- a. *Pneumocystis jiroveci* [16]. Pneumocystodoza jako ZRI może przebiegać pod postacią zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, również z ostrą niewydolnością oddechową. Może rozwinąć się już w kilka dni po włączeniu cART.
- b. Kryptokokoza [9,11]: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, rzadziej ropnie skóry, zapalenie węzłów chłonnych i zapalenie stawów. Rozwija się w ciągu kilku tygodni od włączenia cART. Często kończy się niepomyślnie. W randomizowanych badaniach przeprowadzonych w Zimbabwie stwierdzono śmiertelność sięgającą 87% wśród chorych, u których cART włączono w momencie rozpoznania kryptokokozy i u 37% osób, u których terapię antyretrowirusową odroczone na 10 tygodni. Najwięcej zgonów stwierdzono w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia flukonazolem. Tak wysokie odsetki zgonów mogą po części wynikać ze sposobu leczenia przeciwgrzybiczego – flukonazolem a nie amfoterycyną.

8. Inwazje pasożytnicze [6,7,8,9]

- a. toksoplazmoza: zapalenie mózgu lub zapalenie siatkówki. W tym ostatnim przypadku zwracał uwagę długi (11 miesięczny) okres czasu jaki upłynął od włączenia cART.
- b. mikrosporydioza: zazwyczaj przebiega pod postacią zapalenia jelit, w przypadku ZRI objawiała się zapaleniem spojówki i rogówki.
- c. kryptosporydioza, schistosomatoza, leiszmanioza: skórna, trzewna, błon śluzowych, węgorczyca – nasilenie lub pojawienie się objawów tych chorób

9. Choroby autoimmunologiczne [6,8,17]

Toczeń rumieniowaty, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie wielomięśniowe, choroba Gravesa [6,17].

10. Sarkoidoza: nawrót lub rozwój w czasie od 3 do 17 miesięcy od rozpoczęcia cART [8]

11. Reakcje hiperergiczne: zmiany zapalne na skórze, które rozwinęły się po włączeniu cART w miejscu wykonanych wcześniej tatuaży [6]

12. Nowotwory jako ZRI są najmniej zbadaną grupą wśród tych zespołów [6,18,19]

Przyczyną ich rozwoju mogą być znaczne zaburzenia sieci cytokinowej w wyniku nieprawidłowej rekonstrukcji immunologicznej, prowadzące do zaburzeń regulacji immunologicznej i braku kontroli nad podziałami komórkowymi [8]. Najwięcej kontrowersji dotyczy rozpoznania ZRI związanej z rozwojem nowotworu, właśnie ze względu na nieprecyzyjną definicję tego zespołu. Poliklonalna aktywacja limfocytów B może być przyczyną rozwoju chłoniaków niezarniczych wywodzących się z komórek B jako ZRI, w przebiegu zakażenia EBV i skutecznej cART. Przypuszcza się, że podobny mechanizm związany z aktywacją komórkową i zaburzoną siecią cytokinową może być przyczyną rozwoju mięsaka Kaposiego-KS (z lokalizacją zmian w wielu narządach) i choroby Castlemana jako ZRI. Czynnikiem etiologicznym wyżej wymienionych chorób jest HHV8.

22.5. ZASADY POSTĘPOWANIA W ZRI DOTYCZĄCE ROZPOCZYNANIA cART ORAZ STOSOWANIA INNYCH LEKÓW [12,14,15,17]

Prowadzenie ZRI wymaga indywidualizacji rodzaju terapii, czasu jej trwania, często nagłej zmiany leczenia (co dotyczy np. kortykosteroidów). Ta sama jednostka chorobowa może wymagać odmiennego sposobu postępowania u dwóch różnych pacjentów [6].

22.5.1. Włączenie cART w momencie rozpoznania choroby [6,14,15]

Zaleca się w przypadku chorób dla których nie ustalono jednoznacznie skutecznego leczenia, a poprawa odpowiedzi immunologicznej może prowadzić do ustępowania objawów: mięsaka Kaposiego, choroby Castlemana, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, kryptosporydiozy, mikrosporydiozy, zespołu wyniszczenia. W przypadku mykobakteriozy atypowej i cytomegalii należy rozważyć jednoczesne leczenie (cART i przyczynowe), **podobnie** jak w razie rozpoznania kilku chorób definiujących AIDS, kiedy brak jest leczenia przyczynowego w jednej z tych chorób i istnienie takiej terapii w drugiej z możliwością wystąpienia ZRI.

22.5.2. Odroczenie cART

Należy rozważyć w przypadku niektórych zakażeń oportunistycznych (ZO): gruźlicy, kryptokozy, pneumocystodozy.

Wielu ekspertów zaleca rozpoczęcie cART w czasie od 2-4 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia ZO [14,15,20].

Biorąc pod uwagę ryzyko nakładania się toksyczności obu terapii oraz ryzyko rozwoju ZRI proponujemy w przypadku gruźlicy, **podobnie jak w zaleceniach innych ekspertów ustalenie momentu** rozpoczęcia cART w zależności od liczby limfocytów T CD4. U osób z liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/μl zaleca się rozpoczęcie cART w czasie ≥ 2 tygodni od momentu włączenia tuberkulostatyków. U osób z liczbą limfocytów T CD4 od 100-350 kom/μl cART należy rozpocząć po 8 tygodniach leczenia Tbc, a u osób z liczbą limfocytów T CD4 >350 kom/μl cART należy włączyć dopiero po zakończeniu leczenia gruźlicy [12].

22.5.3. Czasowe przerwanie cART do momentu poprawy

Zaleca się tylko w stanach zagrożenia życia lub w przypadkach o ciężkim przebiegu np. zaburzenia oddychania w przebiegu gruźlicy, pneumocystodozy, zapalnej postaci PML(choć zdania są na ten temat podzielone i ostatnio sugeruje się duże dawki kortykosteroidów zamiast czasowego przerwania cART), ostrej niewydolności wątroby, leukoencefalopatii demielinizacyjnej w przebiegu zakażenia HIV, ogniskowego zapalenia mózgu, obrzęku błony śluzowej krtani z powodu zakażenia HHV8 i KS. Należy pamiętać, że istnieje ryzyko ponownego wystąpienia ZRI po włączeniu cART.

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

22.5.4. Stosowanie kortykosteroidów [12,15,20]

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

Kortykosteroidy zalecane są w następujących zespołach rekonstrukcji immunologicznej: gruźlicy, mykobakteriozie atypowej, pneumocystozie, kryptokozie, PML, cytomegalii, ostrej niewydolności wątroby, opryszczkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, leukoencefalopatii demielinizacyjnej w przebiegu zakażenia HIV, obrzęku błony śluzowej krtani z powodu zakażenia HHV8 i KS, mięczaka zakaźnym, CMV IRV, półpaścu o ciężkim przebiegu, sarkoidozie.

Piśmiennictwo

1. Bosch RJ, Wang R, Vaida F i wsp. Changes in the slope of the CD4 cell count increase after initiation of potent antiretroviral treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006;43 (4): 433-435
2. Connolly NC, Riddler SA, Rinaldo CR. Proinflammatory Cytokines in HIV disease – A Review and Rationale for New Therapeutic Approaches. *AIDS Reviews* 2005;7:168-180
3. Tadokera R, Meintjes G, Skolimowska KH, Wilkinson KA, Matthews K, Seldon R, Chegou NN, Maartens G, Rangaka MX, Rebe K, Walzl G, Wilkinson RJ. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1248-59
4. Cecchinato V, Trindade CJ, Laurence A i wsp. Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency macaques. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):279-88
5. Sempere JM, Soriano V, Benito JM. T regulatory cells and HIV infection. *AIDS Rev.* 2007;9(1):54-60
6. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: the dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;5:266-76
7. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.*2004;18(12):1615-27
8. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(1):20-5
9. Battegay M, Drechsler H. Clinical spectrum of the immune restoration inflammatory syndrome. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2006; (1),56-61

10. Pepper JD, Marais S, Maartens G. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*, 2009;448:96-107
11. Burton R, Gogela N, Rebe K, McNally M, Meintjes G. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome presenting with erosive bone lesions, arthritis and subcutaneous abscesses. *AIDS*. 2009;23(17):2371-3
12. Pepper DJ, Marais S, Wilkinson RJ, Bhajjee F, Maartens G, McIlleron H, De Azevedo V, Cox H, McDermid C, Sokhela S, Patel J, Meintjes G. Clinical deterioration during antituberculosis treatment in Africa: incidence, causes and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2010;10:83
13. Robertson JC, Fichtenbaum CJ. Diagnosis and Management of Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients. www.iasusa.org/cow,2005
14. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA); June 18, 2008. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult_oi.pdf (accessed July 2009)
15. 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
16. Wislez M, Bergot E, Antoine M, Parrot A, Carette MF, Mayaud C, Cadranet J: Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:847-51
17. Knysz B, Bolanowski M, Klimczak M, Gładysz A, Zwolińska K. Graves' disease as an immune reconstitution syndrome in an HIV-1-positive patient commencing effective antiretroviral therapy: case report and literature review. *Viral Immunol*. 2006;19(1):102-7
18. Knysz B, Zalewska M, Rzeszutko M, Gładysz A. Lung cancer as an immune reconstitution disease in an HIV-1 positive man receiving HAART. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2006;60:181-3
19. Knysz B, Kuliszkiwicz-Janus M, Jelen M, Podlasin R, Gładysz A. Non-Hodgkin's lymphoma as a rare manifestation of immune reconstitution disease in HIV-1 positive patients. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2006;60:547-51
20. Knysz B, Rzeszutko M, Piszko P, Sokolska V, Pazgan-Simon M, Gamian E, Gładysz A. Immune restoration mycobacteriosis in a HIV-1 positive patient after initiation of potent cART HIV & AIDS Review 2005; 4(3),36-39



F

SZCZEPIENIA I PROFILAKTYKA

23

SZCZEPIENIA PRZECIW WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU A I B

Zalecenia dotyczące szczepień przeciw HAV i HBV u pacjentów zakażonych HIV opierają się na rekomendacjach CDC opublikowanych [1] w 2009 r., dotyczących populacji osób zakażonych HIV oraz zaleceń EACS wersja 5-3 opublikowanych w styczniu 2011 [2].

1. Podstawowy schemat podawania szczepionki: 0-1-6 miesięcy, dowolnym, zarejestrowanym w Polsce preparatem.
2. Rekomendacje CDC z 2009 r. dotyczące szczepienia WZW B u osób zakażonych HIV.
 1. U osób bez markerów aktualnego lub przebytego zakażenia HBV wskazane jest szczepienie zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami, niezależne od liczby komórek CD4.
 2. Po zakończeniu szczepienia lub po podaniu dawki przypominającej należy po miesiącu skontrolować poziom przeciwciał HBs.
 3. Przypadki szczególne
 - 2.1.1. Osoby nie odpowiadające na szczepienie
 - 2.1.1.1. Należy powtórzyć cykl szczepień pojedynczą lub podwójną dawką.
 - 2.1.1.2. Kontrola poziomu przeciwciał HBs wytworzonych po zakończeniu drugiego cyklu szczepień.
 - 2.1.2. Osoby z izolowanymi przeciwciałami HBc
 - 2.1.2.1. Zalecane jest pełne szczepienie, przy czym po miesiącu od podania pierwszej szczepionki można oznaczyć poziom p/c HBs i zakończyć cykl szczepień w przypadku pojawienia się tych przeciwciał.
 - 2.1.2.2. Do rozważenia jest kontrola HBV DNA u wszystkich osób z izolowanymi przeciwciałami HBc w celu wykrycia utajonego zakażenia HBV.
3. Rekomendacje EACS 2011 dotyczące szczepienia HBV
 1. U osób z niską odpornością, gdy liczba komórek CD4 jest niższa niż 200 kom/mm^3 , wskazane jest najpierw rozpoczęcie leczenia ARV a następnie szczepienia HBV.

2. U osób nie odpowiadających na szczepienie można przeprowadzić drugi cykl szczepień podwójną dawką i/lub podać dodatkową, czwartą dawkę po 12 miesiącach.
 3. U osób u których występują izolowane przeciwciała HBc wskazane jest podanie jednej dawki szczepionki, a następnie kontrola skuteczności szczepienia po 4 tygodniach i zakończenie szczepienia jeśli stwierdza się obecność przeciwciał HBs.
 4. U osób nie odpowiadających na szczepienie wskazane jest badanie HBV DNA.
4. Rekomendacje CDC 2009 przedstawiające zalecenia dotyczące szczepienia WZW A u osób zakażonych HIV.
1. Zalecane jest szczepienie u osób zakażonych HIV u których nie wykrywa się obecności przeciwciał HAV w klasie IgG, szczególnie w następujących grupach: osób z przewlekłymi chorobami wątroby, MSM, IVDU
 2. Liczba komórek CD4 ma wpływ na skuteczność szczepienia
 3. Miesiąc po szczepieniu należy sprawdzić poziom wytworzonych przeciwciał.
 4. W przypadku braku odpowiedzi na szczepienie wskazane jest powtórzenie szczepienia
5. W oparciu o przedstawione powyżej rekomendacje, opracowane zostały polskie rekomendacje dotyczące szczepienia HAV i HBV u pacjentów zakażonych HIV.

TABELA 1.

REKOMENDACJE SZCZEPIENIA HAV I HBV U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Grupy		Zalecane szczepienie	Kontrola po szczepieniu
WZW B	HBsAg neg HBsAb neg HBcAb neg	Niezależnie od CD4 Szczepienie w schemacie 0-1-6 miesięcy Szczepionka w pojedynczej lub podwójnej dawce*	Kontrola miana HBsAb w miesiąc po wykonaniu szczepienia Miano ochronne przeciwciał >10 mUI/ml
	Brak odpowiedzi na pierwsze szczepienie		
WZW A	HAV Ab neg, Szczególnie: MSM, IVDU, towarzyszące przewłokę ch. wątroby, osoby podróżujące w rejony endemiczne	Niezależnie od CD4 Schemat podania 0-1 miesiąc Szczepionka w pojedynczej dawce	Kontrola miana p/c miesiąc po szczepieniu

U osób z izolowanymi HBcAb należy rozważyć przeprowadzenie pełnego szczepienia z uwzględnieniem: oznaczenie HBsAb w 2-4 tyg po pierwszej dawce szczepionki i zakończenie szczepienia u osób u których pojawią się te przeciwciała.

oznaczenie HBV DNA w celu wyeliminowania osób z utajonym zakażeniem HBV

* Wyższa skuteczność szczepienia podwójną dawką została potwierdzona tylko w grupie osób z odpornością CD4 >350 kom/mm³.

Piśmiennictwo

1. MMWR Recommendations and Reports Apr 10, 2009/vol. 58/No.RR-4
2. European AIDS Clinical Society Guidelines January 2011, version 5-3

24

SZCZEPIENIA OCHRONNE STOSOWANE U OSÓB DOROSŁYCH ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Szczepienia ochronne są jedną z podstawowych profilaktycznych metod uzyskiwania odporności na wiele chorób wirusowych i bakteryjnych. Znaczny postęp w zakresie immunologii sprzyjający powstawaniu nowych szczepionek sprawia, iż możliwe jest skuteczne zabezpieczenie przed wieloma, śmiertelnymi kiedyś, chorobami wywołanymi przez drobnoustroje. Powszechnie stosowane szczepienia są wskazane nie tylko ze względu na skutki choroby, ale również zapewnienie odpowiedniej ochrony przed ich wystąpieniem.

Wśród szczepionek wyróżnia się [1]

- Szczepionki żywe tzw. odzjadliwione – zawierające drobnoustroje o obniżonych właściwościach chorobotwórczych, zachowując jednocześnie właściwości antygenowe (uodparniające). Należą do nich szczepionki przeciwko np różyczce, ospie, odrze, śwince, żółtej febrze.
- Szczepionki inaktywowane – zawierające „zabite” drobnoustroje w wyniku obróbki termicznej lub chemicznej (np. przeciwko wścieklicznie, WZW typu B, grypie).

Odstęp między podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie. Natomiast odstęp między różnymi szczepionkami niezawierającymi żywych drobnoustrojów lub między taką szczepionką a preparatem zawierającym żywe drobnoustroje jest dowolny, z zachowaniem niezbędnego odstępu w celu uniknięcia nałożenia się ewentualnego niepożądanego odczynu poszczepiennego na kolejne szczepienie. Odstęp między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki powinien być zgodny z zaleceniami producenta.

24.1. SZCZEPIONKI ŻYWE [2,3]

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności nie powinny być szczepione zarówno bakteryjnymi jak i wirusowymi żywymi szczepionkami. Jest to generalna zasada. Ryzyko rozwoju choroby zakaźnej wywołanej żywym atenuowanym wirusem lub bakterią, pochodzenia szczepionkowego jest w tej grupie bardzo wysokie.

24.1.1. Żywe szczepionki bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z zakażeniem HIV [2]

- Cholera (szczepionka pozajelitowa)
- Grypa (szczepionka donosowa)
- Poliomyelitis (szczepionka doustna)
- Gruźlica
- Ospa prawdziwa
- Dur brzuszny (szczepionka doustna)

24.1.2. Żywe szczepionki przeciwwskazane u pacjentów z CD4 <200 kom./mm³

- Odra, świnka, różyczka (MMR)
- Ospa wietrzna
- Żółta gorączka

24.2. SZCZEPIONKI INAKTYWOWANE [2,3,4]

Inaktywowane szczepionki są w takim samym stopniu bezpieczne w stanach zaburzonej odporności, jak u osób z prawidłową odpornością. Efektywność ich jest bardzo różna w zależności od stopnia niedoborów odporności oraz rodzaju szczepionki.

24.2.1. Inaktywowane szczepionki stosowane u osób zakażonych HIV

- Wąglik
- Cholera (WC/rBS)
- WZW A
- WZW B
- *Haemophilus influenzae*
- Grypa
- Japońskie zapalenie mózgu
- Meningokoki
- Pneumokoki
- Wścieklizna
- Tężec-błonica-polio (Td/IPV)
- Odkleszczowe zapalenie mózgu
- Dur brzuszny

24.3. SZCZEPIONKI REKOMENDOWANE DLA OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

TABELA 1.

	<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>Liczba limfocytów CD4 (kom./mm³)</i>
Grypa sezonowa	1 dawka	Co roku	Bez znaczenia
Pneumokoki	1 dawka	Co 5 lat	Bez znaczenia
Tęžec, błonica, krztusiec	1 dawka	Co 10 lat	Bez znaczenia

24.3.1. Szczepienie przeciw grypie

Szczepienie jest rekomendowane dla pacjentów z zakażeniem HIV niezależnie od wartości CD4, szczególnie dla osób obciążonych dodatkowymi czynnikami:

- przewlekłe choroby układu oddechowego, krążenia, nerek i wątroby
- cukrzyca
- leczenie immunosupresyjne, chemioterapia
- wiek >65 r.ż.
- pensjonariusze zakładów opieki długoterminowej

Stosuje się 1 dawkę szczepionki inaktywowanej 1x w roku. Dla półkuli północnej najlepszy okres to X-XI każdego sezonu. Szczepionkę p/grypie możemy podawać kobietom w ciąży.

Dla osób zakażonych HIV i ich otoczenia p/wskazana jest szczepionka donosowa (żywa atenuowana).

24.3.2. Szczepienie przeciw pneumokokom

Szczepionka jest rekomendowana dla pacjentów z zakażeniem HIV z CD4 >200 kom/mm³. Z uwagi na większe ryzyko zakażeń u pacjentów z CD4 <200 kom/mm³ szczepionkę należy wówczas podać i rewakcyнировать po wzroście CD4 w trakcie skutecznej terapii ARV.

Dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciwko pneumokokom, których głównym celem jest profilaktyka inwazyjnej choroby pneumokokowej – szczepionka skoniugowana (PCV) i polisacharydowa (PPV).

PCV jest zalecana do rutynowego podawania wszystkim dzieciom, które ukończyły 2 miesiąc życia. Brak danych klinicznych co do stosowania jej u osób dorosłych.

PPV są natomiast przeznaczone dla dzieci >2. roku życia oraz dla osób dorosłych

Stosuje się 1 dawkę szczepionki. Dawka przypominająca po 5 latach.

24.3.3. Szczepienie przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi [1,4,5]

Szczepionka jest rekomendowana dla wszystkich pacjentów z zakażeniem HIV.

Osoby z niejasną lub niekompletną historią szczepień powinny rozpocząć lub kontynuować pełen cykl szczepienia. Szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek preparatu zawierającego toksoidy tężcowy i błoniczy. Jedną z tych dawek, można zamienić na Tdap w zależności od wskazań.

Pierwsze 2 dawki podaje się w odstępie co najmniej 4 tygodni, trzecią 6-12 miesięcy po drugiej. Dawka przypominająca szczepienia powinna być podana osobom, które przeżyły podstawowy cykl szczepienia 10 lat temu lub dawniej. Jako dawkę przypominającą można stosować Td lub Tdap, w zależności od wskazań. Dawka przypominająca Tdap jest zalecana dla wszystkich osób mających kontakt z dziećmi do 12 miesiąca życia oraz personelu służby zdrowia, jeśli nie otrzymali jej wcześniej.

U kobiet ciężarnych, które były ostatnio szczepione ponad 10 lat temu stosuje się szczepionkę Td w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Jeśli od ostatniego szczepienia upłynęło mniej niż 10 lat, należy podać Tdap bezpośrednio po porodzie. Dawka przypominająca Tdap jest zalecana dla wszystkich kobiet w połogu.

24.4. SZCZEPIONKI ZALECANE WEDŁUG INDYWIDUALNYCH WSKAZAŃ DLA OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

TABELA 2.

	<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>Liczba limfocytów CD4 (kom./mm³)</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 dawka		Bez znaczenia
Meningokoki	1 dawka	Ewentualnie co 5 lat	Bez znaczenia
Ospa wietrzna	2 dawki (0-6 tyg.)		>400 lub >200
Odkleszczowe zapalenie mózgu	3 dawki (0-1/3 mies. – 5/12 mies.)	Co 3-5 lat	Bez znaczenia
Odra, świnka, różyczka	1 lub 2 dawki		>200
Wirus brodawczaka ludzkiego	3 dawki (0-2-6 mies.)		Bez znaczenia

[2,3,4,8]

24.4.1. Szczepienie przeciw *Haemophilus influenzae*

Szczepionka Hib nie jest rutynowo zalecana osobom powyżej 5 roku życia. Nie ma danych na temat skuteczności tej szczepionki, na których można by oprzeć zalecenia odnośnie jej zastosowania u starszych dzieci i dorosłych.

Ryzyko choroby wywołanej H.influenzae w grupie pacjentów zakażonych HIV jest większe w stosunku do populacji osób niezakażonych, zwłaszcza u osób z nawracającymi chorobami płuc. W tej grupie pacjentów **nie jest** przeciwwskazane podanie 1 dawki szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae*.

24.4.2. Szczepienie przeciw meningokokom

Szczepionki dostępne w Polsce skierowane są przeciwko serotypowi C (**MenC**) i A+C (**MenA+C**) *N. meningitidis*.

Zastosowanie **MenC** jest zalecane osobom <25 r.ż. dotychczas nieszczepionym lub osobom narażonym na zakażenie (studenci mieszkający w akademikach, mikrobiolodzy narażeni na kontakt ze szczepami *Neisseria meningitidis*, żołnierze, osoby po splenectomii).

Stosuje się 1 dawkę szczepionki. U osób po splenectomii podajemy 2 dawki (0-2 mies.).

MenA+C stosowana jest u osób podróżujących do krajów o wysokim ryzyku zachorowań spowodowanych przez meningokoki (pas Afryki sub-saharyjskiej podczas pory suchej od grudnia do czerwca).

Ponowne szczepienie po 5 latach od szczepienia pierwotnego może być zalecane osobom uprzednio zaszczepionym, u których ryzyko infekcji pozostaje zwiększone (np. pobyt na terenach, gdzie występują epidemie choroby).

24.4.3. Szczepienie przeciw odkleszczowemu zapaleniu mózgu

Szczepionkę podaje się z indywidualnych wskazań u osób mieszkających w rejonach występowania zagrożenia lub u osób często podróżujących w okolice wysokiej aktywności kleszczy.

Metoda immunizacji:

- u pacjentów z CD4 >400 kom./mm³ stosujemy schemat: 0-1/3 mies. – 5/12 mies.
- u pacjentów z CD4 <400 kom./mm³ stosuje się czwartą dawkę – 1 miesiąc po podaniu dawki drugiej.

Stosuje się 1 dawkę przypominającą szczepionki co 3-5 lat jeżeli istnieją czynniki ryzyka.

W celu uzyskania odporności przed sezonem aktywności kleszczy, który rozpoczyna się wiosną, najkorzystniej jest podać pierwszą i drugą dawkę szczepionki w miesiącach zimowych. Cykl szczepień najlepiej zakończyć podaniem trzeciej dawki w czasie tego samego sezonu aktywności kleszczy.

24.4.4. Szczepienie przeciw odrze, śwince, różyczce

Szczepionka MMR zawiera żywe atenuowane wirusy. Można ją zastosować u pacjentów z **CD4 >200 kom./mm³** z indywidualnych wskazań.

Świnka i różyczka nie są chorobami groźnymi dla pacjentów zakażonych HIV, natomiast odra może zagrażać ich życiu. Z tego powodu immunizacji poddajemy pacjentów, u których nie stwierdza się obecności p/ciał odrowych w IgG.

Stosujemy 2 dawki wg schematu: 0-1 mies. Dla kobiet w wieku rozrodczym: gdy p/ciała różyczkowe w IgG nieobecne – stosujemy 1 dawkę, a po kontroli obecności p/ciał ewentualnie drugą. Celem immunizacji możemy podać pojedyncze komponenty szczepionki.

24.4.5. Szczepienie przeciw ospie wietrznej [2,4,6,8]

Z powodu zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu ospy wietrznej i półpaśca u osób zakażonych HIV należy rozważyć wskazania do immunizacji.

Szczepienie szczególnie zaleca się osobom: mającym bliski kontakt z osobami ciężko chorymi (np. personel służby zdrowia, rodziny osób chorych) lub gdy istnieje wysokie ryzyko narażenia lub przenoszenia choroby (np. nauczyciele, pracownicy żłobków, pensjonariusze i personel instytucji opiekuńczo-leczniczych, studenci, żołnierze, osoby mieszkające wspólnie z dziećmi, kobiety w wieku rozrodczym, podróżni).

Pacjent z nieznanym lub negatywnym wywiadem co do przechorowania ospy wietrznej/półpaśca powinien mieć wykonane badanie serologiczne na obecność p/ciał anty-VSV IgG.

Gdy uzyskujemy wynik negatywny:

- zalecamy szczepienie pacjentowi bez objawów klinicznych choroby, z CD4 >400 kom./mm³;
- możemy zalecić szczepienie pacjentowi bez objawów klinicznych choroby, z CD4 <400 kom./mm³, ale >200 kom./mm³ na skutecznej terapii ARV.

Stosuje się 2 dawki szczepionki wg schematu: 0-8 tyg. Po 4-6 tyg. od podania drugiej dawki należy skontrolować miano p/ciał anty-VZV IgG.

Szczepionka zalecana jest osobom z otoczenia osoby zakażonej HIV z uwagi na duże ryzyko transmisji zakażenia ospą wietrzną.

W 2006 r. FDA zarejestrowało szczepionkę przeciwko półpaścowi dla osób >60 r.ż. – (Zostavax®). Żywa, atenuowana szczepionka przeciwko półpaścowi zawiera znacznie większą ilość wirusa w porównaniu ze szczepionką przeciwko ospie wietrznej.

Z tego powodu jest ona **przeciwwskazana** dla pacjentów zakażonych HIV.

24.4.6. Szczepienie przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [4,7,8]

Kobiety z zakażeniem HIV mogą być poddane szczepieniom z użyciem szczepionek przeciw HPV niezależnie od liczby limfocytów CD4. Immunogenność szczepionki może jednak być w tych sytuacjach niższa niż u kobiet bez deficytów odporności.

Zaleca się rutynowe podawanie szczepionek przeciw HPV dziewczętom i kobietom w wieku 9-26 lat. Najkorzystniejsze jest szczepienie kobiet przed potencjalną ekspozycją na zakażenie HPV, a więc przed inicjacją seksualną.

Szczepieniom z użyciem szczepionki przeciw HPV mogą być poddane kobiety, u których uzyskano pozytywny lub wątpliwy wynik badania cytologicznego (odpowiednio SIL lub ASCUS), pozytywny wynik testu molekularnego dla DNA typów HPV o wysokim i/lub niskim ryzyku, oraz kobiety z obecnymi kłykciami kończystymi. Kobiety szczepione w takich sytuacjach powinny zostać poinformowane, że dane pochodzące z badań klinicznych nie

wykazują, by szczepionki przeciw HPV miały leczniczy wpływ na istniejące nieprawidłowości nabłonkowe, istniejące zakażenia HPV czy też istniejące kłykciny kończyste. Spodziewać się można natomiast pełnego efektu profilaktycznego względem pozostałych typów HPV zawartych w formule szczepionki, którymi kobieta nie jest zakażona w chwili jej podawania. Kobiety po przebytych/leczonych stanach CIN mogą zostać poddane szczepieniom z użyciem szcze-

cionki przeciw HPV, jednak nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania nawrotów CIN po szczepieniach.

Nie zaleca się stosowania szczepień u kobiet ciężarnych z użyciem szczepionek przeciw HPV. Zakończenie pełnego cyklu szczepień (podanie 2. i/lub 3. dawki) u kobiety, która zaszła w ciążę po pierwszej lub drugiej dawce szczepionki powinno zostać odroczone do czasu ukończenia ciąży.

Szczepienie jest rekomendowane dla chłopców w wieku 9-15 rż (szczepionka czterowalentna), nie ma rekomendacji do stosowania szczepienia u dorosłych mężczyzn.

Stosuje się 3 dawki wg schematu: 0-2 mies. 6 mies.

Szczepienia osób pozostających w bezpośrednim kontakcie z osobami z obniżoną odpornością mają istotne znaczenie dla ich bezpieczeństwa. Szczepienia przeciw powszechnie występującym chorobom zakaźnym powinny być szeroko zalecane, gdyż zmniejszają ryzyko zachorowania osób z defektami odporności.

Podsumowanie

Stosowanie szczepień ochronnych u chorych z zaburzeniami odporności jest ograniczone ze względu na możliwość wystąpienia powikłań poszczepiennych wywołanych przez żywe szczepionki. Częstą przyczyną niepowodzeń w profilaktyce chorób zakaźnych jest także, wynikająca z zaburzeń immunologicznych, niewystarczająca odpowiedź na szczepienia lub jej brak.

Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień u osób z zakażeniem HIV zależy od stopnia zaburzeń immunologicznych.

Piśmiennictwo

1. Postępy w dziedzinie szczepień ochronnych w 2008 roku; prof. dr hab. med. Jacek Wysocki, Katedra Profilaktyki Zdrowotnej Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Opublikowano w *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2009/02.
2. British HIV Association Guidelines for Immunization of HIV-Infected Adults 2008, A.M. Geretti on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. Posted: 12/16/2008; *HIV Medicine*. 2008;9(10):795-848.
3. <http://www.cdc.gov/vaccines>
4. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, January 9, 2009. Centers for Disease Control Website. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm>. Accessed May 12, 2009.
5. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Andrew T. Kroger, William L. Atkinson, Edgar K. Marcuse, Larry K. Pickering *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006; 55 (RR-15): 1-48.
6. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* Jun 22, 2007, Vol 56(RR04): 1-40.
7. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Profilaktyki Zakażeń HPV (PTPZ-HPV) dotyczące stosowania profilaktycznych szczepionek przeciw HPV; autorzy: Sławomir Majewski, Marek Sikorski; *Przewodnik Lekarza* 1/2008.
8. Recommended Adult Immunization Schedule — United States, February 4, 2011. Centers for Disease Control and Prevention; *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*.

25

MEDYCYNA PODRÓŻY I SZCZEPIENIA U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

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

25.1. ODREBNOCI ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM HIV, KTÓRE WPŁYWAJĄ NA DECYZJĘ O PODJĘCIU PODRÓŻY ORAZ SPOSOBIE ZABEZPIECZENIA [2,3,4,5]

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

- Mniejsza skuteczność szczepień.
- Współistnienie lub ryzyko rozwoju chorób definiujących AIDS.
- Cięższy i inny niż u osób niezakażonych HIV przebieg chorób zakaźnych nabytych podczas podróży (szczególnie u kobiet w ciąży).
- Zachowania ryzykowne (np. MSM) sprzyjające przenoszeniu chorób.
- Leczenie antyretrowirusowe:
 - czas od jego rozpoczęcia do dnia wyjazdu (zbyt krótki, aby ocenić działania niepożądane)
 - interakcje leków antyretrowirusowych z innymi stosowanymi w profilaktyce lub leczeniu chorób tropikalnych
 - możliwość stosowania leków antyretrowirusowych: działania niepożądane terapii antyretrowirusowej a warunki bytowania (np. możliwość przechowywania leków, wysiłek fizyczny, nasłonecznienie, przebywanie w warunkach ekstremalnych geograficznie)
 - konieczność dostosowania pory przyjmowania leków antyretrowirusowych do nowej strefy czasowej.
- Stres związany z podróżą sprzyjający zachowaniom ryzykownym i rozwojowi reakcji depresyjnej.

25.2. PLANOWANIE PODRÓŻY [2,3,4,5]

Wymaga szczegółowej analizy w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych z uwzględnieniem następujących aspektów:

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

a w przypadku dłuższego pobytu wskazane podanie informacji o możliwości dostępu do leków ARV na miejscu

- z uwagi na ryzyko zgubienia leki powinny być podzielone na dwa bagaże
- w czasie transportu lotniczego leki powinny być transportowane w bagażu podręcznym w oryginalnych opakowaniach z informacją lekarską o konieczności ich stosowania,

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

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

25.3. BEZPIECZEŃSTWO PODRÓŻY

Należy uwzględnić następujące czynniki:

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

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

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

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

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

1. Osoby rozpoczynające cART (ryzyko rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej podczas podróży) – zaleca się odroczenie podróży o przynajmniej 3-6 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii [3]
2. osoby leczone antyretrowirusowo (możliwa upośledzona funkcja układu immunologicznego pomimo wysokiej liczby komórek T CD4). Zaleca się szczepienia ochronne najlepiej po upływie 3 miesięcy od trwałego wzrostu liczby limfocytów T CD4.

25.4. PROBLEMY ZDROWOTNE ZWIĄZANE Z PODRÓŻĄ I WARUNKAMI PANUJĄCYMI W MIEJSCU DOCELOWYM

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

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

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

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

Farmakoprewencja: Heparyny drobnocząsteczkowe np. Clexane 40 mg sc

25.4.2. Zespół długu czasowego („Jet lag”)

Desynchronizacja rytmu dobowego zegara biologicznego (związanego z cyklem sekrecji melatoniny) i warunków zewnętrznych. Występuje w przypadku przekroczenia stref czasowych o różnicy co najmniej 2 godzin. Jest tym bardziej nasilony im więcej stref czasowych jest pokonywanych w krótkim czasie. Nasila go również stres związany z samą podróżą. Do objawów należą kłopoty ze snem, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, obniżenie nastroju, zaburzenia miesiączkowania. W tym czasie występuje również zmniejszenie odporności i większa podatność na zakażenia. U osób z chorobami psychiatrycznymi może dojść do zaostrzenia objawów.

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

25.4.3. Choroba lokomocyjna

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

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

Leczenie: leki antycholinergiczne i przeciwhistaminowe:

- Skopolamina doustnie lub w plastrach (zakładanych za ucho, 6-8 godzin przed podróżą);
- Prometazyna, dimenhidrinat (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.

25.4.4. Oparzenia słoneczne, wpływ wysokiej temperatury

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

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

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

25.4.5. Choroba wysokościowa

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

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

Fałszywe wyniki pomiarów glikemii glukometrem.

Profilaktyka: Wskazana konsultacja w Poradni Medycyny Podróży, najlepiej u lekarza z dużym doświadczeniem w zakresie problemu choroby wysokogórskiej.

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

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

Należy unikać wyjazdu na wyprawę wysokogórską przynajmniej przez 3 miesiące od włączenia ARV (z uwagi na ryzyko działań niepożądanych mogących imitować AMS).

W przypadku podróżujących osób HIV(+), preferujących wspinaczkę wysokogórską – w doborze schematu ARV unikać leków mogących powodować niedokrwiłość.

TABELA 1.

LEKI STOSOWANE W PROFILAKTYCE CHOROBY WYSOKOGÓRSKIEJ

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

25.4.6. Zagrożenia związane z nurkowaniem

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

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

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

25.4.6.2. Osoba zakażona HIV, nurkująca wcześniej i deklarująca dalsze uprawianie tego sportu
ocenić status immunologiczny:

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

terapia ARV u nurka:

- nie nurkować przynajmniej przez 3 miesiące od rozpoczęcia/zmiany leczenia ARV z uwagi na ryzyko działań niepożądanych mogących imitować DCI
- w doborze schematu unikać leków, których działania niepożądane mogą imitować DCI: zaburzenia neurologiczne (EFV), kwasicę mleczanową
- nie jest znany wpływ zwiększonego ciśnienia na farmakokinetykę leków ARV

25.4.7. Najczęściej występujące choroby zakaźne związane z podróżami (podane w kolejności alfabetycznej) [3,4,5]

AIDS/zakażenie HIV, ameboza, biegunki inne, błonica, borelioza, BSE, chlamydioza, cholera, cyklosporoza, czerwotka 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, kryptosporydioza, krztusiec, lamblioza, legioneloza, leiszmanioza, leptospiroza, malaria, norowirusy (Norwalk) zakażenia, odra, onchocerkoz, ospa wietrzna, *Penicillium marneffe*i zakażenia, pneumokokowe zapalenie płuc, polio, rotawirusowe zakażenia, riketsjozy, różyczka, rzeżączka, salmoneloza, SARS, schistosomatoza, STD inne, śpiączka afrykańska, świerzb, świnka, tężec, trypanosomatoza amerykańska, węgorczyca, wirusowe zapalenia wątroby, wszawica, wścieklizna, zakażenie WNV, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, żółta gorączka.

25.5. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV W PODRÓŻY [2,3,4,8,9,10]

Profilaktyka swoista – szczepienia

Profilaktyka nieswoista – malaria, kryptosporydioza i inne zakażenia

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

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

W planowaniu szczepień związanych z podróżą należy uwzględnić:

- podanie dawki przypominającej szczepionki stosowanej wcześniej, wg kalendarza szczepień (niezbędne jest ustalenie, czy szczepienia w dzieciństwie odbywały się zgodnie z kalendarzem szczepień; także dotyczy osób, które były szczepione już w wieku dorosłym)

- szczepienia zalecane w związku z podróżą, ustalenie od kiedy szczepienie uzyskuje ważność (np. przeciw żółtej gorączce, uzyskuje ważność po 10 dniach od zaszczepienia; jeśli czas ten jest krótszy-istnieje ryzyko, że podróżnik nie zostanie wpuszczony na terytorium kraju wymagającego takiego szczepienia).
- kwalifikacja do podania żywych szczepionek po ocenie statusu serologicznego

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

Nie ma przeciwwskazań do podawania szczepionek inaktywowanych, natomiast stosowanie szczepionek żywych zależy od liczby limfocytów T CD4. Ryzyko działań niepożądanych po szczepieniu koreluje z zaawansowaniem niedoboru immunologicznego. Szczepionki przeciwko odrze, różycze, 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.

25.5.1.2. Skuteczność szczepień [2,3,8]

U osób leczonych antyretrowirusowo, jeśli to możliwe, wskazane jest odłożenie szczepienia do momentu wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200 (>400 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 jeśli to możliwe zaleca się badanie miana przeciwciał po szczepieniu.

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

Osoby w starszym wieku z niską liczbą limfocytów T CD4 podróżujące do rejonów o niskim ryzyku zakażenia powinny otrzymać zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepień, natomiast osoby młodsze, z liczbą limfocytów T CD4 >200 kom/ul podróżujące do rejonów o wysokim ryzyku zakażenia należy szczepić po uprzednim poinformowaniu o względnym ryzyku zakażenia i rozwoju działań niepożądanych.

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

Szczepionki inaktywowane, podawane niezależnie od liczby limfocytów T 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. Od 2010 r. dostępna jest w Polsce szczepionka trójwartentna dla dorosłych – przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi.

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 roz-

poczęcia leczenia antyretrowirusowego, wskazany pomiar stężenia przeciwciał anti-HBs po upływie miesiąca od zakończenia szczepienia.

Wirusowe zapalenie wątroby typu A – ochrona >10 lat, zalecane zwłaszcza u MSM, IDU, hemofilików, zakażonych HBV, HCV, podróżujących do krajów o wysokiej epidemiczności 3 dawki szczepionki podane w czasie 6-12 miesięcy, jeśli liczba limfocytów T CD4 <300 kom/UI.

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). Przed wyjazdem na tereny endemiczne zalecane jest stosowanie szczepionki czterowalentnej (serotypy A, C, W-135, Y) – obecnie szczepionka niezarejestrowana w Polsce, nowy preparat w trakcie badań rejestracyjnych dla UE.

Cholera, inaktywowana – wyjazdy w rejonu endemiczne lub epidemiczne, ochrona 2 lata, 2 dawki; krzyżowa ochrona przeciw enterotoksycznym szczepom *E.coli* (ochrona 1 rok).

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 niezarejestrowana, 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 dawkę przypominającą należy podać po roku od szczepienia podstawowego i następnie co 3-5 lat.

Grypa inaktywowana – podawana 1× rok; w regionach tropikalnych grypa występuje przez cały rok, a na półkuli południowej od kwietnia do września.

Pneumokokowe zapalenie płuc – szczepionka inaktywowana, dawka przypominająca co 5 lat

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.

Szczepionki żywe, atenuowane stosowane u osób z liczbą limfocytów T CD4 >200 kom/μl)

Żółta gorączka, żywa – wyjazdy w rejonu endemiczne lub epidemiczne; szczepienie może dotyczyć osób <65 roku życia, ochrona 10 lat, 1 dawka.

Osobom nie spełniającym ww. kryteriów należy odradzać podróż w rejonu endemiczne dla żółtej gorączki.

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 działaniach niepożądanych po szczepieniu.

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

U osób zakażonych HIV ryzyko inwazji *Plasmodium* oraz ryzyko rozwoju malarii o ciężkim przebiegu jest większe niż u osób niezakażonych. Ponadto malaria zwiększa wiremię 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 innymi chorobami transmitowanymi przez te stawonogi np. 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 o odpowiednio wysokim stężeniu (np. w przypadku DEET stężenie powinno wynosić 30%).

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 doksy-cyklina.

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.

25.5.2.1. Interakcje leków przeciwmalarycznych z lekami antyretrowirusowymi [10]

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

Chinidyna i chinina są przeciwwskazane u pacjentów leczonych nelfinawirem, tipranawirem, sakwinawirem, lopinawirem, amprenawirem i ritonawirem z powodu nasilenia kardiotoxyczności. Bez względu na 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

Wysypka: większość leków przeciwmalarycznych i część leków antyretrowirusowych

Kwasica mleczanowa: malaria, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

Zapalenie wątroby: leki antyretrowirusowe, przeciwmalaryczne

Niewydolność nerek: malaria, zakażenie HIV, mikrosporydioza, tenofowir

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

25.5.3. Zapobieganie innym zakażeniom, w tym przewodu pokarmowego [2,3,4,5]

Mycie rąk, unikanie pobytu na farmach zwierzęcych, kontakt z kałem zwierząt domowych i hodowlanych, połykanie wody podczas kąpiei 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 niepasteryzowanego 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 niepasteryzowanego 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 kryptosporidiozy, lambliozy, leptospirozy.

Spożywanie surowych, niemytych warzyw, picie zanieczyszczonej wody może prowadzić do rozwoju kryptosporydiozy, izosporozji, 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 czerwonki**, jak również wirusem zapalenia wątroby typu A, pałeczkami **Salmonella**, **Shigella**.

25.5.4. Biegunka podróżnych [2,3,4,5]

U osób z zaawansowanym niedoborem odporności należy rozważyć w przypadku podróży związanej z ryzykiem biegunki stosowanie profilaktycznie codziennie jednego z wymienionych leków: chinolon, doksycyklina, ryfaksymina lub preparaty bizmutu. W razie wystąpienia objawów zakażenia przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie cyprofloksacyny 2× 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/ μ l i z bakterią.

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. Weitzel T. Traveling with HIV. Hoffmann C, Rockstroch J, eds. HIV 2010. Mewdizin Focus Verlag, 2010: 587-594
3. CDC Information for International Travel 2010.<http://wwwn.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx>, pobrano dn.: 01.05.2011
4. Prokopowicz D. Medycyna podróży w Choroby zakaźne i pasożytnicze pod red Janusza Cianciary i Jacka Juszczyka. Czelej Lublin 2007;150-158
5. Jong E, Sanford C, eds. The Travel and Tropical Medicine Manual, Saunders Elsevier 2008
6. Benton PJ, Glover MA. Diving medicine. Travel Medicine and Infectious Disease 2006; 4: 238-254
7. Diving Medicine Online: HIV/AIDS and the Diver, http://scuba-doc.com/AIDS_adv.htm, modyfikowany 6.10.2010, pobrano dn.: 01.05.2011.
8. Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. AIDS 2007;23;21(7):787-94.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended Adult Immunization Schedule – United States 2011. MMWR 04.02.2011
10. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005;19:995-1005

G

**CHOROBY
PRZENOSZONE
DROGĄ PŁCIOWĄ**

26

CHOROBY PRZENOSZONE DROGĄ PŁCIOWĄ

Wprowadzenie

Choroby przenoszone drogą płciową należą do jednych z najczęściej występujących chorób zakaźnych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) roczna zachorowalność na: kiłę, rzeżączkę, zakażenia chlamydialne, rzeżystkowicę w latach 2003-2009 wynosiła ponad 357 mln. W tym na kiłę ocenia się na ponad 16 mln, rzeżączkę 65 mln, zakażenia chlamydialne 96 mln, rzeżystkowicę 180 mln. Zachorowalność na te choroby w skali globalnej rozkłada się nierównomiernie. Największa zachorowalność występuje w Europie Wschodniej, Azji Południowo-Wschodniej, Afryce, Ameryce Łacińskiej i w rejonie Karaibów. Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci zakażeni HIV często chorują na choroby przenoszone drogą płciową a pacjenci z STD częściej zakażają się wirusem HIV. Dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej (ARV) i rozwojowi wiedzy na temat przebiegu zakażenia HIV, osoby zakażone tym wirusem pozostają zdrowe i aktywne, realizując swoje plany życiowe, pozostają również aktywne seksualnie. Choć niewykrywalna wirusowa HIV wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem transmisji HIV, zakażenia przenoszone drogą płciową (STD) zwiększają to ryzyko. Szacuje się, że ryzyko zakażenia HIV wzrasta 10-krotnie w przypadku rzeżączki, 5-krotnie w przypadku chlamydiozy i 2-4-krotnie w przypadku zakażenia HSV. [1,2,3]

Przedstawione poniżej wytyczne dotyczą sytuacji epidemiologicznej w Polsce i uwzględniają najczęściej spotykane profile lekooporności drobnoustrojów. Prowadząc empiryczną terapię antybiotykową zakażeń przenoszonych drogą płciową zawsze należy jednak uwzględnić zmienność profilu oporności, a zwłaszcza prawdopodobny kraj nabycia zakażenia i wynikające z tego ryzyko oporności. Do krajów o częstej oporności drobnoustrojów przenoszonych drogą płciową na powszechnie stosowane antybiotyki należą głównie Wielka Brytania, Hiszpania i USA.

26.1. KIŁA – LUES

Wprowadzenie

Kiła to ciągle aktualny problem u pacjentów zakażonych HIV z wyraźną tendencją rosnącą od kilku lat. Sprzyja temu młody wiek pacjentów, zachowania i zwyczaje seksualne, podróże zagraniczne, praca zawodowa, łatwość przekraczania granic państw.

Kiłę wywołuje krętek błądy (*Treponema pallidum*) bakteria Gram (-). Błona zewnętrzna krętka nie zawiera lipopolisacharydów, co czyni krętka wrażliwym na czynniki zewnętrzne: wysoką temperaturę i wysuszenie. Krętki mnożą się przez podział poprzeczny, czas replikacji wynosi 23-33 godz. Okres wylęgania zakażenia – średnio ok. 3-4 tygodnie. Zakażenie następuje przez wniknięcie krętków do uszkodzonej skóry i niezmiętej błony śluzowej lub bezpośrednio do krwiobiegu (zakażenia wertykalne). Najczęstsza droga zakażenia to droga kontaktów płciowych. Zakaźność kiły zależy od okresu choroby. Jest największa w pierwszych 2 latach (nasilona bakteriemia) trwania zakażenia. Kiła cechuje się wieloletnim przebiegiem z następującymi po sobie okresami objawowymi i bezobjawowymi. Może przebiegać w sposób utajony, ulegać samowyleczeniu lub wywoływać poważne zmiany narządowe. [4,5]

26.1.1. Wpływ zakażenia HIV na przebieg kiły

Liczne obserwacje wskazują, że jednoczesne zakażenie HIV i kiłą zmienia przebieg obu tych infekcji. U osób zakażonych HIV miana kiłowych odczynów serologicznych mogą być nieadekwatne do okresu zakażenia krętkiem błądym. I tak kiła II okresu może występować z kiłą

I okresu, okresy kiły mogą się na siebie nakładać, wcześniej dochodzi do zajęcia OUN i narządu wzroku. Odczyny serologiczne mogą być bardzo wysokie lub ujemne. [4,5,6]

W tabeli 1. przedstawiono przebieg kiły w ogólnej populacji.

TABELA 1.

PRZEBIEG KIŁY W OGÓLNEJ POPULACJI

Rodzaje kiły	Objawy
I. Kiła wczesna – <i>lues recens</i> do 2 lat	Objaw pierwotny, powiększone okoliczne węzły chłonne
A. Kiła objawowa wczesna	Osutka wczesna*
Kiła I okresu – <i>lues primaria</i> do 9 tyg.	Osutka nawrotowa**
a) Surowiczoujemna 3-6 tyg.	Brak objawów skórnych, narządowych i zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym
b) Surowiczodatnia 6-9 tyg.	
Kiła II okresu – <i>lues secundaria</i>*** 9 tyg.-2 lata	
a) Wczesna 9-16 tyg.	
b) Nawrotowa 16 tyg. – 2 lat	
B. Kiła utajona wczesna do 2 lat	
Dodatnie odczyny serologiczne	

Rodzaje kiły	Objawy
II. Kiła późna – <i>lues tarda</i> A. Kiła bezobjawowa późna >2 lat B. Kiła objawowa późna (kiła III okresu) >5 lat <ul style="list-style-type: none"> • Kiła późna skóry, błon śluzowych i kości • Kiła sercowo-naczyniowa • Kiła układu nerwowego • Kiła innych narządów (wątroba, płuca, jądra) 	Stan bezobjawowego zakażenia trwający ponad 2 lata

* Jednopostaciowa (plamki lub grudki) obfita i symetrycznie ułożona, ustępuje bez śladu)

** Wielopostaciowa (plamki, grudki, krostki), ułożona niesymetrycznie, wykwyty różnej wielkości i kształtu z tendencją do grupowania się. Ustępują z pozostawieniem blizny. Osutka może występować zarówno na tułowiu, kończynach górnych, dolnych. Charakterystyczne jest występowanie osutki na dłoniach, podszwach i twarzy.

*** W kile II okresu może dochodzić do uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych, do zajęcia narządów wewnętrznych: wątroba, stawy, narząd wzroku, OUN. Może występować bielactwo kiłowe i łysienie kiłowe.

26.1.2. Rozpoznanie

Rozpoznanie kiły wymaga wykrycia czynnika etiologicznego w skórze lub innych tkankach lub potwierdzenia jego obecności w organizmie metodami serologicznymi. W diagnostyce laboratoryjnej stosowane są dwa rodzaje metod – bezpośrednie i pośrednie.

Metody bezpośrednie – badanie mikroskopowe i badanie histopatologiczne.

Badanie w mikroskopie z kondensorem do ciemnego pola widzenia pozwala na oglądanie żywych niezdeformowanych krętków. Metoda ta ma zastosowanie w przypadkach obecności sączących zmian kiły I okresu (owrzodzenie pierwotne).

Krętki blade można również uwidocznnić w wycinkach tkanek za pomocą impregnacji srebrem, metodą immunofluorescencyjną.

Metoda pośrednia – wykrywanie przeciwciał przeciwkrętkowych w surowicy krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym – odczynami klasycznymi i krętkowymi.

Odczyny klasyczne niekrętkowe pojawiają się:

- VDRL po 5-6 tyg. od zakażenia (specyficzny, mało czuły). VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) Odczyn niekrętkowy, kłaczkujący. Odczytuje się go mikroskopowo.
- RPR po 5-6 tyg. od zakażenia (specyficzny, mało czuły). RPR (Rapid Plasma Reagin Test) Odpowiednik testu VDRL. Jest to odczyn klasyczny niekrętkowy. Reakcja antygen – przeciwciała (skłaczkanie) odczytuje się nieuzbrojonym okiem ze względu na obecność kolorowej substancji w antygenie.

Odczyny krętkowe pojawiają się:

- FTA (odczyn immunofluorescencji krętków) po 3 tyg. od zakażenia; mało swoisty, bardzo czuły
- FTA-ABS (modyfikacja absorpcyjna) w 3-4 tyg. od zakażenia; czuły niespecyficzny
- TPHA (odczyn biernej hemaglutynacji krętków) po 2-3 tyg. od zakażenia; najbardziej czuły

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Wskazania do badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR):

- kiła o nieznanym czasie trwania
- VDRL >1/32 * a liczba limfocytów CD4 <350 kom/mm³
- objawy ze strony OUN, narządu wzroku
- po 2 latach od zakończenia leczenia kiły wczesnej
- po 6 miesiącach i po roku, jeśli wcześniej były zmiany w płynie mózgowo rdzeniowym
- przy uczuleniu na penicylinę
- przy ponownym wzroście odczynów serologicznych po leczeniu

Badanie ogólne PMR

- Pleocytoza (podwyższona rzędu 10-500 limfocytów w mm³)
- Białko (umiarkowanie podwyższone do 200 mg/dl)
- Glukoza (obniżona <40 mg/dl)

Badanie przeciwciał PMR

- VDRL – dodatni – potwierdza rozpoznanie kiły OUN, ale ujemny nie wyklucza.
- FTA-ABS** – dodatni łącznie z dodatnim odczynem VDRL potwierdza rozpoznanie kiły OUN. Ujemny – wyklucza kiłę OUN.
- TPHA – dodatni – potwierdza.

* U 10% pacjentów dodatni odczyn FTA-ABS może występować w innych krętkowicach takich jak: leptospiroza, borelioza, gruźlica. Dlatego też jego wynik należy interpretować łącznie z innymi odczynami [6].

** VDRL 1/32 zwiększa ryzyko kiły OUN o 19%

26.1.3. Leczenie kiły

W tabelach 2 i 3 przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu kiły. [5,11, 12,14]

Profilaktyka kiły wrodzonej. U kobiet, które były leczone z powodu kiły przed ciążą należy zastosować leczenie profilaktyczne w I i II połowie ciąży. Z leczenia profilaktycznego można zrezygnować, gdy ciążarna przeszła badania kontrolne po leczeniu kiły przed zajściem w ciążę, a badania serologiczne wykonane w ciąży dwukrotnie były ujemne. Dzieci urodzone z matek serologicznie dodatnich powinny otrzymać pojedyncze wstrzyknięcie penicyliną benzatynową w dawce 50 000 j./kg domięśniowo, niezależnie od tego czy matka była leczona w czasie ciąży. [6,11].

TABELA 2.

LECZENIE KIŁY U DOROSŁYCH

<i>Lek</i>	<i>Kiła I okresu</i>	<i>Kiła II okresu</i>	<i>Kiła późna</i>	<i>Kiła OUN</i>
Penicylina benzatynowa	2,4 mln j. i.m 1× dz.	2,4 mln. j. i.m. 1× tydzień 1,8,15 dzień	2,4 mln. j. i.m. 1× tydzień 1,8,15 dzień	-
Penicylina krystaliczna	4× 3-4 mln j. i.v Przez 10 dni	4× 3-5 mln j. i.v. 14-20 dni **	18-20 mln/dobę i.v. 14-20 dni **	18-24 mln /dobę i.v. (6× 3-4 mln j. i.v.) 14-21 dni ***
Penicylina prokainowa	1,2 mln j. i.m. 1×d przez 10-14 dni *	1,2 mln j. i.m. 14 dni *	1,2 mln j. i.m. 17-20 dni *	2,4 mln j. 1×d im + 2 g probenecidu (4× 500 mg) 14-21 dni *
Ceftriakson	1 g i.m. 1× przez 8-10 dni	1 g i.m. 10-14 dni	1 g – 2 g i.m. /i.v. 14 dni	2 g i.m./ i.v. 14 dni
Doxycyklina	200 mg p.o. 10-14 dni	200 mg p.o. 14-20 dni	Przy uczuleniu na penicylinę 200 mg p.o. 21-28 dni	2× 0,2 (400mg) p.o. 28-30 dni 4× 0,2 (800mg) p.o. 28 dni
Tetracyklina	4× 500 mg p.o. 10-14 dni	4× 500 mg p.o. 14-20 dni	4× 500 mg 28 dni	-
Azytromycyna (nie jest rekomendowana)	2 g jednorazowo	1×500mg p.o. 10 dni	-	-
Erytromycyna		Nie zalecana	Nie zaleczana	-

* W weekendy i na zakończenie kuracji Debecylina

** VDRL >1/32 brak zgody na nakłucie lędźwiowe

*** Przy zmianach w PMR FTA >50-300

TABELA 3.

LECZENIE KIŁY U KOBIETY CIĘŻARNEJ

<i>LEK</i>	<i>IUSTI/WHO</i>	<i>CDC</i>	<i>POLSKA HIV</i>
Penicylina krystaliczna		PNC do wyboru zgodnie z okresem kiły – zawsze tylko odczulanie i leczenie PNC.	4× 3-5 mln j. i.v. 10-20*dni
Penicylina prokainowa	0,6-1,2 mln i.m. 10-14 dni		1,2 mln i.m. 10-20 dni Zakończyć Debecyliną
Penicylina benzatynowa	2,4 mln. im. 1-8 dzień		2,4 mln. im. 1× 1-8-15 dzień
Ceftriakson	0,25-0,5 i.m. 10 dni		1-2 g i.m. 14 dni Nie zalecany w I trymestrze ciąży.
Azytromycyna	1× 500 mg p.o. 10 dni		1× 500 mg p.o. 10 dni
Doxycyklina			Po porodzie u leczonych w ciąży ceftriaksonem lub azytromycyną

Skuteczność i bezpieczeństwo azytromycyny i ceftriaksonu w ciąży nie zostało dostatecznie udokumentowane.

Po porodzie leczenie zakończyć doxycyliną.

* Leczenie zależy od okresu rozpoznania kiły, (I czy III trymestr ciąży).

Kontrola serologiczna po leczeniu prowadzona jest za pomocą dwóch odczynów: VDRL i FTA. Krew:

- Kiła I i II okresu: w 1, 2, 3, 6, 12 i 24 miesiącu (odczyny VDRL, FTA)
- Kiła późna – przez wiele lat co 3-6 miesięcy
- Kiła u ciężarnych (leczona w ciąży) – 1× na miesiąc do końca ciąży, później j.w.

Płyn mózgowo-rdzeniowy:

- 24 miesiące po leczeniu kiły.
- Co 6 miesięcy przy wcześniejszych zmianach w PMR.

Ocena wyników leczenia kiły:

- Nie ma testu jednoznacznie stwierdzającego wyleczenie kiły.
- Za wyleczenie uważa się: 4-krotny spadek odczynów serologicznych, w okresie od 6 miesięcy do 1 roku.
- Jeśli nie nastąpi 4-krotny spadek zaleca się dodatkowe leczenie.
- Penicylina benzatynowa w 1,8,15 dniu 2,4 mln na dobę im.
- Konsultacja neurologiczną i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.
- 4-krotny wzrost odczynów serologicznych sugeruje reinfekcję lub reaktywację zakażenia.
- Ponownie włączyć leczenie.

26.1.4. Zalecenia dla pacjentów

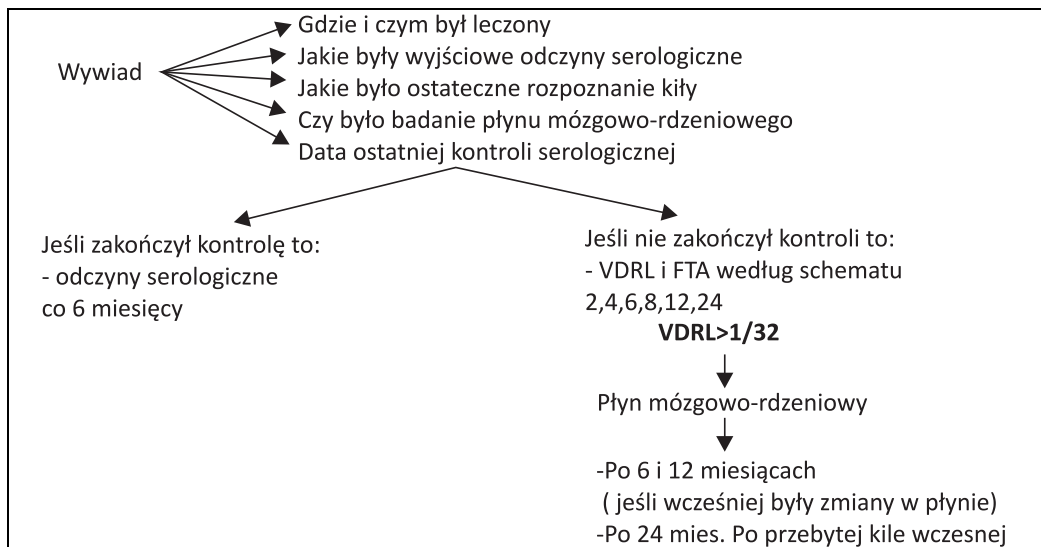
TABELA 4.

ZALECENIE DLA PACJENTÓW U KTÓRYCH KIŁĘ ROZPOZNANO W NASZYCH OŚRODKACH



TABELA 5.

ZALECENIA DLA PACJENTÓW U KTÓRYCH KIŁĘ ROZPOZNANO W INNYCH OŚRODKACH

**TABELA 6.**

PRZYDATNOŚĆ ODCZYNÓW SEROLOGICZNYCH

Rozpoznanie	Kontrola	Pełna weryfikacja
VDRL	VDRL	VDRL
FTA – ABS	FTA	FTA – ABS
FTA		FTA
		TPHA

26.2. WIRUS BRODAWCZAKA LUDZKIEGO (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS* – HPV)

Wprowadzenie

Wyodrębniono ponad 120 typów HPV. Wirusy HPV odpowiedzialne są za łagodne rozrosty naskórka i błon śluzowych (brodawki, kłykciny). Odgrywają istotną rolę w powstawaniu raka szyjki macicy, pochwy, sromu prącia i odbytu (wirusy onkogenne). Zakażenie dotyczy ludzi młodych aktywnych seksualnie. Szacuje się że ponad 50% kobiet aktywnych płciowo zetknięto się w swoim życiu z jednym lub kilkoma typami HPV. Od kilku lat obserwuje się trend rosnący zakażeń w grupie osób zakażonych HIV. [4,5,7]

26.2.1. Postacie kliniczne zakażenia

Obraz kliniczny zakażenia HPV zależy od:

- typu wirusa (np. 16, 18, 34, 44, itd.)
- umiejscowienia (wargi sromowe, szyjka macicy, prącie, odbył)
- czasu trwania zmian (kłykciny olbrzymie Buschkego-Lowensteina)
- odporności chorego (zakażenie HIV)

Tabela 7 ilustruje zależności pomiędzy typem HPV a postaciami klinicznymi zakażenia.

TABELA 7.

KLINICZNE POSTACIE ZAKAŻENIA HPV

Umiejscowienie	Zmiany łagodne	Zmiany nowotworowe	HPV Typy
Srom Prącie Odrył	Kłykciny kończyste	- K. Olbrzymie Buschkego-Lowensteina Bowenoid papulosis Choroba Bowena Rak kolczysto-komórkowy	6,11,42,55 6,11,54 6,34, 16,33 16,18
Szyjka macicy Pochwa	Kłykciny kończyste Kłykciny płaskie	- Neoplazja śródskórkowa, rak inwazyjny	6,11 6,11,42,43,44 16,18,33,35,45,52,56,59,61-68
Skóra	Brodawki Epidermodysplasia verruciformis (EV)	- Rak in situ	1,2,3,4, 5,8,9,12 5,8,14,16
Krtań	Brodawczaki	-	6,11
Jama ustna	Choroba Hecca	-	13,32

Rodzaje kłykciny kończystych

Kłykciny kończyste (wywołane przez HPV-6, HPV-11) mogą występować na: prąciu, sromie, odbyciu i szyjce macicy. Okres wylegania kłykciny wynosi średnio 3 miesiące (od 6 tygodni do 8 miesięcy), bardzo zakaźne. [6]

Kłykciny olbrzymie Buschkego-Lowensteina. (wywołane przez HPV-6, HPV-11)

Duże brodawkujące, grzybiasto-kalafiorowe twory, charakteryzujące się powolnym, wieloletnim wzrostem oraz miejscowym naciekaniem podścieliska. W badaniu histopatologicznym mogą imitować rozrosty nowotworowe. [6]

Bowenoid Papulosis (wywołany przez HPV 16, HPV 33, HPV 34)

Zmiany skórne: płasko-wyniosłe grudki, jasno brunatne o gładkiej powierzchni. Występują zarówno u kobiet jak i mężczyzn. W części przypadków ustępują samoistnie. U osób starszych i osób z obniżoną odpornością przekształcają się w ogniska choroby Bowena lub raka kolczysto-komórkowego. U kobiet w 75% przypadków stwierdza się zmiany dysplastyczne szyjki macicy z wiązane z zakażeniem HPV [7,8,9]. Kobiety z bowenoid papulosis lub partnerki mężczyzn z tą chorobą stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju raka szyjki macicy.

Choroba Bowena (erythroplazja Queyrata) wywołana przez te same typy wirusy.

Występuje u osób starszych po 60 roku życia. Charakteryzuje się powolnym wzrostem. Nie ma tendencji do samoistnego ustępowania. Zmiany na narządach płciowych to blaszkowate, czerwone dobrze odgraniczone ogniska. [7]

26.2.2. Rozpoznanie

TABELA 8.

SCHEMAT DIAGNOSTYCZNY – KŁYKINY KOŃCZYSTE

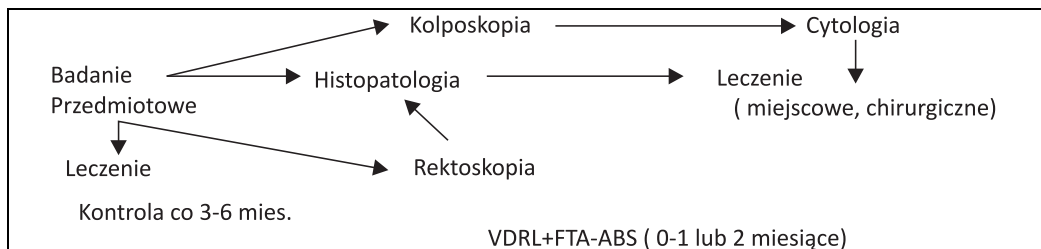


TABELA 9.

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ HPV

<i>Profilaktyka raka szyjki macicy**</i>	<i>Profilaktyka raka odbytu</i>
<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie ginekologiczne co 6 miesięcy • Cytologia co 6 miesięcy • Kolposkopia co 6 miesięcy • Typowanie wirusa HPV na: <ul style="list-style-type: none"> – Grupa A (niskoonkogenne) – Grupa B (wysookonkogenne) • PCR (test Amplicor) określa konkretne typy HPV: <ul style="list-style-type: none"> – 6,11,42,43,44 typ 16,18, 31,45,56 • Szczepionka 0-1-6 mies. • VDRL + FTA – ABS co 6 miesięcy 	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Per rectum</i> – 1× rok • Rektoskopia * • Wymaz z odbytu (cytologia) * • VDRL + FTA – ABS co 6 mies.

* W zależności od wskazań. ** Działania profilaktyczne prowadzone są w oparciu o systematyczne wizyty pacjentów gabinetach lekarskich.

Dalsze postępowanie zależy od wyników badań profilaktycznych:

- Cytologia prawidłowa

Jeśli cytologia prawidłowa to dalsze postępowanie polega na:

Wynik prawidłowy lub gr I i II → Obserwacja → Badanie kontrolne za 6 m-cy.
(leczenie przeciw zapalne)

- Cytologia nieprawidłowa

Wynik nieprawidłowy może być opisywany jako:

- **ASCUS** (Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance), atypowe komórki nabłonkowe nieokreślonego znaczenia.
- **AGUS** (Atypical Glandular Cells), atypowe komórki gruczołowe.
- **L-SIL** (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion), śródnabłonkowa neoplazja niskiego stopnia.
- **H-SIL** (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion), wysokiego stopnia. [7,10].

TABELA 10.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU ROZPOZNANIA ZMIAN TYPU ASCUS I AGUS

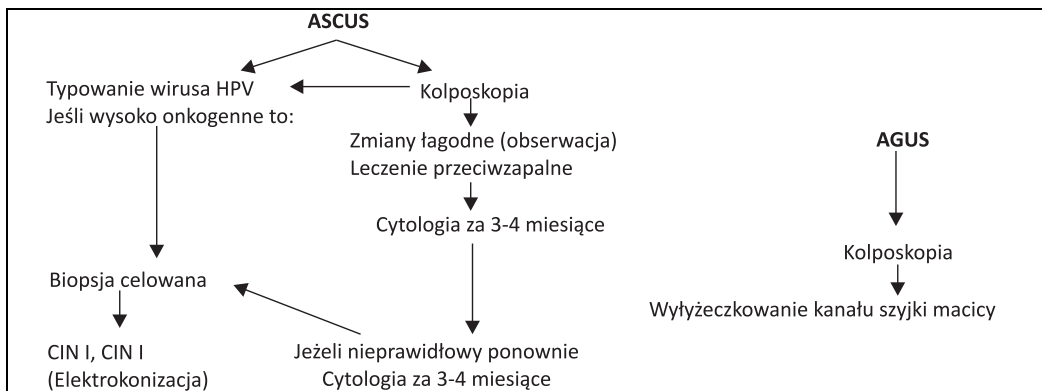
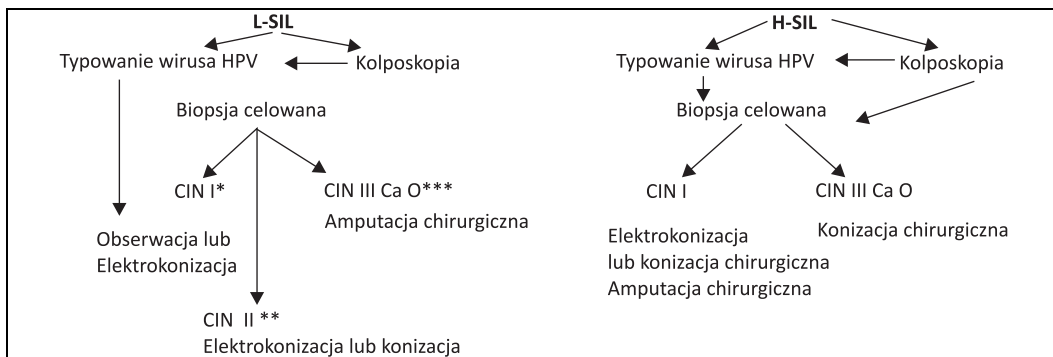


TABELA 11.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU ROZPOZNANIA ZMIAN TYPU L-SIL I H-SIL



* CIN I – Dysplasia minoris gradus

** CIN II – Dysplasia medioris gradus

*** CIN III CaO – Dysplasia maioris gradus vel ca preinvasium vel ca in situ

26.2.3. Leczenie zakażeń HPV

- Krioterapia za pomocą ciekłego azotu (odbyt, szyjka macicy, choroba Bowena)
- Podofilotoksyna. 0,5% roztwór – Condylina 2× dziennie przez 3 kolejne dni, 2-3 tyg. (nie stosować w ciąży!)
- Podofilina 10-25% roztwór spirytusowy 2× tyg. na 2-6 godz. przez 2-3 tyg. (nie stosować w ciąży!)
- Elektrokoagulacja (zmiany w okolicy cewki moczowej)
- Fotokoagulacja
- Wycięcie chirurgiczne (kłykciny olbrzymie)
- Laseroterapia (może być stosowana w ciąży)
- Imiquimodem – Aldara 5% krem 3× w tyg. przez ok. 8-12 tyg. (bowenoid papulosis, erythroplazja Queyrata)

26.3. RZEŻĄCZKA – *GONORRHOEA*

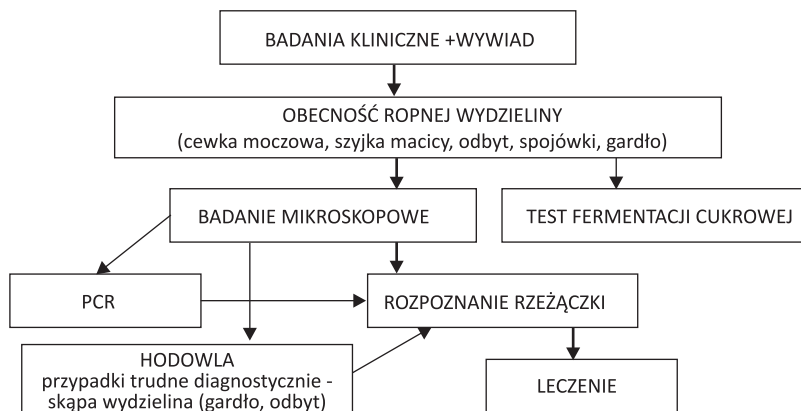
Wprowadzenie

Rzeżączkę wywołuje Gram-ujemna dwoinka (*Neisseria gonorrhoeae*). Ryzyko zakażenia rzeżączką zależy od płci i jest większe u kobiet niż u mężczyzn. W przypadku jednorazowego stosunku dopochwowego ryzyko zakażenia kobiety wynosi od 60 do 90%, podczas gdy mężczyzny od 20 do 40%. [4,6]

26.3.1. Postacie kliniczne

W większości przypadków jest zakażeniem miejscowym, ograniczającym się do cewki moczowej u mężczyzn, szyjki macicy i cewki moczowej u kobiet, odbytu i worka spojówkowego u mężczyzn i kobiet.

26.3.2. Diagnostyka rzeżączki



VDRL i FTA-ABS 0-1-2 miesiąc

26.3.3. Leczenie

Choć przez wiele lat lekami z wyboru były penicyliny i fluorochinolony, obecnie coraz częściej obserwuje się lekooporność na antybiotyki z tych grup. W niektórych krajach, np. w Wielkiej Brytanii, częstym problemem klinicznym jest lekooporność na azytromycynę i tetracykliny. Decyzje terapeutyczne należy zatem wspierać wywiadem epidemiologicznym uzyskanym od pacjenta. W tabelach 12 i 13 przedstawiono zalecane schematy terapeutyczne. [5,11,12]

26.3.3.1. Leczenie rzeżączki niepowikłanej

TABELA 12.

RZEŻĄCZKA NIEPOWIKŁANA – SCHEMAT ZALECANY

Leki	Dawka
Azytromycyna + Doxycyklina	2 g w jednej dawce + 100 mg przez 7 dni
Cefiksym	400 mg p.o. w jednej dawce
Ofloksacyna	400 mg p.o. w jednej dawce (nie stosować u ciężarnych)
Ciprofloksacyna	500 mg doustnie
Ceftriakson	125 mg lub 250 mg i.m
Penicylina prokainowa	4,8 mln j. i.m. + 1 g probenecidu doustnie przed podaniem penicyliny

TABELA 13.

RZEŻĄCZKA NIEPOWIKLANA – SCHEMAT ALTERNATYWNY

<i>Lek</i>	<i>Dawka</i>
Inna Cefalosporyna** + Azytromycyna	W jednej dawce i.m. 1 g w jednej dawce
Inna Cefalosporyna ** + Doxycyklina	W jednej dawce i.m. 100 mg przez 7 dni
Spektynomycyna	2g i.m. 1× (trudno dostępna w Polsce)

* Obarczona powikłaniami żołądkowo-jelitowymi i zaburzeniami OUN w dniu przyjęcia dawki, a także szybkim rozwojem lekooporności

** Na przykład Cefotaksym 500 mg lub 1 g, Cefodyzym 500 mg

26.3.3.2. Leczenie rzeżączki powikłanej

TABELA 14.

LECZENIE RZEŻĄCZKI POWIKŁANEJ

<i>Schemat zalecany</i>	<i>Zakażenie rozsiane</i>	<i>Zapalenie opon mózgowo-rzemiowych</i>	<i>Zapalenie wsierdza</i>	<i>Zakażenia okulistyczne</i>
Ceftriakson	1 g i.m. lub i.v. 1× dz. 7 dni	1-2 g i.v. co 12 h przez 10-14 dni	1-2 g i.v. co 12 h przez minimum 4 tygodnie.	1 g i.m. 1×
Cefotaxime lub Spektynomycyna	1 g i.v. co 8 godz. 2 g i.m. 2× dz. 7 dni	-	-	2 g i.m.
Ciprofloxacyn	500 mg 2× dziennie			
Fluorochinolony* (Trowafloksacyna, Fleroksacyna, Gatifloksacyna)	jednorazowo w jednej dawce doustnie	-	-	Ciprofloksacyna 500 mg p.o. 1×

* Duże ryzyko wystąpienia lekooporności

Rzeżączka oporna na leczenie, rzeżączka rozsiana i rzeżączka sprawiająca trudności diagnostyczne jest wskazaniem do hospitalizacji, rozszerzonej diagnostyki obrazowej i mikrobiologicznej.

Należy pamiętać o leczeniu partnerów seksualnych i wykonaniu badania w kierunku zakażenia chlamydiami. W razie nie możliwości wykonania takich badań należy dodatkowo przeleczyć empirycznie doksycyliną 100 mg/dz przez 10 dni.

26.3.3.3. Leczenie rzeżączki u dzieci

Noworodki urodzone przez matki z rzeżączkowym zapaleniem cewki moczowej powinny otrzymać jednorazowo ceftriakson 50 mg/kg i.m. U starszych dzieci, które ważą powyżej 45 kg, leczenie rzeżączki nie różni się od leczenia osób dorosłych. W pozostałych przypadkach leczenie powinno odbywać się z udziałem konsultacji pediatrycznej, a dawki antybiotyków powinny być dobrane według masy ciała. U dzieci, u których stwierdzono rzeżączkę, zaleca się wykonanie badań w kierunku kiły oraz zakażenia chlamydiami.

26.4. OPARYSZCZKA – *HERPES SIMPLEX*(HSV)

Wprowadzenie

Zmiany chorobowe mogą wywoływać dwa typy wirusa HSV-1 i HSV-2.

HSV-1 wywołuje zmiany powyżej pasa, głównie w jamie ustnej, na wargach, twarzy, tułowiu, kończynach górnych a czasami na narządach płciowych. Natomiast wirus HSV-2 wywołuje zmiany przede wszystkim na narządach płciowych, pośladkach i okolicach odbytu [6,11].

26.4.1. Leczenie

TABELA 15.

LECZENIE OPARYSZCZKI

<i>Lek</i>	<i>Zakażenie ostre</i>	<i>Leczenie supresyjne*</i>
Acyklowir (5-10 mg/ kg co 8 godz. przez 5-7 dni)	200-400 mg p.o 5× dz. 7-10 dni	400-800 mg 2× dz.
Famcyklowir	250-750 mg p.o 3× dz. 7-10 dni	500 mg 2× dz. (obs. 1 rok)
Walacyklowir	1 g p.o 2× dz. 7-10 dni Ostrożnie w ciąży	500 mg 2× dz. lub 1 g 1× dz. (obs. 1 rok)

*Jeśli nawroty występują częściej niż 6 razy w ciągu jednego roku, wskazane jest rozpoczęcie przewlekłej terapii supresyjnej.

Tego typu leczenie powinno trwać przynajmniej przez jeden rok.

Przewlekłe (supresyjne) stosowanie acyklowiru nie zmniejsza częstości nawrotów. Wszystkie stosowane zestawy cechują się podobną skutecznością. Różnice występują w przypadku lekooporności. Zazwyczaj ostre zakażenie wymaga stosowania acyklowiru w dawce 400 mg 3-5x dziennie przez 7-10 dni.

26.4.1.1. Leczenie opryszczki lekoopornej:

- ogólnie: Foscarnet 40 mg/kg co 8h
- miejscowo: 1% Cidofowir 1x dz. przez 5 dni lub foscarnet 1%

26.4.2. Zakażenie HSV w ciąży

Opryszczka narządów płciowych u kobiet ciężarnych jest poważnym niebezpieczeństwem dla płodu. Możliwe są zakażenia wewnątrzmaciczne, okołoporodowe i poporodowe. Ryzyko zakażenia noworodka HSV wynosi 30-50% jeśli do zakażenia ciężarnej opryszczką doszło w okresie okołoporodowym. Decyzję co do porodu siłami natury lub cięcia cesarskiego należy pozostawić położnikowi.

UWAGA! Leczenie acyklowirem i jego pochodnymi u ciężarnych stosować w przypadkach zdecydowanej konieczności (kategoria B).

26.5. NIERZEĄCZKOWE ZAPALENIE CEWKI MOCZOWEJ – *NONGONOCOCCAL URETHRITIS* (NGU)

Wprowadzenie

Nierzeączkowe zapalenie cewki moczowej w 35-70% wywołane są przez zakażenia *Chlamydia trachomatis* typ D-K rzadziej B oraz inne bakterie takie jak: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* czy *Gardnerella vaginalis*.

Okres wylegania NGU wynosi od 1 do 3 tyg. [4,6,11,12,13]

26.5.1. **Obraz kliniczny** choroby jest podobny niezależnie od etiologii. Dominuje wyciek śluzowo wodnisty z cewki moczowej, ból, pieczenie, parcie na mocz.

26.5.2. **Rozpoznanie** ustalane jest na podstawie:

- Obrazu klinicznego
- Badanie mikroskopowego wydzielin barwionej
 - metodą Grama
 - błękitem metylenowym
- Hodowli
- Diagnostyki molekularna z wykorzystaniem PCR, LCR.

26.5.3. Leczenie

TABELA 16.

LECZENIE NIERZEŻĄCZKOWEGO ZAPALENIE CEWKI MOCZOWEJ (NGU – CHLAMYDIE)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Doxycyklina	100 mg 2× dziennie przez 7-10 dni
Azytromycyna	1 g w dawce jednorazowej
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Erytromycyna	500 mg 4× dziennie przez 7-10 dni
Ofloksacyna	400 mg 1× dziennie przez 7 dni lub 300 mg 2× dziennie przez 7 dni
Lewofloksacyna	500 mg 1× dziennie przez 7 dni

Zaleca się leczenie partnerów seksualnych osób z NGU.

TABELA 17.

LECZENIE NGU (CHLAMYDIE U KOBIET CIĘŻARNYCH LUB KARMIĄCYCH)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Erytromycyna	500 mg 4× dziennie przez 7 dni
Erytromycyna	400 mg 4× dziennie przez 14 dni
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Amoksycylina	500 mg 3× dziennie przez 7 dni
Azytromycyna	1 g w dawce jednorazowej

TABELA 18.

LECZENIE NGU (TRICHOMONAS, UREAPLASMA UREALYTICUM)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Metronidazol*	2 g 1× dziennie przez 7 dni + Erytromycyna 4× 500 mg przez 7 dni
Tynidazol**	2 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Erytromycyna	800 mg p.o 4× dziennie przez 7 dni

* W leczeniu zakażeń wywołanych przez *Trichomonas vaginalis*.

** W przypadku oporność na metronidazol

26.6. MIĘCZAK ZAKAŻNY – *MOLLUSCUM CONTAGIOSUM*

Wprowadzenie

Zakażenie wywołane wirusem należącym do wirusów ospy wietrznej (Poxviridae). Wyodrębniono dwa typy molluscum contagiosum typ MCV-1 i MCV-2. Typ MCV-2 spotyka się częściej u osób dorosłych i zakażonych HIV. Okres wylegania waha się od 7 dni do 6 miesięcy (średnio 2-3 miesiące) [6,11].

26.6.1. Postacie kliniczne

U osób z obniżoną odpornością zakażonych i chorych na AIDS wykwity mięczaka zakażnego mogą być umiejscowione wszędzie, a zwłaszcza na twarzy, tułowiu, wewnętrznej powierzchni ud i ok. odbytu. Ilość wykwitów może przekraczać 100. Wykwity mają tendencję do zlewania się, tworzenia tworów olbrzymich od 1 do 2 cm.

26.6.2. Leczenie

- Krioterapia*
- Elektrokauterizacja
- Imikwimod
- Usunięcie chirurgiczne
- Nalewka jodowa
- 25% Podofilina
- 5% kwas salicylowy lub 5% kwas mlekowy w zawiesinie kolodionu

* U pacjentów zakażonych HIV to najlepsza metoda leczenia. U osób skutecznie leczonych ARV zmiany ustępują samoistnie.

26.7. PROFILAKTYKA POEKSPozyCYJNA W PRZYPADKU ZAKAŻEŃ PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ

Nie zaleca się profilaktycznego podawania antybiotyków po ekspozycji seksualnej lub nieseksalnej. Zaleca się jedynie wykonanie badań diagnostycznych, zależnych od patogenu, również bezpośrednio po ekspozycji. Dopiero w przypadku potwierdzenia zakażenia zaleca się wdrożenie leczenia.

Podsumowanie

Prowadzone badania epidemiologiczne wykazały niedostateczną skuteczność dotychczasowych działań oświatowo-zdrowotnych wśród osób zakażonych HIV. Wskazuje na to wysoki odsetek zachorowań na STI (kiła, rzeżączka, HPV).

W ostatnich latach obserwuje się wzrost wskaźników zachorowalności w regionach Europy Wschodniej, Azji Południowo-Wschodniej, Ameryce Łacińskiej. Stawia to ponownie przed Ochroną Zdrowia olbrzymie wyzwania organizacyjne jak i finansowe.

Piśmiennictwo

1. 2004 Report on the global AIDS epidemic July 2004, UNAIDS/04.16E (English original, June 2004).
2. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM i wsp.; eds. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 17th Edition; Antimicrobial Therapy, Inc; 2009.
3. Chodyncka B, Serwin AB, Janczyło-Jankowska M. Epidemiology of syphilis and gonorrhoea in eastern Poland in the years 1998-1997 Int J STD AIDS, 1999; 10: 680-4.
4. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2006; 55 (No.RR-11).
5. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2009; 58 (No.RR-4).
6. Choroby przenoszone drogą płciową, pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006.
7. Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV, pod redakcją Majewskiego S, Sikorskiego M; wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006.
8. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Oncol 1993; 12: 186-92.
9. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to human papillomavirus in anogenital lesions. Hum Pathol 2006; 37: 513-519.
10. Markos AR. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. Int J STD AIDS. 2003; 14: 314-319.
11. MMWR 2010 r. (sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010)
12. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2010
13. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2010
14. United Kingdom National guideline on the Management of Anogenital Warts, 2007



H

**WSPÓŁISTNIENIE
ZAKAŻENIA HIV/HBV/HCV
I NIEWYDOLNOŚĆ
WĄTROBY**

27

KOINFEKCJA HIV/HBV

Wprowadzenie

Przewlekłe zakażenie HBV występuje znacząco częściej u zakażonych HIV. W zależności od regionu geograficznego, przewlekłe zakażenie HBV stwierdza się u 5-15% osób z HIV, natomiast w populacji ogólnej jedynie u 5-6%. Przeciwciała anty-HBc, uważane za wykładnik przebytego zakażenia HBV, stwierdza się u 80-90% zakażonych HIV a w populacji ogólnej – u 40% [1,2].

Zakażenie HIV ma istotny wpływ na przebieg zapalenia wątroby typu B – rzadziej dochodzi do eliminacji HBsAg, a w przewlekłym, nieleczonym zakażeniu HBV stwierdza się wyższe wartości HBV DNA i słabszą odpowiedź zapalną wyrażoną niższą aktywnością ALT, co sprzyja przetrwaniu zakażenia HBV [3,4]. Te negatywne zmiany naturalnego przebiegu HBV u zakażonych HIV wiążą się z przyspieszoną progresją choroby w kierunku marskości wątroby [5]. Również pierwotny rak wątroby może wystąpić wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg [6]. Wykazano wzrost śmiertelności z przyczyn wątrobowych u chorych z HIV/HBV w porównaniu z monoinfekcją HIV [7,8].

Zakażenie HBV zwykle leczone jest jednocześnie z zakażeniem HIV, gdyż niektóre nukleotydo-
we i nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy stosowane w leczeniu HIV są również skutecznymi inhibitorami polimerazy HBV. Terapia antyretrowirusowa (cART) powinna być dostosowana do zakażenia HBV tak, by leki wchodzące w jej skład hamowały replikację obu wirusów. W przypadku, gdy nie ma wskazań do leczenia zakażenia HIV, a spełnione są kryteria włączenia leczenia zakażenia HBV, zaleca się wcześniejsze włączenie cART (zawierającej leki aktywne wobec HBV) lub leczenie interferonem. **PTNAIDS zaleca leczenie cART wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HBV.** Niewskazane jest leczenie inhibitorami polimerazy HBV bez pełnej supresji replikacji HIV, gdyż leki te wykazują częściową aktywność antyretrowirusową i mogą indukować krzyżową oporność HIV na leki antyretrowirusowe [9,10].

27.1. ZALECENIA OGÓLNE DLA PACJENTÓW Z KOINFEKcją HIV/HBV

Pacjenci, u których nie stwierdza się obecności przeciwciał anty-HAV, powinni być szczepieni przeciw wzWA.

Obowiązuje systematyczna kontrola pacjentów z marskością wątroby:

- Kontrola alfa-fetoproteiny w surowicy i badanie ultrasonograficzne wątroby w kierunku zmian ogniskowych – co 6 miesięcy
- Gastroskopia – co 1-2 lata (ocena żyłaków przełyku).

Należy rozważyć kwalifikację do transplantacji wątroby u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, u których istnieje możliwość skutecznej terapii antyretrowirusowej [11].

U pacjentów bez wywiadu klinicznie jawnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, u których stwierdza się izolowaną obecność przeciwciał anty-HBc (bez innych serologicznych markerów zakażenia HBV), zaleca się powtórzenie badania przeciwciał anty-HBc, najlepiej przy użyciu innego testu. O osób z potwierdzonym izolowanym anty-HBc wskazane jest wykonanie badania HBV DNA w celu wykluczenia utajonego zapalenia wątroby typu B (*occult hepatitis*) [12]. Znaczenie kliniczne utajonego zapalenia wątroby pozostaje niejasne.

Wskazane jest monitorowanie ilościowe HBV DNA u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HBV przynajmniej 1 raz w roku.

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV należy rozważyć badanie przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu delta (anty-HDV), szczególnie u osób zakażonych drogą narkotyków dożylnych. U osób z potwierdzonym zakażeniem HDV można rozważyć leczenie interferonem pegylovanym przez 48 tygodni [13].

27.2. LECZENIE KOINFEKCJI HIV/HBV

Leczenie powinno zawierać tenofowir (TDF) i jeden z następujących nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: lamiwudyna (3TC) lub emtrycytabina (FTC) [13,14,15]. Wybór pozostałego leku/leków wchodzących w skład ART uzależniony jest od indywidualnej sytuacji pacjenta.

Zastosowanie takiego schematu leczenia zaleca się również u pacjentów z przeciwciałami anty-HBc, jeżeli są wskazania do włączenia leczenia zakażenia HIV.

Nie zaleca się leczenia zakażenia HBV inhibitorami polimerazy HBV bez pełnej supresji replikacji HIV (czyli bez cART), z powodu możliwości selekcji lekoopornych szczepów HIV [9,10].

27.3. SZCZEGÓLNE PROBLEMY ZWIĄZANE Z LECZENIEM HIV/HBV

27.3.1. Przerywanie terapii

Każde przerwanie terapii lekami mającymi aktywność przeciw wirusowi HBV może spowodować zaostrzenie przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby, któremu może towarzyszyć de-

kompensacja funkcji wątroby [16]. Pacjent powinien być poinformowany o zagrożeniu związanym z samowolnym przerwaniem terapii. W przypadkach koniecznych, odstawienie inhibitorów HBV dopuszczalne jest jedynie co najmniej 6 miesięcy po serokonwersji w układzie HBe lub potwierdzonej serokonwersji w układzie HBs. Jednak również i w takich przypadkach istnieje prawdopodobieństwo reserokonwersji. Jeżeli NRTI wymaga zmiany z powodu nieskuteczności wirusologicznej leczenia HIV – należy mimo to utrzymać leki ARV aktywne w stosunku do HBV, w połączeniu z innymi lekami ARV niezbędnymi do utrzymania pełnej supresji HIV.

27.3.2. Nietolerancja lub przeciwwskazania do TDF

W takich przypadkach zaleca się podawanie tenofowiru w dawkach dostosowanych do klirensu kreatyniny lub leczenie entekawirem (dawka 1mg/dobę) w połączeniu ze skuteczną cART.

Podsumowanie

Zakażenie HIV przyspiesza postęp przewlekłego zapalenia wątroby typu B w kierunku marskości wątroby. U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV zalecane jest wczesne włączenie leczenia antyretrowirusowego. Leczenie to powinno zawierać TDF oraz 3TC lub FTC. Przerwanie terapii może spowodować zaostrzenie zapalenia wątroby lub nawet niewydolność wątroby.

Piśmiennictwo

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44: S6-9.
2. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003;188: 571-577.
3. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163(5): 1138-1140.
4. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM. i wsp. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991;163(3): 454-459.
5. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44: 65-70.
6. Brau N, Fox R, Xiao P. i wsp. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A US-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47(4): 527-537.
7. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S. i wsp. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19(6): 593-601.
8. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E. i wsp. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48(12): 1763-1771.
9. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP. i wsp. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356: 2614-2621.
10. Low E, Cox A, Atkins M. i wsp. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009;23: 546-547.

11. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM. i wsp. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009;23(9): 1069-1076.
12. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N. i wsp. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36: 869-875.
13. EACS Guidelines, version 6-0.
14. DHHS Guidelines, January 10, 2011.
15. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ. i wsp. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS* 2009; 23(13): 1707-1715.
16. Bellini C, Keiser O, Chave JP. i wsp. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009;10: 12-18.

28

DIAGNOSTYKA I LECZENIE CHORYCH z HCV/HIV

Wprowadzenie

Według danych WHO aktualnie na świecie żyje ok. 33,4 miliony osób zakażonych HIV, z których 30% jest również zakażonych HCV [1]. W populacji osób stosujących narkotyki drogą dożylną, odsetek ten wzrasta nawet do 90% [2]. W Polsce, od 1985 roku do końca listopada 2009 roku zakażenie HIV potwierdzono u 12 689 osób, w tym 5507 zakażonych w związku ze stosowaniem narkotyków drogą dożylną. Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce szacunkowa liczba zakażonych HCV i HIV wynosi około 5000-7000 [3,4].

28.1. DIAGNOSTYKA KOINFEKCJI HCV/HIV

Niezależnie od drogi zakażenia HIV, u każdego pacjenta należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HCV. Wstępnym badaniem jest test na obecność przeciwciał anti-HCV. Każdy dodatni wynik wymaga pogłębienia diagnostyki, z wykorzystaniem metod molekularnych PCR HCV RNA. U osób u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HCV, badanie powinno być powtarzane raz w roku i dodatkowo po każdym narażeniu na zakażenie. Badanie PCR jest również pomocne w diagnozowaniu zakażenia HCV (ostrego i przewlekłego) u osób z negatywnym wynikiem testu na obecność anti-HCV.

Każdy chory z koinfekcją HCV/HIV powinien mieć zaproponowane leczenie pegylowanym interferonem- α (PegIFN- α) z rybawiryną (RBV). Duże nadzieje wynikają w ostatnich kilku latach z opracowania i pomyślnego przejścia przez wczesne fazy badań klinicznych dużej grupy leków, określanych jako DAA (*ang direct antiviral agents*). Są wśród nich związki blokujące działanie dwóch ważnych dla cyklu replikacyjnego wirusa enzymów – inhibitory NS3proteazy HCV i inhibitory polimerazy HCV oraz inhibitory cyklofiliny. Trzecią, przedrejestracyjną fazę badań zakończyły dwa inhibitory proteazy: telaprewir i boceprewir; preparaty te zostały zarejestrowane w USA i w Europie w 2011 roku. Dodanie telaprewiru lub boceprewiru do standardowo stosowanego schematu leczenia bardzo wyraźnie zwiększa (do 72-75%) skuteczność leczenia u chorych zakażonych genotypem 1 HCV. Nie wiadomo jednak, kiedy leki te uzyskają rejestra-

cję w infekcji HIV/HCV ani kiedy zaistnieją w programach terapeutycznych finansowanych przez NFZ. Dodatkowym problemem są sygnalizowane interakcje z lekami antyretrowirusowymi, głównie inhibitorami proteazy HIV, co może znacznie utrudnić prowadzenie terapii zakażenia HCV u chorych leczonych antyretrowirusowo.

Zasady kwalifikacji do leczenia Peg IFN i RBV są takie same, jak u chorych niezakażonych HIV.

W tym celu wykonuje się:

- HCV PCR (jakościowe i ilościowe)
- Określenie genotypu HCV
- Biopsja wątroby u chorych z genotypem 1 i 4
- TSH
- Autoprzeciwiła

Złotym standardem oceniającym stopień zaawansowania zmian zapalnych oraz włóknienie w wątrobie jest biopsja wątroby. Mimo wielu ograniczeń badanie to jest wciąż bardzo pomocne w podejmowaniu dalszych decyzji terapeutycznych, zwłaszcza u chorych z genotypem 1 i 4. W ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby można wykorzystać metody nieinwazyjne w tym FibroScan oraz oznaczane w surowicy Fibrotest, Fibrometer i Hepascore, jednak wartość diagnostyczna tych metod wciąż jest dyskusyjna.

Decyzje terapeutyczne mogą być odłożone u chorych z niewielkim stopniem zaawansowania włóknienia wątroby (F0-1). Pacjenci ci mogą oczekiwać na wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych (telaprewir, boceprewir).

Przed podjęciem decyzji terapeutycznych niezbędne jest oznaczenie stężenia TSH, autoprzeciwciał tarczycowych, autoprzeciwciał przeciwjądrowych (ANA – antinuclear antibodies) oraz przeciw mikrosomom wątroby i nerek (LKM-1 liver-kidney microsomal antibodies). Poziom wiremii HCV RNA nie koreluje ze stopniem zaawansowania choroby wątroby, dlatego powinno się ją oznaczać jedynie w celu oceny odpowiedzi na zastosowaną terapię.

28.2. OGÓLNE ZASADY TERAPII

Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia HCV jest uzyskanie trwałej odpowiedzi na leczenie (SVR – sustained virological response), czyli negatywnego wyniku PCR HCV RNA w surowicy krwi po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Leczenie powinno być jak najszybciej wdrażane, ze względu na szybszą niż u zakażonych jedynie HCV progresję w kierunku marskości [5]. Pacjentom uzależnionym od alkoholu lub środków odurzających należy zaproponować odpowiednią terapię odwykową lub substytucyjną.

Uzyskanie negatywnego wyniku wiremii PCR HCV RNA w 4 tygodniu terapii (RVR – rapid virological response) jest ważnym czynnikiem rokowniczym skuteczności terapii, który ma również wpływ na jej długość. W celu prawidłowego monitorowania terapii skojarzonej należy oznaczać morfologię z leukogramem i aktywność aminotransferaz co 2-4 tygodnie, HCV RNA w 4 tygodniu leczenia (ocena szybkiej odpowiedzi wirusologicznej), a następnie w 12, 24 i 48 tygodniu (jeśli istnieje taka konieczność również w 72 tygodniu) oraz po 24 tygodniach (ocena SVR) od momentu zakończenia leczenia HCV. Co 12 tygodni powinno się również oznaczać liczbę limfocytów CD4.

28.2.1. Zasady terapii ostrego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych HIV

Leczenie w ostrym zapaleniu wątroby typu C jest zalecane u chorych, u których w 12 tygodniu zakażenia stwierdza się obecność HCV RNA w surowicy krwi. W terapii stosuje się PegIFN- α 2a lub 2b w dawkach standardowych (PegIFN- α 2a – 180 μ g lub PegIFN- α 2b – 1,5 μ g/kg masy ciała) przez 24 tygodnie. Oznaczanie poziomu wirerii HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia może pomóc w podjęciu decyzji o jej ewentualnym wydłużeniu [6].

28.2.2. Zasady terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych HIV

Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C, najlepiej jest wdrożyć u chorych niewymagających leczenia antyretrowirusowego z wysoką liczbą limfocytów CD4. U chorych, u których liczba CD4 jest niższa niż 350 komórek/ μ l, przed rozpoczęciem leczenia HCV, powinno się włączyć cART (combined antiretroviral therapy). Udowodniono, że pacjenci mający względny odsetek limfocytów CD4 > 25% mają większe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej SVR. Zasady leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV nie odbiegają od zasad stosowanych u osób z monoinfekcją HCV. Stosuje się terapię skojarzoną PegIFN- α 2a lub 2b w skojarzeniu z RBV w dawkach standardowych. U zakażonych HCV/HIV, niezależnie od genotypu HCV, zalecana jest taka sama dobowo dawka RBV, zależna jedynie od masy ciała i wynosząca 1000 mg u osób ważących < 75 kg i 1200 mg u osób ważących > 75kg w dwóch dawkach podzielonych. Najwyższą skuteczność terapii skojarzonej obserwuje się u pacjentów z genotypem HCV 2 lub 3 oraz zakażonych genotypem 1 z niskim poziomem wirerii < 400 000 IU/l. U chorych, u których w 12 tygodniu leczenia nie uzyskano obniżenia wirerii HCV RNA o co najmniej 2 log₁₀, leczenie powinno być przerwane. Terapię przerywa się również u chorych, u których w 24 tyg. wykrywa się HCV RNA, mimo, iż w 12 tyg. uzyskano pożądane obniżenie wirerii HCV. W przewlekłym zapaleniu wątroby typu C wśród pacjentów zakażonych HIV leczenie powinno być stosowane przez 48 tyg. niezależnie od genotypu. Terapia może zostać wydłużona do 72 tygodni u pacjentów z genotypem 1 lub 4, którzy nie osiągnęli RVR, jednak w 12 tygodniu uzyskali obniżenie wirerii HCV RNA o co najmniej 2 log₁₀. Może ona także zostać skrócona do 24 tygodni jednak tylko wśród pacjentów z genotypem 2 lub 3 z niską wyjściową wirerią HCV RNA < 400 000 IU/l, z minimalnym stopniem zaawansowania włóknienia (F0-1) oraz którzy uzyskali RVR (negatywny wynik w kierunku wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia) [7].

28.3. ZASADY TERAPII cART U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HCV/HIV

Wskazania do rozpoczynania terapii antyretrowirusowej u zakażonych HCV/HIV nie różnią się od wskazań ogólnych. Leczenie cART jest wskazane u chorych z liczbą limfocytów CD4 poniżej 350 komórek/ μ l.

U chorych, u których planuje się rozpoczęcie leczenia PegIFN- α z RBV zestaw terapeutyczny cART dobiera się uwzględniając potencjalne interakcje lekowe. Przeciwwskazane jest stosowanie dydanozyny – ddi. Należy także unikać stosowania stawudyny – d4T i azidotymidyny – AZT. Mimo wielu dotychczasowych badań, nadal niecałkowicie poznany jest wpływ abakawiru

(ABC) na skuteczność leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Dane z badań kohortowych sugerują rzadsze osiągnięcie SVR u pacjentów, u których ABC wchodzi w skład cART [8,9].

28.4. NIEPOWODZENIE TERAPII

Przyczyn niepowodzenia terapii skojarzonej może być wiele, podobnie jak u chorych z monoinfekcją HCV. Szczególnie istotne jest zwrócenie uwagi na systematyczne przyjmowanie leków. Często niepowodzenie terapeutyczne związane jest ze zbyt małą dawką RBV, która musi być zredukowana z powodu nasilenia anemii lub z innymi działaniami niepożądanymi terapii, które zmuszają do jej przerywania. Może także dojść do reaktywacji zakażenia, objawiającej się ponownym pojawieniem się HCV RNA w surowicy krwi po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. 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 (telaprewir, boceprewir).

Podsumowanie

Terapia zakażenia HCV powinna być proponowana wszystkim pacjentom z koinfekcją HCV/HIV, którzy mogą odnieść korzyści z takiego leczenia. Szybka progresja włóknienia wątroby w tej grupie chorych przemawia za jak najwcześniejszym rozpoczęciem terapii przeciwirusowej PegIFN- α z RBV. U chorych zakażonych genotypem 1, u których w biopsji stwierdza się brak lub minimalne nasilenie włóknienia, można rozważyć odroczenie leczenia do czasu wprowadzenia nowych, bardziej skutecznych opcji terapeutycznych. Leczenie pacjentów z koinfekcją HCV/HIV jest trudne i wymaga ścisłego monitorowania objawów niepożądanych terapii i jak najwcześniejszych interwencji. W czasie leczenia niezbędna może być wielospecjalistyczna opieka nad chorym.

Piśmiennictwo

1. www.who.int. AIDS epidemic update 2009.
2. Borgia G., Reynaud L., Gentile I., Piazza M. HIV and hepatitis C virus: facts and controversies. *Infection* 2003;31(4):232-40.
3. www.pzh.gov.pl
4. Touzet S., Kraemer L., Colin C., et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(6):667-78.
5. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008 Oct 1;22(15):1979-91.

6. Vogel M., Dominguez S., Bhagani S., Azwa A., Page E., Guiguet M., Valantin M.A., Katlama C., Rockstroh J.K., Nelson M. Treatment of acute HCV infection in HIV-positive patients: experience from a multicentre European cohort. *Antivir Ther* 2010;15(2):267-79.
7. Yu M.L., Dai C.Y., Huang J.F., et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47(6):1884-93.
8. Gonzalez-Garcia J.J., Berenguer J., Condes E., et al. The Use of TDF+ 3TC/ FTC Is Associated with an Improved Response to Pegylated Interferon + Ribavirin in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving HAART: The Gesida 50/06 Study Group. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Abstract 1076.
9. Mira J., Lopez-Cortes L., Barreiro P., et al. Efficacy of Pegylated Interferon + Ribavirin Treatment in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving Abacavir + Lamivudine or Tenofovir + either Lamivudine or Emtricitabine as Nucleoside Analogue Backbone. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Abstract 1074.

29

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY W KOINFEKCJI HIV/HBV/HCV

Wprowadzenie

Niewydolność wątroby to aktualnie druga co do częstości przyczyna zgonów pacjentów zakażonych HIV, którzy otrzymują skuteczną terapię antyretrowirusową. (1) Przed erą cART zgony tych chorych następowały prawie wyłącznie w wyniku ciężkich zakażeń oportunistycznych lub nowotworów, zanim jeszcze w wyniku progresji choroby wątroby doszło do jej niewydolności.

Patologia wątroby u zakażonych HIV ma charakter polietiologiczny, a udział poszczególnych czynników w jej powstawaniu jest zróżnicowany u poszczególnych pacjentów. Szybka progresja do marskości wątroby występuje przede wszystkim u pacjentów z współistniejącymi zakażeniami wirusami hepatotropowymi HBV i HCV. U chorych zakażonych HCV z koinfekcją HIV do rozwoju marskości wątroby dochodzi ponad trzykrotnie szybciej niż u chorych bez zakażenia HIV. Marskość wątroby rozwija się szybciej u chorych z zaawansowanym deficytem immunologicznym. Wykazano, że pacjenci, u których liczba limfocytów $CD4^+$ jest niższa niż 200 kom/mm^3 , mają statystycznie istotnie bardziej zaawansowane włóknienie w porównaniu do chorych z wyższą liczbą limfocytów $CD4^+$. (2) Na szybszą progresję choroby wątroby mają także wpływ zaburzenia metaboliczne będące konsekwencją stosowania HAART oraz nadużywanie alkoholu i/lub stosowanie środków odurzających. Nie bez znaczenia jest również nakładanie się hepatotoksycznego działania wielu ze stosowanych leków (antyretrowirusowych, p/gruźliczych, psychotropowych i innych). Ryzyko zgonu chorych z marskością wątroby także jest wyższe w porównaniu z pacjentami niezakażonymi HIV; 1 rok po pierwszym epizodzie dekomensacji funkcji wątroby przeżywa odpowiednio 50% i 70% chorych. (3)

Pacjenci zakażeni HIV z wodobrzuszem są szczególnie narażeni na rozwój samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBZO), które występuje z większą częstością niż u osób niezakażonych HIV, co związane jest między innymi z większym nasileniem translokacji bakterii z przewodu pokarmowego. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi są *Escherichia coli* i *Streptococcus pneumoniae*. Zapaleniu otrzewnej częściej także towarzyszy bakteriemia. Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu miesiąca po pierwszym epizodzie SBZO u chorych zakażonych HIV jest 6-krotnie większe. (4)

Prowadzenie leczenia zdekompensowanej marskości wątroby i kwalifikacja do przeszczepu wątroby pacjentów zakażonych HIV staje się obecnie codzienną potrzebą. Przed stosowaniem terapii antyretrowirusowej uważano, że zakażenie HIV stanowi przeciwwskazanie do przeszczepu wątroby. W ostatnich latach okazało się, że pacjenci leczeni skutecznie antyretrowirusowo mają podobny czas przeżycia po przeszczepie jak chorzy niezakażeni HIV. Szacuje się, że w Europie ponad trzy tysiące pacjentów zakażonych HIV spełnia kryteria kwalifikacyjne do przeszczepu wątroby. (5) Jak dotychczas w skali całego świata przeszczepu wątroby dokonano u ponad 300 chorych zakażonych HIV. Według różnych autorów 2-letnie przeżycie osiąga ok. 75% pacjentów. W opublikowanej analizie bazy danych UNOS (United Network of Organ Sharing) z USA porównano wyniki przeszczepienia wątroby u 138 pacjentów zakażonych HIV (+) z 30520 pacjentami niezakażonymi. Przeżycie dwuletnie jest niższe (70%) u pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z przeżyciem pacjentów niezakażonych (81%). Stwierdzono, że na gorsze wyniki w grupie HIV(+) wpływa głównie współzakażenie HBV i HCV. (6) Również inni autorzy podkreślają negatywny wpływ reaktywacji zakażenia HCV po przeszczepie jako głównej przyczyny zgonów u pacjentów zakażonych HIV.

29.1. MONITOROWANIE PACJENTA Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Pacjent zakażony HIV, u którego rozpoznano marskość wątroby, wymaga częstego monitorowania. Co 3 miesiące konieczne jest badanie fizykalne oraz wykonanie podstawowych badań biochemicznych. Badanie USG jamy brzusznej i oznaczenie alfa-fetoproteiny powinno być przeprowadzone raz na 6 miesięcy. Raz w roku należy wykonać gastroskopię z oceną żyłaków przełyku oraz USG Doppler układu wrotnego. Do oceny zaawansowania marskości wątroby, rokowania i kwalifikacji do przeszczepu wątroby powszechnie stosowane są skale: Childa-Pugha (Tab. x.1) oraz MELD (7), której wartość punktowa jest wyliczana na podstawie stężenia bilirubiny, stężenia kreatyniny INR według wzoru:

$$3,78 [\text{Ln bilirubina w osoczu (mg/dl)}] + 11,2 [\text{Ln INR}] \\ + 9,57 [\text{Ln kreatynina w osoczu (mg/dl)}] + 6,43$$

W praktyce używa się kalkulatorów dostępnych na stronach internetowych, np. <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>, biorąc pod uwagę modyfikację UNOS (United Network for Organ Sharing), uwzględniającą hemodializy w poprzedzającym tygodniu.

Terapia antyretrowirusowa u pacjenta z marskością wątroby powinna być kontynuowana, należy tylko unikać stosowania leków o największym potencjale hepatotoksycznym (dydanozyna, stawudyna, typranawir, newirapina). Zalecenia dotyczące dawkowania poszczególnych leków antyretrowirusowych przedstawiono w tab. x.2. Upośledzenie funkcji wątroby jest wskazaniem do monitorowania stężeń leków w surowicy, gdyż doświadczenie kliniczne w zakresie dostosowywania dawek do stopnia niewydolności wątroby jest ograniczone. (8) Leczenie powikłań marskości wątroby takich jak wodobrzusze, nadciśnienie wrotne, krwawienie z żyłaków przełyku, samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, encefalopatia, zespół wątrobowo-nerkowy, pierwotny rak wątrobowokomórkowy (HCC) należy prowadzić tak samo jak u pacjentów niezakażonych HIV.

Szczególną uwagę należy zwrócić na profilaktykę SBZO u pacjentów z wodobrzuszem. Profilaktykę pierwotną należy stosować zwłaszcza przy czynnikach ryzyka rozwoju SBZO: po epizodzie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego – przez 7 dni, w przypadku małego

stężenia białka w płynie puchlinowym (poniżej 1 g/dl) – długoterminowo. Profilaktykę wtórną należy stosować u wszystkich pacjentów po przebytych epizodzie SBZO; nie ustalono jej optymalnego czasu trwania. Lekami z wyboru są fluorochinolony, przede wszystkim norfloksacyna w dawce 400 mg/d, lub ko-trymoksazol 960 mg/d. (9)

29.2. KWALIFIKACJA DO PRZESZCZEPU WĄTROBY

Zakażenie HIV nie stanowi przeciwwskazania do przeszczepu wątroby, jeśli stan pacjenta tego wymaga. Każdy pacjent HIV (+) kwalifikowany do przeszczepienia wątroby musi spełniać takie same podstawowe kryteria do przeszczepu narządu jak pacjent niezakażony HIV, w tym odpowiednie wartości punktowe skal Childa-Pugha i MELD. Ponadto konieczne jest spełnienie kryteriów immunologicznych i wirusologicznych. Liczba komórek CD4⁺ musi być większa lub równa 100 kom/μL, a HIV RNA musi być niewykrywalny na co najmniej 16 tygodni przed umieszczeniem na liście do przeszczepienia. Terapia antyretrowirusowa powinna być prowadzona stabilnie od co najmniej 3 miesięcy przed planowanym przeszczepem. Poza tym pacjent musi wyrazić pisemną zgodę na wykonanie u niego przeszczepu oraz zgodę na wymaganą profilaktykę zakażeń oportunistycznych, dokładne monitorowanie i leczenie zarówno immunosupresyjne, jak i antyretrowirusowe po przeszczepie. (10)

TABELA 1.
SKALA CHILDA-PUGHA

<i>Parametr</i>	<i>1 pkt</i>	<i>2 pkt</i>	<i>3 pkt</i>
Stężenie bilirubiny w surowicy [mg/dl (mmol/l)]	< 2 (< 34) w PBC < 4 (< 70)	2-3 (34-50) w PBC 4-10 (70-170)	> 3 (> 50) w PBC > 10 (> 170)
Stężenie albumin w surowicy [g/dl]	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Czas protrombinowy [s powyżej normy] / INR	1-4 / < 1,7	5-10 / 1,71-2,2	> 10 / > 2,2
Wodobrzusze	brak	umiarkowane	napięte
Encefalopatia wątrobowa	brak	stopień I-II	stopień III-IV

PBC – pierwotna marskość żółciowa

5-6 pkt. – klasa A

7-9 pkt. – klasa B

10-15 pkt. – klasa C

(klasa B i C stanowią wskazanie do przeszczepu wątroby)

TABELA 2.

DAWKOWANIE LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH W PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY (8)

Lek	Dawkowanie
NRTI/NtRTI*	
Abakawir	Child-Pugh 5-6: 200 mg 2× dz. (roztwór doustny) Child-Pugh > 6 – przeciwwskazany
Emtrycytabina	bez zmian
Lamiwudyna	bez zmian
Tenofowir	bez zmian
Tenofowir/emtrycytabina	bez zmian
Zydowudyna	redukcja dawki o 50% lub dwukrotne wydłużenie odstępów między dawkami
NNRTI	
Efawirenz	bez zmian; stosować z ostrożnością
Tenofowir/emtrycytabina/efawirenz	bez zmian; stosować z ostrożnością
Etrawiryra	Child-Pugh < 10 – bez zmian Child-Pugh ≥ 10 – nie ustalono zalecanej dawki
Newirapina	Child-Pugh > 6 – przeciwwskazana
PI	
Atazanawir	Child-Pugh 7-9: 300 mg 1× dz.; niezalecane wzmocnienie rytonawirem Child-Pugh > 9: niezalecany
Darunawir	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: niezalecany
Fosamprenawir	Child-Pugh 5-6: 700 mg 2× dz + RTV 100 mg 1× dz Child-Pugh 7-9: 450 mg 2× dz + RTV 100 mg 1× dz Child-Pugh 10-15: 300 mg 2× dz + RTV 100 mg 1× dz
Indynawir	Child-Pugh 5-9: 600 mg co 8 godz.
Lopinawir	bez zmian; stosować z ostrożnością
Nelfinawir	Child-Pugh 5-6: bez zmian Child-Pugh ≥ 7: niezalecany
Rytonawir	wg zaleceń dla podstawowych PI
Sakwinawir	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: przeciwwskazany
Typranawir	Child-Pugh 5-6: z ostrożnością Child-Pugh ≥ 7: przeciwwskazany
Inne	
Enfuwirtyd	bez zmian
Marawirok	nie ma szczegółowych zaleceń; przy upośledzonej funkcji wątroby prawdopodobny wzrost stężenia leku
Raltegrawir	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: brak zaleceń

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

Przeciwwskazaniem do wykonania przeszczepu wątroby jest rozpoznanie nowotworu charakterystycznego dla AIDS. Wyjątek stanowi mięsak Kaposiego – przypadki wyleczonej postaci skórnej dla większości ośrodków przeszczepiających pacjentów HIV (+) nie stanowią obecnie przeciwwskazania do wykonania przeszczepu. Przebycie zakażenia oportunistycznego nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania, o ile nie jest to nawracająca infekcja oraz jeśli po zastosowaniu cART i odpowiedniego leczenia uzyskuje się wyleczenie. Wyjątkiem jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, przewlekła kryptosporydioza oraz lekooporne zakażenia grzybicze. Leczenie tych zakażeń może nie być skuteczne przy stosowaniu immunosupresji po przeszczepie. Terapia immunosupresyjna stosowana po przeszczepie wątroby nie różni się u chorych zakażonych HIV. Kontynuowana musi być także terapia antyretrowirusowa, w której prowadzeniu należy uwzględnić możliwość interakcji z lekami immunosupresyjnymi i konieczność monitorowania ich stężeń w surowicy. Inhibitory proteazy zwiększają, a NNRTI zmniejszają stężenia w surowicy cyklosporyny, takrolimusu, sirolimusu; PI, NRTI i NNRTI wpływają na metabolizm mykofenolanu mofetylu (MMF). Należy także wziąć pod uwagę potencjalną nefrotoksyczność przy stosowaniu tenofowiru i takrolimusu.

Piśmiennictwo

1. Weber S, Sabin CA, Friis-Moller N, i wsp. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166: 1632-1641
2. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson D, i wsp. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007; 21:2209-2216
3. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, i wsp. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41:779-789
4. Shaw E, Castellote J, Santin M, i wsp. Clinical features and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in HIV-infected cirrhotic patients: a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:291-298
5. Miro JM, Laguno M., Moreno A. I wsp. Management of end stage liver disease (ESLD): What is the current role of orthotopic liver transplantation(OLT)? *J Hepatol* 2006;44:140-145
6. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation.* 2008; 85:359-368
7. Kamath PS, Ray Kim W. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45:797-805
8. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 6, October 2011. Prevention and management of noninfectious co-morbidities in HIV. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guid/index.html?b=annex&p=5>
9. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009; 58 (RR-4):75-90
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.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/version-5-november2009-eacs-guidelines-cologne.pdf>



NOWOTWORY

30

NOWOTWORY DEFINIUJĄCE AIDS

30.1. MIĘSAK KAPOSIEGO

Patogeneza i epidemiologia

Mięsak Kaposiego jest jednostką chorobową, której występowanie łączy się z zakażeniem wirusem z grupy gamma herpeswirusów (KSHV – Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus, HHV-8) [1]. Transmisja HHV-8 występuje poprzez ślinę, drogą seksualną, wertykalną oraz krwiopochodną a poziom wirerii w zmianach chorobowych jak i w surowicy pozostaje w związku z progresją KS [2,3]. Mięsak Kaposiego występuje w zdecydowanej większości wśród MSM [4]. Odmierna sytuacja epidemiologiczna dotyczy Afryki subsaharyjskiej, gdzie wobec ograniczonej dostępności do leków częstość nowotworu jest nadal wysoka, dotyczy zarówno dzieci jak i kobiet, szczególnie posiadających partnerów biseksualnych.

Obraz kliniczny

Mięsak Kaposiego charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym, występując u pacjentów charakteryzujących się zazwyczaj zaawansowanymi niedoborami immunologicznymi pod postacią niskich wartości CD4. Jednocześnie podkreśla się możliwość pojawienia się nowotworu przy wyższych parametrach CD4 u pacjentów, którzy z tej racji nie są objęci leczeniem antyretrowirusowym. W łagodniejszej postaci skórnej obserwuje się zmiany o charakterze guzków, plam o różnym zabarwieniu, owrzodzeń związanych z możliwymi krwawieniami i odkładaniem się hemosyderyny. W przypadkach dotyczących również narządów wewnętrznych, zmiany mogą obejmować przewód pokarmowy, układ oddechowy. W tej ostatniej, wymienionej lokalizacji rokowanie jest bardzo poważne. Objawy KS mogą prezentować też zespół rekonstrukcji immunologicznej jako skutek włączenia cART [5].

Diagnostyka

Rozpoznanie mięsaka Kaposiego jest w większości przypadków pierwotnym rozpoznaniem klinicznym, potwierdzonym badaniem immunohistochemicznym (*vascular markers*). Należy podkreślić wartość dokładnego badania fizykalnego ze szczególnym uwzględnieniem skóry i błon śluzowych, ponieważ zdarzają się przypadki KS ograniczone do pojedynczych zmian. W związku z możliwością wystąpienia postaci trzewnej KS zmieniającej w sposób radykalny terapię i rokowanie, niezbędne są badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG, TK oraz badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia). Oprócz RTG klatki piersiowej w uzasadnionych przypadkach wskazane jest badanie bronchoskopowe (postać płucna).

Diagnostyka różnicowa

Chłoniaki, angiosarkoma, kiła, bacillary angiomatosis

Leczenie

Wprowadzenie cART w istotny sposób wpłynęło na ograniczenie występowania KS: od 1996 roku stwierdzono ponad 80% spadek częstości występowania tego nowotworu. Zalety terapii antyretrowirusowej polegają na zahamowaniu replikacji HIV, zmniejszonej produkcji proteiny Tat, poprawie odpowiedzi immunologicznej przeciw HSV-8, wykazuje też bezpośrednie działanie przeciw procesowi angiogenezy. W przypadku choroby ograniczonej do zmian skórnych, niejednokrotnie udaje się uzyskać całkowite cofnięcie się zmian chorobowych przy pomocy leków antyretrowirusowych. Nie ma określonego schematu terapeutycznego, który byłby preferowany, uważa się jednak, że lepszym rozwiązaniem są schematy zawierające PI aniżeli NNRTI. W przypadkach bardziej zaawansowanych oprócz ART stosuje się radio- lub chemioterapię. Lekami pierwszego rzutu są antracykliny [6]. W przypadku braku skuteczności liposomalnej doxorubicyny bądź nawrotu choroby, stosuje się preparaty paklitakselu [7]. W ograniczonych przypadkach, w zależności od rozmiaru zmian stosuje się terapię lokalną (krioterapię, miejscowe chirurgiczne usunięcie zmiany) oraz immunoterapię.

30.2. CHŁONIAKI NIEZIARNICZE

Patogeneza i epidemiologia

Po wprowadzeniu cART zaobserwowano również spadek częstości występowania chłoniaków nieziarniczych (NHL), choć nie tak istotny jak w przypadku KS [8]. Występowanie NHL w ogólnej analizie jednak wzrasta, wobec faktu, iż osoby seropozytywne żyją dłużej: uwaga ta dotyczy głównie pacjentów ze słabą odpowiedzią immunologiczną na leczenie [9]. Większość chłoniaków należy do grupy wysoko zróżnicowanych, wywodzących się z komórek B. Przewagę (> 90%) stanowi chłoniak rozlany olbrzymiokomórkowy (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL) oraz chłoniak Burkitta [10]. Nowotworem, który w odróżnieniu od wymienionych dwóch poprzednich występuje tylko u osób seropozytywnych jest pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma). Analizując etiologię chłoniaków należy zaznaczyć, że DLBCL

powiązany jest zazwyczaj z zakażeniem EBV i niskim poziomem CD4. Chłoniak Burkitta występuje niekiedy przy CD4 > 200 kom/ml i nie zawsze towarzyszy mu zakażenie EBV [8]. Z kolei PEL występuje zawsze w związku z infekcją HHV-8 i czasami również EBV [11,12].

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem jest powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Są one twarde, nieprzesuwalne wobec podłoża, niebolesne. Zdecydowana większość pacjentów w momencie rozpoznania prezentuje zaawansowany obraz choroby wg skali Ann Arbor (III–IV stopień), z towarzyszącymi objawami, jak spadek masy ciała, gorączka, nocne poty, ogólne osłabienie. Zmiany charakterystyczne dla nowotworu można znaleźć praktycznie wszędzie – w odczodole, jądrach, sercu, nerkach, pęcherzu, mięśniach albo kościach. Najbardziej charakterystyczne jest jednak zajęcie szpiku kostnego, przewodu pokarmowego, wątroby, centralnego układu nerwowego. W zależności od występującej lokalizacji choroby, chory może skarżyć się na bóle brzucha wynikające z hepatosplenomegalii, krwawienia lub objawy niedrożności przewodu pokarmowego, bóle kości spowodowane naciekiem nowotworowym, bóle głowy związane z zajęciem centralnego układu nerwowego.

Diagnostyka

Najbardziej wiarygodnym materiałem diagnostycznym jest pobrany węzeł chłonny, bowiem biopstat zarówno węzła jak i szpiku kostnego może okazać się niewystarczający do postawienia prawidłowej diagnozy. Podstawowe badanie patomorfologiczne powinno określić subtyp chłoniaka, jego fenotypizację (obowiązkowo CD20; wskazane zbadanie CD10, CD138, MUM-1), mające wpływ na dobór terapii.

Do pozostałych, podstawowych badań wskazujących na stopień zaawansowania nowotworu należą: USG jamy brzusznej, TK szyi, klatki piersiowej, brzucha, biopsja szpiku, badania endoskopowe. Wśród badań laboratoryjnych na uwagę zasługują OB, CRP, aminotransferazy, parametry nerkowe, kwas moczowy, LDH.

Diagnostyka różnicowa

Choroby oportunistyczne przebiegające z gorączką, potami, utratą masy ciała (np. toksoplazmoza, gruźlica), inne nowotwory.

Leczenie

W przypadku chłoniaków rokowanie jest zdecydowanie mniej korzystne, aniżeli w przypadku mięsaka Kaposiego. Zasadniczym sposobem leczenia jest chemioterapia. W przypadku chłoniaka olbrzymiokomórkowego podstawą pozostaje schemat CHOP – Cyklofosamid Doxorubicyna, Vincristina oraz Prednisolon (4-6 cykli). W przypadku pozytywnego badania fenotypowego w kierunku CD 20 można zastosować jednocześnie monoklonalne przeciwciała przeciw CD20 – rituximab. Wówczas należy jednak brać pod uwagę większą częstość leukopenii oraz powikłań wynikających w wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych. Leczenie chłoniaka Burkitta wymaga chemioterapii bardziej agresywnej, z mniejszą szansą na uzyskanie trwałej remisji. Małą skutecznością leczenia charakteryzuje się chłoniak wysiękowy [12]. Leczenie prze-

ciwnowotworowe prowadzi się łącznie z cART, chociaż można oczekiwać, że wobec występowania objawów ubocznych po chemioterapii (nudności wymioty), skuteczność leczenia antyretrowirusowego może być ograniczona. Należy również brać pod uwagę interakcje lekowe, które mogą być też powodem niepowodzenia wirusologicznego i konieczności modyfikacji stosowanego schematu.

30.3. RAK SZYJKI MACICY

Patogeneza i epidemiologia

Patogeneza i epidemiologia raka szyjki macicy związana jest ściśle z zakażeniem onkogennymi typami HPV (human papilloma virus). Około 95% kłykcin kończystych szyjki macicy, wszystkie stopnie CIN (cervical epithelial neoplasia) oraz inwazyjny rak szyjki macicy zawierają HPV DNA. HPV typ 16 i 18 związane są szczególnie z rakiem szyjki macicy: typ 6 i 11 – z łagodniejszymi zmianami [13]. Szereg badań potwierdziło również, iż głęboki deficyt immunologiczny wyrażony liczbą CD4 < 200 kom/ml wpływa na częstsze występowanie onkogennych typów HPV, charakteryzujących się wysoką wiramią [14].

Badanie diagnostyczne

Kobiety seropozytywne wymagają szczególnie wnikliwej opieki ginekologicznej. W porównaniu z populacją seronegatywną, kobiety zakażone zapadają dziewięć razy częściej na raka szyjki macicy [15]. Podstawowym badaniem jest cytologia pobrana z tarczy szyjki macicy. W pierwszym roku obserwacji kobiety HIV+ winna być wykonana 2-krotnie (co 6 miesięcy), w następnych – w odstępie roku. W przypadku stwierdzenia atypii bądź dysplazji komórek niezbędne jest badanie kolposkopowe z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. Należy również pamiętać o zwiększonej tendencji do nawrotów u kobiet HIV+, w szczególności u osób z głębokim deficytem immunologicznym [16]. Ostatnie doniesienia dotyczące terenów o znacznym nasileniu zakażeń HIV podkreślają rolę obrzezania u mężczyzn seronegatywnych jako formy profilaktyki w zakażeniu ich partnerek szczepami onkogennymi HPV. Ma to szczególne znaczenie wobec ograniczonej dostępności szczepionki przeciw HPV oraz limitowanych typów HPV, wchodzących w jej skład [17].

Leczenie

Krioterapia, laseroterapia, leczenie chirurgiczne (w zależności od stopnia zaawansowania CIN). Należy jednocześnie podkreślić, iż mimo częstszego występowania CIN w populacji kobiet zakażonych, jeśli są one objęte odpowiednią opieką i leczeniem, częstość inwazyjnego raka szyjki macicy jest podobna, jak w przypadku kobiet seronegatywnych [18]. Większość doniesień podkreśla też fakt, iż samo wprowadzenie cART nie miało istotnego wpływu na spadek występowania raka szyjki macicy [19]. W przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy leczenie nie różni się od terapii osób seronegatywnych. Podstawowym leczeniem jest zabieg operacyjny i/lub naświetlanie. Zakres operacji ma związek z zaawansowaniem nowotworu i wiekiem pacjentki. W przypadku młodych kobiet, jeśli to możliwe, nie usuwa się jajników, ograniczając

zabieg do histerektomii. W sytuacji rozległego procesu nowotworowego leczenie operacyjne ma charakter radykalny. Radioterapia ma zastosowanie we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. Szczególnie zaawansowane przypadki wymagają napromieniania zarówno z pól zewnętrznych jak i wewnętrznych, łącznie z chemioterapią.

Podsumowanie

Wraz z rosnącą liczbą późnych rozpoznań zakażenia HIV wzrasta możliwość występowania chorób nowotworowych definiujących AIDS. Jednocześnie obserwuje się występowanie chorób nowotworowych również u pacjentów objętych leczeniem antyretrowirusowym. Dotyczy to szczególnie osób w starszym wieku, które rozpoczęły terapię późno, z głębokim deficytem immunologicznym. Włączenie w tym momencie terapii przeciwnowotworowej (chemioterapii czy radioterapii) często powiązane jest z nasilonymi objawami ubocznymi, uniemożliwiającymi kontynuację leczenia. Należy nie zapominać też o możliwości występowania niektórych nowotworów (np. mięsaka Kaposiego) przy wysokich wartościach CD4, uzasadniającego m.in. prowadzenie badań klinicznych nad wcześniejszym rozpoczynaniem cART. Podsumowując, najlepszym rozwiązaniem problemu nowotworów definiujących AIDS jest profilaktyka równoznaczna z wczesnym rozpoznaniem zakażenia HIV, wdrożeniem terapii antyretrowirusowej zgodnie z obowiązującymi standardami. Jednocześnie osoby seropozytywne powinny być poddane regularnym badaniom profilaktycznym w kierunku chorób nowotworowych pozwalającym na postawienie wczesnej diagnozy

Piśmiennictwo

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS. i wsp. Identification of herpesvirus – like DNA sequences in AIDS associated Kaposi’s sarcoma. *Science*. 1994; 266: 1865-9.
2. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8:an update. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 152-6.
3. Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW. i wsp. Human herpes virus presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi’s sarcoma. *AIDS*. 2007; 21: 1541-5.
4. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol*. 2000; 27: 390-401.
5. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi’s sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS*. 2005; 19: 635 –644.
6. Northfeld DW, Dezube BJ, Thommes JA. i wsp. Pegyletyd liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS – related Kaposi’s sarcoma:results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2445-2451.
7. Gill PS, Tulpule A, Espina BM. i wsp. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS – related Kaposi’s sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2445-2451.
8. Kirk O, Petersen C, Cossi – Lepri A. i wsp. Non – Hodgkin lymphoma in HIV – infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98: 3406-3412.
9. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P. i wsp. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS – defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 951-958.
10. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS – related non – Hodgkin’s lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003; 17: 786-82.
11. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12: 569-576.

12. Simonelli S, Tedeschi R, Ghoghini A. i wsp. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic therapy and highly active antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1022-7.
13. Sun XW, Ellenbrock TV, Lungu O. i wsp. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus – seropositive women. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 680-685.
14. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM. i wsp. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts and human papillomavirus test results. *Jama*. 2005; 293: 1471-6.
15. Mbulaiteye SM, Biggar SJ, Goedert JJ. i wsp. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J AIDS*. 2003; 27: 527-33.
16. Wright TC Jr, Koulos J, Schnoll F. i wsp. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol*. 1994; 55: 253-258.
17. Giuliano AR, Nyitray AG and Albero G. Male circumcision and HPV transmission to female partners. *Lancet*. 2011; 377(9761): 183-184.
18. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH. i wsp. Low incidence invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *AIDS*. 2004; 18: 109-113.
19. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M. i wsp. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort study: associations with immunodeficiency, smoking and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 425-32.

31

NOWOTWORY NIE DEFINIUJĄCE AIDS

Wprowadzenie

Przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego nowotwory niedefiniujące AIDS (NADCs) były przyczyną mniej niż 1% zgonów wśród zakażonych HIV, obecnie odpowiadają za 13% zgonów w tej grupie chorych [1,2]. W porównaniu z pacjentami niezakażonymi, NADCs występują w młodszej grupie wiekowej i mają bardziej agresywny przebieg [3]. Do najczęściej występujących NADCs należą: nowotwory tchawicy i płuc (20%), rak odbytu (7%), ziarnica złośliwa (7%), raki przewodu pokarmowego (w tym najczęściej rak żołądka i pierwotny rak wątroby-13%), nowotwory głowy i szyi, raki podstawnomórkowe i kolczystokomórkowe skóry, czerniak, szpiczak mnogi, białaczki (podtyp M4 i M5), rak nerki, u mężczyzn nowotwory układu moczowo-płciowego, a u dzieci mięsaki (leiomyosarcoma) [1,4,5]. Ryzyko rozwoju raka prostaty jest takie samo u mężczyzn zakażonych jak i niezakażonych HIV [1]. Natomiast rak piersi i rak trzonu macicy występuje z podobną, a nawet zdaniem niektórych autorów nawet niższą częstością u kobiet zakażonych HIV(+) w stosunku do populacji ogólnej [1, 6].

W zależności od rodzaju NADCs istnieją różne czynniki wpływające na ich rozwój, takie jak palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, koinfekcje (HPV, HCV, HBV, HHV-8, EBV), przetrwały proces zapalny związany z HIV, stosowanie NNRTI oraz bezpośredni wpływ HIV na ekspresję onkogenów (tabela1) [1,2,8,9,10]. Nie wykazano korelacji między wielkością wirēmii HIV, a ryzykiem rozwoju NADCs [7], natomiast niska liczba CD4 sprzyja rozwojowi niektórych NADCs. Jest ona szczególnym predyktorem ziarnicy złośliwej, raka wątroby i odbytu [8]. Szacuje się, że choroba nowotworowa rozwija się u 3% pacjentów leczonych antyretrowirusowo [11]. Większość chorych zakażonych HIV z rozpoznaniem nowotworem wymaga natychmiastowego włączenia leczenia antyretrowirusowego.

Jedną z wielu trudności terapeutycznych w leczeniu nowotworów u pacjentów zakażonych HIV są interakcje między lekami antyretrowirusowymi a chemioterapeutykami, zwiększające toksyczności leków lub obniżające skuteczność leczenia onkologicznego. Stosowanie inhibitorów proteazy oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy z niektórymi chemioterapeutykami tj. leki alkilujące (Cyklofosfamid, Dakarbazyna), alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego (Winkrystyna, Winblastyna, Etopozyd, Docetaksel, Paklitak-

sel), inhibitory receptorów estrogenowych (Tamoxifen) oraz inhibitory topoizomeaz (Irynotekan) mogą wywoływać istotne klinicznie interakcje i wymagać monitorowania stężenia leków, wyjątkiem są Bleomycyna, Cytarabina, Doksorubicyna których stosowanie nie wiąże się z istotnymi klinicznie interakcjami międzylekowymi [12].

Stosowanie wymienionych grup chemioterapeutyków z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest również bezpieczne, jedynie połączenie tych leków z doksorubicyną, winblastyną i winkrystyną wymaga ścisłego monitorowania stężenia leku (interakcja ta nie dotyczy abakawiru). Bezpieczeństwo stosowania tych chemioterapeutyków u leczonych marawirokiem lub raltegravirem wymaga dalszych analiz [12]. Szczególne trudności terapeutyczne są związane ze stosowaniem najnowszych leków onkologicznych czyli inhibitorów kinaz białkowych tj. Imatynib, Erlotynib, Sunitynib, Sorafenib, Lapatynib, Dasatynib i Nilotynib używanych w leczeniu białaczek, chłoniaków, raków przewodu pokarmowego, płuca, nerki, piersi i wątroby. Większość tych chemioterapeutyków podobnie jak leki antyretrowirusowe jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP3A4). A zatem, leki będące inhibitorami izoenzymu CYP3A4 tj. inhibitory proteazy hamują metabolizm inhibitorów kinaz białkowych zwiększając ich toksyczność. Przeciwnie aktywatory izoenzymu CYP3A4 tj. nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy nasilając metabolizm tych chemioterapeutyków, zmniejszają ich skuteczność. Stosowanie inhibitorów kinaz białkowych u pacjentów zakażonych HIV, leczonych cART, wymaga ścisłego monitorowania stężenia leków oraz modyfikacji dawkowania chemioterapeutyków [13].

31.1. RAK PŁUCA

Epidemiologia

W erze leczenia antyretrowirusowego (cART) rak płuca jest najczęstszym NADCs, a zakażenie HIV 3,5-krotnie zwiększa ryzyko jego rozwoju [10]. U ponad połowy pacjentów HIV (+) rak płuca jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym z obecnością przerzutów [3, 10]. Dominującym typem histopatologicznym w tej grupie chorych jest rak niedrobnokomórkowy, a w szczególności rak gruczołowy [10]. Nie wykazano wpływu cART na długość przeżycia pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuca (średnia przeżywalność wynosi 4 miesiące od chwili rozpoznania) [10].

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest postępowanie operacyjne, radio- i chemioterapia (oparta na schemacie zawierającym taksoidy) [10]. Aktualnie brak jest zaleceń dotyczących częstości przesiewowego wykonywania badania radiologicznego płuc u pacjentów HIV(+) [8, 10, 14]. Jednakże uważamy, że badanie to powinno być wykonywane jeden raz w roku zwłaszcza u osób z niską liczbą limfocytów CD4.

31.2. RAK ODBYTU

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Szacowane ryzyko rozwoju raka odbytu jest 37,9-krotnie wyższe u mężczyzn i 6,8-krotnie wyższe u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z populacją ogólną [10]. Leczenie antyretrowirusowe nie spowodowało spadku zachorowań na ten nowotwór [10]. Do czynników ryzyka jego rozwoju należą: przetrwałe zakażenie onkogennymi typami HPV (zwłaszcza typ 16, 18, 31, 33, 35), kontakty analne receptywne oraz palenie papierosów [3, 10]. U pacjentów przyjmujących cART, rak odbytu jest obserwowany częściej u osób z liczbą CD4 nadir poniżej 200 kom/μl i z niedostateczną „adherencją” [3].

Klasyfikacja

Rozwój raka odbytu jest poprzedzony rozwojem stanów przednowotworowych określonych według klasyfikacji Bethesda:

- obraz prawidłowy
- ASCUS (abnormal squamous cell of undetermined significance) – nieprawidłowe zmiany rogowaciejące bez znaczenia klinicznego
- LSIL (ang. low-grade squamous epithelial lesion) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia – odpowiednik AIN I
- HSIL (ang. high-grade squamous epithelial lesion) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia – odpowiednik AIN II i AIN III [12].

Jak dotąd nie jest znane ryzyko transformacji zmian dysplastycznych do raka inwazyjnego odbytu, wiadomo jednak, że jest ono większe u chorych z niską liczbą limfocytów CD4 [10, 15]. Dotychczasowe metody leczenia stanów przednowotworowych obarczone są dużą liczbą nawrotów [16, 17, 18]. Pomimo tego, u pacjentów u których przeprowadzono takie leczenie, zaobserwowano rzadszą progresję zmian dysplastycznych do raka inwazyjnego [10].

Wyróżnia się dwa typy raka odbytu: rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (epidermoid) oraz rak z nabłonka strefy pośredniej.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu.

Terapia skojarzona (radioterapia i chemioterapia: fluorouracyl/mitomycyna) jest stosowana w raku kanału odbytnicy, a w przypadku niepowodzenia tego leczenia zalecane jest wykonanie amputacji brzuszno-kroczonej (Miles’a) lub wycięcia przezkrzyżowego (Kraske).

W leczeniu raka brzegu odbytu główne znaczenie ma postępowanie chirurgiczne.

Profilaktyka

W profilaktyce zalecane jest badanie per rectum połączone z badaniem cytologicznym u wszystkich homoseksualnych mężczyzn HIV(+) jeden raz w roku.

U pacjentów z wysokiego stopnia dysplazją AIN 2/3 zaleca się regularną jeden raz w roku rektoskopię z cytologią lub badaniem histopatologicznym [10].

31.3. RAK JELITA GRUBEGO

Epidemiologia

Częstość występowania raka jelita grubego u osób zakażonych HIV jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej i dotyczy młodszej grupy wiekowej. U pacjentów zakażonych HIV stwierdza się częstsze występowanie zmian przedrakowych tj. gruczolaków o wysokim stopniu dysplazji śródnabłonkowej [19].

Diagnostyka i leczenie

Zarówno diagnostyka, leczenie jak i skrining jest taki sam u pacjentów zakażonych HIV jak i niezakażonych HIV.

Profilaktyka

Polski program badań przesiewowych obejmujący wczesną diagnostykę raka jelita grubego proponuje wykonywanie kolonoskopii co 10 lat u wszystkich pacjentów między 50 a 65 rokiem życia, zaś u pacjentów obciążonych wywiadem rodzinnym znacznie częściej. Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne zaleca dodatkowo przeprowadzanie badania kału na krew utajoną co 1-3 lata u wszystkich pacjentów po 50 roku życia.

31.4. RAK PIERSI

Profilaktyka raka piersi

Zakażenie HIV nie zwiększa ryzyka rozwoju raka piersi, jednakże wiąże się z bardziej agresywnym jego przebiegiem [14]. Wykonywanie mammografii jest metodą z wyboru w wykrywaniu wczesnych postaci raka piersi, a skuteczność diagnostyczna w połączeniu z palpacyjnym badaniem sutka sięga 80-97%. U kobiet zakażonych HIV, tak jak u kobiet niezakażonych, w wieku 50-69 lat zaleca się regularnie co 2 lata wykonywanie badań mammograficznych.

31.5. ZIARNICA ZŁOŚLIWA

Epidemiologia

U osób HIV (+) ziarnica złośliwa występuje od 10 do 20 razy częściej [10]. Obecnie w erze ART częstość występowania tego nowotworu jest nawet większa, co zdaniem niektórych autorów jest związane ze stymulacją limfocytów B w procesie immunorekonstrukcji [4, 20].

Istnieje od dawna znany związek między występowaniem nowotworu, a zakażeniem EBV.

Obraz kliniczny i diagnostyka

Ziarnica złośliwa u pacjentów zakażonych HIV jest postacią układową z zajęciem szpiku i najczęściej dotyczy pacjentów z liczbą komórek CD4 między 100 a 150 kom/μl, dlatego u tych pacjentów zalecane jest jednoczesne wykonanie biopsji węzłów chłonnych i szpiku kostnego [10]. U pacjentów zakażonych HIV występują najczęściej 2 typy histopatologiczne ziarnicy: postać mieszanokomórkowa i ubogolimfocytowa.

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania klinicznego ziarnicy określony według klasyfikacji Ann Arbor ma znaczenie w rokowaniu i wyborze metody leczenia:

Stopień I: zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozalimfatycznego

Stopień II: zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony

Stopień III: zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może:

- jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego
- zajęcie śledziony
- jednoczesne zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony

Stopień IV: rozlane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych. Zajęcie szpiku lub wątroby oznacza zawsze IV stopień zaawansowania.

Dodatkowo wszystkie stopnie są dzielone w zależności od obecności (B) lub braku objawów ogólnych (A) tj. gorączka, nocne poty lub spadek masy ciała o 10% lub więcej w ciągu co najmniej 6 miesięcy [10].

Leczenie

U wszystkich pacjentów HIV(+) z ziarnicą należy włączyć cART gdyż poprawia ono rokowanie i odpowiedź na chemioterapię [10]. W leczeniu ziarnicy stosuje się: radioterapię (przy zajęciu śródpiersia oraz w I i II stopniu według Ann Arbor) lub chemioterapię ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) lub BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) – w III i IV stopniu według Ann Arbor.

Jednakże wyniki leczenia ziarnicy złośliwej u pacjentów HIV(+) są gorsze niż w populacji ogólnej [10].

Pacjenci zakażeni HIV powinni być kwalifikowani do przeszczepu szpiku z wyjątkiem pacjentów z wielolekoopornością HIV, bez opcji terapeutycznych [10].

31.6. CHOROBA CASTLEMANA

Obraz kliniczny

Choroba Castlemanna jest przerostem węzłów chłonnych związanym z zakażeniem HHV-8. Wyróżnia się:

- postać zlokalizowaną ujawniającą się jako wolnorosnący guz śródpiersia, przestrzeni zaotrzewnowej lub dołu pachowego
- postać wieloogniskową (złośliwy rozrost limfatyczny) dotyczy wielu grup węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

Leczenie

W postaci zlokalizowanej stosuje się leczenie chirurgiczne. Natomiast w postaci wieloogniskowej ma zastosowanie: chemioterapia według algorytmu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon), interferon alfa, przeciwciała monoklonalne anti-CD20 oraz radioterapia. U pacjentów HIV(+) i chorobą Castlemanna wskazane jest włącznie cART [10].

31.7. RAK JĄDRA

Epidemiologia

Zarodkowe guzy jąder występują od 2 do 61 razy częściej u mężczyzn zakażonych HIV niż w populacji ogólnej, zaś nasieniaki są najczęstszym typem tych nowotworów u osób HIV(+) i występują niezależnie od immunosupresji [8].

Diagnostyka

W diagnostyce wykorzystuje się: badanie ultrasonograficzne i tomograficzne jamy brzusznej oraz oznaczenie alfafetoproteiny (AFP), gonadotropiny kosmówkowej i dehydrogenazy mleczanowej [10].

Leczenie

W leczeniu raka jądra przeprowadza się orchidektomię w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową. W guzach nasieniakowych stosuje się radioterapię i chemioterapię (karboplatyna), zaś w guzach nienasieniakowych chemioterapię w schemacie BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). W przypadku nawrotu w ciągu 6-miesięcy jest zalecane zastosowanie chemioterapii według algorytmu TIP (cisplatyna, ifosfamid, paklitaksel) [10].

Leczenie antyretrowirusowe powinno być włączone zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

31.8. RAK PROSTATY

Obraz kliniczny i leczenie

Obraz kliniczny nie odbiega od obserwowanego u osób niezakażonych HIV, zaś diagnostyka i leczenie jest prowadzone według standardowych zasad. W leczeniu proponuje się chorym prostatektomię oraz radioterapię lub brachyterapię.

Profilaktyka

Celowość badań przesiewowych w raku prostaty jest przedmiotem wielu dyskusji. Badania te pozwalają wykryć raka nawet wiele lat przed wystąpieniem objawów jednakże nadal nie udowodniono bezpośredniego wpływu wczesnej wykrywalności na obniżenie umieralności z powodu tego nowotworu. Z uwagi na często bardzo mało agresywny przebieg tego nowotworu w postaci nieaktywnych ognisk i małą swoistość metod diagnostycznych nie udowodniono pewnych korzyści z prowadzenia aktywnego skriningu.

Jednak większość autorytetów zaleca u wszystkich mężczyzn po 50 roku życia badanie per rektum i oznaczanie swoistego antygeny prostaty (PSA) jeden raz w roku [21].

31.9. RAK NERKI

Rak nerki występuje 8,5-krotnie częściej u pacjentów zakażonych HIV. Przebieg kliniczny i leczenie jest identyczne jak u osób niezakażonych [1,2].

31.10. RAK PRĄCIA

Jest związany z zakażeniem HPV, ma charakter raka płaskonabłonkowego. U zakażonych HIV występuje w młodszy wieku. Sposoby leczenia tego nowotworu obejmują zarówno leczenie chirurgiczne jak i radioterapię i nie różnią się od stosowanych u osób niezakażonych.

31.11. RAK PIERWOTNY WĄTROBY (HCC)

Epidemiologia

U pacjentów HIV(+), współzakażonych HBV i/lub HCV, rak pierwotny wątroby występuje częściej, dotyczy młodszej grupy wiekowej i ma bardziej agresywny przebieg [10]. Jednak przy optymalnej terapii rokowanie u pacjentów zakażonych HIV jest podobne jak w populacji osób HIV(-) [10]. Jednakże dwuletnie przeżycie od chwili rozpoznania dotyczy tylko 12% pacjentów i wiąże się z późnym rozpoznaniem tego nowotworu [11].

Klasyfikacja i leczenie

W chwili obecnej najczęściej stosowaną klasyfikacją łączącą stopnie zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i prognozą przeżycia chorych jest klasyfikacja BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer). Chorzy z bardzo wczesną postacią raka (guz do 2 cm) oraz wczesną postacią (maksimum 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) mogą być poddani częściowej resekcji wątroby, jej przeszczepowi jak i lokalnej ablacji. Chorzy z pośrednim zaawansowaniem choroby w postaci dużego pojedynczego guza, lub zmian wieloogniskowych, bez cech inwazji naczyń, bez pozawątrobowego rozsiewu i bez zależnych od nowotworu objawów powinni być zakwalifikowani do chemoembolizacji. U pacjentów z końcowym stadium nowotworu stosuje się jedynie leczenie objawowe.

Profilaktyka

Profilaktyka HCC obejmuje wykonywanie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej oraz oznaczenie stężenia AFP co 6 miesięcy. Jest ona zalecana u wszystkich pacjentów z marskością wątroby oraz u chorych zakażonych HBV nawet bez marskości wątroby, ale z wysoką wiramią HBV, z współistniejącymi innymi chorobami wątroby, z rodzinnym występowaniem HCC oraz w następujących grupach etnicznych: Azjaci-mężczyźni powyżej 40 roku życia i kobiety powyżej 50 roku życia oraz wszyscy Afrykanie powyżej 20 roku życia.

Podsumowanie

Obserwowany wzrost częstości występowania NADCs w erze leczenia antyretrowirusowego jest przede wszystkim związany z wydłużeniem czasu życia pacjentów zakażonych HIV. Wczesne włączenie skutecznego cART zmniejsza ryzyko rozwoju niektórych NADCs. U pacjentów zakażonych HIV prowadzenie leczenia osób z NADCs jest bardziej skomplikowane i wymaga ścisłej współpracy lekarzy chorób zakaźnych z onkologami. Należy pamiętać o licznych interakcjach pomiędzy lekami antyretrowirusowymi i chemioterapeutykami. Podobnie jak w populacji osób niezakażonych HIV wczesne wykrycie nowotworu wiąże się z lepszym rokowaniem, stąd w codziennej praktyce lekarskiej ważny jest skrupulatny skrining. Epidemiologię, czynniki ryzyka, metody diagnostyczne, skrining oraz sposoby lecznicze prezentuje tabela 1.

TABELA 1.

EPIDEMIOLOGIA, CZYNNIKI RYZYKA, METODY DIAGNOSTYCZNE I LECZENIE

Rak	Rak płuca	Rak wątroby	Rak odbytu	Ziarnica złośliwa	Rak jądra	Rak piersi	Rak jelita grubego	Rak prostaty
epidemiologia (porównanie z populacją ogólną)	3-9× częściej	7× częściej	6,8-37× częściej	8-10× częściej	2,9-61,5× częściej	jak w populacji ogólnej	2× częściej	jak w populacji ogólnej
czynniki ryzyka	palenie narkotyki czynniki genetyczne	HBV HCV alkohol	HPV MSM palenie	EBV	niepłodność czynniki genetyczne wewnątrzro	czynniki genetyczne wiek	czynniki genetyczne wiek palenie	czynniki genetyczne
związek z CD4	?	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie
skrining	RTG płuc 1× w roku	AFP i USG jamy brzusznej co 6 m-cy	MSM badanie per rectum i rozmaz Pap co 1-3 lata	niezalecany	niezalecany	50-70 r.ż. mammo-grafia co 1-3 lata	50-75 r.ż. kał na krew utajoną co 1-3 lata, kolonoskopia co 10 lat	mężczyźni > 50r.ż. badanie per rectum i PSA co 1-3 lata
leczenie	operacyjne radiochemioterapia	operacyjne ablacja chemoembolizacja	operacyjne radiochemioterapia	chemioterapia radioterapia	operacyjne radiochemioterapia	operacyjne radiochemiohormonoterapia	operacyjne chemio radioterapia	operacyjne radiohormonochemioterapia

Piśmiennictwo

1. Mitsuyasu. Non-AIDS defining cancers. – Topics in HIV Medicine 2008; 16: 117-118
2. Stein M, O'Sullivan P, Wachtel T, i wsp. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. Am J Med. 1992; 93 (4): 387-390
3. Spano JPh, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Eur Journal of Internal Medicine 2002; 13: 227-232
4. Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS defining cancers. Curr. Opinion in Infectious Disease 2009;22:7-10
5. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, i wsp. Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 1;52(2):203-208
6. El-Rayes BF, Berenji K, Schuman P i wsp. Breast cancers in women with human immunodeficiency virus infection: implications for diagnosis and therapy. Breast Cancer Research and Treatment 2002; 76: 111-116
7. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2009; 24(23): 1743-1753
8. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-defining cancers and HIV Infection. Current Infectious Disease Reports 2005; 7: 227-234
9. Powles T, Robinson D, Stebbing J. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol 2009; 27: 884-890
10. <http://www.bhiva.org/>
11. Achenbach ChJ, Cole SR, Kitahata MM. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. AIDS 2011; 13;25(5):691-700
12. <http://www.hiv-druginteractions.org/interactions.aspx>
13. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook.. Curr Opin Oncol. 2009;21(5):445-454
14. Phillips AA, Justman JE. Screening HIV-infected patients for Non-AIDS-defining malignancies. Current HIV/AIDS Reports 2009; 6: 83-92
15. Spina M, Vaccher E, Carbone A, i wsp. Neoplastic complications of HIV infection. Ann Oncol 1999; 10: 1271-1286
16. Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF. Anal intraepithelial neoplasia in heterosexual and homosexual HIV-positive men with access to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004; 190: 1685-1691
17. Chang GJ, Berry JM, Jay N. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. Dis Colon Rectum 2002; 45: 453-458
18. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator; a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1042-1054
19. Layton JL, Castillo JJ. Non-AIDS defining cancers. Med Health R. 2010;93(10):296-298
20. Righetti E, Ballon G, Ometto L i wsp. Dynamics of Epstein-Barr virus in HIV-1-infected subjects on highly active antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 63-73
21. <http://www.europeanaidsclinicalociety.org/>

32

NOWOTWORY W ZESPOLE NABYTEGO NIEDOBORU ODPORNOŚCI

Wprowadzenie

Wzrost zachorowań na niektóre nowotwory staje się w ostatnich latach istotnym problemem u osób zakażonych HIV; nawet tych, którzy otrzymują leczenie antyretrowirusowe. Fenomen tego zjawiska pozostaje do końca niezbadany i stanowi wyzwanie dla wielu współczesnych klinicystów. Niewątpliwie kompleksowa terapia antyretrowirusowa (cART) wywarła istotny wpływ na zmianę częstości występowania nowotworów definiujących AIDS, zmianę naturalnego ich przebiegu i lokalizację narządową, zjawisko nawrotów oraz u większości chorych dobrą odpowiedź na chemioterapię.

Niektóre nowotwory od początku były chorobami ściśle związanymi z zespołem nabytego niedoboru odporności i nazywa się je nowotworami definiującymi zaawansowaną fazę zakażenia, tj. *AIDS – defining malignancies*. Do tych nowotworów należy mięsak Kaposiego, chłoniaki nieziarnicze i rak inwazyjny szyjki macicy. Postępy w leczeniu nowotworów złośliwych u chorych z AIDS równocześnie z terapią antyretrowirusową, wpłynęły istotnie na pomyślne rokowanie i długość przeżycia. Nowym zjawiskiem klinicznym staje się znaczący wzrost zachorowań na niektóre nowotwory dotychczas uważane za niezwiązane z AIDS (*non-AIDS-defining malignancies*). Badania epidemiologiczne na dużych kohortach pokazują wzrost zapadalności na raka płuc, raka odbytu i jelita grubego oraz raka wątroby, wśród pacjentów skutecznie leczonych przeciwwirusowo. Nawet u tych pacjentów, którzy umierali z powodu nowotworu, w momencie śmierci stwierdzano niewykrywalny poziom HIV-1 RNA. Przypuszcza się, że spośród czynników ryzyka rozwoju nowotworu, większe znaczenie ma niewydolność układu immunologicznego, niż skuteczna supresja wirusowego HIV-1 RNA. Układ odpornościowy osób z przewlekłą infekcją HIV-1 i dobrą odpowiedzią na leczenie ARV, pomimo spektakularnej odbudowy ilościowej komórek CD4+, nadal wykazuje dysfunkcje czynnościowe. Wzrost liczby CD4+ i rekonstrukcja innych składowych układu odpornościowego, nie są wystarczająco protekcyjne wobec antygenów nowotworowych. Zaburzenia funkcji limfocytów mogą być przyczyną jednej strony aktywacji latentnych wirusów potencjalnie karcynogennych, jak HCV, HBV, HPV, EBV, a z drugiej – są odpowiedzialne za indukowanie nowotworów nie-AIDS, np. raka płuc, skóry, jądra, nosogardła, itp. Ponadto w zjawisku akceleracji rozwoju

nowotworów w ogóle uwzględniać trzeba jeszcze takie czynniki, jak coraz starszy wiek żyjących z HIV, palenie tytoniu, ekspresję na promienie słoneczne i zanieczyszczone środowisko biologiczne.

Szybka diagnostyka nowotworów, nowoczesne leczenie onkologiczne, tak samo jak profilaktyka przeciwnowotworowa, wchodzi obecnie w standard kompleksowej opieki oferowanej pacjentowi z HIV/AIDS. Do podręczników o zasadach opieki medycznej w HIV/AIDS wpisane zostały procedury z zakresu profilaktyki przeciwnowotworowej, wczesne wykrywanie i leczenie nowotworów nie tylko typowo związanych z AIDS, lecz przede wszystkim niedefiniujących AIDS. Obowiązek diagnozowania nowotworów u pacjentów z przewlekłą infekcją HIV-1 należy do lekarzy wszystkich specjalności.

REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO AIDS DOTYCZĄCE NOWOTWORÓW U OSÓB Z HIV/AIDS

Zagrożenie chorobą nowotworową u pacjenta z zaawansowaną infekcją HIV-1 jest tak poważne, że wymaga od lekarza leczącego szczególnej uwagi, systematycznych badań monitorujących, wdrożenia wszelkich możliwych procedur profilaktycznych oraz szybkiego diagnozowania i odpowiedniego postępowania w przypadku rozpoznania nowotworu. Opieka nad pacjentem HIV(+) zagrożonym chorobą nowotworową wymaga sprawnej współpracy z ośrodkami onkologicznymi tak, aby zaplanowana chemioterapia była kompatybilna z opieką w zakresie infekcji HIV-1 i z leczeniem antyretrowirusowym. W większości przypadków rozpoznanie nowotworu u pacjenta dotychczas nieleczonego antyretrowirusowo wymaga natychmiastowego rozpoczęcia cART (tabela 2). Poprawa lub przynajmniej stabilizacja stanu klinicznego, którą zapewni leczenie p/wirusowe, umożliwi następnie realizację leczenia onkologicznego. Nadzór nad tego typu leczeniem musi zapewniać równolegle dwóch specjalistów – lekarz chorób zakaźnych oraz onkolog. Szeroko rozumiana opieka kompleksowa dotyczyć powinna także wzmocnienia działań różnych służb związanych z poprawą jakości życia osób z chorobą nowotworową i infekcją HIV (tabela 1).

TABELA 1.**NAJWAŻNIEJSZE ZAGADNIENIA DOTYCZĄCE NOWOTWORÓW U OSÓB Z HIV/AIDS**

Problemy	Rekomendacje PTN AIDS
1. Rozpoczynanie cART	Ze względu na ścisły związek rozwoju nowotworów (AIDS-defining oraz non-AIDS-defining cancers) z niską liczbą limfocytów CD4+, w mniejszym zaś stopniu z HIV-1 RNA, zaleca się rozpoczynanie cART u pacjentów z CD4+ 350-500 kom/ μ L, a nawet z CD4+ > 500 kom/ μ L, zwłaszcza w populacjach podwyższonego ryzyka nowotworowego
2. Populacje HIV (+) szczególnie zagrożone wystąpieniem nowotworu	Szczególnej uwagi wymagają: <ul style="list-style-type: none">– pacjenci z koinfekcją HIV/HCV, HIV/HBV– kobiety z przetrwałym nosicielstwem HPV– pacjenci z wywiadem rodzinnym obciążonym chorobami nowotworowymi– MSM, narkomani, kobiety– pacjenci po 50. roku życia
3. Poprawa w zakresie wykrywania nowotworów	W celu poprawy wykrywania nowotworów zaleca się: <ul style="list-style-type: none">– przyspieszenie i usprawnienie procesu diagnostycznego– regularne monitorowanie pacjentów z HIV/AIDS w kierunku chorób nowotworowych, zgodnie ze standardami i w odpowiednich odstępach czasu, dla poszczególnych nowotworów– diagnostykę nowotworów u pacjentów z HIV/AIDS zgodnie ze standardami onkologicznymi oraz zawartymi w „Rekomendacjach PTN AIDS 2012” – dla poszczególnych nowotworów– poprawę współpracy pomiędzy ośrodkami leczącymi infekcję HIV i ośrodkami onkologicznymi
4. Leczenie pacjentów z infekcją HIV i chorobą nowotworową	W systemowym leczeniu zaleca się: <ul style="list-style-type: none">– cART jak najszybciej po wykryciu nowotworu– leczenie onkologiczne – zgodnie ze standardami dla poszczególnych nowotworów– odpowiedni dobór leków w schematach cART: unikanie interakcji i nakładania się działań niepożądanych
5. Profilaktyka p/nowotworowa u pacjentów z infekcją HIV-1	W profilaktyce zaleca się: <ul style="list-style-type: none">– redukcję czynników karcynogennych: nikotyna, promienie słoneczne– leczenie infekcji latentnych – HCV, HSV, HPV, EBV– szczepienia profilaktyczne – HBV, HPV– profilaktyczne badania (mammografia, rektoskopia, cytologia, RTG płuc, USG jamy brzusznej, markery nowotworowe) zgodnie ze standardami przyjętymi dla poszczególnych nowotworów.

TABELA 2.ZALECENIA EACS DOTYCZĄCE ROZPOCZYNANIA cART W NIEKTÓRYCH STANACH KLINICZNYCH
(GUIDELINES EACS, VERSION 6,0. 2011)

<i>Uwarunkowanie</i>	<i>Aktualna liczba CD4+ 350-500 kom/μL</i>	<i>Aktualna liczba CD4+ > 500 kom/μL</i>
Wysokie ryzyko rozwoju: Hodgkin lymphoma Nowotwory związane z HPV Inne niedefiniujące AIDS nowotwory, wymagające szybkiego włączenia chemio- i/lub radioterapii	Rozpoczęcie cART bezwzględnie zalecane Rozpoczęcie cART bezwzględnie zalecane Rozważenie rozpoczęcia cART*	Rozpoczęcie cART bezwzględnie zalecane Rozpoczęcie cART bezwzględnie zalecane Rozważenie rozpoczęcia cART*

* ze względu na wysokie zagrożenie rozwojem nowotworu niedefiniującego AIDS, zgodnie z epidemiologią w naszym kraju, Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS rekomenduje w tych przypadkach bezwzględnie rozpoczęcie cART u pacjentów zarówno z CD4 350-500 k/ μ L, jak i > 500 kom/ μ L.

J

**INNE PROBLEMY
ZWIĄZANE
Z ZAKAŻENIEM HIV**

33

ZABURZENIA HEMATOLOGICZNE U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Najczęstszymi zaburzeniami hematologicznymi występującymi u osób zakażonych HIV są cytopenie izolowane (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość) lub pancytopenia. Ich częstość rośnie wraz z zaawansowaniem choroby. Wpływają one na skuteczność leczenia HIV, zakażeń oportunistycznych i chorób nowotworowych, a neutropenia może być przyczyną wtórnych, ciężkich infekcji bakteryjnych. Z tego powodu zaburzenia hematologiczne mogą obniżyć jakość i długość życia chorych z HIV. Wśród przyczyn zaburzeń hematologicznych wymieniane są infekcje oportunistyczne, nowotwory, leki i używki zażywane przez chorego oraz niedobory żywieniowe. Sam HIV również wpływa na proces hematopoezy w szpiku kostnym.

33.1. NIEDOKRWISTOŚĆ

Niedokrwistość to zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów we krwi obwodowej o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych. Ze względu na nasilenie wyróżnia się niedokrwistość łagodną (Hb: 10-12 g%), umiarkowaną (Hb: 8-10 g%), ciężką (Hb: 6,5-8 g%) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g%). Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią u osób zakażonych HIV. Występuje u 10-20% z bezobjawowym zakażeniem i u 50-85% chorych w stadium AIDS [1].

Badanie EuroSIDA wykazało, że obok liczby limfocytów CD4, wielkości HIV RNA oraz chorób wskaźnikowych anemia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zaawansowania choroby i zgonu [2]. Liczne badania wskazują, że leczenie niedokrwistości ze wzrostem stężenia Hb > 12g% obniża śmiertelność i poprawia jakość życia w tej populacji chorych [3].

33.1.1. Przyczyny niedokrwistości

33.1.1.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych

Zaburzenia erytropoezy w przebiegu HIV

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości u osób z HIV są zaburzenia erytropoezy w szpiku. Wynikają one z wielu przyczyn. Sam wirus poprzez zakażenie limfocytów, monocytów, makrofagów, komórek endotelium i fibroblastów zaburza produkcję cytokin (\downarrow G-CSF i IL-3, \uparrow TNF- α i IFN γ) biorących udział w erytropoezie. Niektórzy autorzy uważają, że celem HIV mogą być także komórki macierzyste szpiku kostnego (CD34+). Ponadto tak jak w każdej przewlekłej infekcji dochodzi do nieadekwatnego wydzielania erytropoetyny (EPO) przez komórki aparatu przykłębuszkowego nerek. Hormon ten reguluje różnicowanie i dojrzewanie erytrocytów w szpiku. U większości chorych z HIV, u których występuje anemia, stężenie EPO jest niższe niż 500 jm/l [4].

Zakażenia oportunistyczne

W wyniku zakażeń oportunistycznych takich jak *Mycobacterium tuberculosis*, prątki atypowe (MAC), CMV, grzyby dochodzi do infiltracji szpiku kostnego najczęściej z upośledzeniem tworzenia wszystkich linii komórkowych, a więc do powstania pancytopenii.

Nowotwory

Pancytopenia może być także wynikiem chorób nowotworowych przed wszystkim mięsaka Kaposiego i chłoniaków.

33.1.1.2. Parwowiroza

Zakażenie parwowirusem B19 u osób z prawidłową odpornością często przebiega bezobjawowo lub pod postacią krótkotrwałej choroby gorączkowej, a u dzieci jako rumień zakaźny. Natomiast chorzy z zaawansowanym zakażeniem HIV nie wytwarzają wystarczającej ilości przeciwciał neutralizujących wirusa co prowadzi do destrukcji komórek prekursorowych erytropoezy i przewlekłej niedokrwistości aplastycznej.

Z kolei u chorych z patologiami układu czerwokrwinkowego przebiegającymi z hemolizą erytrocytów, parwowiroza może wywołać kryzę aplastyczną.

Do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej. Źródłem infekcji są osoby, u których we krwi występuje wiremia i które wydalają wirusy w wydzielinach dróg oddechowych. U osób z niedoborami odporności występuje długotrwała wiremia, co wiąże się z dużą zakaźnością tych osób dla otoczenia i koniecznością izolacji.

33.1.1.3. Leki i używki

Chorzy z zakażeniem HIV otrzymują często liczne leki nie tylko w przebiegu terapii antyretrowirusowej ale także podczas leczenia infekcji oportunistycznych i nowotworów. Wiele z nich może upośledzać erytropoezę (tabela 1). Należy także pamiętać o tym, że część pacjentów jest uzależniona od alkoholu lub środków psychoaktywnych, które również wpływają na produkcję erytrocytów w szpiku.

TABELA 1.**LEKI I SUBSTANCJE ODPOWIEDZIALNE ZA WYSTĄPIENIE NIEDOKRWISTOŚCI**

azydotymidyna (AZT)
gancyklowir
sulfonamidy
pyrimetamina
amfoterycyna
fenytoina
interferon alfa
rybawiryna
cytostatyki
alkohol i inne używki

33.1.1.4. Niedobór żelaza

Główną przyczyną niedokrwistości z niedoboru żelaza jest utrata krwi w wyniku krwawień z przewodu pokarmowego lub nadmiernych krwawień miesięcznych czy pomenopauzalnych. Ponadto niedobory żelaza występują w przypadku upośledzonego wchłaniania z przewodu pokarmowego np. przy zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego i w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Przyczyną obniżenia stężenia żelaza w surowicy mogą być także niedobory żywieniowe oraz stany zwiększonego zapotrzebowania na żelazo tak jak w ciąży, podczas laktacji i dojrzewania płciowego.

33.1.1.5. Niedobór witaminy B12

Najczęstszą przyczyną niedoboru witaminy B12 jest nieprawidłowa dieta (wegetarianizm) oraz alkoholizm. Ponadto do niedokrwistości tej dochodzi w wyniku zaburzeń wchłaniania witaminy B12 np. w chorobie Addisona-Biermera i chorobie Leśniowskiego-Crohna.

33.1.1.6. Niedobór kwasu foliowego

Do niedoboru kwasu foliowego w organizmie może dojść w wyniku nieprawidłowej diety bez świeżych pokarmów, zwłaszcza warzyw, alkoholizmu, zaburzeń wchłaniania z przewodu pokarmowego, marskości wątroby oraz długotrwałego stosowania niektórych leków takich jak fenytoina, metotreksat czy trimetoprim.

33.1.1.7. Hemoliza

Kolejną grupą niedokrwistości jest utrata erytrocytów w wyniku hemolizy. Są to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu krwinek czerwonych i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (< 25 dni). Przyczyną hemolizy może być pierwotny defekt wewnątrzkrwinkowy (choroba wrodzona) lub zaburzenia zewnątrzkrwinkowe (postaci nabyte). Hemoliza może zachodzić wewnątrznaczyniowo lub pozanaczyniowo (w śledzionie lub wątrobie).

Wrodzone postaci niedokrwistości hemolitycznej występują wskutek defektu błony komórkowej erytrocytów jak w sferocytocie lub w enzymopatiach, hemoglobinopatiach i talase-

miach. Nabyte niedokrwistości hemolityczne są wynikiem działania autoprzeciwciał lub czynników zewnętrznych takich jak zakażenia, czynniki chemiczne, choroby serca czy wątroby.

Najczęstszą wrodzoną anemią hemolityczną (1/5000 – 1/1000 urodzeń) dziedziczną autosomalnie dominująco lub recesywnie jest sferocytoza wrodzona, natomiast najczęściej występującym defektem metabolicznym erytrocytów sprzężonym z płcią jest niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) (1/100 000 urodzeń).

U zakażonych HIV należy pamiętać o tych wadach wrodzonych z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomów aplastycznych w parwowirusie. Z kolei w wyniku używania leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym (sulfonamidy, primachina, chlorochina, dapson, nitrofurantoina, witamina C) u chorych z niedoborem G-6-PD może dojść do przełomów hemolitycznych.

33.1.2. Rozpoznanie niedokrwistości

33.1.2.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych

- anemia normocytowa (MCV w normie)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- stężenie Fe w szpiku w normie
- obniżenie TIBC (całkowita zdolność wiązania żelaza)
- wzrost stężenia ferrytyny
- obniżenie liczby retikulocytów
- spadek stężenia EPO

33.1.2.2. Parwowirus

- MCV w normie
- MCH w normie
- obniżenie liczby retikulocytów
- odczyny serologiczne (IgM, IgA, IgG) dodatnie, jednak u zakażonych HIV często są one fałszywie ujemne
- metody biologii molekularnej wykrywające wirusowy DNA (PCR, hybrydyzacja)
- badanie histopatologiczne szpiku kostnego z charakterystycznymi komórkami olbrzymimi progenitorowymi

33.1.2.3. Leki i używki

- MCV w normie
- MCH w normie
- czasem także leukopenia
- czasem także trombocytopenia
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- obniżenie TIBC
- stężenie ferrytyny w normie
- obniżenie liczby retikulocytów

33.1.2.4. Niedobór żelaza

- anemia mikrocytarna (obniżenie MCV)
- anemia hypochromiczna (obniżenie MCH)
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- obniżenie stężenia ferrytyny
- wzrost TIBC
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia Fe w szpiku
- szpik bogatokomórkowy

33.1.2.5. Niedobór witaminy B12

- anemia makrocytarna (wzrost MCV)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia wit. B12 w surowicy
- wzrost stężenia Fe w surowicy
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

33.1.2.6. Niedobór kwasu foliowego

- anemia makrocytarna (wzrost MCV)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia kwasu foliowego w surowicy
- wzrost stężenia Fe w surowicy
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

33.1.2.7. Hemoliza

- MCV w normie
- MCH w normie
- wzrost liczby retikulocytów
- wzrost stężenia bilirubiny wolnej
- wzrost stężenia LDH
- obniżenie stężenia haptoglobiny
- sferocyty w rozmazie (sferocytoza wrodzona)
- obniżenie oporności osmotycznej erytrocytów
- hepatosplenomegalia
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

33.1.3. Leczenie niedokrwistości

33.1.3.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych w przebiegu zakażenia HIV

- leczenie antyretrowirusowe (cARV) – w wyniku skutecznej terapii po około roku uzyskuje się wzrost stężenia Hb o 2-3 g% [4]
- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) w ciężkiej niedokrwistości – należy jednak pamiętać, że częste przetaczanie KKCz działa immunosupresyjnie i przyspiesza progresję do AIDS (wzrost replikacji HIV, wzrost liczby chorób oportunistycznych), ponadto niesie za sobą ryzyko zakażeń krwiopochodnych i wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej. Preparaty KKCz ubogoleukocytarne nie zmniejszają częstości ww. powikłań [4].
- epoetyna α . Epoetyna α to uzyskana drogą inżynierii genetycznej syntetyczna erytropoetyna. Jak wykazały badania stosowanie preparatu u zakażonych HIV z ciężką anemią przez okres 6-8 tygodni powodowało znaczący wzrost Hb i Ht. Leczenie było dobrze tolerowane, a chorzy wymagali mniejszej liczby przetoczeń KKCz. Skuteczna dawka to 100-300 jm/kg m.c. 3× tyg. [5, 6]. Preparat można także stosować 1× tydz. w dawce 40 000 jm (niezależnie od masy ciała), a w przypadku wzrostu Hb o mniej niż 1 g% po 4 tygodniach leczenia dawkę należy zwiększyć do 60 000 jm [7, 8]. W Polsce epoetyna α nie posiada rejestracji do leczenia anemii w przebiegu zakażenia HIV, jedynie w przypadku niedokrwistości polekowej (AZT).

33.1.3.2. Zakażenia oportunistyczne i choroby nowotworowe

- leczenie przyczynowe
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

33.1.3.3. Parwowiroza

- cARV
- immunoglobuliny IgG w dawce 0,4g/kg m.c./dobę iv przez 5 dni, czasem należy terapię powtórzyć lub podawać dawki podtrzymujące 0,4g/kg m.c./miesiąc [4].

33.1.3.4. Leki i używki

- odstawienie leku (nie zawsze jest to możliwe)
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości
- epoetyna α – w niedokrwistości po stosowaniu azydotymidyny (AZT) jeżeli stężenie EPO < 500 jm/l. Zalecana dawka to 100 jm/kg m.c. 3× tydz. przez 8 tyg. Dawkę można zwiększać o 50-100 jm/kg m.c. co 4 tyg. do maksymalnej 900 jm/kg m.c. Należy przerwać podawanie preparatu gdy Hb > 12g% ponieważ wzrasta wówczas ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu. W trakcie terapii konieczna jest suplementacja Fe po lub iv [5, 6].

33.1.3.5. Niedobór żelaza

- suplementacja preparatów żelaza drogą doustną lub parenteralną w przypadku nietolerancji preparatów doustnych, upośledzonego wchłaniania lub konieczności szybkiego zgromadzenia zapasów pierwiastka
- zahamowanie krwawienia
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

33.1.3.6. Niedobór witaminy B12

- suplementacja wit. B12 – 1000 µg/dobę im przez 7-14 dni, następnie 100-1000 µg/miesiąc

33.1.3.7. Niedobór kwasu foliowego

- suplementacja kwasu foliowego w dawce 1-5 mg/dobę przez 1-4 miesiące
- w niedokrwistości związanej ze stosowaniem antagonistów kwasu foliowego (np. metotreksat, pirymetamina) należy stosować foliniany a nie kwas foliowy

33.1.3.8. Niedokrwistość hemolityczna

- KKCz
- immunoglobuliny IgG w zakażeniu parwowirusem B19
- unikanie leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym w niedoborze G-6-DP
- do rozważenia splenektomia u chorych z częstymi i ciężkimi epizodami hemolizy (brak badań u zakażonych HIV)

33.2. NEUTROPENIA

Neutropenia to obniżenie liczby neutrofilów poniżej 1500 kom/mm³, natomiast agranulocytozę definiujemy jako obniżenie liczby neutrofilów poniżej 500 kom/mm³. W wyniku spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych u chorych z HIV dochodzi do ciężkich infekcji bakteryjnych. Przy obniżeniu liczby neutrofilów poniżej 1000 kom/mm³ zakażenia te występują dwukrotnie częściej, natomiast przy liczbie neutrofilów poniżej 500 kom/mm³ siedmiokrotnie częściej niż u chorych z prawidłową liczbą granulocytów obojętnochłonnych [9].

33.2.1. Przyczyny neutropenii

33.2.1.1. Zakażenie HIV

Podczas infekcji HIV dochodzi do zaburzeń syntezy cytokin i czynników wzrostu granulocytów (G-CSF i GM-CSF) produkowanych przez monocyty, makrofagi, śródbłonek i fibroblasty pod wpływem Il-1, TNF oraz endotoksyn. Ponadto u 1/3 chorych pojawiają się przeciwciała antyneutrofilowe w wyniku czego dochodzi do nasilonej apoptozy komórek oraz zaburzenia funkcji granulocytów obojętnochłonnych. Liczba neutrofilów obniża się wraz z zaawansowaniem choroby – neutropenia występuje u 10-30% pacjentów z bezobjawowym zakażeniem HIV i aż u 75% chorych z AIDS [4].

33.2.1.2. Stosowane leki

TABELA 2.

LEKI I SUBSTANCJE ODPOWIEDZIALNE ZA WYSTĄPIENIE NEUTROPENII

AZT
gancyklowir
foskarnet
sulfonamidy
pyrimetamina
pentamidyna
interferon alfa
amfoterycyna
flucytozyna
cytostatyki
alkohol

33.2.1.3. Zakażenia oportunistyczne

33.2.1.4. Choroby nowotworowe

33.2.2. Leczenie neutropenii i agranulocytozy

33.2.2.1. Leczenie antyretrowirusowe

Jak wykazały badania takie postępowanie często jest wystarczające, jednakże wciąż jest zbyt mało danych oceniających, które z leków są najbardziej skuteczne [10]

33.2.2.2. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF)

- filgrastym (Neupogen)
- lenograstym (Granocyte)
- pegfilgrastym (Neulasta)

G-CSF zalecany jest w przypadku agranulocytozy ($< 250-500 \text{ kom/mm}^3$). Stymuluje on proliferację i różnicowanie neutrofilów, w wyniku czego dochodzi do wzrostu ich liczby oraz poprawy funkcji. G-CSF nie wpływa na liczbę limfocytów CD4 i wielkość wirerii HIV, umożliwia natomiast stosowanie koniecznych leków mielosupresyjnych. Można go stosować u chorych otrzymujących jednocześnie EPO [4].

Jak wykazały badania, zastosowanie G-CSF u zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 kom/mm^3 i liczbą neutrofilów poniżej $750-1000 \text{ kom/mm}^3$, skutkowało zdecydowanie rzadszym występowaniem agranulocytozy (1,7% vs 22%) i dwukrotnym spadkiem liczby ciężkich infekcji bakteryjnych. Postępowanie takie nie jest jednak rutynowo zalecane [11].

33.2.2.3. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)

GM-CSF (molgramostym, regramostym, sargramostym) stymuluje proliferację i różnicowanie neutrofilów oraz eozynofiliów i monocytów.

U osób zakażonych HIV nie jest zalecany z uwagi na rozbieżne wyniki badań dotyczące jego wpływu na replikację HIV.

33.3. MAŁOPŁYTKOWOŚĆ W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA HIV

33.3.1. Płytki krwi a zakażenie wirusowe

Płytki krwi (PLT) odgrywają w organizmie kluczową rolę nie tylko w procesie hemostazy, lecz także w przebiegu reakcji zapalnych i infekcji, w rozwoju miażdżycy, oraz naprawie tkanek. Małopłytkowość jest częstym powikłaniem infekcji wirusowej, w tym także zakażenia HIV. Jest to odzwierciedleniem interakcji zachodzących w organizmie pomiędzy PLT, a wirusem [12, 13]. Już w 1959 roku opublikowano obraz z mikroskopu elektronowego przedstawiający wirusa grypy wnikaącego do PLT, a w 1961 roku Jerushalmy i wsp. opisali wpływ myxowirusów na PLT w warunkach *in vitro* [12]. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że małopłytkowość w przebiegu infekcji wirusowej może rozwijać się w następstwie niszczenia PLT przez związaną z nimi immunoglobulinę G, tworzenia agregatów PLT i leukocytów, sekwestracji PLT w powiększonej śledzionie, upośledzenia produkcji trombopoetyny oraz bezpośredniego wpływu wirusa na PLT [12, 14, 15].

33.3.1.1. Płytki krwi a zakażenie HIV

Na podstawie dotychczasowych doniesień można wnioskować, że PLT odgrywają istotną rolę w przebiegu zakażenia HIV. Z jednej strony mogą one przyczyniać się do rozprzestrzenienia się zakażenia, a równocześnie stanowią jeden z elementów biorących udział w obronie organizmu przed nowym patogenem. Przeprowadzone badania, w tym w szczególności *in vitro* wykazują, że w przebiegu zakażenia HIV dochodzi do interakcji pomiędzy wirusem, a megakariocytami (MKs) i PLT, które mogą dokonać jego endocytozy. W wyniku tego procesu wirus staje się niedostępny dla układu immunologicznego i może być transportowany w różne miejsca organizmu. Równocześnie jednak HIV wchodząc w interakcje z PLT doprowadza do ich destrukcji. Należy także pamiętać, że PLT, które dokonały endocytozy wirusa ulegają aktywacji i na powierzchni ich błony komórkowej dochodzi do ekspresji P-selektyn, będących receptormi dla makrofagów. W efekcie zakażone PLT zostają usunięte przez makrofagi z krążenia, czyli obserwowana w przebiegu zakażenia HIV małopłytkowość może być niczym innym, jak rezultatem mechanizmów obronnych organizmu [12,16]. Również MKs są wrażliwe na zakażenie HIV. Na powierzchni niedojrzałych ludzkich MKs, w przeciwieństwie do dojrzałych MKs i PLT, dochodzi do ekspresji Ag CD4, co umożliwia HIV wnikięcie do ich wnętrza w drodze fuzji. Wykazano, że MKs mogą posiadać także receptor integrynowy (DC-SIGN), co z kolei umożliwia im dokonanie endocytozy HIV. Powyższe informacje potwierdza fakt, iż w MKs pochodzących od pacjentów zakażonych HIV z małopłytkowością, wykazano obecność gliko-

protein wirusa. Nie ma więc wątpliwości, że MKS są wrażliwe na zakażenie HIV i może to wpływać na rozwój małopłytkowości [12, 13, 15, 16].

Małopłytkowość o różnym stopniu nasilenia może pojawić się niezależnie od innych cytopenii na każdym etapie zakażenia HIV. Częstość jej występowania ocenia się na 20 do 60%, chociaż według ostatnich obserwacji Marksa i wsp. stwierdza się ją jedynie u 3% pacjentów, co mogłoby wskazywać na mniejszą częstość występowania tego powikłania w dobie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) [15,17]. Rozwój małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV jest wynikiem oddziaływania różnorodnych czynników, wśród których istotną rolę odgrywają:

- mediowana immunologicznie zwiększona destrukcja PLT,
- upośledzenie produkcji PLT,
- fragmentacja PLT,
- skrócenie czasu przeżycia PLT,
- oddziaływanie leków mielosupresyjnych (tabela 3),
- uszkodzenie szpiku spowodowane zakażeniami oportunistycznymi, naciekami nowotworowymi.

TABELA 3.

LEKI I SUBSTANCJE ODPOWIEDZIALNE ZA WYSTĄPIENIE MAŁOPLYTKOWOŚCI

sulfonamidy
tiazdy
heparyna
chinidyna/chinina
kokaina
alkohol

Wprowadzenie skutecznego leczenia antyretrowirusowego znacząco zmniejszyło częstość występowania małopłytkowości [13, 15, 16, 17]. Wśród czynników odpowiedzialnych za jej wystąpienie w dobie cART wymienia się:

- niekontrolowaną replikację HIV,
- niekontrolowaną replikację HCV, zwłaszcza gdy wiąże się ona z zaawansowaną chorobą wątroby (nadciśnienie wrotne, hipersplenizm, zmniejszona produkcja trombopoetyny, autoprzeciwciała przeciw płytkowe, krioglobuliny)

33.3.2. Stadia immunologicznej plamicy małopłytkowej

W przebiegu immunologicznej plamicy małopłytkowej wyróżnia się 4 stadia:

- Nowo zdiagnozowana małopłytkowość:
 - 3 miesiące od czasu rozpoznania
- Przetrwiała małopłytkowość:
 - 3-12 miesięcy od rozpoznania – obejmuje pacjentów, u których nie doszło do spontanicznej remisji lub nie odpowiedzieli na terapię

- Przewlekła małopłytkowość:
 - trwa > 12 miesięcy
- Ciężka małopłytkowość:
 - obecność krwawień wymagających wprowadzenia leczenia lub konieczność intensyfikacji leczenia z powodu krwawień.

33.3.3. Postępowanie w przypadku ciężkiej małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV

W przypadku stwierdzenia liczby PLT < 20 x 10⁹/l zaleca się:

1. Sprawdzić czy pacjent otrzymuje leki mielosupresyjne, jeżeli tak to zredukować dawkę lub zaprzestać ich podawania.
2. Rozważyć wykonanie biopsji szpiku celem wykluczenia zakażeń, chłoniaka jako przyczyny małopłytkowości.
3. W przypadku stwierdzenia idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ITP) optymalizację cART, rozważenie zastosowania glikokortykosteroidów, immunoglobulin, przeciwciał anty-Rh.
4. Po uzyskaniu wzrostu liczby PLT > 20 x 10⁹/l odstawienie glikokortykosteroidów.
5. Jeśli liczba PLT < 5 x 10⁹/l rozważyć wykonanie splenektomi lub zastosowanie innych dostępnych metod terapeutycznych.

TABELA 4.

ZESTAWIENIE WARTOŚCI PLT UZNANYCH ZA BEZPIECZNE DO PRZEPROWADZENIA WYBRANYCH PROCEDUR INWAZYJNYCH

PROCEDURA	LICZBA PLT
Ekstrakcja zęba	≥ 30 x 10 ⁹ /l
Małe zabiegi chirurgiczne	≥ 50 x 10 ⁹ /l
Duże zabiegi chirurgiczne	≥ 80 x 10 ⁹ /l
Punkcja lędźwiowa, znieczulenie nadoponowe	≥ 50 x 10 ⁹ /l

33.3.4. Leczenie małopłytkowości

W przypadku podejmowania decyzji dotyczących leczenia małopłytkowości w przebiegu zakażenia HIV należy pamiętać, że brak jest badań, które oceniałyby skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych w grupie pacjentów zakażonych HIV. Istotne znaczenie odgrywa także fakt, że spontaniczna remisja występuje jedynie u 1 do 205 pacjentów, natomiast pomimo niskiej liczby PLT istnieje małe ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień [13, 16].

33.3.4.1. Glikokortykosteroidy w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Podanie glikokortykosteroidów zwiększa czas przeżycia PLT, co powoduje wzrost ich liczby u 40 do 80% pacjentów. Długotrwała remisja obserwowana jest jednak jedynie u 10-20% pacjentów i do utrzymania pożądanej liczby PLT zazwyczaj potrzebne jest stałe podawanie niskiej dawki glikokortykosteroidów.

Zastosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu objawów ubocznych:

- nasilają immunosupresję i mogą zwiększać replikację HIV,
- zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych.

Opisywano przypadki: proksymalnej miopatii, mięsaka Kaposiego o piorunującym przebiegu, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

Wydaje się, że glikokortykosteroidy powinny mieć zastosowanie w przypadkach gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wzrostu liczby PLT [16]. W takich sytuacjach zaleca się podanie prednisonu doustnie, w dawce: 1-2 mg/kg mc., po uzyskaniu odpowiedzi zmniejszenie dawki. Odpowiedź na leczenie stwierdza się u 60-80% pacjentów, pojawia się ona po 7-10 dniach (maksymalny efekt występuje po 2-4 tyg.). Jak już wspomniano niewielka grupa pacjentów ma trwałą odpowiedź [4, 16].

Alternatywnym schematem terapeutycznym jest podanie deksametazonu doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni. Proponuje się zastosowanie 1 lub więcej cykli w odstępach 2 tygodniowych. Takie postępowanie może się wiązać z częstszym występowaniem trwałej remisji [18].

33.3.4.2. Splenektomia w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Nie jest jasne czy efekty zastosowania splenektomii w grupie pacjentów zakażonych HIV są porównywalne z leczeniem pacjentów z ITP [4, 14, 16]. Należy pamiętać, że usunięcie śledziony zwiększa ryzyko zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Przydatną metodą leczenia małopłytkowości może być napromieniowanie śledziony z zastosowaniem kobaltu-60 [16].

33.3.4.3. Immunoglobuliny w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin (400mg/kg/dobę przez 4-5 dni) mogą powodować szybki wzrost liczby PLT. Efekt terapii występuje u 70-90% pacjentów i utrzymuje się zazwyczaj przez 2-3 tyg. Jednak trwałą remisję obserwuje się u mniej niż 10% pacjentów.

Zastosowanie immunoglobulin ma więc szereg ograniczeń. Pamiętać należy także o wysokich kosztach terapii i objawach ubocznych, takich jak bóle głowy, zakrzepy i możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej u osób z niedoborem IgA [4, 16].

Uwzględniając powyższe uwarunkowania, immunoglobuliny powinny znaleźć zastosowanie w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

Większą skuteczność uzyskuje się w przypadku zastosowania przeciwciał anti-Rh (anty-D), które powodują hemolizę erytrocytów i blokadę receptorów Fc makrofagów. Wstępna dawka przeciwciał anti-Rh wynosi 50 ug/kg i.v. przez 2-5 min. Powinna zostać zmniejszona gdy stężenie hemoglobiny (Hb) spadnie poniżej 10 g%. Krótkoterminowa odpowiedź występuje w 75% przypadków. Efekt terapii utrzymuje się dłużej w porównaniu do zastosowania immunoglobulin [16].

33.3.4.4. Transfuzja koncentratu krwinek płytkowych (KKP) w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Przetoczenie KKP wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu objawów ubocznych, w tym ryzyka zakażeń bakteryjnych. Ponadto powoduje nasilenie immunosupresji i zwiększenie wirēmii HIV (10 do 100 razy). Należy pamiętać także o krótkim czasie przeżycia PLT, bardzo wysokim koszcie terapii oraz przeciwwskazaniu do transfuzji w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej z małopłytkowością (TTP) [16]. W związku z powyższym przetoczenie KKP w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV znajduje uzasadnienie w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

33.3.4.5. Rola cART w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

cART wykazuje skuteczność w leczeniu małopłytkowości w 30-50%. Pacjenci otrzymujący leki antyretrowirusowe (ARV) wykazują normalny rozwój megakariocytów, co potwierdza, że cART korzystnie wpływa na megakariocytopenię. Pacjenci, którzy przerwali terapię ponownie rozwijają małopłytkowość. Najwięcej danych dotyczy zastosowania azydotymidyny (AZT). AZT powoduje wzrost liczby PLT u 30% pacjentów dotychczas nieleczonych ARV w ciągu 12 tyg. od rozpoczęcia terapii. Zwiększenie dawki AZT do 1000 mg/dobę zwiększa skuteczność [13].

Coraz częściej pojawiają się doniesienia, że zastosowanie innych schematów terapeutycznych może wiązać się ze wzrostem liczby PLT. *Carbonara* i wsp. wykazali, że cART z zastosowaniem PIs może być skuteczne w leczeniu ciężkiej małopłytkowości odpornej na AZT [13,19]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność nowych leków ARV: nowych PIs, inhibitorów wejścia, inhibitorów integrazy.

Należy podkreślić, że brak jest wystarczających danych opartych na badaniach, które pozwoliłyby na stworzenie jednoznacznych rekomendacji dotyczących leczenia małopłytkowości w przebiegu zakażenia HIV. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o dane dotyczące przebiegu zakażenia HIV i nasilenia małopłytkowości.

33.3.4.6. Nowe możliwości leczenia małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Obiecującym lekiem jest rituximab (Mabthera, Rituxam), przeciwciało monoklonalne anti-CD-20 stosowane dożylnie w dawce 375 mg/m² (4 tygodniowe dawki). Pacjenci z przewlekłą ITP uzyskali odpowiedź terapeutyczną utrzymującą się ponad rok, a 63% miało PLT > 30 x 10⁹/l po 5 latach od terapii.

Wśród innych leków, które mogą okazać się przydatne w leczeniu ITP wymienia się:

- interferon alfa (3 000 000 IU sc, 3 razy w tygodniu)

- pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów (PEG-rHu-MGDF)
- rekombinowaną ludzką trombopoetynę (rHuTPO)
- winkrystynę do 2 mg/dawkę iv (4-6 tygodniowych dawek)
- IL-11 (brak rejestracji FDA dla pacjentów zakażonych HIV) [13, 16]

Zastosowanie wymienionych preparatów opiera się jedynie o doniesienia dotyczące przeprowadzonych badań klinicznych, w związku z powyższym ich podanie może zostać rozważone jedynie po wcześniejszej konsultacji z hematologiem, w przypadkach w których nie uzyskano wzrostu liczby PLT pomimo prób innego postępowania terapeutycznego.

33.4. HIV A ZAKRZEPOWA PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA (TTP)

33.4.1. Definicja i epidemiologia TTP

Mikroangiopatia zakrzepowa charakteryzuje się powstawaniem zakrzepów złożonych z agregatów PLT i czynnika von Willebranda (vWF) w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy blokują mikrokrążenie upośledzając perfuzję narządów, przede wszystkim nerek i mózgu. Stałym elementem mikroangiopatii zakrzepowej jest wewnątrznaczyniowa hemoliza.

TTP w przebiegu zakażenia HIV występowała częściej przed erą HAART (7%) i wiązała się wtedy z wysoką, sięgającą niemal 100% śmiertelnością. Moore przebadał 350 pacjentów zakażonych HIV przyjętych do John Hopkins Hospital i aż u 24% stwierdził obecność schistocytów. W chwili obecnej TTP jest rzadkim powikłaniem (0,3%) i dotyczy najczęściej zaawansowanych postaci zakażenia z liczbą limfocytów CD4 < 100 kom/ul.

TTP częściej występuje u pacjentów, u których równocześnie diagnozuje się inne schorzenia, takie jak: pneumocystozowe zapalenie płuc, mięsak Kaposiego, zakażenie CMV, kryptokokowe zapalenie opon m-rdz [20, 21]

33.4.2. Patogeneza TTP w przebiegu zakażenia HIV

W grupie osób zakażonych HIV patogeneza rozwoju TTP, różni się od tej obserwowanej w innych jednostkach chorobowych, kiedy to dochodzi do znacznego spadku (< 5%) aktywności metaloproteiny ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metaloprotease with ThromboSpondin-type 1 motif 13*). ADAMTS13 trawi duże multimery vWF na małe fragmenty nieaktywujące PLT. Niedobór metaloproteiny powoduje krążenie dużych multimetrów czynnika vWF, co z kolei powoduje agregację PLT i tworzenie się zakrzepów. Eryocyty przeciskając się przez zakrzepy ulegają rozpadowi, czego konsekwencją jest hemoliza i pojawienie się schistocytów [20, 21].

W rozwoju TTP u osób zakażonych HIV, ważną rolę odgrywa uszkodzenie komórek śródbłonna przez sam wirus HIV, inne zakażenia (np. CMV) oraz leki. Konsekwencją uszkodzenia śródbłonna jest uwalnianie do krążenia czynnika vWF i przejściowy spadek aktywności ADAMTS13. Powoduje to także turbulentny przepływ krwi, co sprzyja tworzeniu się zakrzepów i fragmen-

tacji erytrocytów. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że w przebiegu TTP związanego z zakażeniem HIV rzadziej dochodzi do znacznego spadku aktywności ADAMTS13 i dotyczy on pacjentów, u których nie stwierdzano równocześnie powikłań charakterystycznych dla AIDS. Te odmienności w patogenezie powodują że aktywność ADAMTS13 może mieć w tej grupie chorych znaczenie prognostyczne. Śmiertelność i oporność na leczenie, jest większa w przypadkach z wykrywalną aktywnością ADAMTS13 [22, 23, 24].

W związku z odmienną patogenezą stwierdzanych zaburzeń zaleca się, żeby wystąpienie TTP w przebiegu HIV, określić mianem mikroangiopatii zakrzepowej w przebiegu HIV (HIV-TMA) aby odróżnić ją od idiopatycznej TTP [22].

33.4.3. Przebieg kliniczny TTP

W przebiegu TTP dochodzi do:

- rozwoju niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów
- objawów skazy krwotocznej małopłytkowej,
- hemolizy (niedokrwistość, żółtaczka)
- zaburzeń neurologicznych,
- gorączki,
- bólu brzucha i mięśni,
- powiększenia wątroby i śledziony,
- zatorów naczyń skóry (u części chorych),
- ostrej niewydolności nerek (u części chorych).

33.4.4. Diagnostyka TTP

- niedokrwistość normocytowa
- erytroblasty i schistocyty
- małopłytkowość znacznego stopnia
- wzrost LDH
- białkomocz, krwinkomocz, wałeczki w osadzie moczu
- cechy niewydolności nerek
- zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC)
- ujemne odczyny Coombsa

Wystąpienie TTP może być przyczyną rozpoznania zakażenia HIV, w związku z powyższym w grupie pacjentów o nieznanym statusie serologicznym należy zebrać wywiad epidemiologiczny i rozważyć wykonanie stosownych badań. [20, 22]

33.4.5. Leczenie TTP

W związku z odmienną patogenezą cART oraz leczenie schorzeń oportunistycznych, współuczestniczących w uszkodzeniu śródbłonna, ma podstawowe znaczenie w leczeniu TTP w grupie pacjentów zakażonych HIV.

Ponadto w terapii HIV –TMA zastosowanie znajduje:

- świeżo mrożone osocze
- plazmafereza – nie ma dowodów na jej skuteczność, nie powinna być traktowana jako standard w terapii HIV-TMA, zwłaszcza w zaawansowanym stadium zakażenia HIV [20, 22, 23, 24].

33.5. HIV A INNE ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA

Zaburzenia krzepnięcia w przebiegu zakażenia HIV obserwuje się częściej, niż w ogólnej populacji. Stwierdza się m.in.:

- niedobór białka S (PS)
- niedobór białka C (PC)
- niedobór II kofaktora heparyny (HCII)
- niedobór antytrombiny III (AT)
- zaburzenia fibrylizy
- antykoagulant toczniowy
- zespół antyfosfolipidowy
- zespoły mieloproliferacyjne
- schorzenia nowotworowe
- schorzenia autoimmunologiczne [25, 26]

33.5.1. Zakażenie HIV a ryzyko zakrzepicy naczyniowej

Wieloletnie obserwacje wskazują, że zakażenie HIV sprzyja wystąpieniu zakrzepicy. Ryzyko zakrzepicy tętniczej jest większe 2 do 6 razy, zarówno w grupie pacjentów leczonych jak i nie leczonych ARV, w porównaniu do ogólnej populacji. Zakrzepica żylna występuje od 2 do 10 razy częściej.

Do czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy zalicza się:

- niską liczbę limfocytów CD4
- zakażenia oportunistyczne (MAC, CMV, PCP, HSV, TB, toksoplazmoza)
- anemię hemolityczną w przebiegu AIDS
- schorzenia nowotworowe (KS, NHL, HL)

Białko S (PS) – zależne od witaminy K białko syntetyzowane przez komórki śródbłonna, hepatocyty, megakariocyty. Jako nieenzymatyczny kofaktor białko S bierze udział w proteolizie aktywowanego czynnika V i VIII. Niedobór PS u osób zakażonych HIV wiąże się z ryzykiem zakrzepicy. W jednym z badań 65% pacjentów zakażonych HIV miało niższe poziomy PS w porównaniu z grupą kontrolną.

Przyczyny niedoboru PS:

- zmniejszenie syntezy
- nieprawidłowa dystrybucja
- krążące kompleksy immunologiczne
- zmiany w zakresie śródbłonna naczyń

Białko C (PC) zależne od witaminy K – antykoagulant inaktywujący kofaktor Va i VIII. Zmniejszona aktywność PC koreluje ze stopniem immunosupresji w przebiegu zakażenia HIV.

II kofaktor heparyny (HCII) – specyficzny inhibitor trombiny. Niedobór HCII jest częstszy w grupie pacjentów z AIDS w porównaniu z ogólną populacją i może prowadzić do nawracającej zakrzepicy.

Przyczyny niedoboru HCII:

- zmniejszenie jego syntezy,
- obecność inhibitora,
- zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonna naczyń

Antytrombina – syntetyzowany w wątrobie serynowy inhibitor proteinyazy. Nieodwracalnie neutralizuje wszystkie serynowe proteazy (czynnik IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) z wyjątkiem czynnika VIIa.

Przyczyny zmniejszenia stężenia w grupie osób zakażonych HIV:

- niedożywienie (zmniejszenie produkcji w wątrobie)
- nefropatia w przebiegu zakażenia HIV

Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u 53-70% pacjentów zakażonych HIV, zaś przeciwciała antykardiolipinowe u 46-90%.

Zakażenia sprzyjające produkcji autoprzeciwciał to m.in:

- kiła
- PCP
- HCV

Ryzyko zakrzepicy zwiększa się w grupie pacjentów zakażonych HIV, u których doszło do rozwoju schorzeń nowotworowych. Wiąże się to ze zmianami:

- przepływu krwi
- w składzie krwi
- w zakresie ściany naczyń

Również zakażenia oportunistyczne sprzyjają wystąpieniu tego typu powikłań. Dotyczy to zwłaszcza PCP, w przebiegu którego obserwuje się przeciwciała antyfosfolipidowe i antykoagulant toczniowy. Zakażenie CMV sprzyja wystąpieniu zakrzepicy obwodowej, udarom, zatorowości płucnej. [25, 26, 27, 28]

33.5.2. Leczenie ARV a ryzyko zakrzepicy

Ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia w grupie leczonej cART jest mniejsze w porównaniu z grupą nieleczoną. U osób tych wstępuje:

- mniejsza aktywacja komórek śródbłonna naczyń
- mniejsze stężenia czynników krzepnięcia i fibrynolitycznych
- wyższe stężenie białek o właściwościach antykoagulacyjnych

Pomimo to 50% pacjentów leczonych ma nieprawidłowe poziomy wymienionych czynników, co zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy pomimo stosowania terapii.

Istnieją przesłanki, że terapia ARV może także zwiększać ryzyko zakrzepicy. W przebiegu leczenia PIs opisywano przypadki:

- zakrzepicy żyły wrotnej
- przedwczesnych zmian w naczyniach wieńcowych
- zakrzepicy żył głębokich
- zatorowości płucnej

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy zależy także od stopnia immunosupresji. Badania wykazują, że liczba limfocytów CD4 < 350 kom/ul wiąże się z aktywacją komórek śródbłonka wyrażoną zwiększonym stężeniem czynnika vWF. Feffer i wsp. wykazali znaczące różnice w poziomie vWF pomiędzy grupą z CD4 < 200 kom/ul i CD4 > 400 kom/ul.

Do innych czynników wpływających na zwiększoną aktywację śródbłonka należą:

- wykrywalny poziom wirusii HIV
- brak terapii ARV

Należy więc pamiętać, że zastosowanie cART wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia vWF i D-dimerów, ale nie ich normalizacją. [25, 28, 29, 30, 31]

Piśmiennictwo

1. Belperio PS, Rhew DC: Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 7A):27-43.
2. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, et al: A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2002; 185:178-187.
3. Levine AM: Anemia in the setting of cancer and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 4): 304-314.
4. Moor RD. Hematologic diseases. W: Dolin R, Masur H, Saag M. eds. *AIDS Therapy*, Churchill Livingstone; 2009:1187-1205.
5. Henry D, Beall G, Benson C, et al: Recombinant human erythropoietin in the therapy of anemia associated with HIV infection and zidovudine therapy: overview of four clinical trials. *Ann Intern Med* 1992; 117:739-748.
6. Abrams DI, Steinhart C, Frascino R: Epoetin alfa therapy for anemia in HIV-infected patients: impact on quality of life. *Int J STD AIDS* 2000; 11:659-665.
7. Grossman HA, Goon B, Bowers P, et al: Once-weekly epoetin alfa dosing is as effective as three times-weekly dosing in increasing hemoglobin levels and is associated with improved quality of life in anemic HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:368-378.
8. Saag MS, Bowers P, Leitz GJ, et al: Once-weekly epoetin alfa improves quality of life and increases hemoglobin in anemic HIV1 patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:1037-1045.
9. Moore RD, Keruly J, Chaisson RE, et al: Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:1965-1970.
10. Huang SS, Barbour JD, Deeks SG, et al: Reversal of human immunodeficiency virus type 1 associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:504-510.
11. Lyman GH: Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5:1635-1646.
12. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Borde E. Platelets and viruses: An ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:545-56.

13. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: Old and new aspects. *Curr HIV Res.* 2008;6:411-8.
14. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc. Hematol Educ Program* 2008;212-8.
15. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16:73-6.
16. Miguez-Burbano MJ, Jackson Jjr, Hadrigan S. Thrombocytopenia in HIV disease: Clinical relevance, pathophysiology and management. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3:365-76.
17. Marks KM, Clarke RM, Bussel JB i wsp. Risk factors for thrombocytopenia in HIV-infected persons in the era of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52:595-9.
18. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S. i wsp. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: A GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-7.
19. Carbonara S, Fiorentino G, Serio G. i wsp. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J Infect.* 2001;42:251-6.
20. Scully MA, Machin SJ. Berend houwen memorial lecture: The pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:268-76.
21. Myśliwiec M. Mikroangiopatie zakrzepowe. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006;10:82-87.
22. Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher.* 2008;23:186-190.
23. Park YA, Hay SN, Brecher ME. ADAMTS13 activity levels in patients with human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathy and profound CD4 deficiency. *J. Clin. Apher.* 2009;24:32-6.
24. Malak S, Wolf_M, Millet GA. i wsp. Human Immunodeficiency Virus-Associated Thrombotic Microangiopathies: Clinical Characteristics and Outcome According to ADAMTS13 Activity. *Scand J Immunol.* 2008;68:337-44.
25. Jong E, Louw S, Meijers J. i wsp. The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs.* 2009; 23:1001-7.
26. Jong E., Meijers J, van Gorp E. i wsp. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther.* 2010;7:7-9.
27. Lijfering W, Sprenger HG, Georg RR. i wsp. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *Clin Chem.* 2008;54:1226-33.
28. Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. *AIDS Patient Care STDs.* 2001;15:15-24
29. Soentjens P, Osty B, Van Outryve S. i wsp. Portal vein thrombosis in patient with HIV treated with protease inhibitor – containing regimen. *Acta Clin Belg.* 2006;6:24-9.
30. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Thromboses among HIV-infected patients during the HAART era. *AIDS Patient Care STDs.* 2008;22:771-8.
31. Feffer SE, Fox RL, Orsen MM. i wsp. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV. *South Med J.* 1995;88:1126-30.

34

CHOROBY KOŚCI U ZAKAŻONYCH HIV OSTEOPENIA, OSTEOPOROZA OSTEOMALACJA, OSTEONEKROZA

Wprowadzenie

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zaburzeniom metabolizmu kostnego zakażonych HIV i chorych na AIDS. Na podstawie dotychczas prowadzonych badań szacuje się, że osteopenia lub osteoporoza występuje u 27-67% tej populacji. Problem ten dotyczy zarówno osób leczonych jak i nieleczonych antyretrowirusowo. Dotychczas nie została poznana patogenеза tych chorób. Rozważa się bezpośredni wpływ HIV na metabolizm kostny oraz pośredni – poprzez cytokiny wśród których najlepiej poznany jest udział RANK/RANKL/OPG, stosowanie leków antyretrowirusowych szczególnie tenofoviru (TDF) efawirenu (EFV) i lopinawiru (LPV), zaburzenia hormonalne i niedożywienie [1,2,3,4]. Istotną rolę w rozwoju zaburzeń kostnych odgrywa również witamina D₃. Niedobór witaminy D₃ we krwi jest ważną przyczyną chorób kości u zakażonych HIV, zwłaszcza leczonych antyretrowirusowo. W badaniach amerykańskich, aż u 78% kobiet zakażonych HIV stwierdzano jej niedobór definiowany stężeniem metabolitu 25(OH)D₃ we krwi < 30 ng/ml [5].

Podstawową rolą witaminy D₃ jest zapewnienie optymalnego dla organizmu wchłaniania wapnia z jelit i resorpcji z kości celem utrzymania jego prawidłowego stężenia we krwi. Konsekwencją długotrwałego niedoboru witaminy D₃ i/lub zmniejszonego wchłaniania wapnia w jelitach, jest osteomalacja i wtórna nadczynność przytarczyc. Niedobór witaminy D przyczynia się nie tylko do rozwoju osteomalacji i osteoporozy ale jest także czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zespołu metabolicznego, zaburzeń układu immunologicznego oraz rozwoju lub progresji niektórych nowotworów [6].

Zakażenie HIV i AIDS oraz leczenie antyretrowirusowe zmniejszają istotnie stężenie witaminy D₃ na drodze różnych mechanizmów, nie do końca poznanych. Kluczowe znaczenie, może mieć obniżona ekspozycja na słońce i niedobór witaminy D₃ w diecie, podobnie jak w całej polskiej populacji. Polska Grupa Ekspertów ds. profilaktyki niedoboru witaminy D₃ zaleca profilaktyczną suplementację witaminą D wszystkich dorosłych w dawce 800-1000 IU/dobę od października do marca, a u osób powyżej 65 r.ż. przez cały rok [6,7].

34.1. OSTEOPENIA, OSTEOPOROZA

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu polegająca na zmniejszeniu mineralnej gęstości kości (*bone mineral density*) – BMD i upośledzeniu jej wytrzymałości prowadzącą do zwiększonego ryzyka złamań. Złotym standardem pomiaru BMD jest technika dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy x-ray absorptiometry*) – DXA. Na podstawie pomiaru BMD osteoporozę rozpoznajemy przy T-score równym lub niższym $\leq -2,5$ a osteopenię przy T-score pomiędzy -1 a $-2,5$. Zaleca się pomiar BMD w bliższym odcinku kości udowej lub w kręgach L1 – L4 w projekcji tylnoprzodniej.

W celu oceny ryzyka złamań i wskazań do leczenia przeciwosteoprotycznego EACS (European AIDS Clinical Society) jak i PTN AIDS zaleca użycie kalkulatora FRAX[®] (www.shef.ac.uk/FRAX). W kalkulatorze FRAX[®] uwzględniono następujące czynniki ryzyka: wiek, płeć, wagę, wzrost, przebyte złamaniaiskoenergetyczne, złamania biodra u rodziców, używki, reumatoidalne zapalenie stawów, wtórną osteoporozę tj. schorzenia mające silne powiązanie z osteoporozą (cukrzyca typu I, wrodzoną łamliwość kości u dorosłych, nieleczone nadczynność tarczycy, hipogonadyzm lub przedwczesna menopauza, zespół złego wchłaniania, przewlekłe niedożywienie, przewlekłą chorobę wątroby), leczenie glikokortykosteroidami, opcjonalnie BMD. Ze względu na niedoszacowanie ryzyka u pacjentów HIV (+) należy rozważyć zakażenie HIV w tym kalkulatorze jako wtórną przyczynę osteoporozy. Otrzymujemy wynik odpowiadający prawdopodobieństwu 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania szyjki kości udowej oraz innego złamania osteoporotycznego wyrażoną w %. Dotychczas nie ustalono, wartości wymagającej leczenia. Poleca się podjęcie tej decyzji w oparciu o krajowe opinie ekspertów i zalecenia towarzystw naukowych. Polska Fundacja Osteoporozy rekomenduje wdrożenie leczenia, jeżeli wartość FRAX jest większa niż 10% niezależnie od zakażenia HIV. W przypadku braku możliwości zastosowania FRAX[®] należy rozważyć wykonanie DXA u pacjentów z co najmniej jednym z podanych dużych czynników ryzyka złamań:

1. kobiety w wieku postmenopauzalnym,
2. mężczyźni ≥ 50 r.ż.,
3. dodatni wywiad w kierunku złamań pod wpływem małego urazu lub wysokie ryzyko upadków,
4. hipogonadyzm,
5. doustna steroidoterapia (min. 5mg prednizonu przez > 3 miesiące).

PTN AIDS zaleca również kontrolne badanie DXA u wszystkich pacjentów stosujących cART przez co najmniej 10 lat.

Leczenie przeciwosteoporotyczne powinno odbywać się w porozumieniu ze specjalistą – reumatologiem/endokrynologiem. W leczeniu i profilaktyce osteoporozy stosowane są takie same leki jak w populacji ogólnej: bisfosfoniany z wapniem i witaminą D, w wybranych przypadkach HTZ – hormonalna terapia zastępcza, SERM – selektywne modulatory receptora estrogenowego z dobrym efektem. Stosowanie bisfosfonianów nie wymaga zmiany dawek ani schematów cART. Po 2 latach leczenia osteoporozy bisfosfoniami zaleca się kontrolne wykonanie DXA. [2,8,9]

U pacjentów stosujących tenofovir należy wykluczyć chorobę kości pochodzenia nerkowego.

34.2. OSTEOMALACJA (OM)

Jest wynikiem upośledzenie mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia się miękkiej nieuminerlizowanej tkanki kostnej oraz zmniejszenia jej wytrzymałości. Odpowiednikiem osteomalacji u dzieci jest krzywica. OM najczęściej związana jest z niedoborem witaminy D, wapnia bądź fosforu (np. wtórny zespół Fanconiego w przebiegu leczenia tenofovirem). Klinicznie dominują uogólnione bóle kostne o charakterze stałym nasilające się podczas obciążenia kości oraz osłabienie mięśni kończyn – głównie proksymalnych.

TABELA 1.

STĘŻENIA WITAMINY D: SUPLEMENTACJA/LECZENIE

Poziom 25(OH)D w surowicy		Stopień niedoboru	Dawka lecznicza vit. D (IU/d)	Dawka profilaktyczna vit. D (IU/d)
< 10 ng/ml	< 25 nmol/l	ciężki	5.000 – 10.000	-
10-20 ng/ml	25-25 nmol/l	średni	2.000 – 3.000	-
g/ml	50-75 nmol/l	lekki	2.000 – 3.000	-
30-80 ng/ml	75-200 nmol/l	stężenie optymalne	-	800 – 1.000
> 100 ng/ml	> 250 nmol/l	stężenie toksyczne	-	-

Zgodnie z rekomendacją EACS i PTN AIDS należy określić stężenie 25(OH)D₃ we krwi w momencie diagnozy zakażenia HIV oraz powtarzać badanie w razie występowania czynników ryzyka jej niedoboru. Przy stwierdzeniu niedoboru zaleca się stosowanie wyższych (leczniczych) dawek wit. D od 2.000 – 3.000 IU/dobę w lekkich i średnich niedoborach do 5.000 – 10.000 IU/dobę w ciężkich niedoborach w okresie od jednego do trzech miesięcy łącznie z podawaniem preparatów wapnia 1-1,2 g/dobę. Po osiągnięciu optymalnego stężenia należy zmniejszyć dawkę wit. D do podtrzymującej pod kontrolą stężenia wapnia i PTH (parathormonu) w surowicy [6].

34.3. OSTEONEKROZA – JAŁOWA MARTWICA KOŚCI

Osteonekroza spowodowana jest zawałem nasady kostnienia kości długich powodującym okołostawowe dolegliwości bólowe ustępujące po odpoczynku, nieznaczne ograniczenie zakresu ruchów, przy prawidłowych parametrach laboratoryjnych.

Patomechanizm jest niejasny związany zarówno z zakażeniem HIV i/lub leczeniem cART. W około 85% przypadków dotyczy głowy kości udowej jedno lub obustronnie.

Czynniki ryzyka:

- zaawansowane zakażenie HIV (niska liczba CD4+)
- steroidoterapia
- starszy wiek, nadużywanie alkoholu/narkotyków, hiperlipidemia

Diagnostyka i monitorowanie – badania obrazowe: MRI/Rtg

Leczenie pod kontrolą ortopedyczną:

- Zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe
- Chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach[10].

34.4. STANDARDY PTN AIDS DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA MONITORUJĄCEGO ZABURZENIA KOSTNE U ZAKAŻONYCH HIV

Podczas pierwszych wizyt zakażonego HIV należy ocenić ryzyko złamań.

U osób > 40 roku życia – skala FRAX[®] (www.shef.ac.uk/FRAX)

U wszystkich osób – ocena ryzyka w oparciu o wywiad uwzględniając:

- wiek i płeć,
- skłonność do upadków,
- przebyte złamania niskoenergetyczne,
- złamania osteoporotyczne u matki,
- używki (papierosy, alkohol)
- zażywanie leków obniżających stężenie wapnia zwłaszcza takich jak: glikokortykosteroidy, heparyny, lit, leki przeciwpadaczkowe,
- inne choroby: przytarczyc, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne przyzębia, szpiczak mnogi, przerzuty nowotworowe do kości, choroby jelit, niedoczynność gonad,
- podaż wapnia w diecie.

Badanie fizykalne:

- wzrost, waga, BMI (*body mass index*),
- ocena sylwetki,
- ocena siły mięśniowej,
- próba Romberga.

Badania dodatkowe:

- ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej:
 - wapń, fosfor w surowicy i moczu,
 - fosfataza zasadowa i
 - poziom 25(OH) vit. D w surowicy.

Przy podejrzeniu złamań kompresyjnych w obrębie kręgosłupa lub bólów kostnych – rtg kręgosłupa/kości lub MRI.

Ocenę ryzyka złamań/FRAX[®] lub DXA w wybranych przypadkach zaleca się powtarzać bezpośrednio przed leczeniem cART i co 2 lata wszystkim pacjentom HIV (+) niezależnie od leczenia antyretrowirusowego [9].

Piśmiennictwo

1. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *CID* 2006, 42:104-114
2. Arnsern JH, Freeman R i wsp. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in angling men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007, 21:617-623
3. Brown TT, Quaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006, 17:2165-2174
4. Piso JR, Rothen M i wsp. Markers of bone turnover are elevated in patients with antiretroviral treatment independent of the substance used. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011, 56:320-324
5. Stein EM, Yin MT i wsp. Vitamin D deficiency in HIV infected postmenopausal Hispanic and African-American women. *Osteoporos Int* 2010 Jun 29. [Epub]
6. Dobrzańska A i wsp. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Pol Merk Lek* 2010, 164:130-131
7. Contesa-Botella A, Eric F i wsp. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res Ther* 2010:7:40-45
8. Bonjoch A, Figueres M i wsp. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010, 24:2827-2833
9. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV Infected Adults in Europe 2009 v 5.2. Prevention and management of non infectious co-morbidites in HIV
10. McComersey GA, Tebas P i wsp. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010, 51:937-946

35

CHOROBY NEREK U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Skuteczne tłumienie replikacji wirusa HIV przez leki antyretrowirusowe (ARV) i następująca odbudowa immunologiczna zmniejszają bardzo znacznie ryzyko występowania infekcji oportunistycznych i nowotworów, co powoduje istotne przedłużenie życia pacjentów zakażonych HIV. Wraz z obniżeniem liczby zgonów z powodu AIDS szybkie rozpoznawanie i leczenie chorób nie związanych z AIDS staje się jeszcze bardziej istotne.

Choroby nerek często występują u pacjentów zakażonych HIV. Zaobserwowano, że nieprawidłowa funkcja nerek występuje nawet u 30% zakażonych HIV (1). Białkomocz lub podwyższone stężenie kreatyniny są niezależnymi czynnikami szybszej progresji do AIDS (2), a wystąpienie choroby nerek u osób HIV+ wiąże się z 2,5-krotnym wzrostem częstości zgonów (3). Według niektórych autorów u pacjentów HIV+ choroby nerek stanowią trzecią co do częstości przyczynę zgonów po AIDS i chorobach wątroby (4). Inni autorzy podkreślają jednak, że pomimo nefrotoksycznego działania leków antyretrowirusowych częstość występowania niewydolności nerek i zgonów z tego powodu zmniejsza się wraz z czasem leczenia cART (5).

35.1. CHOROBY NEREK U PACJENTÓW HIV+

Patologię nerek u pacjentów HIV+ można podzielić na:

- choroby nie związane z zakażeniem HIV
- choroby będące skutkiem zakażenia innymi wirusami
 - HCV (błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębków, krioglobulinemia)
 - HBV (błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębków, nefropatia błoniasta, IgA nefropatia)
 - Parvovirus B19
- infekcje oportunistyczne (np. gruźlica)
- choroby nie związane z zakażeniem HIV
- polekowe uszkodzenie nerek

35.1.1. Choroby będące skutkiem zakażenia HIV

Do chorób nerek będących skutkiem zakażenia HIV należy:

- HIVAN (HIV Associated Nephropathy)
- zapalenie kłębków z kompleksami immunologicznymi związane z HIV
 - „toczniopodobne”
 - nefropatia IgA
- mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV

35.1.1.1. HIVAN

HIVAN jest najczęstszą chorobą z tej grupy, pojawia się późno w przebiegu zakażenia HIV, zazwyczaj przy wartościach CD4 <200 kom/μl. Występuje przede wszystkim u osób rasy czarnej. Podatność ta jest genetycznie uwarunkowana. Ocenia się, że ryzyko zachorowania pacjentów pochodzenia afrykańskiego jest 12 razy wyższe niż osób rasy kaukaskiej. W Stanach Zjednoczonych HIVAN jest trzecią co do częstości przyczyną niewydolności nerek u osób rasy czarnej w wieku 20-64 lata (6). Obraz kliniczny typowy dla HIVAN to: nasilony białkomocz typu nerczykowego (>3 g/dobę) i gwałtowny przebieg, przy braku leczenia szybko prowadzący do krańcowej niewydolności nerek (tygodnie – miesiące od chwili rozpoznania). Osad moczu jest zwykle prawidłowy. W badaniu fizykalnym nie stwierdza się obrzęków i nie ma nadciśnienia tętniczego, co sugeruje, że HIVAN może być zespołem utraty soli.

W patogenezie HIVAN kluczową rolę odgrywa nieprawidłowa reakcja podocytów na białka HIV-1. Podocyty – trzewne komórki nabłonkowe otaczające kapilary kłębka – są komórkami ostatecznie zróżnicowanymi, nie proliferującymi. Zakażenie HIV powoduje u nich utratę markerów zróżnicowania, co prowadzi do proliferacji tych komórek. Udowodniono udział genów nef i vpr wirusa w tym procesie. Przyczyną HIVAN jest więc głównie zakażenie nerki. Niedobór immunologiczny odgrywa mniejszą rolę. Obecność HIV-1 stwierdzono w komórkach nabłonkowych nerki metodą hybrydyzacji *in situ* oraz metodą PCR DNA *in situ*. Dotyczyło to również pacjentów z niewykrywalną wiremią HIV. Dowodzi to, że nerka służy jako rezerwuar wirusa, który może się w niej namnażać.

Obraz kliniczny nie jest wystarczający do rozpoznania HIVAN. Nie ma markerów serologicznych pomocnych w diagnostyce. Badanie USG wykazuje nerki powiększone lub wielkości prawidłowej. Konieczne jest więc wykonanie biopsji nerki. Praktyka kliniczna dowodzi, że tylko u 50% osób podejrzanych o HIVAN badanie histopatologiczne potwierdza to rozpoznanie. U pozostałych pacjentów wykrywa się inne choroby nerek.

W leczeniu HIVAN ważną rolę odgrywa włączenie cART oraz inhibitory ACE i blokery receptora dla angiotensyny. Stosowane są również sterydy.

35.1.1.2. Zapalenia kłębków nerkowych związane z HIV.

Istotą choroby jest proliferacja i odkładanie się fibrynoideu. W nefropatii IgA krążące immunokompleksy składają się z immunoglobulin A reagujących z immunoglobulinami G skierowanymi przeciw gp 41 lub z immunoglobulinami M skierowanymi przeciw p24 (7). Nefropatia ta może wynikać z zaburzonej immunoregulacji w odpowiedzi na stałą produkcję przeciwciał anty HIV. Klinicznie występuje proteinuria z mikroskopową hematurią. Progresja choroby jest szybsza, niż w nefropatiach IgA nie związanych z HIV.

35.1.1.3. Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV

Obraz kliniczny jest zróżnicowany – od nieznacznego uszkodzenia nerek do ostrej niewydolności wymagającej dializ. Zazwyczaj towarzyszą choroby wskaźnikowe.

Przyczyną jest uszkodzenie śródbłonek drobnych naczyń przez wirusa HIV (bezpośredni efekt cytopatyczny), a także prozapalne działanie cytokin. Prowadzi to do aktywacji płytek krwi, trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Obserwuje się zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej, LDH, kreatyniny oraz proteinurię i mikroskopowy krwinkomocz. Nie ma laboratoryjnych cech DIC (8)

Leczenie obejmuje włączenie cART, plazmaferezę i ew. sterydy.

35.1.2. Uszkodzenie nerek związane z lekami

Dla lekarza praktyka ważna jest możliwość wystąpienia toksycznego uszkodzenia nerek związanego z lekami. Może to być:

- ostra martwica nerek (pentamidyna, foscarnet, cidofowir, amfoterycyna B, aminoglikozydy)
- kamica nerkowa (indynawir)
- śródmiąższowe zapalenie nerek (indynawir, biseptol)
- zespół Fanconiego (tenofowir – TDF)

Zespół Fanconiego w przebiegu leczenia TDF pojawia się bardzo rzadko. Zwykle występuje u chorych z niskim ciężarem ciała, współistniejącymi już chorobami nerek i stosowanymi równocześnie innymi lekami nefrotoksycznymi. Częściej obserwowano jego występowanie przy połączeniu TDF z rytonawirem (RTV).

Zespół ten charakteryzuje się uszkodzeniem cewek bliższych, a klinicznie objawia się wystąpieniem odwodnienia, polidypsji i polifagii.

W badaniach dodatkowych obserwuje się białkomocz cewkowy, cukromocz z prawidłowym stężeniem cukru we krwi, podwyższenie stężenia kreatyniny, hypofosfatemię, hypokalcemię, hyperfosfaturię, kwasicę z prawidłową luką anionową.

Objawy są odwracalne po odstawieniu TDF. U pacjentów z nefropatią lek ten jest przeciwwskazany jedynie w niewydolności nerek spowodowanej TDF.

Oprócz występowania zespołu Fanconiego leczenie TDF wiąże z większym, w porównaniu do leczenia innymi lekami antyretrowirusowymi, spadkiem eGFR, ale jak do tej pory nie stwierdzono iż skutkuje to z częstszym występowaniem schyłkowej niewydolności nerek (za krótki okres obserwacji?, a może większe obniżanie czynności nerek występuje w pierwszych latach leczenia, a później TDF nie ma już niekorzystnego wpływu na eGFR?). W trakcie leczenia innymi lekami ARV również obserwowano obniżanie eGFR. W badaniu EuroSIDA (9) każdy dodatkowy rok stosowania terapii z użyciem TDF zwiększał ryzyko obniżenia eGFR o 16%, w przypadku LPV/r o 8%, ATV o 22%, IDV o 11%, ATV+TDF o 41%. Po 12 miesiącach od przerywania leczenia TDF częstość występowania nieprawidłowej czynności nerek była taka sama jak u osób nie leczonych TDF.

35.2. OCENA STOPNIA USZKODZENIA NEREK

Do oceny stanu nerek służą pomocnicze wzory i tabele. Stężenie kreatyniny może być miernikiem nieprecyzyjnym u kobiet, osób bardzo szczupłych, po amputacji kończyny, z chorobami wątroby, stąd propozycja posługiwania się klirensem kreatyniny (KK) wg wzoru Cockrofta-Gaulta lub oceną filtracji nerkowej (MDRD GFR).

$$KK = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (x 0,85 u kobiet)}}{72 \times \text{stęż. kreatyniny w surowicy}}$$

$$\text{MDRD GFR} = 186 \times (\text{stęż. kreatyniny w sur})^{-1,154} \times (\text{wiek})^{-0,203} (\times 0,85 \text{ u kobiet})$$

Najlepiej aby poziom kreatyniny był wystandaryzowany przy użyciu kalibratora wykazującego spójność pomiarową ze wzorcem zbadanym metodą ID MS (isotope dilution mass spectroscopy) – wtedy na początku wzoru zamiast 186 powinno być 175.

Inny wzór szacujący GFR opracowany przez CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), jak również wzory oparte na ocenie stężenia cystatyny C mogą w niedługim czasie wejść do rutynowej praktyki, gdyż aktualne prace wskazują, że u pacjentów HIV+ precyzyjniej określają GFR (10).

TABELA 1.

OCENA USZKODZENIA NEREK W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK (>3 M-CE)

Stopień	GFR ml/min/1,73 m ²	Opis
1	powyżej 90	Uszkodzenie nerek bez spadku GRF
2	60-89	Uszkodzenie nerek i mały spadek GRF
3a	59-45	Średni spadek GRF
3b	44-30	
4	15-29	Znaczny spadek GRF
5	poniżej 15	Niewydolność nerek (dializy, transplantacja)

Podział stopnia 3 na 3a i 3b wiąże się z udowodnionym zwiększonym ryzykiem zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych przy eGFR <45 ml/min/1,73 m². Przy każdym stopniu uszkodzenia nerek gdy występuje białkomocz należy dodać literę p (11,12,13).

Ocena białkomoczu

a) Metoda półilościowa:

- 1+ (ok.30 mg/dl)
- 2+ (ok.100 mg/dl)
- 3+ (>100 mg/dl)

b) Ilość białka w dobowej zbiórce moczu

c) Stosunek białka do kreatyniny (w mg) w porannej próbce moczu (wynik jest analogiczny do ilości białka w dobowej zbiórce moczu w g)

35.3. DIALIZY I TRANSPLANTACJA NEREK

Chorzy, u których wystąpi krańcowa niewydolność nerek (end stage renal disease – ESRD) powinni być włączeni do programu dializ na tych samych zasadach co pacjenci HIV(-).

Skuteczność dializy otrzewnowej i hemodializy jest porównywalna. Jednak u pacjentów zakażonych HIV hemodializa wydaje się być bezpieczniejsza. Rokowanie co do przeżycia dializowanych chorych zakażonych HIV jest gorsze niż u chorych HIV(+) nie wymagających dializ i gorsze niż u dializowanych chorych HIV(-).

Alternatywą dializ jest przeszczep nerki. Zakażenie HIV nie jest obecnie uważane za przeciwwskazanie do transplantacji i wiele ośrodków na świecie wykonuje te zabiegi. Wobec ograniczonej dostępności narządów do przeszczepu, do operacji kwalifikuje się osoby, u których szansa na powodzenie jest największa. Wymagana jest dobra współpraca pacjenta, CD4 powyżej 200 kom/μl, niewykrywalna wiremia HIV, brak zakażeń oportunistycznych, abstynencja narkotykowa, ewentualnie program metadonowy.

Wyniki przeszczepiania nerek u pacjentów HIV(+) są zachęcające. Kilkuletnie obserwacje osób HIV+ po transplantacji nerek wskazują, że u tych chorych utrzymuje się supresja wirerii HIV i nie spada liczba limfocytów CD4. Chociaż wstępne wyniki wskazywały na podobne (14) a nawet dłuższe (15) przeżycie przeszczepu u pacjentów HIV+, nowe prace tego nie potwierdzają. Najnowsze doniesienia oparte na analizie dużych grup badanych wykazują, że u pacjentów HIV+ po transplantacji obserwuje się dłuższy czas do podjęcia funkcji przez przeszczep, częstsze reakcje odrzucania, nieco krótszy czas przeżycia przeszczepu (16). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z koinfekcją HIV/HCV (17).

Ponadto należy pamiętać o potencjalnych interakcjach pomiędzy lekami ARV a lekami immunosupresyjnymi. Na przykład jeśli w skład cART wchodzi inhibitor proteazy, dawkę cyklosporyny należy zmniejszyć o 85%. Przy podawaniu nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) nie ma takiej potrzeby.

35.4. INNE UWAGI

Należy pamiętać że nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i TDF wydalają się drogą nerek. Część produktu eliminowanego tą drogą wynosi od 50% do prawie 100%. W przypadku niewydolnych nerek istnieje konieczność zmniejszenia dawki leku w zależności od klirensu kreatyniny. Wyjątkiem jest metabolizowany w wątrobie abakawir, które go dawki nie wymagają redukcji w przypadku niewydolności nerek.

TDF i azydotymidyna (AZT) nie są wskazane u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bardzo ważne jest utrzymanie optymalnego ciśnienia krwi (11,12,13). Należy unikać RR skurczowego <120 gdyż tak niskie ciśnienie krwi wiąże się z pogorszeniem rokowania i zwiększoną liczbą zgonów (18,19). Docelowe wartości RR zgodne z zaleceniami towarzystw nefrologicznych przedstawiono poniżej w rekomendacjach.

Ponadto u chorych z chorobami nerek zaleca się modyfikację trybu życia oraz zaprzestanie palenia papierosów. Udowodniono że nikotynizm sprzyja progresji choroby nerek (20).

35.5. REKOMENDACJE PTN AIDS DOTYCZĄCE CHOROÓB NEREK U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

1. Badanie ogólne moczu, stężenia kreatyniny i ocena filtracji kłębuszkowej
 - po rozpoznaniu zakażenia HIV
 - przed włączeniem cART
2. U pacjentów nie leczonych cART badanie moczu na obecność białka oraz stężenie i klirens kreatyniny raz w roku
3. U pacjentów nie leczonych cART badanie moczu na obecność białka oraz stężenie i klirens kreatyniny 2x w roku u osób ze zwiększonym ryzykiem chorób nerek tzn:
 - rasy czarnej
 - z chorobami nerek w rodzinie
 - z koinfekcją HCV lub HBV
 - z cukrzycą, z nadciśnieniem tętniczym
 - z CD4 <200 kom/ μ l, z wiremiami HIV >4000 kopii/ml
 - stosujących leki potencjalnie nefrotoksyczne

U pacjentów leczonych ARV ocena klirensu kreatyniny i badanie ogólne moczu co 3-6 miesięcy. Przy stwierdzeniu obecności białkomoczu ocena stosunku białka do kreatyniny w porannej próbce moczu.

4. TDF a choroby nerek

Przed włączeniem TDF oznaczyć klirens kreatyniny i stężenie fosforanów. Kontrola ww. badań: co miesiąc w pierwszym roku leczenia, potem co 3 miesiące. Jeśli klirens kreatyniny spadnie <50 ml/min, a stężenie fosforanów <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l)

- powtórzyć badania w ciągu tygodnia
- ocenić stężenie glukozy w surowicy i w moczu
- dostosować dawkę leku do klirensu kreatyniny

Jeśli klirens kreatyniny spadnie <50 ml/min, a stężenie fosforanów <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) rozważyć odstawienie TDF. Unikać stosowania TDF razem z innymi lekami potencjalnie nefrotoksycznymi.

5. U pacjentów leczonych IDV lub ATV podaż płynów przynajmniej 1,5 l/d, badanie ogólne moczu i USG j.brzusznej w razie podejrzenia kamicy nerkowej.

W przypadku rozpoznania kamicy intensyfikacja nawodnienia lub odstawienie leku.

6. U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawek NRTI do klirensu kreatyniny (wg tabel)
7. W przypadku stwierdzenia u pacjenta utrzymującego się białkomoczu wykonanie USG i biopsji nerki (nefrolog)
8. Rozpoznanie HIVAN lub innego zespołu zależnego od zakażenia HIV powinno być powodem do włączenia cART
9. W przypadku wtórnych nefropatii (HBV, HCV) leczenie choroby wywołującej

10. U pacjentów z CKD, jeśli tylko jest możliwe utrzymanie RR <140/90 mmHg, unikanie RR <120 mmHg (docelowe RR skurczowe 139-120 mmHg, rozkurczowe <90 mmHg). Celem obniżenia RR najlepiej stosować inhibitory ACE i blokery AT1. Unikanie stosowania blokerów kanału wapniowego przy leczeniu inhibitorami proteazy.
11. U pacjentów z CKD i cukrzycą lub proteinurią >1,0 g/24 h utrzymanie RR <130 mmHg (120-130 rozkurczowe <80 mmHg).
12. Wskazane zaprzestanie palenia papierosów.
13. Wczesne kierowanie pacjentów do poradni nefrologicznej, (przy białkomoczu >300 mg/dobę lub klirensie kreatyniny <60 ml/min/1,73m²)
14. Kierowanie chorych z krańcową niewydolnością nerek na dializy. W praktyce ci pacjenci już wcześniej powinni być objęci opieką nefrologa
15. Kwalifikowanie do przeszczepu nerki chorych spełniających następujące kryteria:
 - skuteczne leczenie cART przez co najmniej pół roku (wiremia HIV <50 kopii/ml, CD4 >200 kom/μl)
 - możliwe opcje terapeutyczne w przyszłości (oporność na mniej niż 3 klasy leków)
 - nieobecność chorób definiujących AIDS
 - nieobecność marskości wątroby
 - nieobecność replikacji HBV i czynnego zapalenia HCV (najpierw włączyć leczenie p/wirusowe)
 - abstynencja narkotykowa (2 lata), ewentualnie program metadonowy
 - dobra współpraca chorego

Piśmiennictwo

1. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS. i wsp. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol.* 2004; 61: 1-6.
2. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG i wsp. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(8): 1199-206.
3. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM i wsp. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32(2): 203-9.
4. Adih WK, Selik RM, Hu X. Trends in Diseases Reported on US Death Certificates That Mentioned HIV Infection, 1996-2006. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2011; 10(1): 5-11.
5. Gill J, May M, Lewden C. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(10): 1387-96.
6. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol.* 1998; 18(4): 373-7.
7. di Belgiojoso GB, Ferrario F, Landriani N. Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects. *J Nephrol.* 2002;15(5):469-79.
8. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK. i wsp. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J.* 2002; 78(923): 520-5.
9. Mocroft A, Kirk O, Reiss P. I wsp; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* 2010; 24(11): 1667-78.

10. Bonjoch A, Bayés B, Riba J. I wsp. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res.* 2010; 88(3): 347-54.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Chronic Kidney Disease. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. 2008. www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42117/42117.pdf
12. MacGregor MS, Taal MW. Clinical Practice Guidelines for the Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. UK Renal Association 5th Edition, 2009-2011. www.renal.org/guidelines.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Diagnosis and management of chronic kidney disease: A national clinical guideline. 2008. www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf
14. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation.* 2003; 75(4): 425-9.
15. Qiu J, Terasaki PI, Waki K. i wsp. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation.* 2006; 81: 1658-61.
16. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D. i wsp. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med.* 2010; 363(21): 2004-14.
17. Mazuecos A, Fernandez A, Andres A. i wsp. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Sep 21.
18. 25Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ. i wsp. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3027-3037.
19. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al.: Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens.* 2009; 27: 1360-1369.
20. Shankar A, Klein R, Klein BE: The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 263-271.

36

ZDROWIE SEKSUALNE OSÓB ŻYJĄCYCH Z HIV. PROFILAKTYKA TRANSMISJI HIV PODCZAS OPIEKI NAD OSOBAMI SEROPOZYTYWNYMI

Wprowadzenie

Przez wiele lat epidemii AIDS niemal nie wspomniano o życiu seksualnych osób żyjących z HIV. Dopiero po wprowadzeniu do stosowania skojarzonej terapii antyretrowirusowej, po radykalnej poprawie rokowania osób zakażonych HIV zaczęto zwracać większą uwagę na seksualność osób żyjących z HIV.

W polskim systemie opieki medycznej lekarz leczący jest głównym źródłem wiedzy o zdrowiu i wsparciem dla ludzi żyjących z HIV. Dobre relacje z lekarzem leczącym poprawiają znacząco jakość życia pacjentów. Jednak kwestie dotyczące seksualności pacjentów rzadko są podnoszone przez lekarzy, nie tylko polskich. Lekarze nie rozmawiają ze swoimi pacjentami o ich życiu seksualnym z wielu powodów, między innymi z obawy o niezręczność takiej sytuacji, z braku wiedzy dotyczącej seksualności człowieka, a także braku czasu [1]. Z kolei pacjenci nie są skłonni do rozmów o swoich problemach związanych z aktywnością seksualną. W dodatku w początkach epidemii HIV/AIDS wraz z przekazaniem informacji o zakażeniu ludziom żyjącym z HIV mówiono, że nie będą mogli już uprawiać seksu [2].

Zaburzenia sfery życia seksualnego osób żyjących z HIV mogą mieć wiele konsekwencji. Mogą wpływać na stosowanie się pacjentów do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych, co z kolei może prowadzić do nieskuteczności wirusologicznej terapii, wzrostu poziomu wirerii w wydzielinach narządów płciowych, a to może zwiększać ryzyko przeniesienia zakażenia HIV na partnerów seksualnych [3, 4]. Wśród osób żyjących z HIV krążą informacje o tym, które leki antyretrowirusowe powodują dysfunkcje seksualne, a które przyczyniają się do ich zmniejszenia. To także może powodować niestosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych. W literaturze medycznej pojawiają się informacje o częstych dysfunkcjach seksualnych u pacjentów leczonych HAART, przy czym mogą je powodować wszystkie leki antyretrowirusowe, szczególnie inhibitory proteazy [5]. Mężczyźni doświadczający zaburzeń erekcji mogą przyjmować leki należące do inhibitorów 5-fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil, wardenafil), bez wiedzy lekarza [6], co może powodować farmakologiczne interakcje z lekami antyretrowirusowymi [7].

W ostatnich latach pojawiła się koncepcja „pozytywnej prewencji”, w ramach której powinno się wspierać prawo ludzi żyjących z HIV do prowadzenia zdrowego życia seksualnego, stwarzać dostęp do strategii wspierających i chroniących tę sferę życia, zapobiegać i leczyć choroby przenoszone drogą płciową i utrzymywać dobry stan zdrowia przy pomocy leków antyretrowirusowych [8]. Pozytywna prewencja powinna polegać też na przyznaniu przez ludzi żyjących z HIV, iż odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu epidemii i zapobieganiu transmisji HIV na innych, zaś oni sami mają także prawo do zdrowia i bezpieczniejszego seksu. Jednak by móc korzystać z przyjemności bezpieczniejszego seksu ludzie żyjący z HIV powinni otrzymać edukację dotyczącą zdrowia seksualnego, ryzyka nadkażenia (superinfekcji), prawdopodobieństwa transmisji HIV na partnerów seksualnych – stałych i przypadkowych, a także pomoc w nabyciu umiejętności negocjowania bezpieczniejszych kontaktów seksualnych, powinni mieć też dostęp do prezerwatyw, lubrykantów, a także informacji, jak ich używać.

36.1. DANE EPIDEMIOLOGICZNE

W Polsce dane dotyczące epidemiologii HIV są ciągle niekompletne. W 2008 r. zarejestrowano 808 przypadków zakażeń HIV. W porównaniu z 2007 r. wzrósł udział zakażeń nabytych w drodze kontaktów seksualnych między mężczyznami – z 6,06% ogółu zakażeń do 31% przypadków o znanej drodze zakażeń. Jednak dla większości osób, u których rozpoznano zakażenie (80,4%) brak było informacji o prawdopodobnej drodze zakażenia [9]. Większość zakażeń rozpoznano u osób w wieku od 20 do 39 lat – 68,5%, a więc w wieku, w którym aktywność seksualna jest największa. Jednak, między innymi dzięki inhibitorom fosfodiesterazy, aktywność seksualna starszych wiekiem mężczyzn także jest większa. Prawie 20% zgłoszonych w 2008 r. zakażeń dotyczyło kobiet, których też dotyczyć mogą zaburzenia funkcji seksualnych [10].

36.2. ZALECENIA POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO AIDS DOTYCZĄCE ZDROWIA SEKSUALNEGO OSÓB ŻYJĄCYCH Z HIV

Rozmowy o seksualności osób żyjących z HIV pozwalają zmniejszyć negatywne skutki psychologiczne zakażenia, poprawiają jakość życia, wpływają na bardziej świadome podejmowanie decyzji dotyczących aktywności seksualnej i prokreacji, a także przyczyniają się do zmniejszenia liczby nowych zakażeń.

Lekarz leczący pacjentkę/pacjenta żyjącego z HIV powinien modyfikować jego styl życia: jego nawyki dotyczące żywienia i aktywności fizycznej, w celu zapobiegania ewentualnym późnym działaniom ubocznym HAART, ale także styl życia seksualnego, by umożliwić bezpieczniejsze zachowania w interesie pacjentki/pacjenta i jego partnerów seksualnych.

36.2.1. Wywiad dotyczący zdrowia seksualnego

Podczas zbierania wywiadu niezbędne jest stworzenie w gabinecie atmosfery sprzyjającej rozmowie na tematy trudne dla obu stron. Powinna się ona odbywać przy zamkniętych drzwiach, nie powinny w niej przeszkadzać inne osoby czy telefony, a lekarz powinien się koncentrować na tym, co mówi pacjent.

Rozmowa o seksualności pacjenta powinna się odbywać bez pośpiechu – ważne jest danie pacjentce/pacjentowi czasu na znalezienie właściwych słów do wyrażenia uczuć, emocji, obaw.

Niezwykle ważne jest zachowanie empatii. Nigdy nie powinno się oceniać pacjentki/pacjenta.

Zagadnienia, które powinny zostać omówione podczas zbierania wywiadu:

- a) rola seksu w życiu pacjentki/pacjenta – przed i po zakażeniu,
- b) orientacja seksualna:
 - czy pacjentka/pacjent miał kontakty seksualne z kobietami? mężczyznami? czy zarówno z kobietami i mężczyznami?
 - własna ocena swojej orientacji seksualnej: heteroseksualna, homoseksualna, biseksualna (własna ocena orientacji nie musi się pokrywać z zachowaniami seksualnymi).
- c) zachowania seksualne:
 - posiadanie stałego partnera/partnerki seksualnej:
 - związek formalny/niefORMALNY,
 - od jak dawna,
 - posiadanie dzieci lub chęć ich posiadania,
 - częstość kontaktów seksualnych w ciągu jednego tygodnia,
 - opinia na temat bezpieczniejszego seksu, bezpieczniejszych aktywności seksualnych,
 - częstość bezpieczniejszych kontaktów seksualnych,
 - stosowanie (lub nie) antykoncepcji,
 - liczba partnerów seksualnych w przeszłości,
 - liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego roku.
- d) ewentualne problemy pojawiające się podczas kontaktów seksualnych (dysfunkcje seksualne),
- e) zadowolenie, satysfakcja z życia seksualnego,
- f) styl radzenia sobie ze stresem,
- g) szacowany poziom poszukiwania wrażeń (potrzeby stymulacji).

36.2.2. Profilaktyka zakażeń HIV

- a) czy po rozpoznaniu zakażenia HIV nastąpiły jakieś zmiany w Pani/Pana zachowaniach seksualnych?
- b) czy partnerzy seksualni zawsze wiedzą o Pani/Pana zakażeniu HIV?
- c) w jaki sposób chroni Pani/Pan swoich partnerów/partnerki seksualne przed HIV?
- d) czy kontakty seksualne z partnerem/partnerką zakażoną HIV są w pełni bezpieczne?

36.2.3. Edukacja pacjenta

Pacjentka/pacjent w momencie rozpoznania zakażenia na ogół nie ma podstawowych informacji o HIV/AIDS, często nie ma też podstawowych informacji o seksualności człowieka.

Dlatego niezbędnym jest dostarczenie mu niezbędnych wiadomości o:

- drogach przenoszenia HIV,

- rodzajach aktywności seksualnej wiążących się z ryzykiem przeniesienia HIV na partnerkę/partnera seksualnego,
- sposobach zmniejszania ryzyka zakażenia HIV w kontaktach seksualnych,
- możliwości nadważenia (superinfekcji),
- zasadach etycznej i prawnej odpowiedzialności za bezpieczeństwo swoje i partnerki/partnera seksualnego – w tym o konieczności poinformowania partnera/partnerki o swoim statusie serologicznym.

Wskazane jest także wyjaśnienie kwestii związanych z terapią antyretrowirusową, gdyż wielu pacjentów boi się jej rozpoczęcia przede wszystkim z obawy o wystąpienie lipo dystrofii (11), a także krążących w środowisku osób żyjących z HIV opinii o wpływie leków antyretrowirusowych na potencję.

Ważne jest także prostowanie mitów dotyczących seksu, krążących w populacji ogólnej i wśród pacjentów, jak przekonanie, że zakażenie HIV uniemożliwia realizację potrzeb seksualnych, pogląd, iż prezerwatywy przepuszczają HIV i plemniki, poczucie, że „niewykrywalna wiremia” oznacza brak zakaźności w kontaktach seksualnych, a także spotykany także w Polsce pogląd, że HIV nie powoduje AIDS (12, 13).

36.2.4. Częstotliwość prowadzenia rozmów o seksualności osób żyjących z HIV

Rozmowy dotyczące seksualności pacjentów powinny być prowadzone od początku objęcia opieką lekarską pacjenta zakażonego HIV, choć nie zawsze podczas pierwszej wizyty. Powinny być także powtarzane w czasie kolejnych wizyt pacjenta. Zachowania dotyczące seksu zmieniają się w czasie. Pacjent, który w szoku związanym z rozpoznaniem zakażenia HIV deklaruje chęć zachowania abstynencji seksualnej, wraz z oswojeniem się, godzeniem z własnym statusem serologicznym może i na ogół zmienia nastawienie do seksu.

Nie ma granicy wieku, poniżej lub powyżej której seksualność nie dotyczy pacjentów.

Niezwykle istotnym jest przewyżczenie istniejących uprzedzeń panujących wśród pracowników opieki medycznej, zwłaszcza świadczących opiekę i leczących osoby żyjące z HIV. Szczególnie niebezpieczne jest podzielane przez niektórych lekarzy przekonanie, iż nie ma sensu mówić o bezpieczniejszym seksie, bo i tak wielu pacjentów nie będzie przestrzegało zasad z nim związanych (6). Bezpieczniejsze zachowania seksualne chronią zarówno naszych pacjentów, jak i bliskich im ludzi.

W uzasadnionych przypadkach wskazane jest korzystanie z konsultacji psychologów i seksuologów.

Piśmiennictwo

1. Trotta MP, Ammasari A, Murri R, d'Arminio Monforte A, Antinori A. Sexual dysfunction in HIV infection. *Lancet* 2007;369:905-6.
2. Rogowska-Szadkowska D, Knysz B, Gąsiorowski J. Jak przekazywana jest wiadomość o pozytywnym wyniku testu na HIV – doświadczenia polskich pacjentów. *Wiad Lek* 2006;59:214-9.
3. Trotta MP, Ammassari A, Cozzi-Lepri A i wsp. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens. *AIDS* 2003;17:1099-102.

4. Miguez-Burbano MJ, Espinoza L, Lewis JE. HIV treatment adherence and sexual functioning. *AIDS Behav* 2008;12:78-85.
5. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002;31:322-6.
6. Meyers JJ, Rose CD, Shade SB, et al. Sex, risk and responsibility: provider attitudes and beliefs predict HIV transmission risk prevention counseling in clinical care setting. *AIDS Behav* 2007;11:30-9.
7. Nandwani R, Gourlay Y. Possible interaction between sildenafil and HIV combination therapy. *Lancet* 1999;353:840.
8. Shapiro K, Ray S. Sexual health for people living with HIV. *Reprod Health Matters* 2007;15 (29 Suppl):67-92.
9. Werbińska-Sienkiewicz B, Staszewska E, Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2008 r. *Przegl Epidemiol* 2010;64:265-71.
10. Wilson TE, Jean-Luis G, Schwartz R, et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:360-7.
11. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz A, Ołtarzewska AM, Sawicjka-Powierza J. Which factors hinder the decision of Polish HIV-positive patients to take up antiretroviral therapy? *AIDS Care* 2009; 21:280-3.
12. Izdebski Z. Wiedza, przekonania o HIV/AIDS w społeczeństwie polskim. *Zachowania seksualne*. PZWL, Warszawa, 2006.
13. Izdebski Z. Rzykowna dekada. *Seksualność Polaków w dobie HIV/AIDS*. Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, 2006.

37

KOBIETA ZAKAŻONA HIV

W połowie lat osiemdziesiątych XX wieku, wśród chorych na AIDS w USA, kobiety powyżej 13 roku życia stanowiły jedynie 8%. Według danych szacunkowych obecnie kobiety stanowią połowę populacji zakażonych HIV na świecie i 25% chorych na AIDS [1]. Przebieg zakażenia oraz odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe jest niezależna od płci, obserwuje się niewielkie różnice w zakresie działań niepożądanych [2,3]. Nie ma odrębnych zaleceń odnośnie wskazań do leczenia antyretrowirusowego oraz rekomendowanych leków z wyjątkiem kobiet w okresie ciąży [4].

Ocena wstępna dotycząca zaawansowania zakażenia HIV i schorzeń towarzyszących jest taka sama u obu płci. Wywiad wstępny powinien uwzględniać aktywność seksualną, ilość i wiek potomstwa, przebyte i/lub aktualnie leczone schorzenia narządu rodowego, datę ostatniej miesiączki. U kobiet w wieku rozrodczym należy zebrać informacje dotyczące profilu miesiączkowania (wiek pierwszej i datę ostatniej miesiączki, długość cyklu miesięczkowego, obfitość krwawień) oraz stosowanych metod antykoncepcyjnych i planowania potomstwa. Zakażenie HIV zwiększa ryzyko zakażeń układu rodowego i raka szyjki macicy stąd też wszystkie pacjentki niezależnie od wieku powinny pozostawać pod stałą opieką doświadczonego ginekologa [5,6].

Badanie wstępne kobiet po rozpoznaniu HIV

- test ciążowy
- badanie ginekologiczne z oceną cytologiczną
- badanie czystości pochwy
- ocena narządów miednicy (usg)
- usg przezpochwowe
- badania w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową

Badania cytologiczne

Wstępne badanie cytologiczne połączone oceną czystości pochwy należy wykonać jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia HIV i nawet jeśli wynik był prawidłowy zaleca się kontrolę po sześciu miesiącach [4]. Termin kolejnych badań kontrolnych oraz ich częstotliwość są uzależnione od wieku pacjentki, zaawansowania zakażenia HIV, obciążeń rodzinnych oraz wyniku pierwszego badania cytologicznego [4-7].

Obecność w rozmazach cytologicznych atypowych komórek gruczołowych (AGUS) lub atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ASCUS) może być objawem rozwijającej się śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) i wymaga szerszej diagnostyki z kolposkopią i biopsją celowaną [8-10]. Badanie cytologiczne cechuje się wysoką czułością, a uzupełnione badaniem kolposkopowym umożliwia rozpoznanie wczesnych postaci neoplazji szyjki macicy [11].

TABELA 1.

HARMONOGRAM BADAŃ CYTOLOGICZNYCH KOBIEC ZAKAŻONYCH HIV

Sytuacja kliniczna	Zalecenia
prawidłowy wynik cytologii	1 raz w roku
objawowe zakażenie HIV lub CD4 <200	2 razy w roku
ASCUS/LGSIL nie leczone	co 4-6 miesięcy
kontrola po leczeniu dysplazji	w pierwszym roku co 3-4 miesiące następnie co 6 miesięcy

Wskazania do kolposkopii

- nieprawidłowy wynik badania cytologicznego z obecnością w rozmazach komórek gruczołowych atypowych (AGUS) lub nieprawidłowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ASCUS) [12],
- Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego w przeszłości i brak leczenia z tego powodu (LSIL – dysplazja małego stopnia, GSIL dysplazja dużego stopnia)
- Kontrola po leczeniu dysplazji szyjki macicy
- Kolposkopię należy rozważyć również u wszystkich pacjentek
 - z potwierdzonym zakażeniem HPV [13]
 - z liczbą limfocytów CD4 <200 k/μl [14]

37.1. ZAKAŻENIA DRÓG RODNYCH

Leczenie wszystkich schorzeń narządu rodne powinno być prowadzone przez specjalistę ginekologa

37.1.1. Zapalenia pochwy

Prawidłowa mikroflora pochwy jest zdominowana przez tlenowe i fakultatywnie beztlenowe pałeczki z rodzaju *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *casei*, *brevis*, *plantarum*, *fermentatum*), które pokrywają ściśle nabłonek, zapewniają kwaśny odczyn mikrośrodowiska, stymulują układ immunologiczny, a ich produkty przemiany materii, a zwłaszcza H_2O_2 , hamują rozwój bakterii chorobotwórczych. Zaburzenia mikroflory pochwy zwane bakteryjną waginozą (BW) są najczęstszą przyczyną upławów oraz zwiększają ryzyko powikłań po zabiegach ginekologicznych i położniczych. W ponad połowie przypadków przebieg jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy, a chorobę rozpoznaje się najczęściej jako towarzyszącą innym stanom patologicznym narządu rodowego [16,17].

37.1.2. Zapalenia szyjki macicy

Bakteryjne zapalenia szyjki macicy przebiegają najczęściej bezobjawowo lub objawy przypominają zapalenie pochwy. Uszkodzenie mechanizmów ochronnych umożliwia szerzenie zakażenia drogą wstępującą. W konsekwencji prowadzi to do zmian zapalnych narządów miednicy mniejszej i powikłań położniczych. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zapalenia szyjki macicy są *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* (TV) oraz HSV [18].

Leczenie zgodnie z rozpoznaniem mikrobiologicznym pod kontrolą specjalisty ginekologa

37.1.3. Grzybica pochwy (vulvovaginal candidiasis VVC)

W odróżnieniu od wielu innych zakażeń układu rodowego VVC nie jest zaliczana do STD i występuje niezależnie od aktywności seksualnej. Szacuje się, że około 40% kobiet jest nosicielkami *Candida albicans*, u 75% spośród nich w ciągu całego życia dochodzi do rozwoju grzybicy, a u 40-45% obserwuje się więcej niż 2 epizody. Zgodnie z klasyfikacją zakażenia HIV (CDC 1993), grzybica przewlekła, nawrotowa lub oporna na leczenie, jest zaliczana do schorzeń kategorii B. W badaniach prospektywnych wykazano, że skuteczne leczenie grzybicy dróg rodnych zmniejsza ponad trzykrotnie stężenie wirerii i trzykrotnie liczbę zakażonych komórek HIV w wydzielinie pochwowej [19, 20].

37.1.4. Rzęsistkowica

Zakażenia *Trichomonas vaginalis* (TV) należą do najczęściej rozpoznawanych chorób przenoszonych drogą płciową. W 10-50% przebieg jest bezobjawowy, u 30% występują pieniste, zielonkawe upławy. Zakażenie HIV nie zmienia przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Rzęsistkowica zwiększa natomiast zakaźność kobiety z infekcją HIV/TV, nasilając miejscową replikację. Skuteczne leczenie rzęsistkowicy powoduje obniżenie stężenia HIV-RNA w dolnym odcinku narządu rodowego. Rzęsistkowicę rozpoznaje u 5-23% kobiet zakażonych HIV [21-23].
Leczenie w rozdziale Choroby przenoszone drogą płciową

37.1.5. Owrzodzenia narządów płciowych

Etiologia tych zmian jest złożona i poza *Treponema pallidum*, *Herpes simplex* (HSV) czy *Haemophilus ducreyi* również ich przyczyną mogą być inne drobnoustroje [24,25].

37.1.6. Zapalenia narządów miednicy mniejszej (*PID – pelvic inflammatory disease*)

Zmiany zapalne dotyczą górnego odcinka narządu rodniego: błony śluzowej trzonu macicy, jajowodów, przymacicza, jajników, mogą być powikłane ropniem jajowodów lub jajników oraz zapaleniem otrzewnej miednicy mniejszej. Choroba rzadko występuje u kobiet nieaktywnych seksualnie, w okresie ciąży i przed pokwitaniem. Najczęściej zapalenie narządów miednicy mniejszej jest wynikiem zakażenia wstępującego z pochwy lub szyjki macicy, zakażenia szerzącego się przez ciągłość z narządów jamy brzusznej, a w około 10% przypadków jest powikłaniem poronienia, łyżeczkowania jamy macicy lub wprowadzenia zakażenia w czasie innych inwazyjnych zabiegów ginekologicznych. Sporadycznie przyczyną są zakażenia krwiopochodne. Wśród czynników ryzyka wymienia się: promiskuityzm, młody wiek, bakteryjne zapalenie pochwy, stosowanie antykoncepcyjnej wkładki wewnątrzmacicznej oraz niska liczba limfocytów CD4 [26-28].

Najczęstszym objawem są bóle podbrzusza, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, nieprawidłowa wydzielina z pochwy, ból podczas stosunków płciowych. W obrazie klinicznym mogą dominować objawy ze strony przewodu pokarmowego (luźne stolce, zaparcia stolca, bolesne parcie na stolec) lub objawy dysuryczne. Najczęstszą przyczyną zapalenia narządów miednicy mniejszej są zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* lub zakażenia mieszane. U kobiet zakażonych HIV czynniki etiologiczne PID są podobne jak w populacji ogólnej z wyjątkiem częściej występujących zakażeń *Mycoplasma hominis*, *Candida sp*, *HSV i HPV*. Zapalenia narządów miednicy mniejszej są obarczone ryzykiem poważnych odległych powikłań, w tym niepłodności jajowodowej, predyspozycji do rozwoju ciąży ektopowej lub przewlekłych dolegliwości bólowych brzucha. Bóle w miednicy małej u kobiet, które przebyły PID, mogą sygnalizować zaostrzenie przewlekłego procesu zapalnego [27].

Leczenie PID jest uzależnione od ciężkości choroby i wyników badania bakteriologicznego. Do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych zaleca się empiryczną antybiotykoterapię skojarzoną [29].

- klindamycyna 900 mg co 8 godz.i.v. + genatmicycyna 2 mg/kg m.c, lub lewofloksacyna 500 mg 1 raz dziennie lub ofloksacyna 400 mg co 12 godz. i.v. ± metronidazol 500 mg co 8 godzin i.v.
- cefoksitin 2,0 g co 6 godz. i.v
- ampicylina z sulfabactamem 3 g co 6 godzin i.v. + doksycyklina 100 mg co 12 godzin p.o lub i.v
- ofloksacyna 400 mg co 12 godzin i.v. + metronidazol, 500 mg co 8 godzin i.v
- leczenie chirurgiczne – najcięższe przypadki nie odpowiadające na leczenie zachowawcze [51]

37.2. RAK SUTKA

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu choroby nowotworowej w Polsce. Najwyższą zapadalność odnotowuje się u kobiet w przedziale wiekowym 45-69 lat, a ponad połowa przypadków to pacjentki w wieku 50-69 lat. Nie obserwuje się wyższej zapadalności u kobiet zakażonych w porównaniu z ogólną populacją. Zasady profilaktyki dotyczą wczesnego rozpoznawania i leczenia choroby.

Wskazania do mamografii:

- Podejrzenie zmian rozrostowych w obrębie sutka w badaniu przedmiotowym

- Badania profilaktyczne u pacjentek nieobciążonych wywiadem rodzinnym:
 - pierwsze badanie pomiędzy 35-40 rokiem życia
 - do 50 roku życia: co 2 lata
 - po 50 roku życia – 1 raz w roku
- Kobiety obciążone rodzinie (zachorowania na raka sutka u blisko spokrewnionych kobiet)
 - po 40 roku życia – 1 raz w roku

37.3. KOBIETY ZAKAŻONE HIV W WIEKU ROZRODCZYM

37.3.1. Antykoncepcja

Żadna ze stosowanych współcześnie metod antykoncepcyjnych nie jest w 100% pewna w zapobieganiu ciąży. Zaleca się stosowanie podwójnej metody antykoncepcyjnej stanowiącej połączenie metody barierowej i hormonalnej. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia HIV i innych chorób przenoszonych drogą płciową a też zabezpiecza przed nieplanowaną ciążą.

W ocenie skuteczności metody antykoncepcyjnej najczęściej posługujemy się wskaźnikiem Pearl, który określa liczbę ciąż na 100 par w czasie jednego roku stosowania metody. U aktywnych seksualnie kobiet zakażonych HIV metoda antykoncepcyjna musi z jednej strony skutecznie zapobiegać ciąży, ale przede wszystkim zmniejszać ryzyko transmisji HIV oraz zakażeń układu rodneg. Dlatego też metodą z wyboru jest stosowanie prezerwatyw, w połączeniu z inną metodą antykoncepcyjną. Doustne hormonalne leki antykoncepcyjne nie są zalecane pacjentkom przyjmującym leki z grupy NNRTI lub PI. W tych sytuacjach rekomenduje się wkładki domaciczne z miedzią, srebrem lub uwalniające lewonorgesterol (*Mirena*) [30,31]. Wkładki domaciczne nie powinny być stosowane przez kobiety, które w przyszłości planują ciążę. Z ich stosowaniem wiąże się ryzyko ciąż ekotopowych i odczynów zapalnych narządów miednicy małej co zwłaszcza dotyczy kobiet o duże aktywności seksualnej oraz z niską liczbą limfocytów CD4. Inną rekomendowaną metodą jest stosowanie octanu medroksyprogesteronu (Depo-Provera) w zawieszynie do wstrzyknięć (1 ml zawiera 150 mg substancji czynnej) [32].

TABELA 1.

WSKAŹNIK PEARLA WYBRANYCH METOD ANTYKONCEPCYJNYCH

<i>Metoda</i>	<i>Wskaźnik Pearl (wartość idealna – wartość w codziennej praktyce)</i>
Metody barierowe	3-14
wkładka wewnątrzmaciczna	
• z miedzią lub srebrem	1-2
• z levonogesterolem	0,6-0,8
dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne	0,1-3
antykoncepcja progestagenna – niskie dawki	0,3-0,3
hormonalna antykoncepcja przezskórna	1-2

Podstawowym składnikiem wszystkich preparatów zarówno jedno jak i trójfazowych jest etinyloestradiol (EE). Dawka EE w większości współczesnych preparatów antykoncepcyjnych nie przekracza 35 µg, a najczęściej wynosi od 15-30 µg. Interakcje zachodzące pomiędzy hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi i lekami antyretrowirusowymi mogą być przyczyną ich niepełnej skuteczności.

Przed rozpoczęciem antykoncepcji hormonalnej należy wykluczyć ciążę, wykonać badanie cytologiczne, usg miednicy małej oraz przezpochwowe. W każdej sytuacji ostateczny wybór metody antykoncepcyjnej jest uzależniony od wielu czynników i wymaga indywidualizacji. Doustne hormonalne leki antykoncepcyjne można stosować jako skuteczną metodę zapobiegania ciąży u pacjentek leczonych inhibitorami integrazy, enfuwirtydem lub antagonistami CCR-5 w skojarzeniu z NRTI/NtRTI.

Pacjentki leczone atazanawirem mogą stosować środki antykoncepcyjne o zawartości EE ≥ 30 µg, (Femodene, Logest, Harmonet, Marvelon, Avren, Cilest, Diane 35).

TABELA 2.

FARMAKOKINETYKA ETINYLOESTRADIOLU (EE) U PACJENTEK LEZONYCH C-ART

<i>Leki ARV</i>	<i>Wpływ na AUC EE</i>	<i>Zalecenia</i>
ATV/r	Obniżenie o 19% AUC	tabletki antykoncepcyjne muszą zawierać ≥ 30 µg EE
LPV/r, SQV/r, DRV/r, NFV, FPV/r, NVP	Znaczna redukcja AUC	Nie wystarczająca metoda antykoncepcyjna zaleca się stosowanie metod alternatywnych lub jednoczesnego stosowania innej metody
MRV	Brak wpływu	może być stosowany w połączeniu z EE
RAL	Obniżenie o 2%	może być stosowany w połączeniu z EE
EVF	Brak wpływu	jedynie w połączeniu z metodą barierową

37.4. CIAŻA U KOBIETY ZAKAŻONEJ HIV

Zmniejszenie ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko w okresie ciąży porodu oraz wydłużenie i poprawa jakości życia spowodowały, że współcześnie wiele pacjentek zakażonych HIV świadomie planuje posiadanie potomstwa. Liczne badania prowadzone w Europie i USA wskazują, że odsetek kobiet zakażonych i niezakażonych HIV deklarujących chęć posiadania dziecka jest porównywalny. W świetle współczesnej wiedzy zakażenie HIV nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa, a ciąża nie wpływa negatywnie na przebieg zakażenia HIV. Ciąża u kobiety zakażonej HIV jest wskazaniem do stosowania terapii antyretrowirusowej niezależnie od liczby limfocytów CD4 oraz stężenia HIV RNA. Wybór leków stosowanych w okresie ciąży musi uwzględniać bezpieczeństwo płodu oraz zmiany parametrów farmakokinetycznych w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Planując terapię u pacjentek w wieku rozrodczym należy zawsze uwzględniać ryzyko nieplanowanej ciąży. W praktyce oznacza to konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej jeśli stosowane są leki potencjalnie teratogenne lub ich wpływ na bezpieczeństwo płodu jest nie znany. Nie zaleca się sto-

sowania EVF w leczeniu kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. NVP może być stosowana u kobiet z liczbą limfocytów CD4 <250 k/ml. Pacjentki z wyższą liczbą limfocytów CD4 mogą przyjmować NVP tylko jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna pod ścisłą kontrolą lekarską [4,31-35]

Leczenie antyretrowirusowe kobiet w ciąży opisano w rozdziale dotyczącym profilaktyki zakażeń odmatczyń.

37.5. MENOPAUZA A ZAKAŻENIE HIV

Menopauza jest naturalnym, fizjologicznym okresem życia kobiety. Przeciętnie występuje pomiędzy 48-52 rokiem życia. Rozpoznanie menopauzy ustala się na podstawie danych z wywiadu, które wskazują na brak miesiączki w okresie dłuższym niż 12 miesięcy. W diagnostyce menopauzy nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia FSH i estradiolu, natomiast w badania te wykonuje się w przypadkach wątpliwych.

Rutynowa opieka nad kobietą zakażoną HIV w okresie menopauzy:

- ocena wskazań i przeciwwskazań do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
- mammografia
- pełne badanie ginekologiczne w tym usg przezpochwowe
- ocena ryzyka sercowo-naczyniowego
- monitorowanie ciśnienia tętniczego
- ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej
- ocena gęstości mineralnej kości (DEXA)
- ocena układu krzepnięcia i ryzyka choroby zatorowo-zakrzepowej
- usg sutków i mammografia o ile nie została wykonana w okresie krótszym niż 9-12 miesięcy

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje w HTZ stosowanie niskich dawek hormonów [36]:

- doustnie:
 - estradiol (E_2) – 0,5-1 mg/dobę
 - estrogeny skoniugowane (EE) – 0,3-0,45 mg doustnie
- przezskórnie:
 - 17 β -estradiol-25-27,5 μ g uwalnianego z plastra w okresie 24 godzin.
 - (*Dermestril 25, Estrapatch, Climara, Estraderm MX – 25 μ g/24 h*)

Wskazania do HTZ:

- nasilone objawy wypadowe: (ryzyko jest o 24% wyższe u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z niezakażonymi)
 - neurowegetatywne: uderzenia gorąca, zlewne poty, zawroty głowy
 - chwiejność emocjonalna, zaburzenia snu
 - depresja, zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi

- przedwczesna menopauza w wieku <40 roku życia
- profilaktyka/ leczenie osteoporozy i zmniejszenie ryzyka złamańiskoenergetycznych
- profilaktyka i leczenie atrofii urogenitalnej
- profilaktyka demencji i zaburzeń poznawczych

Przeciwwskazania do HTZ:

- rak sutka i endometrium lub pacjentka z grupy wysokiego ryzyka
- choroba zakrzepowo-zatorowa
- niewydolność wątroby
- choroba niedokrwienna serca
- niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych

Hormonalna terapia zastępcza musi być dobierana indywidualnie pod nadzorem doświadczonego specjalisty ginekologa. Przed rozpoczęciem HTZ należy wykonać badania oceniające ogólny stan zdrowia oraz stan narządu rodne. Zaleca się przezpochwowe usg mammografię i badania biochemiczne (próby wątrobowe, lipidogram, poziom glukozy). Badania w kierunku genetycznej predyspozycji do raka sutka: u pacjentek obciążonych rodzinie.

- Optymalny czas do rozpoczęcia HTZ: jak najwcześniej gdy pojawią się objawy okresu przekwitania (zaburzenia miesiączkowania, objawy wypadowe) najczęściej pomiędzy 50-59 rokiem życia
- Strategia terapii:
 - dobór dawki – najniższa skuteczna dawka estrogenów; indywidualny dobór progestagenów
 - droga podania – uwzględniając choroby towarzyszące stosowane leki w tym zwłaszcza inhibitory proteazy HIV, doustne leki antykoncepcyjne i indywidualne potrzeby pacjentki
 - doustna ciągła: Femoston Conti (1 mg E₂+5 mg dehydrogestronu [DSG]), Acivelle (1 mg E₂ + 0,5 mg NETA)
 - przezskórna – System Conti

Zaletą niskodawkowej terapii hormonalnej jest wysoki, porównywalny ze stosowaniem dawek wyższych, efekt terapeutyczny, przy istotnie niższym ryzyku powikłań. Wykazano, że 1 mg estradiolu/dobę jest optymalną dawką niwelującą objawy wypadowe, a w połączeniu z niską dawką (0,5 mg) octanu noretisteronu (NETA) powoduje szybsze złagodzenie objawów wazomotorycznych. Niskie dawki estrogenów zapewniają ochronę przed rozwojem i postępem osteoporozy pierwotnej, a najlepsze efekty uzyskuje się w połączeniu niskiej dawki estrogenów z octanem noretisteronu (NETA).

Zalety parenteralnej HTZ

- niewielkie dobowe dawki estradiolu uwalniane z plastra redukują objawy wypadowe już w czasie pierwszego miesiąca leczenia
- redukuje ryzyko rozwoju cukrzycy i zaburzeń lipidowych
- zapobiega atrofii urogenitalnej
- niższe ryzyko nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych w porównaniu z tradycyjną dawką (2 mg/dobę)

- nie wpływa na przyrost masy ciała
- skuteczna metoda profilaktyki osteoporozy

Progestaneny w HTZ

Są niezbędne u kobiet z zachowaną macicą, chronią śluzówkę narządu przed nadmierną stymulacją estrogenową. Wybór progestagenu musi uwzględniać wywiad, czynniki ryzyka, schorzenia towarzyszące.

- Dydrogesteron (*DSG*)
- Octan norestisteronu (*NETA*):
 - nawet w niskich dawkach wykazuje silne działanie progestagenne na endometrium, skutecznie zabezpiecza przed przerostem
 - wykazuje synergistyczne z estrogenami działanie antyosteoporotyczne
 - Zmniejsza niekorzystny wpływ doustnego estradiolu na wzrost prozapalnych markerów miażdżycy
 - wykazuje korzystny wpływ na metabolizm glukozy i lipidów
 - obniża stężenie triglicerydów
 - obniża stężenie apolipoproteiny A i B
 - nie wpływa na tolerancję glukozy i nie upośledza wrażliwości tkanek na insulinę
 - w przeciwieństwie do pochodnych progesteronowych, nie stymuluje receptora trombinowego co powoduje nisko ryzyko zakrzepicy żylniej i tętniczej
 - w terapii ciągłej obniża częstość mastopatii i mastodynii
 - poprawia nastrój i libido
 - może być stosowany u kobiet z przerostem endometrium w wywiadzie, z żylakami i czynnikami ryzyka choroby zatorowej, z cukrzycą i zaburzeniami gospodarki lipidowej [37-40],

37.6. OSTEOPOROZA POSTMENOPAUZALNA – ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się obniżeniem masy kostnej i obniżoną jakością tkanki kostnej. Patogeneza osteoporozy jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Od wielu lat poszukuje się metod diagnostycznych, które umożliwiłyby określenie podatności na złamania i wczesne wdrożenie profilaktyki. W praktyce klinicznej najczęściej stosowanym parametrem oceniającym masę kostną jest badanie gęstości mineralnej kości (*BMD – bone mineral density*), który jest również często wykorzystywany w ocenie skuteczności leczenia.

Osteoporoza pierwotna jest związana z procesami inwolucyjnymi i występuje przede wszystkim u kobiet. Ocenia się, że po 50 roku życia na tę postać osteoporozy choruje 45% kobiet. Osteoporoza wtórna towarzyszy wielu przewlekłym schorzeniom lub jest efektem ubocznym stosowanej terapii. Występuje niezależnie od wieku i z podobną częstością u obu płci, stanowiąc 50% osteoporozy u mężczyzn. W patogenezie bierze udział kilka czynników w tym przewlekłe schorzenia innych narządów, przewlekłe zapalenie, unieruchomienie oraz wpływ leków. Osteoporoza wtórna towarzyszy przewlekłym schorzeniom nerek, przewodu pokarmowego, chorobom autoimmunologicznym, nowotworom, a także przewlekłym zakażeniom. Nieko-

rzystny wpływ na gęstość mineralną kości wywierają leki w tym glikokortykosterydy, cykloseryna, leki przeciwpadaczkowe, antydepresyjne, acenokumarol, heparyna, leki stosowane w chemioterapii nowotworów. Pojawiły się również hipotezy o wpływie leków antyretrowirusowych na metabolizm kości. Ocenia się, że 70% zakażonych HIV wykazuje zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej. Kobiety zakażone HIV po leczone antyretrowirusowo i po menopauzie stanowią grupę wysokiego ryzyka osteoporozy. W profilaktyce i leczeniu bardzo ważne znaczenie odgrywa edukacja w zakresie prozdrowotnego trybu życia.

Zalecenia:

1. Hormonalna terapia zastępcza [40]
2. Calcium 1200-1500 mg/dobę
3. Witamina D3-1000 IE/dobę
4. Bifosoniany – przez okres 3-5 lat
 - Kwas alendronowy (Fosamax 70, Alendran 70, Alendrogen, Oseomax 70, Ostolek, Ostenil 70, AledrolLek),
 - 1 tabletkę 1 raz w tygodniu na czczo, popijając 1 szklanką wody. Po przyjęciu leku konieczne utrzymanie pozycji pionowej przez 30 min. W trakcie leczenia wyłączyć z diety kawę i sok pomarańczowy. Należy zachować co najmniej 30 minutowy odstęp pomiędzy przyjęciem leku a porannym posiłkiem i stosowaniem innych leków
 - Ryzedronian sodu – Actonel tabl a 35 mg – stosuje się podobnie jak pochodne kwasu alendronowego: 1 raz w tygodniu 1 tabletkę
 - Edukacja; zdrowy tryb życia (właściwa dieta, aktywność fizyczna, rezygnacja z palenia tytoniu oraz nadużywania alkoholu)

Piśmiennictwo

1. UNAIDS. 2006 Raport of the global AIDS epidemic. <http://data.unaids.org/pub/GlobalRaport/2006>
2. Jarrin I, Del Amo, J, Bhaskaran K. Changes over time in the risk of AIDS by sex: slower progression in women in recent periods. 14th CROI 2007;. Poster 776.
3. Nicastrì E, Angeletti C, Palmisano L. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. AIDS 2005;19:577-583.
4. European AIDS Clinical Society. Guidelines for clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Revised 2010. www.eacs.eu/guide/index.htm
5. Frankel RE, Selwyn PA, Mezger J, Andrews S. High prevalence of gynecologic disease among hospitalized women with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 1997;25:706-712.
6. Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. Gynecol Oncol. 2001;80:350-354.
7. Ahdieh L, Klein RS, Burk R. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. J Infect Dis 2001;184:682-690.
8. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA. 2000;282:1031-1037.

9. Massad LS, Ahdieh L, Benning L. Evaluation of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from the Women's Interagency HIV Study. *JAIDS* 2001; 27: 432-442.
10. Massad LS, Riester KA, Anastos KM. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *JAIDS* 1999;21:33-41.
11. Swierczynski SL, Lewis-Chambers S, Anderson JR, Hinkle DA, Ali SZ. Impact of liquid-based gynecologic cytology on a human immunodeficiency virus-positive population. Paper presented at: 50th American Society of Cytopathology Annual Meeting; November 5-9, 2002; Salt Lake City, UT.
12. Adachi A, Flemnig I, Burk RD, Ho GY, Klein RS. Women with human immunodeficiency virus and abnormal papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 372-377.
13. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M. Natural history and possible reactivation of human papilloma virus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:577-586.
14. Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol.* 2001;80:350-354.
15. Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis.* 2001;33:894-896.
16. Hawes SE, Hillier SL, Bendetti J. H₂O₂-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infection. *J Infect Dis* 1996; 174:1058-1063.
17. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
18. Kreiss J, Willerford DM, Hensel M, et al. Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. *J Infect Dis* 1994; 170:1597-601.
19. Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE. Mucosal candida colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1161-7
20. Duerr A, Heilig CM, Meikle SF. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: risk factors and severity. *Obstet Gynecol.* 2003;101:548-556.
21. Niccolai LM, Kopicko JJ, Kassie A. Incidence and predictors of reinfection with *Trichomonas vaginalis* in HIV infected women. *Sex Transm Dis* 2000;27:284-288.
22. Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, Hogan JW, Schuman P, Anderson J, Klein RS. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Prevalence, incidence and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1406-1411.
23. Sobel DJ. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *CID* 2000;31: 1225-1233.
24. Wright PW, Hoesley CJ, Squires KE, Croom-Rivers A, Weiss HL, Gnann JW Jr. A prospective study of genital herpes simplex virus type 2 infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-seropositive women: correlation with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level. *Clin Infect Dis.* 2003;36:207-211.
25. Heng M, Heng S, Allen S. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus. *Lancet* 1994;343:255-258.
26. Barbosa C, Macasaet M, Brockman SA. Pelvic inflammatory disease and human immunodeficiency virus infection, *Obstet Gynecol*, Volume: 89, (1997), pp. 65-70.

27. Kamenga MC, De Cock KM, St Louis ME. The impact of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease: a case-control study in Abidjan, Ivory Coast. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:919-925.
28. Korn A, Landers DV, Green JR, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 1993;82:765-768.
29. Walker CK, Weisenfeld HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines. *CID* 2007;44:S 111-122.
30. Stinger EM, Koseba C, Levy J.A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:144.e1-144e8
31. Heikinheimo O, Lerhtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system(LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding – of HIV. *Hum Reprod* 2006;21: 2857-2861.
32. Watts J, Park S, Cohn S. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 2008; 77:84-90.
33. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
34. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. *J Infect Dis* 2000; 181:99-106.
35. Minkoff H, Hershov R, Watts DH. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:552-559.
36. Paszkowski T. Porównanie skuteczności i tolerancji dwóch doustnych preparatów niskodawkowych zawierających 1 mg 17 β -estradiolu oraz dydrogesteronu lub octanu noretisteronu zastosowanych jako złożona ciągła terapia hormonalna u kobiet około- i pomenopauzalnych. *Przegl Menopauzalny* 2006;6:367-373.
37. Pornel B, Chevalier O, Natelenbos J. Oral 17 β -estradiol (1mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9:171-177.
38. Rapa D, Paszkowski T. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na jakość życia seksualnego kobiet po menopauzie. *Nowa Medycyna* 2002;5:6-10.
39. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T. The influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6:36-42.
40. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P. A combination of low doses of 17 beta-estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2000;11: 177-178.

38

ZABURZENIA NEUROPSYCHOLOGICZNE U PACJENTÓW Z HIV/AIDS

Wprowadzenie

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

38.1. 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), który modyfikuje zmiany w obrębie neuroprzebieżników, 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. Choroby współistniejące u osób z HIV/AIDS, takie 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 podwzgórze i sąsiednich regionach oraz w pniu mózgu. Lokalizacja zmian degeneracyjnych dotyczy najczęściej płatów czołowych

i skroniowych, odpowiedzialnych z funkcje poznawcze, takie jak pamięć, koncentracja, myślenie abstrakcyjne itp., ale także za funkcje motoryczne (7).

38.2. KLINICZNE CECHY ZABURZEŃ NEUROPSYCHOLOGICZNYCH U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Wraz z postępującymi zmianami somatycznymi oraz neuronalnymi na skutek działania HIV w OUN, postępują także zmiany w psychologicznym funkcjonowaniu osób zakażonych. Zmiany te zauważalne są w różnych obszarach działania życia codziennego pacjenta (Tab.1). Objawy występujące w przebiegu choroby zauważalne są na płaszczyźnie poznawczej, emocjonalnej oraz behawioralnej.

W celu usystematyzowania dysfunkcji poznawczych stworzono klasyfikację HAND, która rozdziela na trzech poziomach rodzaj i głębokość zaburzeń poznawczych. W początkowym okresie ANI (*Asymptomatic neurocognitive impairment*) zmiany mają niezwykle podstępny i mało widoczny charakter. Na tym etapie trudno jest uchwycić początek postępującego procesu otępiennego, ponieważ nie występują żadne zauważalne przez pacjenta trudności w codziennym funkcjonowaniu. Charakterystyczne dla tego okresu są zmiany nastroju i osobowości, obniżenie lub utrata zainteresowań oraz zobojętnienie. Bardziej wyraźne zmiany poznawcze zauważalne są na etapie MND (*Mild Neurocognitive Disorders*), do których można zaliczyć kłopoty z pamięcią, myśleniem abstrakcyjnym, uczeniem się, tempem przetwarzania informacji, analizą i syntezą wzrokowo-przestrzenną, psychomotoryką oraz problemy z działaniem funkcji wykonawczych, takich jak: planowanie i monitorowanie własnego działania, tworzenie strategii, redukcja umiejętności wykorzystywania informacji zwrotnych, hamowanie niepożądaných reakcji, itd. Trzeci etap procesu otępiennego – HAD (*HIV-associated dementia*) wiąże się z występowaniem głębokich deficytów poznawczych oraz funkcji wykonawczych. Pacjent wymaga stałej opieki i pomocy ze strony innych osób, wykazuje duże problemy w komunikacji werbalnej i niewerbalnej oraz ma znacznie obniżony poziom spontaniczności. Często występują zaburzenia motoryczne (8).

TABELA 1.
CHARAKTERYSTYKA HAND

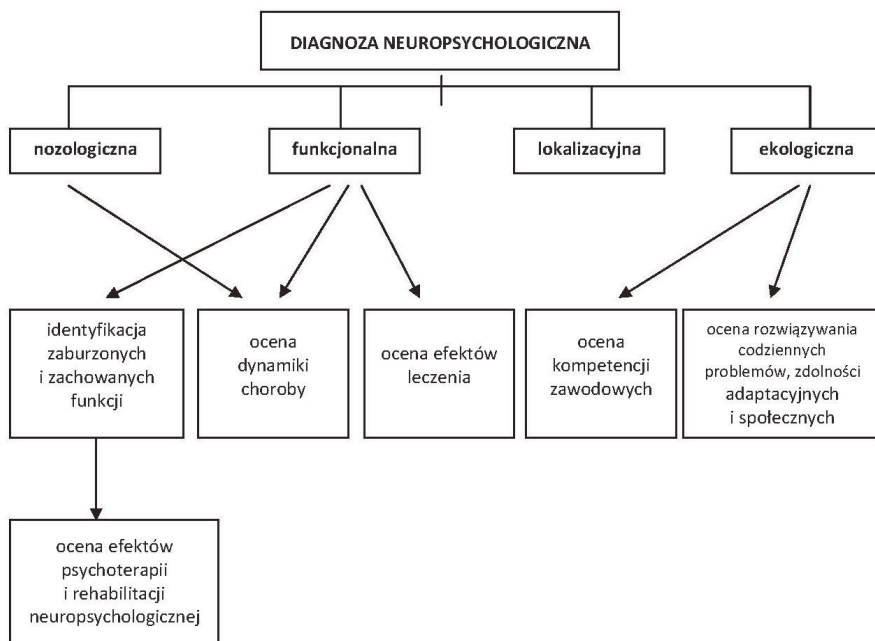
ANI	MND	HAD
Lekkie deficyty poznawcze w co najmniej dwóch zakresach Brak obniżenia sprawności radzenia sobie w codziennych czynnościach	Zaburzenia poznawczo-motoryczne na tle HIV, Trudności wykazywane są w więcej niż dwóch zakresach poznawczych Zaburzenia poznawcze wpływają w lekkim stopniu na funkcjonowanie w życiu codziennym pacjenta	Głębokie zaburzenia funkcji poznawczych Wyraźne dysfunkcje poznawcze utrudniające codzienne funkcjonowanie pacjenta

U pacjentów z przewlekłą infekcją HIV poza zaburzeniami poznawczymi wyraźnie objawiają się zaburzenia emocjonalne i behawioralne. Pacjenci mają obniżony nastrój oraz podwyższony poziom lęku i depresyjności, stają się bardziej drażliwi, niespokojni lub apatyczni, są bardziej podatni na stres, a także wykazują osłabione kontakty społeczne (9).

38.3. DIAGNOZA ZABURZEŃ NEUROPSYCHOLOGICZNYCH U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Współczesna diagnoza neuropsychologiczna pacjentów z infekcją HIV musi koncentrować się na ocenie funkcji poznawczych i wykonawczych, ale także na stanie emocjonalnym i osobowości pacjenta. Celem diagnozy neuropsychologicznej jest odpowiedź na konkretne pytanie lekarza prowadzącego, terapeuty lub rodziny pacjenta, którzy mają kłopot w interpretacji zmian dotyczących zachowania i funkcjonowania pacjenta z przewlekłą infekcją HIV. Zadaniem diagnosty jest pomoc w rozstrzygnięciu danego problemu somatycznego, psychologicznego lub behawioralnego (np. adherencja), ułatwienie komunikacji z pacjentem oraz monitorowanie zmian, jakie mogą zachodzić w wyniku ciągłej reakcji zapalnej w mózgu (10). Zaproponowana klasyfikacja opiera się na głębokim przekonaniu, że miarodajna ocena stanu psychicznego pacjenta, zależy od umiejętności elastycznego korzystania przez diagnostę z szeroko pojętej wiedzy neuropsychologicznej oraz dostępnych metod badawczych i narzędzi. Spośród czterech typów diagnozy neuropsychologicznej, metoda funkcjonalna ma najszerszy zakres możliwych zastosowań (11).

RYS. 1. TYPY RÓŻNICOWEJ DIAGNOZY NEUROPSYCHOLOGICZNEJ
(ŹRÓDŁO: ZMOD. NA PODST. KĄDZIELAWA, 2002A, JODZIO, 2011)



W związku z tym, że podejście funkcjonalne okazuje się najkorzystniejsze, w diagnostyce neuropsychologicznej pacjentów HIV (+) oraz do monitorowania dynamiki zakażenia HIV, konieczne jest wykonywanie regularnych badań kontrolnych, w różnych odstępach czasowych (12). Pierwsze badanie diagnostyczne warto wykonać możliwie jak najwcześniej, ponieważ otrzymane wyniki pozwolą na rzetelną obserwację zmian i zaburzeń neuropsychologicznych w przebiegu zakażenia HIV (11).

Psychometryczne procedury diagnostyczne silnie akcentują możliwość pomiaru określonych zjawisk psychicznych i zachowania, np. procesy poznawcze, emocjonalne i behawioralne oraz funkcje wykonawcze, za pomocą testowych metod zbierania danych. W tym celu najlepiej zastosować spójny i wielowymiarowy zestaw narzędzi (baterię testów). Standaryzowany i kompleksowy zbiór testów, który mierzy szeroki zakres funkcji psychicznych, mający różny charakter i stopień trudności w poszczególnych zadaniach, umożliwia wyodrębnienie specyficznych i ogólnych miar funkcjonowania mózgu, czyli uszkodzeń o charakterze ogniskowym lub rozlanym (11). Ma to duże znaczenie w diagnostyce HAND, ponieważ zmiany neuropsychologiczne wyprzedzają objawy neurologiczne. Konieczne jest stosowanie testów neuropsychologicznych u dzieci zakażonych HIV, ponieważ niedojrzałe struktury mózgowie są bardziej podatne na zmiany i nieprawidłowy rozwój psychiczny.

38.4. NARZĘDZIA WYKORZYSTYWANE W DIAGNOZOWANIU HAND

Odpowiedni dobór właściwych metod diagnostycznych oraz strukturalizowany wywiad psychologiczny to pierwsze, konieczne składniki procesu diagnostycznego. Informacje zebrane od pacjenta, lekarza prowadzącego, terapeuty i najbliższego otoczenia chorego należy zweryfikować, wykorzystując znormalizowane i wystandaryzowane narzędzia diagnostyczne. Mogą posłużyć do tego kwestionariusze psychologiczne weryfikujące stan psychiczny pacjenta, np. *Kwestionariusz Ogólnego Stanu Zdrowia GHQ-12 GHQ-28* lub narzędzia do pomiaru stresu, lęku i poziomu depresyjności (np. *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI – dla dorosłych, STAIC – dla dzieci, Skala Odczuwalnego Stresu PSS-10, itp.*). Do testów oceniających funkcje poznawcze i wykonawcze oraz poziom intelektualny, dostępnych na polskim rynku, które mają znaczenie w diagnozie osób zakażonych HIV należą m.in.: *Skala Inteligencji Wechslera dla Dorosłych (WAIS-R (PL)) i dla Dzieci (WISC-R), Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST), Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT), Test Uwagi i Spostrzegawczości (TUS), Test Fluencji Słownej (TFS), Test Połączeń (KTP), Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (CVLT), Test Pamięci wzrokowej Bentona, Test Matryc Ravena, Test Łączenia Punktów, Test Złożonej Figury Reya* (13). Można stosować inne narzędzia do diagnozy pacjentów zakażonych HIV dostosowanych do ich możliwości i potrzeb, tak jak w przypadku dzieci. Należy pamiętać o tym, aby wybór narzędzi do badania neuropsychologicznego danego pacjenta nie odbiegał od parametrów klinicznych, określających jego stan ogólny (11). W przypadku gdy standardowa technika diagnostyczna jest utrudniona lub niemożliwa do przeprowadzenia, psycholog powinien sięgnąć po baterie przesiewowe, takie jak: *Krótką Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE), Test Rysowania Zegara, itp.* Użycie metod przesiewowych zaleca się u wszystkich pacjentów diagnozowanych pierwszy raz lub w przypadku, gdy pacjent, lekarz prowadzący lub osoby z otoczenia pacjenta zaczynają skarżyć się na utrudniony kontakt i pogorszenie funkcjonowania danych obszarów poznawczych u pacjenta. Zmiany mentalne takie jak: zaburzenia pamięci, myślenia, uwagi, zdolności psychomotorycznych oraz funkcji wykonawczych, powinny być regularnie weryfikowane i poddawane treningowi wspierającemu codzienną egzystencję pacjentów żyjących z HIV (11).

Długoterminowy i skuteczny proces leczenia infekcji HIV powinien być wspierany przez właściwą diagnozę neuropsychologiczną, a ta z kolei, odpowiednią psychoterapią i rehabilitacją neuropsychologiczną (14). Z tego powodu, jeśli mówimy o kompleksowej opiece nad pacjentami HIV (+) musimy wziąć pod uwagę pracę zespołu składającego się z wielu specjalistów, tym psychologa klinicznego.

38.5. 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 oraz doświadczonego psychologa.

Dodatkowym elementem zaburzającym 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 (tabela 2).

TABELA 2.

PODSTAWOWA DIAGNOSTYKA DYSFUNKCJI MÓZGU U CHORYCH Z HIV/AIDS

1. Wykluczenie:

- choroby psychiatrycznej (depresji !, psychozy, choroby dwubiegunowej, itp.)
- uzależnienia (narkotyki, alkohol, leki)
- związku zaburzeń neuropsychiatrycznych z działaniem zastosowanych 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, myoinositol (w zapaleniu gleju)
- f MRI(czynnościowy) – ocenia dysfunkcje mózgu: *Blood Oxygen Level Dependent* (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)
-

38.6. TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWE A ZABURZENIA W UKŁADZIE NERWOWYM

Neurologiczne i psychiatryczne komplikacje towarzyszą terapii antyretrowirusowej w związku ze stosowaniem w schematach cART 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 (tabela 3).

TABELA 3.

NEUROLOGICZNE I PSYCHIATRYCZNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW ARV

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

W wielu doniesieniach podkreśla się, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego i odpowiedni dobór schematów terapeutycznych opóźniają wystąpienie HAND i/lub poprawiają istniejące zaburzenia neuropsychologiczne. *Guidelines EACS, version 6, 2011.*, zaleca przed podjęciem decyzji o leczeniu przeciwwirusowym, bardzo dokładną ocenę problemów poznawczych i zredukowanie możliwych problemów. Wśród uwarunkowań, które stanowią szczególne sytuacje kliniczne do podjęcia decyzji o wcześniejszym leczeniu cART, zaburzenia neuropoznawcze stanowią wskazanie rekomendowane bezwzględnie. Dobór leków ARV dobrze penetrujących do OUN zapewnia skuteczną supresję replikacji HIV-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym i prawdopodobnie w tkance mózgowej, a pacjenci, u których uzyskiwano w płynie mózgowo-rdzeniowym HIV RNA poniżej 50 kopii/ml, osiągnęli lepsze wyniki w testach neuropsychologicznych (15,16). Scott Letendre i wsp. prowadzili 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 (17). 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 (15). Analizę CHARTER pokazuje tabela 4. Wraz ze wzrostem wskaźnika CPE poprawiają się wyniki testów sprawności umysłowej. Zmodyfikowana w 2010 r. wartość CPE ≥ 7 sugeruje dobrą penetrację leku do OUN i może poprawić funkcje poznawcze, co wykazano w testach neuropsychologicznych w niektórych kohortach.

TABELA 4.

WSKAŹNIK CPE DLA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW ARV (KLASYFIKACJA 2010R)

	4 (najlepszy)	3	2	1
NRTI	Zidowudyna	Abacawir Emtrycytabina	Didanozyna Lamiwudyna Stawudyna	Tenofowir Zalcytabina
NNRTI	Newirapina	Delawirdyna Efawirenz	Atazanawir Atazanawir/r Fosamprenawir	
PI	Indinawir/r	Darunawir/r Fosamprenawir/r Indinawir Lopinawir/r		Nelfinawir Ritonawir Saquinawir Saquinawir/r Tipranawir/r
Inhibitory Fuzji		Marawirok		Enfuwirtide
Inhibitory Wejścia				
Inhibitory Integrazy		Raltegrawir		

38.7. TRENING MENTALNY

Problemy neuropsychologiczne są szczególnie ważne dla egzystencjalnej jakości coraz dłuższego życia osób z infekcją HIV. Kompetentna pomoc psychoneurologiczna wymaga wiedzy z zakresu symptomatologii choroby (wycofywania i nasilania zaburzeń z UON). Z tego powodu neuropsycholog kliniczny powinien ściśle, tj (na co dzień) współpracować z lekarzem prowadzącym pacjenta z HIV/AIDS. Poznanie subiektywnych doświadczeń pacjenta pozwala na zmniejszenie frustracji, zaangażowanie go w rehabilitację oraz osiągnięcie maksymalnych efektów leczenia i adaptacji do widocznych 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 łagodzenie deficytów funkcji poznawczych, a także wypracowanie metod radzenia sobie z nimi w relacjach społecznych. Opracowanie indywidu-

alnych metod rehabilitacji psychoneurologicznej przez interdyscyplinarny zespół 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 (18). Działania te mają bardzo silne znaczenie dla wzmacniania adherencji i poprawności przyjmowanych leków antyretrowirusowych wśród pacjentów leczonych przewlekłe, i dodatkowo starzejących się. Niefarmakologiczne sposoby oddziaływania w celu poprawy funkcjonowania mentalnego polegają na dobraniu odpowiednich zajęć i indywidualnego scenariusza treningu. W treningu pamięci dobrze sprawdzają się metody oparte na wizualizacji, odtwarzaniu werbalnym, powtarzaniu słów, uczeniu się na pamięć (tabela 5).

TABELA 5.

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 PMR
 - diagnostykę neuropsychologiczną (testy)
 - farmakoterapię zaburzeń mentalnych
 - psychoterapię i trening mentalny

 2. Zaburzenia mentalne powinien diagnozować psycholog kliniczny przy pomocy testów neuropsychologicznych:
 - zapewnienie dostępu do konsultacji psychologicznych i psychiatrycznych
 - 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 schematów 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 okresowo wykonywać diagnostykę różnicową:
 - MNR, fNMR
 - Badanie neurologiczne
 - Badanie psychiatryczne
 - Płyn mózgowo-rdzeniowy
-

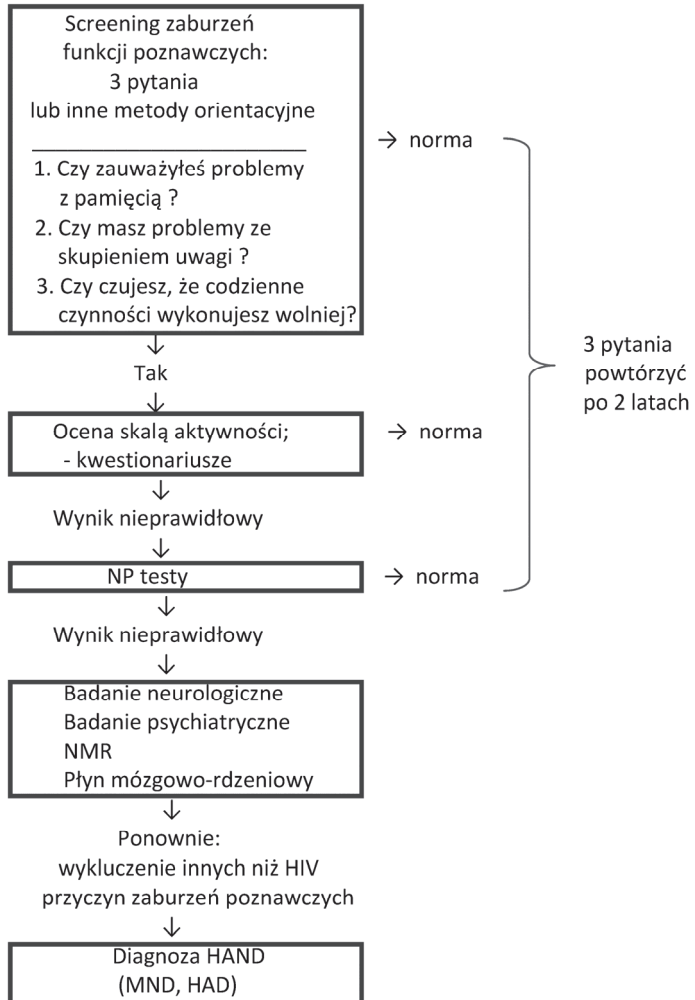
Diagnozowanie i monitorowanie zaburzeń poznawczych (*HAND – HIV-associated Neurocognitive Disorders*) u pacjentów z infekcją HIV

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS; zmodyfikowany algorytm EACS 2011, V.6

Wszyscy pacjenci HIV+

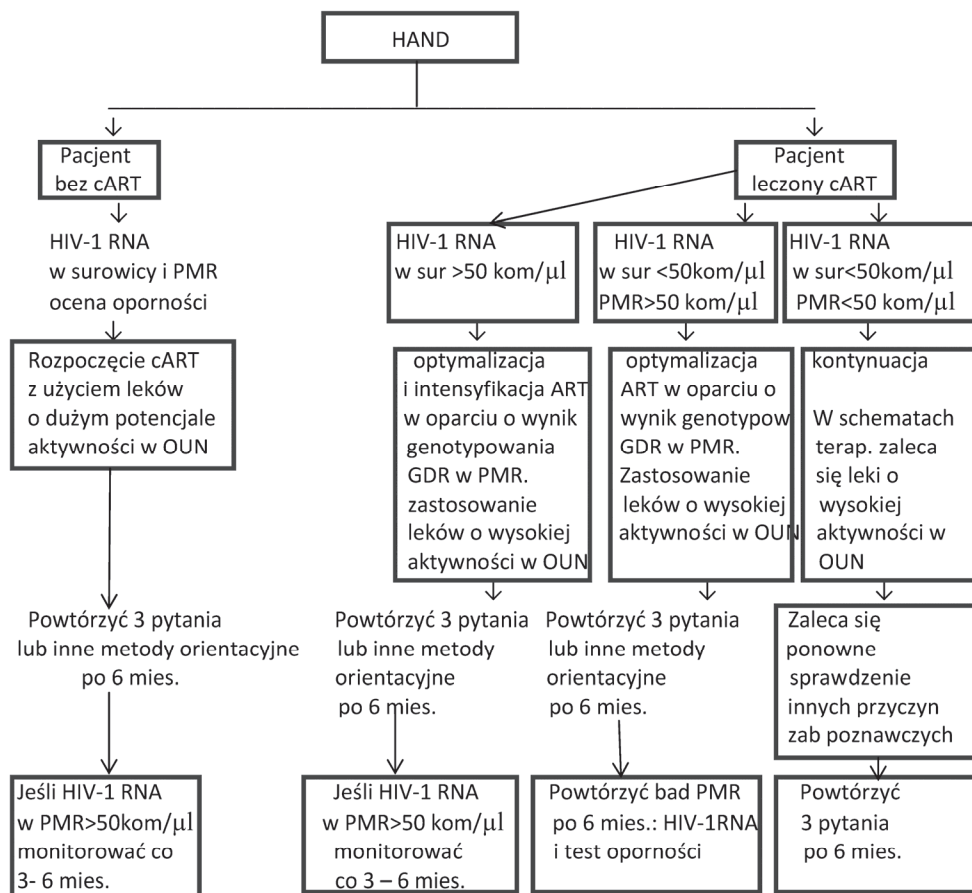
Wywiad w kierunku:

- chor psychiczne
- środki psychoaktywne
- alkohol
- infekcje oport. w OUN
- chor neurologiczne



Postępowanie terapeutyczne u pacjentów HIV+, z potwierdzonymi zaburzeniami neuropoznawczymi HAND

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS; zmodyfikowany algorytm EACS 2011, V.6



Potwierdzony klinicznie oraz w testach NP zespół HAND jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej, niezależnie od wartości limfocytów T CD4 (także jeśli liczba limfocytów T CD4 > 500 komórek/ μ l) z zastosowaniem leków o ustalonej, wysokiej aktywności w neurologicznym kompartmentcie.

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. Simioni S., Cavassini M., Annoni J.M., Hirschel B., Du Pasquier R.A (2010). *HIV-Associated Neurocognitive Disorders: A Changing Pattern*. www.medscape.org. (21.12.2010)
9. Łojek E., (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
10. Evans J.J. (2003). Basic concepts and principles of neuropsychological assessment, [w:] P.W. Halligan, U. Kischka, J.C. Marshall (red.). *Handbook of Clinical Neuropsychology* (15-26). New York: Oxford University Press.
11. Jodzio K. (2011). *Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej*. Warszawa: Difin (17-46).
12. Misztal H., Szepietowska E.M. (2008). *Planowanie i realizacja procesu diagnozy neuropsychologicznej*, [w:] Ł. Domańska, A.R. Borkowska (red.), *Podstawy neuropsychologii klinicznej* (411-428). Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej.
13. Lezak M.D, Howieson D.B., Loring D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (Fourth Edition). New York: Oxford University Press.
14. Pąchalska M. (2009). *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Procesy poznawcze i emocjonalne*. Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej (15-47).
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 8th 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. 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.
19. European AIDS Clinical Society Guidelines, version 6.0, October 2011; 48.

39

STARZENIE SIĘ PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV. ZALECENIA PTN AIDS DLA CHORYCH POWYŻEJ 50 ROKU ŻYCIA

Wprowadzenie

Lecząc pacjentów zakażonych HIV coraz częściej spotykamy osoby, które skończyły 50 rok życia. Powodem tego jest skuteczne leczenie antyretrowirusowe (ART) i „starzenie się na leczeniu” oraz nowe rozpoznania wśród chorych po 50 roku życia, często z objawami niedomogi odporności lub pełnoobjawowego zespołu nabytego niedoboru odporności.

W erze skutecznego ART oczekiwana długość życia zakażonych HIV zbliża się do populacji seronegatywnej i dlatego należy spodziewać się zwiększania się liczby starszych pacjentów w poradniach leczenia HIV/AIDS [1, 2].

Według danych Centrum Kontroli Chorób w Atlancie w latach 1990-2000 zanotowano w USA 5-krotny wzrost liczby pacjentów zakażonych HIV w wieku powyżej 50 lat, w okresie 2000-2004 stanowili oni 19-27% żyjących z HIV. Szacuje się, że w 2015 roku odsetek ten osiągnie 50% [3].

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla zakażonych HIV. Wpływa na szybkość progresji zakażenia do pełnoobjawowego AIDS i przyspiesza zgon. Wiek ma również znaczenie dla utrzymania wydolności immunologicznej – im starszy pacjent, tym w krótszym czasie po zakażeniu HIV „traci” limfocyty CD4. Wpływa na to przede wszystkim naturalny proces starzenia się układu immunologicznego [4,5,6,7,8,9].

Ryzyko zakażenia HIV w wieku powyżej 50 roku może być znaczące, gdyż podejmowanie przez kobiety kontaktów seksualnych nie wiąże się z istotnym ryzykiem ciąży, zmiany w obrębie narządów płciowych w okresie menopauzalnym sprzyjają łatwiejszemu zakażeniu HIV. Również w tym wieku stabilizacja materialna i zawodowa, niekiedy wdowieństwo, zmniejszenie obciążeń wynikające z usamodzielnienia się dzieci są czynnikami, które sprzyjają podejmowaniu ryzykownych zachowań seksualnych [10].

Pojęcie fenotypu niedośiętności, „kruchości” (*frailty phenotype*) pojawia się coraz częściej w doniesieniach na temat HIV/AIDS. [11,12,13]. Jest to zespół objawów lub markerów zależnej od wieku utraty masy i dysfunkcji w obrębie narządu ruchu (mięśnie szkieletowe i kości). Stanowi o zwiększonym ryzyku zgonu, inwalidztwa i zależności od osób trzecich. Rozpoznaje się go, gdy stwierdza się > 3 z poniżej wymienionych stanów:

- wyczerpanie
- wolniejsze poruszanie się
- niski poziom aktywności
- osłabienie
- utrata wagi.

Należy przyjąć, że ze zjawiskiem zniedołężnienia wśród chorych żyjących z HIV/AIDS będziemy mieć coraz częściej do czynienia.

39.1. STARZENIE SIĘ A WYNIKI LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO

39.1.1.

U starszych pacjentów liczba limfocytów T CD4 wzrasta na skutecznym ART wolniej niż u osób młodych. I mimo, że ta grupa chorych dokładniej stosuje się do zaleceń i osiąga wyższe współczynniki adherencji, to jednak nie odbudowuje układu immunologicznego tak efektywnie jak pacjenci poniżej 35 roku życia. Paradoksalnie jednak u części leczonych jest to efekt pozytywny, gdyż rzadziej rozwijają zespół rekonstrukcji immunologicznej [14,15].

39.1.2.

Starzeniu się chorych leczonych antyretrowirusowo towarzyszą jednak:

- wyższe ryzyko działań niepożądanych leków antyretrowirusowych,
- częściej występujące interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu chorób współistniejących,
- wyższe koszty terapii dla pacjenta.

39.2. CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE A STARZENIE SIĘ CHORYCH SEROPOZYTYWNYCH

39.2.1.

Starzenie się nie dotyczy tylko układu immunologicznego. Wraz z wiekiem narasta częstość chorób związanych z miażdżycą, otyłością lub niedowagą, niezdrowym stylem życia (palenie papierosów, nadużywanie alkoholu i narkotyków), brakiem aktywności fizycznej. Niemały wpływ na kondycję w starszym wieku mają też czynniki dziedziczne [16,17,18].

Starsi pacjenci z HIV z reguły wymagają wielospecjalistycznego leczenia i przyjmowania różnorodnych leków z powodu chorób współistniejących. Wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego, płuc, wątroby i nerek [19]. Na przebieg tych chorób wpływ, często negatywny, wywiera samo zakażenie HIV oraz leczenie antyretrowirusowe. Z dłuższym przeżyciem chorych skutecznie leczonych antyretrowirusowo wiąże się ryzyko występowania nowotworów niezwiązanych z zakażeniem HIV oraz depresji – schorzeń częściej występujących w starzejącej się populacji ogólnej.

39.2.2.

Szczególną pozycję wśród chorób związanych z wiekiem i samym zakażeniem HIV stanowią osteopenia i osteoporoza. Osteoporozę stwierdza się u 40-80% zakażonych HIV niezależnie od wieku, a problem ten może być szczególnie istotny w populacji starszej, gdzie ryzyko złamań z racji wieku jest najwyższe. Doniesienia z ostatnich lat wskazują na kolejny problem w zakażeniu HIV, znacząco wpływający na choroby kości, jakim jest niedobór witaminy D3. W przedstawionych badaniach występuje on u ponad 70% pacjentów [20,21]. Suplementacja witaminy D3 zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy i epizodów sercowo-naczyniowych u osób z zakażeniem HIV [22].

Prewencja chorób kości szczególnie u starszych pacjentów staje się kolejnym ważnym czynnikiem, który determinuje długofalowe bezpieczeństwo i efektywność leczenia zakażenia HIV.

39.2.3.

Wiek negatywnie wpływa na występowanie działań niepożądanych ART. Przy ocenie występowania zespołu metabolicznego wśród leczonych antyretrowirusowo wykazano, że oprócz wykrywalnej w trakcie leczenia wiremii HIV, wiek jest drugim czynnikiem ryzyka zespołu metabolicznego zarówno w analizie jedno- jak i wieloczynnikowej [23]. Z wiekiem związane jest również częstsze występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego wśród osób na ART. [24].

39.3. SKALA ZJAWISKA W POLSCE

W kwietniu 2011 r. wśród 5150 osób leczonych ART w Polsce ukończony 50 rok życia miało 715 (13,9%) chorych (informacja personalna, pan Marcin Grzesiak, Krajowe Centrum ds. AIDS). W ośrodku szczecińskim 18,6% wśród leczonych ART stanowili chorzy > 50 r.ż., a w białostockim – 9,7% (w roku 2009 odpowiednio 15% i 7%). U ponad połowy chorych współistniały nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia (dane własne, niepublikowane).

39.4. ZALECENIA PTN AIDS DLA CHORYCH POWYŻEJ 50 ROKU ŻYCIA

39.4.1. Edukacja i prewencja

W ramach kształcenia lekarzy rodzinnych należy:

- wprowadzić element szkolenia pacjentów w wieku dojrzałym o ryzyku zakażenia HIV związanym z aktywnością seksualną;
- edukować ustawicznie w zakresie powszechnego zlecenia testów w kierunku infekcji HIV ze wskazań medycznych („objawy niedoboru odporności”) ze szczególnym uwzględnieniem populacji powyżej 50 roku życia.

39.4.2. Leczenie antyretrowirusowe

PTN AIDS rekomenduje wdrożenie leczenia antyretrowirusowego u każdego chorego powyżej 50 roku życia niezależnie od liczby limfocytów T CD4.

Przy wyborze pierwszej terapii, jak i przy zmianach terapii należy szczególnie ostrożnie wdrażać leki o mniej korzystnym profilu „metabolicznym” oraz takie, których potencjalne działania niepożądane mogą być bardziej nasilone lub występować częściej u chorych w starszym wieku. Współistnienie miażdżycy i jej powikłań, niewydolności krążenia oraz fizjologicznie z wiekiem obniżającej się filtracji kłębkowej obligują do szczególnie uważnego doboru terapii antyretrowirusowej [25]. Wyniki badań nad wpływem abakawiru na ryzyko sercowo-naczyniowe u leczonych antyretrowirusowo nie są jednoznaczne. Badania: D:A:D, ANRS, SMART, QUEBEC, STEAL, wykazały związek schorzeń układu krążenia z jego stosowaniem, nie potwierdziły go natomiast takie opracowania jak: GSK analysis, ACTG A5001, VA. Związek leczenia abakawirem z incydentami sercowo-naczyniowymi był słabiej wyrażony po wyłączeniu z analizy pacjentów z chorobami nerek, często leczonych tym lekiem z racji przeciwwskazań do stosowania tenofoviru [26,27]. Wyniki metaanalizy przedstawione ostatnio nie potwierdziły związku leczenia abakawirem a ryzykiem zawału serca [28].

39.4.3. Badania przesiewowe w kierunku chorób nowotworowych

Każdy chory powyżej 50 roku życia powinien być informowany o aktualnie prowadzonych (lokalnie lub regionalnie) programach profilaktycznych chorób nowotworowych i regularnie zachęcany do wykonania badań przesiewowych. Dotyczy to nowotworów następujących narządów: płuc, piersi, gruczołu krokowego, jelita grubego (w przypadku mężczyzn uprawniających seks z mężczyznami badanie w kierunku raka odbytu należy zalecać niezależnie od wieku chorego). Badanie cytologiczne w kierunku raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV należy zlecać nie rzadziej niż raz w roku niezależnie od wieku.

39.4.4. Zapobieganie chorobom kości

Należy oceniać występowanie czynników ryzyka osteoporozy takich jak:

- płeć (kobiety w okresie menopauzy mają wyższe ryzyko),
- długotrwała sterydoterapia,
- palenie papierosów,
- nadużywanie alkoholu,
- stosowanie leków antyretrowirusowych, które mogą sprzyjać rozwojowi chorób kości: efawirenz, tenofovir
- wieloletnie leczenie antyretrowirusowe.

Chorym powyżej 50 roku życia i choć jednym czynnikiem ryzyka przedstawionym powyżej należy wykonać badania gęstości kości (densytometria) i rozważyć oznaczenie stężenia witaminy D3 we krwi.

Konieczne są ustawiczne działania edukacyjne, a w szczególności propagowanie zmiany stylu życia: rzucenie palenia papierosów, ograniczenie spożycia alkoholu, aktywność ruchowa.

Wdrożenie suplementacji witaminy D3 w przypadku stwierdzenia jej niedoboru lub leczenie bifosfonianami w zaawansowanej osteoporozie powinno być zgodne z zaleceniami adekwatnych specjalistów. Profilaktyczne podawanie tranu i preparatów wapnia (przy braku przeciwwskazań do ich stosowania) może mieć miejsce przy dobrej współpracy z chorym (unikanie polipragmatyzacji, minimalizowanie ryzyka interakcji lekowych).

39.4.5. Ocena ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

U każdego chorego powyżej 50 roku życia konieczna jest ocena ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego rekomendowanymi przez PTN AIDS metodami nie rzadziej niż jeden raz w roku. Chorych należy regularnie monitorować i modyfikować te czynniki ryzyka, które mogą ulec zmianie. Szczególną uwagę powinno się poświęcić motywowaniu pacjentów do korzystnych zmian trybu życia (rzucenie palenia, aktywność fizyczna, redukcja wagi ciała).

39.4.6. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze u osób starszych z infekcją HIV

Najważniejsze w prewencji cukrzycy jest unikanie nadwagi. „Docelowa” HbA_{1c} dla chorych starszych, niedołączonych ('frail') – zwłaszcza gdy oczekiwany czas przeżycia wynosi < 5 lat, z wysokim ryzykiem hipoglikemii, licznymi chorobami współistniejącymi – wynosi 8% i jest wyższa od wartości „docelowej” określonej jako cel ogólny wyrównania cukrzycy.

Nadciśnienie powinno być leczone u osób starszych HIV+ zgodnie z ogólnymi zaleceniami i celami; należy unikać wartości niższych niż 130/70 mm Hg. Inhibitory ACE i blokery AR skutecznie redukują ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i rozwoju schyłkowej dysfunkcji nerek i powinny być stosowane u wszystkich chorych z nadciśnieniem. Ze względu na duże ryzyko ortostatycznego niedociśnienia i zaburzeń elektrolitowych u osób starszych należy rozpocząć leczenie nadciśnienia niskimi dawkami leków. Konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych przy zwiększaniu dawek [29].

Podsumowanie

Ponieważ zwiększa się liczba żyjących z HIV chorych starzejących się, zalecenia opieki specjalistycznej nad nimi muszą być uaktualniane oraz uzupełnione o zasady diagnozowania i leczenia deficytów hormonalnych u kobiet i mężczyzn (gonady, tarczyca). Odrębnego opracowania wymaga rozpoznawanie i terapia depresji u osób starszych, które musi znaleźć swoje miejsce w zaleceniach dotyczących schorzeń psychiatrycznych u osób seropozytywnych.

Piśmiennictwo

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293-9.
2. The unexplored story of HIV and ageing. *Bulletin of World Health Organization* 2009; 87: 162-162. doi:10.2471/BLT.09.064030.
3. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS among persons aged 50 and older. Atlanta; 2008 Feb. CDC HIV/AIDS facts; <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/resources/factsheets/pdf/over50.pdf>.
4. Welch K, Morse A. Predictors of survival in older men with AIDS. *Geriatr Nurs* 2002; 23: 62-8.
5. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5: 150-8.
6. Franceschi C. Inflammaging as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured? *Nutrition Reviews* 2007; 65: S173-S176.
7. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transplant International* 2009; 22: 1041-1050.

8. Rickabaugh TM, Klipatrick RD, Hultin LE i wsp. The Dual Impact of HIV-1 Infection and Aging on Naïve CD+T-Cells: Additive and Distinct Patterns Impairment. *PLoS ONE* 2011; 6:e16459.
9. Desquilbet L, Margolick JB, Fried JP i wsp. Relationship between a frailty related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-1 infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 299-306.
10. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO i wsp. A study of sexuality and health and older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762-774.
11. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried JP i wsp. HIV-1 infection is associated with earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 1279-1286.
12. Sacktor N, Skolasky RL, Cox C i wsp. Longitudinal psychomotor speed performance in human immuno-deficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *J Neurovirol* 2010; 16: 335-341.
13. Margolick J, Li X, Detels R i wsp. Earlier Occurrence of the Frailty Phenotype in HIV+ Men than in HIV – Men: MACS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 794.
14. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 263-72.
15. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA i wsp.. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 281-90.
16. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 804-17.
17. Nachega JB, Trotta MP, Nelson M i wsp. Impact of metabolic complications on antiretroviral treatment adherence: clinical and public health implications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6: 121-9.
18. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI i wsp.. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1: S19-S25.
19. Hasse B, Lederberger B, Egger M i wsp. Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 792.
20. French A, Adeyemi O, Agniel D i wsp. Vitamin D Deficiency and Bacterial Vaginosis among HIV-infected Women In the United States. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstr. 754.
21. Mueller N, Fux C, Ledergerber B i wsp. High Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency in cART Naïve and Successfully Treated Swiss HIV Patients. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstr. 752.
22. Guaraldi G, Zona S, Orlando G i wsp. Vitamin D Supplementation Decreased the Risk of Diabetes Mellitus among Patients with HIV Infection.. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 827.
23. Squillace N., Zona S, Stentarelli Ch. i wsp. Detectable HIV Viral Load is Associated with Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52: 459-464.
24. Worm SW, Sabin C, Weber R i wsp. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *JID* 2010; 201:318-330.
25. Avihingsanon A, Praditpornsilpa K, Wongsabur J i wsp. Prevalence and Prognostic Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients, HIV-NAT 006 Cohort, Thailand. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 843.
26. Obel N., Farkas D.K., Kronborg G. i wsp. Abacavir and Risk of Myocardial Infarction in HIV-infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy: A Population-based Nationwide Cohort Study. *HIV Medicine.* 2010; 11: 130-136.

27. Das S. Risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 368-389.
28. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C i wsp. No Association of Myocardial Infarction and ABC Use: An FDA Meta-analysis. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 808.
29. The HIV and Aging Consensus Project. Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV. American Academy of HIV Medicine, AIDS Community Research Initiative of America, American Geriatrics Society. <http://aahivm.org>

40

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNO- LECZNICZE W ZABURZENIACH GOSPODARKI WĘGLO-WODANOWEJ U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Hiperglikemia, rozwój jawnej klinicznie cukrzycy (DM) oraz dekompensacja już istniejącej cukrzycy występuje wśród chorych zakażonych HIV z częstością 2-14% [1,2,3,4]. Leczenie antyretrowirusowe określonymi lekami z grupy inhibitorów odwrotnej transkryptazy i inhibitorów proteazy generuje u części chorych zespół zaburzeń metabolicznych – obserwuje się u nich insulinooporność, zaburzenia tolerancji glukozy, DM, dyslipidemię, stłuszczenie wątroby, lipopatrofię obwodową z (lub bez) centralną akumulacją tkanki tłuszczowej [5,6,7,8,9,10]. Zespół ten nazywany jest niekiedy zespołem lipodystrofii związanej z terapią antyretrowirusową (ART).

Powyższe obserwacje, jak i starzenie się populacji osób żyjących z HIV/AIDS, dłuższe przeżycie związane z efektywną kontrolą infekcji HIV, skłaniają do uaktualniania standardów postępowania z chorym HIV(+) i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

40.1. ROZPOZNANIE CUKRZYCY I STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO (*PREDIABETES*) [11]

40.1.1. Rozpoznanie cukrzycy

Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest wykazanie jednorazowe nieprawidłowości 1. lub 3. lub dwukrotne wykazanie nieprawidłowości 2.:

1. glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i objawy kliniczne mogące odpowiadać DM – chudnięcie, polidypsja, poliuria, osłabienie,
2. glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l),
3. glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Stwierdzenie nieprawidłowości 1. i 2., czyli rozpoznanie cukrzycy, jest przeciwwskazaniem do wykonania OGTT.

40.1.2.

Doniesienia o oznaczaniu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u chorych z zakażeniem HIV nie określają jednoznacznie, czy jest to badanie diagnostyczne dla rozpoznania cukrzycy w tej grupie pacjentów [12,13]. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) z 2011 standaryzowane oznaczenie HbA_{1c} służy rozpoznaniu cukrzycy przy wartości $\geq 6,5\%$ [14]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w Zaleceniach 2012 nie uwzględnia oznaczenia HbA_{1c} w rozpoznaniu DM [11]. W Polsce brak jest powszechnej standaryzacji metody oznaczania HbA_{1c}. Biorąc powyższe pod uwagę, PTN AIDS nie rekomenduje oznaczania HbA_{1c} w celu rozpoznawania cukrzycy. Można rozważyć wykonanie tego badania u niektórych chorych – przy klinicznym podejrzeniu cukrzycy, gdy glikemia przygodna i na czczo nie są rozstrzygające oraz nie ma możliwości wykonania OGTT.

40.1.3. Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*)

1. nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), tzn. poziom glukozy 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

lub

2. nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), tzn. poziom glukozy w 120. minucie OGTT 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l).

Stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, stąd jego rozpoznanie u chorych z infekcją HIV musi prowadzić do intensyfikacji działań prewencyjnych dla redukcji tego ryzyka.

40.2. OZNACZANIE GLIKEMII U CHOREGO ZAKAŻONEGO HIV

40.2.1.

U chorych nieleczonych ART należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo na wizycie wstępnej, a następnie 1 raz w roku. Zalecenia kontroli glikemii w tej grupie pacjentów, jeśli rozpoznaje się u nich stan przedcukrzycowy lub cukrzycę, zostały przedstawione w podrozdziale 40.5.

40.2.2.

Leczeni ART wymagają kontroli glikemii w chwili rozpoczęcia terapii, następnie po 6 i 12 miesiącach. Jeżeli poziomy glukozy są prawidłowe, należy oznaczać glikemię co 6 miesięcy. Chorzy z *prediabetes* lub cukrzycą otrzymujący ART powinni być monitorowani według zasad zawartych w podrozdziale 40.5.

40.2.3.

Glikemię należy oznaczyć w każdym przypadku wystąpienia klinicznych objawów cukrzycy (p. podrozdział 40.1.1). U chorego z infekcją HIV nierzadko występują takie wskazania kliniczne do oznaczenia glikemii, jak: ostre zakażenie, cechy uszkodzenia trzustki, glikokortykoterapia.

40.3. WSKAZANIA DO WYKONANIA DOUSTNEGO TESTU TOLERANCJI GLUKOZY (OGTT)

Wykonanie OGTT należy zlecić następującym chorym:

1. z normoglikemią na czczo i zespołem metabolicznym
2. z nieprawidłową glikemią na czczo,
3. z glikozurią przy normoglikemii na czczo,
4. w ciąży (po oznaczeniu glikemii na czczo).

U chorych HIV+ leczonych antyretrowirusowo należy rozszerzyć wskazania do wykonania OGTT o osoby z co najmniej dwoma objawami zespołu lipodystrofii związanego z ART, a także w przypadku współistnienia zakażenia HCV (zwłaszcza przy obecności dyslipidemii i klinicznych objawów lipo dystrofii). Nie dotyczy to chorych z rozpoznaną cukrzycą i *prediabetes*. Wystąpienie akumulacji tkanki tłuszczowej prowadzące do otyłości centralnej oraz dyslipidemii w trakcie ART nie jest rzadkie. Wówczas taki chory spełni kryteria zespołu metabolicznego (p. podrozdział 40.4) i będzie wymagał wykonania OGTT.

40.4. DEFINICJA ZESPOŁU METABOLICZNEGO WEDŁUG INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) [15]

Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego według stanowiska IDF z 2006 r. to

- otyłość centralna*, czyli obwód talii u mężczyzn ≥ 94 cm, u kobiet ≥ 80 cm (dla populacji europejskiej, wg EGIR 1999)
- oraz współistnienie 2 z 4 poniższych kryteriów:
 1. triglicerydy ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipertriglicydemii,
 2. HDL-Ch – mężczyźni < 40 mg/dl (1,03 mmol/l); kobiety < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) lub leczenie dyslipidemii,
 3. ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mmHg; rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego,
 4. stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznana cukrzyca typu 2.

*Jeżeli BMI > 30 kg/m², to można rozpoznać otyłość centralną bez pomiaru obwodu talii.

Prostota przedstawionej powyżej definicji sprawia, że celowe jest jej stosowanie w codziennej pracy z chorymi zakażonymi HIV. Zarówno pomiary antropometryczne, badanie ciśnienia tętniczego oraz okresowa kontrola glikemii oraz lipidów krwi obwodowej należą do standardu monitorowania i leczenia infekcji HIV.

40.5. CUKRZYCA I STAN PRZEDCUKRZYCOWY U CHOREGO HIV+

40.5.1.

Jeżeli zostanie postawione rozpoznanie cukrzycy, nie podejmuje się próby „niefarmakologicznego” leczenia – tzn. nie zaleca wyłącznie diety i zmiany trybu życia. Leczenie cukrzycy typu 2 jest postępowaniem etapowym i indywidualizowanym. Na każdym etapie obejmuje ono farmakoterapię oraz modyfikację trybu życia (dieta i umiarkowany wysiłek fizyczny).

40.5.2. Farmakoterapia cukrzycy

Farmakoterapia cukrzycy obejmuje doustne leki hipoglikemizujące i insulinę. Obecnie w dostnym leczeniu hipoglikemizującym są stosowane następujące leki: metformina (lek z wyboru, o ile nie ma przeciwwskazań do jej stosowania – p. Tabela 1), pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α -glukozydazy, leki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-IV). W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego nie uwzględniono glitazonów. Leki inkretynowe są stosowane rzadko ze względu na wysokie koszty leczenia. U chorych HIV+ z cukrzycą znajdują zastosowanie głównie metformina oraz pochodne sulfonylomocznika. Nie ma dotychczas doniesień o doświadczeniach w stosowaniu inhibitorów α -glukozydazy i leków inkretynowych w leczeniu cukrzycy u chorych seropozytywnych. Rozpoczęcie i ustalenie leczenia cukrzycy powinno być przeprowadzone w oparciu o konsultację diabetologa.

TABELA 1.

FARMAKOLOGICZNE LECZENIE CUKRZYCY

<i>Lek</i>	<i>Wskazania</i>	<i>Przeciwwskazania</i>	<i>Uwagi</i>
Doustne leki hipoglikemizujące	cukrzyca typu 2	1. aktywność ALT > 2,5 górnej granicy normy 2. GFR < 60 ml/min 3. wszystkie stany, gdzie istnieją wskazania do insulinoterapii	1. metformina – ryzyko kwasicy mleczanowej (rzadko), ostrożnie przy dysfunkcji nerek* 2. pochodne sulfonylomocznika – ryzyko hipoglikemii 3. u chorych z HIV/HCV – ryzyko hepatotoksyczności leków doustnych
Insulina	1. cukrzyca typu 1 2. stężenie HbA _{1c} > 7% na terapii doustnymi lekami 3. glikemia > 300mg/dl 4. DM z wysokimi wartościami glikemii i objawami klinicznymi 5. ostre zakażenia 6. przewlekłe zakażenia 7. niewydolność krążenia, nerek, wątroby 8. <u>planowanie ciąży</u> i <u>cięża</u>	brak wskazań	U chorych HIV+ insulinoterapia okresowa: 1. zespół „odbudowy immunologicznej” 2. gruźlica – najczęstsza infekcja oportunistyczna definiująca AIDS, leczona lekami potencjalnie hepatotoksycznymi

Lek	Wskazania	Przeciwwskazania	Uwagi
	9. zawał serca, udar mózgu 10. inne specyficzne typy DM 11. u chorych HIV+ – niektóre stany wynikające z choroby podstawowej, zaostrzenie współistniejącej patologii (p. Uwagi)		

* zachować ostrożność u chorych leczonych tenofowirem

40.5.3. Kryteria wyrównania cukrzycy

Kryteria wyrównania cukrzycy nie różnią się w odniesieniu do chorych HIV+ w porównaniu z zaleceniami dla chorych bez infekcji HIV. Należy dążyć do uzyskania wartości „docelowych” nie tylko parametrów gospodarki węglowodanowej (HbA_{1c}), ale także gospodarki lipidowej oraz wartości ciśnienia tętniczego (p. Tabela 2). Intensywność dążenia do wartości „docelowych” należy indywidualizować.

Podstawowym kryterium ogólnym wyrównania gospodarki węglowodanowej jest stężenie HbA_{1c} ≤ 7,0%. Dla różnych grup chorych istnieją kryteria szczegółowe. Są one bardziej restrykcyjne – HbA_{1c} ≤ 6,1% – dla kobiet planujących ciążę lub ciężarnych oraz HbA_{1c} ≤ 6,5% – dla dzieci i młodzieży, w cukrzycy typu 1 i w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2. W przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) kryterium wyrównania jest bardziej liberalne i wynosi HbA_{1c} < 8,0% – p. rozdział **Starzenie się pacjentów zakażonych HIV. Zalecenia PTN AIDS dla chorych powyżej 50 roku życia – aktualizacja 2012.**

TABELA 2.

WARTOŚCI „DOCELOWE” U CHORYCH Z CUKRZYCĄ.

Parametr	Wartość „docelowa”
HbA _{1c} – kryterium ogólne	≤ 7,0%
Cholesterol całkowity	< 175 mg/dl (4,5 mmol/l)
Cholesterol LDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l) przy współistnieniu choroby niedokrwiennej serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l)
Cholesterol HDL	> 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) – mężczyźni > 50 mg/dl (> 1,3 mmol/l) – kobiety
Triglicerydy	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Ciśnienie tętnicze:	
– skurczowe	< 140 mm Hg
– rozkurczowe	< 90 mm Hg

40.5.4.

Chorego ze stanem przedcukrzycowym i zakażeniem HIV należy prowadzić według zaleceń dla chorych niezakażonych. Należy rekomendować dietę, redukcję masy ciała, umiarkowaną aktywność fizyczną, zaprzestanie palenia tytoniu. Do lekarza należy ocena innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie schorzeń współistniejących (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia), stała edukacja chorego oraz kontrola glikemii:

- u chorego nieleczonego ART – co 6-12 miesięcy,
- u chorego na terapii ART – co 3 miesiące.

U chorego z zakażeniem HIV, *prediabetes* oraz lipodystrofią (gdzie dominuje centralna akumulacja tkanki tłuszczowej, a lipoatrofia nie jest wybitnie wyrażona), można rozważyć włączenie metforminy. Należy oczywiście uwzględnić przeciwwskazania do jej stosowania.

40.5.5.

Schemat badań okresowych chorego HIV(+) dla monitorowania cukrzycy i jej powikłań obejmuje m.in. kontrolę lipidogramu, stężenia kreatyniny, badanie ogólne moczu, ocenę dna oka, elektrokardiogram. Wszystkie te parametry, jak i pomiar masy ciała i ciśnienia tętniczego oraz ocena ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wchodzi w skład panelu badań, który został przedstawiony w rozdziale **Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV**.

Raz w roku należy wykonać badanie moczu w kierunku albuminurii. Przy dodatnim wyniku badania przesiewowego należy wykonać badanie ilościowe albumin w moczu i wyliczyć wskaźnik UA/C – albumina w moczu/kreatynina, w $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny. Wartości > 30 świadczą o albuminurii (pośrednio o dysfunkcji kłębków nerkowych) i wymagają wdrożenia działań prewencyjnych i leczniczych dla zapobieżenia rozwojowi nefropatii cukrzycowej.

Należy pamiętać o kontroli stężenia mleczanów w przypadku podejrzenia kwasicy mleczanowej w trakcie terapii metforminą.

40.5.6.

Należy rozważyć w profilaktyce pierwotnej zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-150 mg/dobę u chorych na cukrzycę typu 2 oraz typu 1 w wieku > 40 lat, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodu wieńcowego w ciągu 10 lat. Natomiast należy zalecić lek przeciwplatekowany chorym na cukrzycę ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, jako profilaktykę wtórną. Przy przeciwwskazaniach do stosowania kwasu acetylosalicylowego, można podawać tiklopidynę w dawce 250 mg dwa razy dziennie lub klopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

40.5.7.

U chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego należy włączyć statynę niezależnie od stężenia lipidów we krwi (PTD 2012). U chorych HIV+ leczonych antyretrowirusowo wybór preparatu oraz dawkowanie zależne jest od rodzaju leków antyretrowirusowych.

40.6. TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWA A CUKRZYCA

40.6.1.

U chorego HIV+ z cukrzycą należy wdrożyć ART niezależnie od tego, czy istnieją wskazania kliniczne, immunologiczne czy wirusologiczne. Tak więc nawet zakażeni bezobjawowo, z liczbą limfocytów T CD4 > 500/mm³ i niskim poziomem HIV-RNA we krwi, powinni rozpocząć terapię infekcji HIV. Takie postępowanie ma na celu lepszą kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U takiego chorego są nimi zarówno cukrzyca, jak i niekontrolowane zakażenie, z przewlekłym zapaleniem, które sprzyja rozwojowi miażdżycy.

40.6.2.

Przy wyborze pierwszorazowej ART dla chorego z cukrzycą należy uwzględnić następujące czynniki:

- generowanie przez określone leki hiperlipidemii (inhibitory proteazy wzmocniane rytonawirem, efawirenz)
- potencjalne ryzyko rozwoju lipodystrofii – zarówno lipoatrofii, jak i centralnej lipoakumulacji (inhibitory proteazy, niektóre nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)
- prostotę dawkowania ART – terapia ART powinna „wpisać się” w już stosowane przez chorego leczenie cukrzycy i chorób współistniejących
- możliwość interakcji między ART a lekami stosowanymi dotychczas przez chorego
- funkcję nerek – przy kwalifikacji do leczenia tenofowirem
- współistniejące choroby wątroby – zwłaszcza koinfekcję HCV (częstsze występowanie insulinooporności), stłuszczenie wątroby.

40.6.3.

W przypadku chorego już leczonego antyretrowirusowo, u którego rozwija się DM, należy rozważyć, czy aktualna ART generuje zaburzenia metaboliczne, np. insulinooporność czy dyslipidemię. Jeżeli rozważa się zmianę terapii, priorytetem jest utrzymanie pełnej skuteczności przeciwwirusowej. Korzystne są zmiany w obrębie tej samej klasy leków: dotyczy to zarówno inhibitorów proteazy, jak i inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Możliwe jest także włączenie do terapii leków z innych klas, takich jak raltegravir i marawirok. W świetle dotychczasowych doświadczeń z ich stosowaniem nie wydaje się, żeby generowały one poważne zaburzenia o typie lipodystrofii czy hiperlipidemii.

40.7. OPIEKA DIABETOLOGICZNA

Chory z infekcją HIV leczony ART rozwija złożone zaburzenia metaboliczne. Jeżeli z zakażeniem HIV współistnieje cukrzyca, chory musi pozostawać pod opieką specjalisty chorób zakaźnych i diabetologa. Podobnie jak terapię antyretrowirusową, tak i osiąganie celów leczenia cukrzycy należy indywidualizować.

PTN AIDS, opierając się na zaleceniach PTD 2012 oraz Wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i PTD 2010, rekomenduje następujące zasady wspólnego prowadzenia chorych HIV+ z cukrzycą [11,16]:

1. jeżeli jest stabilny klinicznie, wymaga kontroli u diabetologa nie rzadziej niż raz w roku. Konsultacja taka ma na celu:
 - ocenę wyrównania metabolicznego,
 - ocenę stanu zaawansowania późnych powikłań DM i ewentualnego wdrożenia ich terapii,
 - edukowania w zakresie modyfikacji stylu życia,
 - ustalenia celów terapeutycznych i określenia sposobu ich realizacji;
2. chorego HIV+ z cukrzycą typu 1 i innych typów, leczoną wielokrotnymi iniekcjami insuliny, należy konsultować diabetologicznie nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Chora z cukrzycą ciążową musi być prowadzona we współpracy diabetologa, ginekologa oraz lekarza chorób zakaźnych, który ustala ART pod kątem optymalnej profilaktyki zakażenia odmatczynego HIV oraz bezpieczeństwa ciężarnej i dziecka.

Jeżeli występują późne powikłania cukrzycy, niezbędna staje się współpraca z okulistą, neurologiem, nefrologiem, kardiologiem oraz innymi specjalistami.

Podsumowanie

Obecna aktualizacja zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dla chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zakażonych HIV nie wprowadza istotnych zmian. Obecna edycja rekomendacji podtrzymuje zalecenie włączenia farmakoterapii już w chwili rozpoznania cukrzycy. Lekiem z wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 pozostaje metformina, którą należy stosować również u chorych HIV+, uwzględniając szereg możliwych w tej grupie przeciwwskazań.

Współczesne leki antyretrowirusowe pozwalają na taki dobór ART, aby zminimalizować niepożądane efekty metaboliczne: hiperlipidemię, insulinooporność i lipodystrofię. Mimo to liczba chorych seropozytywnych z cukrzycą zwiększa się wskutek starzenia się tej populacji oraz wzrastającej liczby rozpoznań infekcji HIV u osób po 50 roku życia [18]. Cukrzyca jest głównym czynnikiem ryzyka zgonu z następujących przyczyn: na AIDS, zgonu z powodu niewydolności wątroby i zgonu z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego [19].

W niniejszych zaleceniach utrzymano zalecenie współpracy z diabetologiem w opiece nad chorym żyjącym z HIV/AIDS i cukrzycą. Realizacja tej współpracy jest możliwa dzięki programowi KOMPLEKSOWEJ AMBULATORYJNEJ OPIEKI SPECJALISTYCZNEJ NAD PACJENTEM ZAKAŻONYM HIV, LECZONYM LEKAMI ANTYRETROWIRUSOWYMI (KAOS-HIV), finansowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia [20].

Piśmiennictwo

1. Buchacz K, Patel P, Baker R i wsp. Elevated Rates of Diabetes Mellitus among HIV-infected Women on HAART Compared with the General Population in the US. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 786.

2. De Wit S, Sabin CA, Weber R i wsp. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-infected Patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1224-1229.
3. Galli L, Salpietro G, Pellicciotta A i wsp. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and its predictive factors in Italy: A comparison between HIV-infected and uninfected subjects. *Journal of the International AIDS Society* 2010; 13 (Suppl 4):P230.
4. Worm SW, De Wit S, Weber R i wsp. Diabetes Mellitus, Preexisting Coronary Heart Disease Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)Study. *Circulation* 2009; 119: 805-811.
5. Carr A. i wsp.: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999, 353, 2093.
6. Dubé M.P. i wsp.: Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 350, 713.
7. Eastone J.A., Decker C.F.: New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann. Intern. Med.* 1997, 127, 948.
8. Mulligan K. i wsp.: Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2000, 23, 35.
9. Murata H., Hruz P.W., Mueckler M.: The mechanisms of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 20251.
10. Tsiodras S. et al.: Effects of protease inhibitors on hyperglycaemia, hyperlipidaemia, and lipodystrophy. A 5-year cohort study. *Archives of Internal Medicine* 2000, 160, 2050.
11. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2012, 1, suplement. A.
12. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. HbA1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1591-1593.
13. Eckhardt B, Holzman R, Kwan C i wsp. Glycated Hemoglobin A1C as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-infected Individuals. *AIDS Patient Care STDS*, 2012 Feb 10 [Epub ahead of print]
14. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34(suppl 1): S11-S61
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006. www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
16. Zasady postępowania w cukrzycy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2010. Aktualizacja 2010. Wydawnictwo „AKTIS” Sp. z o.o., Łódź 2010.
17. European AIDS Clinical Society Guidelines, November 2011, version 6. Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities in HIV.
18. Hasse B, Lederberger B, Egger M i wsp. Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 792.
19. Smith S, Sabin CA, Lundgren JD i wsp. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010; 24: 1537-1548.
20. Kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna nad pacjentem zakażonym HIV, leczonym lekami antyretrowirusowymi (KAOS-HIV) – zasady realizacji. Załącznik nr 3 część d do zarządzenia Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r.

41

POSTĘPOWANIE PROFILAKTYCZNE DIAGNOSTYCZNE I LECZNICZE W CHOROBYCH UKŁADU SERCOWO- NACZYNIOWEGO U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego (USN) są jedną z głównych przyczyn zgonów w populacji ogólnej. Populacja osób zakażonych HIV w związku z wydłużaniem się czasu życia w tej grupie osób oraz z niezależnym zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z samym zakażeniem i jego leczeniem wymaga szczególnego nadzoru w tym zakresie co podnoszone jest w wielu pracach z ostatnich lat (1,2,3). Badania dotyczące częstości występowania epizodów sercowo-naczyniowych nie były prowadzone w polskiej populacji osób zakażonych, jednakże wnioskując z badań dotyczących ogólnej populacji w zakresie występowania zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia częstości występowania zespołu metabolicznego skala zjawiska jest wysoka.

Zaburzenia metaboliczne we współczesnych społeczeństwach występują z coraz większą częstością w związku ze zmieniającym się stylem życia – nieprawidłową dietą, ograniczaniem aktywności fizycznej zarówno związanej z pracą jak i spontanicznej. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności (program WOBASZ prowadzony w latach 2004-2005) monitorowało między innymi częstość występowania zespołu metabolicznego i zaburzeń gospodarki lipidowej w populacji polskiej (4). Badania przeprowadzono w reprezentatywnej grupie Polaków z różnych regionów naszego kraju. Objęto nimi 6114 mężczyzn i 6894 kobiet w wieku 20-74 lat. Częstość występowania zespołu metabolicznego w całej grupie wiekowej zgodnie z kryteriami NCEP-ATPIII oceniono na 19,5% wśród mężczyzn i 18,6% u kobiet z tendencją wzrastającą wraz z wiekiem. Wśród kobiet w wieku 20-39 lat zespół metaboliczny rozpoznano u 4%, natomiast u kobiet w wieku 60-74 lat u 46%; u mężczyzn częstości dla tych grup wiekowych wynosiły odpowiednio 10 i 35%. Ogółem stwierdzono, że w populacji polskiej osób w wieku 20-74 lat jest 5,8 mln osób kwalifikujących się do rozpoznania zespołu metabolicznego (definicja zespołu metabolicznego według International Diabetes Federation 2006 p. rozdział Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV).

W populacji osób zakażających się HIV dominują osoby młode, chociaż z upływem czasu grupa osób zakażonych zdecydowanie się starzeje. Obecnie w kohorcie POLCA, w której skład wchodzi pacjenci zarejestrowani w Poradni Profilaktyczno-Lecniczej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie osoby w wieku do 18-30 r.ż. stanowią 14%; 31-40 r.ż. 39%, 41-50 r.ż. 30%, 51-60 r.ż. 13% i powyżej 60 r.ż. 4%. Dodatkowo w grupie osób zakażonych około 75% stanowią mężczyźni, u których populacyjna tendencja do występowania zespołu metabolicznego w młodszych grupach wiekowych jest wyższa. Badacze programu WOBASZ zwrócili również uwagę na regionalne różnice w częstości występowania zespołu metabolicznego, co powinni również uwzględnić lekarze zajmujący się leczeniem pacjentów zakażonych HIV w poszczególnych ośrodkach.

Wyjściowo więc mamy do czynienia z populacją narażoną na występowanie zespołu metabolicznego pod postacią zaburzeń lipidowych, wysokiego BMI, zaburzeń tolerancji glukozy i w związku z tym ze zwiększonym ryzykiem występowania epizodów sercowo-naczyniowych.

Niekorzystny wpływ zakażenia HIV na częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych wynika z pobudzenia aterogenezy przed przewlekły stan zapalny związany z zakażeniem, wpływ na stężenia apolipoproteiny B, zwiększoną migracją monocytów do nabłonka naczyń, wpływ na sekrecję chemokin, cząstek adhezyjnych nabłonka naczyń T1, VCAM-1, selektywny E, dodatkowy niekorzystny wpływ może być związany z niedoborem witaminy D3 stwierdzanym u osób zakażonych wirusem (2,3,5). Leczenie antyretrowirusowe z jednej strony wydaje się hamować stan zapalny związany z zakażeniem, ale ma przy większości schematów niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową, zwiększa ryzyko insulinooporności i rozwoju cukrzycy typu 2 (6,7). Niejasny jest również wpływ utrzymującej się mikroreplikacji HIV w rezydualnych kompartmentach (np. ośrodkowym układzie nerwowym) na podtrzymywanie stanu zapalnego u pacjentów leczonych antyretrowirusowo.

Z badań w ramach projektu Wrovasc nad miażdżycą i jej uwarunkowaniem u osób zakażonych HIV, wykazano istotnie większe zaawansowanie subklinicznych zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych, wyrażonych wartością cIMT (carotid intima-media thickness). Profil ryzyka sercowo-naczyniowego osób zakażonych HIV znamienne różni się od osób niezakażonych – stężenia wszystkich frakcji cholesterolu są niższe, a triglicerydów wyższe, odsetek palaczy jest większy, BMI niższe, a WHR wyższe. Silny wpływ na cIMT mają cholesterol non-HDL, nadciśnienie tętnicze, wiek i czas ARV, a poza tym – stężenie cholesterolu całkowitego i LDL oraz natężenie palenia tytoniu (paczko-lata). W prewencji chorób sercowo-naczyniowych u osób zakażonych HIV podobnie jak w populacji ogólnej należy odpowiednio wcześniej wprowadzać obiektywne metody oceny stanu układu krążenia, analizować rozwój subklinicznych zmian miażdżycowych i działać wielokierunkowo w zakresie eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka (21).

Problem jest więc złożony i pacjenci zakażeni HIV niezależnie od fazy zakażenia i leczenia antyretrowirusowego muszą podlegać regularnej kontroli pod kątem ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie zaburzeń zwiększających to ryzyko takich, jak cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze powinno być prowadzone konsekwentnie z określeniem celów leczenia dla grup najbardziej zagrożonych.

41.1. PROFILAKTYKA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

41.1.1. Chorobami USN, będącymi przedmiotem postępowania profilaktycznego

- choroba niedokrwienna serca (zawał serca, niestabilna choroba niedokrwienna, ostre „epizody” wieńcowe),
- udary mózgu, przemijające „epizody” niedokrwienne,
- choroby aorty i tętnic obwodowych (miażdżyca, tętniaki),
- nadciśnienie tętnicze.

Wszystkie osoby zakażone wirusem HIV, nawet w najmłodszych grupach wiekowych powinny być regularnie kontrolowane pod kątem występowania czynników ryzyka rozwoju ww. schorzeń (Tabela 1), a opieka nad nimi powinna obejmować:

1. okresową ocenę ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań
2. ciągłe działania edukacyjne i terapię ukierunkowane na czynniki ryzyka rozwoju schorzeń USN podlegające modyfikacji.

TABELA 1.

PODZIAŁ CZYNNIKÓW RYZYKA ROZWOJU CHOROÓB USN

<i>Czynniki nie podlegające modyfikacji</i>	<i>Czynniki podlegające modyfikacji</i>
wiek	waga
pleć	styl życia: aktywność fizyczna, palenie tytoniu, dieta
czynniki genetyczne	zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej
rodzinne występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego	nadciśnienie tętnicze
	choroby o podłożu zapalnym (np.zakażenia)

41.1.2. Monitorowanie czynników ryzyka chorób USN u osób zakażonych HIV

W ramach standardowej opieki nad chorym z zakażeniem HIV należy przeprowadzać okresowe badania dla zapobiegania chorobom USN zestawione w tabeli 2.

W uzasadnionych przypadkach klinicznych u pacjentów zakażonych podobnie jak w populacji ogólnej, należy rozważyć oznaczanie poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, VLDL, apolipoprotein, poziomu insuliny, C-peptydu, określenie wskaźnika insulinooporności (np. HOMA), badania naczyń metodą Dopplera. Badania obrazowe (tomografia komputerowa, densytometria) dla oceny lipodystrofii związanej z HIV powinny być uzupełnieniem oceny klinicznej lipodystrofii, a ich wynik musi być interpretowany wraz z innymi parametrami. Oznaczenie hs-CRP jako markera ryzyka chorób USN w zakażeniu HIV wymaga badań i nie może być rutynowo wykonywane u chorych seropozytywnych dla celów prewencji i monitorowania tego ryzyka.

TABELA 2.

BADANIA W OPIECE AMBULATORYJNEJ NAD ZAKAŻONYM HIV DLA PREWENCJI CHOROÓB USN

<i>Badanie</i>	<i>Chory nieleczony ART</i>	<i>Chory leczony ART</i>	<i>Uwagi</i>
Wywiad – czynniki ryzyka chorób USN	wizyta 1 i wywiad powtarzany – wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka	wywiad powtarzany – wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka	Ocena 10-letniego ryzyka wystąpienia epizodu SN według skali Framingham 1× w roku
Ocena wyglądu chorego pod kątem objawów lipodystrofii	każda wizyta	każda wizyta	Objawy zgłaszane przez chorego i/lub obserwowane przez lekarza
Waga (kg), obwód talii (cm), BMI (kg/m ²)	wizyta 1 i co 6 miesięcy	co 3-4 miesięcy	Przy każdej zmianie ART (dotyczy odstawienia terapii jak i ponownego jej rozpoczęcia), BMI > 30 kg/m ² pozwala na rozpoznanie otyłości centralnej
Pomiar ciśnienia tętniczego	każda wizyta	każda wizyta	
Ocena oftalmoskopowa dna oka	wizyta 1 i ze wskazań klinicznych	co 12 miesięcy	U chorego z cukrzycą, nadciśnieniem co najmniej 1× w roku
EKG	wizyta 1 i co 12 miesięcy	co 12 miesięcy	
Glikemia (na czczo), TG, T-Chol, HDL-Ch, LDL-Ch (na czczo)	wizyta 1 i co najmniej co 12 miesięcy	0, 3-6, 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy	– przy każdej zmianie ART – indywidualnie w trakcie leczenia hiperlipidemii – w przypadku nieprawidłowych wartości glikemii – powtórzenie badania, ewentualnie OGTT

41.2. TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWA (ART)

A PREWENCJA PIERWOTNA I WTÓRNA CHOROÓB USN

Przy pierwszorazowym wyborze leków antyretrowirusowych oraz przy zmianie terapii należy uwzględniać wyjściowe ryzyko rozwoju epizodów sercowo-naczyniowych oceniane wg skali Framingham (tabela 3). Obecnie nie ma podstaw, aby twierdzić, że stosowanie określonej kombinacji leków antyretrowirusowych stanowi element prewencji pierwotnej czy wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych. Przy stosowaniu większości leków antyretrowirusowych i wszystkich dostępnych zestawów leków można doszukać się działań ubocznych, które mogą niekorzystnie wpływać na ryzyko chorób USN (6,7,8). Doniesienia dotyczące zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem abakawiru są niejednoznaczne (6,8). Wydaje się jednak, że przy istniejących wątpliwościach związanych z tym preparatem należałoby go unikać, jeśli to możliwe, u osób ze współistniejącymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi a także u osób z bardzo wysokim ryzykiem (> 20% wg skali Framingham).

TABELA 3.

SKALA FRAMINGHAM OCENY 10-LETNIEGO RYZYKA ROZWOJU CHOROÓB USN

<i>Czynniki ryzyka – punktacja (mężczyźni)</i>								
<i>Punkty</i>	<i>Wiek</i>	<i>HDL-Ch (mg/dl)</i>	<i>T Ch (mg/dl)</i>	<i>Wartości RR osoby nieleczone przeciwnadciśnieniowo (mmHg)</i>	<i>Wartości RR osoby leczone przeciwnadciśnieniowo (mmHg)</i>	<i>Nikotynizm</i>	<i>Cukrzyca</i>	<i>HIV</i>
-2		60+		< 120				
-1		50-59			0			
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	Nie	Nie	Nie
1		35-44	160-199	130-139				
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-129			
3			240-279	160+	130-139		Tak	Tak
4			280+		140-159	Tak		
5	40-44				160+			
6	45-49							
7								
8	50-54							
9								
10	55-59							
11	60-64							
12	65-69							
13								
14	70-74							
15	75+							

10-letnie ryzyko rozwoju epizodów sercowo-naczyniowych

Suma punktów	Ryzyko (%)	Punkty	Ryzyko (%)	Punkty	Ryzyko (%)
-3 lub mniej	poniżej 1	5	3,9	13	15,6
-2	1,1	6	4,7	14	18,4
-1	1,4	7	5,6	15	21,6
0	1,6	8	6,7	16	25,3
1	1,9	9	7,9	17	29,4
2	2,3	10	9,4	18+	POWYŻEJ 30
3	2,8	11	11,2		
4	3,3	12	13,2		

Wiadomo również, że anemia wpływa niekorzystnie na występowanie zaostrzeń u osób z rozpoznawaną chorobą wieńcową czy niewydolnością serca stąd mogą wynikać wskazania do unikania azydotymidyny u takich osób i wskazania do zmiany preparatu, jeśli jest stosowany u osób z tymi rozpoznaniem. Rola zwiększonej objętości krwinki czerwonej (MCV), która pojawia się przy leczeniu inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) jest niejasna, chociaż są publikacje mówiące o zwiększeniu ryzyka chorób USN u osób z wysoką MCV. Niedobór witaminy D3 związany z samym zakażeniem i pogłębiany przez stosowanie tenofowiru również może wpływać na rozwój epizodów sercowo-naczyniowych. Stosowanie inhibitorów proteazy ma z kolei niekorzystny wpływ na profil lipidów oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem insulinooporności. W trakcie stosowania newirapiny obserwuje się korzystny wzrost stężenia cholesterolu HDL, nie potwierdzono jednak jednoznacznie zmniejszonej częstości występowania epizodów chorób USN u pacjentów leczonych tym preparatem (7). Nie istnieją więc idealne z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego schematy ART.

Poza wymienionymi powyżej, brak jest więc wskazań do zmiany schematu u osób z rozpoznaną w trakcie ART chorobą USN lub z pojawieniem się dodatkowego czynnika ryzyka pod postacią hiperlipidemii indukowanej terapią.

41.3. LECZENIE CHOROBY USN U ZAKAŻONYCH HIV

Leczenie choroby wieńcowej w każdej postaci: zawał serca, stabilna i niestabilna dławica piersiowa, ostre „epizody” wieńcowe, a także niewydolności serca powinno przebiegać pod kontrolą i we współpracy z kardiologiem, lekarzem internistą według zasad przyjętych w standardach dla populacji ogólnej w ramach lecznictwa otwartego lub zamkniętego w zależności od potrzeby. Rolą lekarza prowadzącego zakażenie HIV powinno być w takiej sytuacji usunięcie ewentualnych czynników mogących niekorzystnie wpływać na prowadzone leczenie kardiologiczne związanych z zakażeniem HIV oraz pomoc w zakresie ustalania interakcji między lekami kardiologicznymi stosowanymi u pacjenta ze szczególnym uwzględnieniem antykoagulantów, β -adrenolityków i statyn.

Udary mózgu, przemijające epizody niedokrwienia muszą być leczone we współpracy z neurologiem, a choroby aorty i tętnic obwodowych ze specjalistą chorób naczyniowych.

41.4. ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

41.4.1. Dyslipidemie

Dyslipidemie są znaczącym czynnikiem ryzyka chorób USN i występują z dużą częstością w populacji ogólnej. Zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology wartości stężeń lipidów, które stwarzają zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej wynoszą:

- poziom triglicerydów (TG) na czczo > 1,7 mmol/l (150 mg/dl),
- poziom cholesterolu całkowitego (T Ch) > 4,8 mmol/l (190 mg/dl),
- poziom cholesterolu LDL (LDL-Ch) > 2,9 mmol/l (115 mg/dl),

- poziom cholesterolu HDL (HDL-Ch) < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) u kobiet.

Jednakże ze względu na zwiększone ryzyko występowania epizodów sercowo-naczyniowych w grupie osób zakażonych HIV słusznym wydaje się przyjęcie bardziej rygorystycznych zaleceń np. odpowiadających zaleceniom dla populacji osób z cukrzycą.

41.4.2.

W kohorcie POLCA już u pacjentów nieleczonych antyretrowirusowo zbyt niski HDL-Ch (< 0,9 mmol/l) stwierdzany jest u blisko 20% pacjentów, LDL-Ch powyżej wartości zalecanych (2,6 mmol/l – 100 mg/dl) u 51,7% pacjentów, natomiast w zakresie wartości wysokich powyżej 3,4 mmol/l (130 mg/dl) u 21% pacjentów i bardzo wysokich powyżej 4,15 mmol/l (160 mg/d) u 7% osób. Stężenia T Ch całkowitego u pacjentów dotychczas nie leczonych antyretrowirusowo przekraczające 4,8 mmol/l stwierdzane są u 20% osób. W trakcie ART odsetki pacjentów z podwyższonymi stężeniami T Ch, LDL-Ch i TG zdecydowanie wzrastają. W grupie pacjentów szczegółowo kontrolowanych w ramach programu Kompleksowej Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej nad pacjentem zakażonym HIV leczonym antyretrowirusowo odsetek wartości powyżej normy wynosi odpowiednio 37%, 47% i 48%. Nie zmienia się natomiast odsetek pacjentów z niskim stężeniem HDL-Ch (18%). W tej grupie pacjentów zarówno leczonych jak i nieleczonych antyretrowirusowo zaburzenia gospodarki lipidowej występują u ponad połowy pacjentów, jeśli weźmiemy pod uwagę pojawienie się zaburzenia w zakresie co najmniej jednego z ww. parametrów.

41.4.3. Pomiary stężeń lipidów

Większość rekomendacji przy formułowaniu zaleceń posługuje się wartościami pomiarów lipidów na czczo. Ponieważ nie tylko wśród pacjentów zakażonych HIV, ale również w populacji ogólnej są problemy z uzyskaniem takich pomiarów, wykonano szereg analiz, obejmujących duże grupy pacjentów, porównujących przed i poposiłkowe stężenia T Ch, LDL-Ch, HDL-Ch i TG. Większość autorów jest zgodna, że klasyczny posiłek nie ma większego wpływu na stężenia T Ch i HDL-Ch (10,11). Parametry te więc mogą być bezpiecznie używane do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Natomiast wyniki badań dotyczące stężeń LDL-Ch i TG są rozbieżne. Jednocześnie istnieją prace podnoszące, że poposiłkowe stężenia TG odgrywają nawet większą rolę w ocenie ryzyka chorób USN i jego znaczącego zwiększenia w przypadku hipertriglicerydemii poposiłkowej przekraczającej 200 mg/dl (2,2 mmol/l) (12).

Analizując sytuację z praktycznego punktu widzenia wydaje się więc bezpieczniejsze dla pacjenta przyjęcie wartości pomiarów lipidów poposiłkowych za wystarczające do podjęcia interwencji terapeutycznych, szczególnie jeśli wartości oznaczeń mieszczą się w granicach wartości wysokich, niż narażanie pacjenta na wystąpienie epizodu sercowo-naczyniowego. Jest to szczególnie istotne w polskich warunkach, ponieważ pacjenci docierają do ośrodków zajmujących się leczeniem zakażenia HIV z odległych miejscowości i wykonanie badania na czczo stwarza dla nich problem. Dodatkowo w 40% grupie osób zakażonych drogą nadużywania dożylnych substancji jest wielu pacjentów, którzy nie respektują poleceń i próśb lekarzy.

41.4.4. Rekomendacje

Rekomendacje dotyczące leczenia hiperlipidemii u pacjentów zakażonych HIV w Polsce opracowano po szczegółowej analizie zaleceń EACS z 2011 roku, DHHS z 2011, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2007, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011.

Celem rekomendacji jest wskazanie, przy jakich zaburzeniach lipidowych należy podejmować interwencję terapeutyczną oraz jaka ona powinna być, określenie celów leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej oraz zaleceń co do rodzaju leków stosowanych w terapii tych zaburzeń.

41.4.4.1. Hipercholesterolemia

Uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju epizodów sercowo-naczyniowych są podwyższone stężenia LDL-Ch, T Ch oraz obniżone stężenia HDL-Ch. Nie została dotychczas opracowana skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, która uwzględniałaby zakażenie HIV i ART, jako czynniki tego ryzyka, ani skala bezpośrednio dedykowana osobom zakażonym HIV. W trakcie przygotowań jest skala projektowana przez członków grupy D.A.D. (www.cphiv.dk/tools.aspx). Najbardziej obrazowa i pozwalająca uwzględnić kilkustopniowe zwiększenie ryzyka związane z zakażeniem HIV wydaje się skala oceny 10-letniego ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych Framingham (Tabela 6). W Tabeli 3 umieszczono dodatkową kolumnę uwzględniającą ryzyko związane z HIV, które w badaniach oceniających zwężenie tętnic szyjnych jest porównywalne z ryzykiem związanym z paleniem papierosów i cukrzycą, choć nie ma jednoznacznych badań potwierdzających, że czynnik ten sumuje się z pozostałymi uwzględnionymi w skali Framingham (14).

Tabela 4 przedstawia szczegółowe zalecenia co do postępowania w przypadku podwyższonych stężeń LDL-Ch odgrywającego największą rolę w rozwoju miażdżycy naczyń. Tabela uwzględnia zarówno ocenę 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego według skali Framingham, jak i klasyczne czynniki ryzyka rozwoju schorzeń USN przyjmując, że samo zakażenie HIV niezależnie od liczby CD4 i ART jest niezależnym czynnikiem ryzyka. W grupie najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, a szczególnie u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, już graniczne wartości cholesterolu LDL odpowiednio 2,6 mmol/l i 2,0 mmol/l są powodem zalecania terapeutycznej zmiany stylu życia.

TABELA 4.

REKOMENDACJE PTN AIDS, DOTYCZĄCE MOMENTU INTERWENCJI,
KTÓREJ CELEM JEST OBNIŻENIE STĘŻEŃ LIPIDÓW WE KRWI

<i>Kategoria ryzyka</i>	<i>Stężenie Ch LDL nie wymagające interwencji mg/dl (mmol/l)*</i>	<i>Stężenie Ch LDL, przy którym należy wprowadzić Terapeutyczną Zmianę Stylu Życia (TLC*) mg/dl (mmol/l)</i>	<i>Stężenie Ch LDL, przy którym należy rozpocząć terapię preparatami hipolipemizującymi mg/dl (mmol/l)</i>
Choroba niedokrwien- na serca lub jej odpo- wiednik z innych nar- ządów (10-letnie ryzyko** > 20%)	< 100 (2,6) (przy współistniejącej cukrzyca < 70 (1,9)	≥ 100 (2,6)	≥ 130 (3,4) (100–129: preparat hipolipemizu- jący opcjonalnie, przy współistniejącej cukrzy- cy wskazany)
2+ czynników ryzy- ka*** (10-letnie ryzy- ko** ≥ 20%)	< 130 (3,4)	≥ 130 (3,4)	10-letnie ryzyko** 10–20%: ≥ 130 (3,4) 10-letnie ryzyko < 10%: ≥ 160 (4,15)
0–1 czynnik ryzyka***	< 160 (4,15)	≥ 160 (4,15)	≥ 190 (4,92) (160–189: opcjonalnie)

* TLC (therapeutic life style change) – terapeutyczna zmiana stylu życia: rzucenie palenia papierosów, dieta, aktywność fizyczna

** 10-letnie ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wg skali Framingham

*** przyjmując, że oprócz klasycznych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jak: obciążony wywiad rodzinny, palenie papierosów, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze zakażenie HIV jest niezależnym czynnikiem zwiększającym to ryzyko – czyli każdy pacjent zakażony będzie miał co najmniej 1 czynnik ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego.

41.4.4.2. Hipertriglicydemia

Rola hipertriglicydemii dla ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca w populacji ogólnej jest ciągle dyskutowana (14). W rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przyjmuje się, że optymalne stężenie TG nie powinno przekraczać 115 mg/dl (1,3 mmol/l). Podwyższone stężenia TG są szczególnie istotne w tzw. dyslipidemii aterogenicnej, czyli współistnieniu wysokich stężeń TG, niskich stężeń HDL-Ch oraz obecności lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) (15). Jednocześnie potwierdzono, że w zakażeniu HIV stężenia VLDL mogą znacząco wzrastać, szczególnie u pacjentów z lipodystrofią. Wysokie stężenia TG, szczególnie przekraczające 500 mg/dl (5,8 mmol/l) znacząco zwiększają ryzyko ostrego zapalenia trzustki. Podejmując decyzję o terapii hipertriglicydemii należy wziąć pod uwagę wzrost ryzyka zarówno chorób USN, jak i zapalenia trzustki.

Leczenie hipertriglicydemii należy rozpocząć już przy przekroczeniu wartości zalecanych jako optymalne, tzn. 115 mg/dl (1,3 mmol/l). Pierwszym etapem powinna być terapeutyczna zmiana stylu życia (tabela 4). W przypadku hipertriglicydemii po wprowadzeniu zmian w tym zakresie można się spodziewać spektakularnych wyników. Szczególnie ważna w leczeniu hipertriglicydemii jest zmiana zwyczajów co do spożywania alkoholu, gdyż jego nadużywanie ma szczególnie niekorzystny wpływ na ten parametr. Jeśli terapeutyczna zmiana stylu

życia nie przynosi efektu przy stężeniach trójglicerydów powyżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l) należy rozpocząć farmakoterapię.

Podejmując decyzję o leczeniu hiperlipidemii należy również pamiętać o wykluczeniu i ewentualnym leczeniu ich wtórnych przyczyn (Tabela 5). Oczywiście jeśli wtórnej przyczyny nie można usunąć – np. odstawić glikokortykoidów, w leczeniu hiperlipidemii należy postępować na zasadach określonych poniżej.

TABELA 5.

WTÓRNE PRZYCZYNY ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ

<i>Wtórne przyczyny hiperlipidemii</i>	
Zaburzenia endokrynne	Cukrzyca, zwłaszcza typu 2, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki, zespół Cushinga
Choroby wątroby	przewlekłe zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby, żółtaczka mechaniczna
Choroby nerek	zespół nerczykowy, przewlekła niewydolność nerek
Leki	Glikokortykoidy, steroidy anaboliczne, leki moczopędne, witamina A, leki blokujące receptory β , leki przeciwdrgawkowe, doustne leki antykoncepcyjne
Choroby spichrzeniowe	choroba Gauchera, choroba von Gierke
Inne przyczyny	ostra, przerywana porfiria, toczeń układowy, jadłowstręt psychiczny, otyłość, zwłaszcza trzewna, stan przewlekłego stresu

41.5. LECZENIE HIPERCHOLESTEROLEMII I HIPERTRIGLICERYDEMII

Leczenie dyslipidemii obejmuje terapeutyczne zmiany stylu życia oraz farmakoterapię.

41.5.1. Terapeutyczna zmiana stylu życia

Zalecenia dotyczące stylu życia powinny być traktowane jako profilaktyka występowania zaburzeń lipidowych oraz sercowo-naczyniowych i omawiane z każdym pacjentem zakażonym HIV pozostającym pod opieką lekarską. Terapeutyczna zmiana stylu życia pacjentów (Tabela 6) powinna obejmować rzucanie palenia papierosów, zalecenia dotyczące regularnej aktywności fizycznej oraz wprowadzenia racjonalnej diety dopasowanej do rodzaju zaburzeń lipidowych z ograniczeniem tłuszczów nasyconych i wzbogaconej o tłuszcze nienasycone i wielonienasycone. Szczególną uwagę pacjentów należy zwracać na regularne spożywanie posiłków oraz dopasowanie wartości kalorycznej posiłków do wydatku energetycznego. Jeśli to możliwe pacjenci powinni być prowadzeni przez zespół składający się z lekarza chorób zakaźnych-internisty, specjalisty zajmującego się leczeniem zespołu metabolicznego, dietetyka i psychologa.

TABELA 6.**TERAPEUTYCZNA ZMIANA STYLU ŻYCIA (TLC)**

ZALECENIA	ZASADY
Zaprzestanie palenia papierosów	<p>Krótkie jednoznaczne oświadczenie o potrzebie zaprzestania palenia.</p> <p>Jeśli pacjent nie rozważy rzucenia palenia, motywowanie, nacisk na krótkoterminowe (więcej pieniędzy, lepszy smak jedzenia, ładniejsza skóra, mniejsze i rzadsze napady duszności) i długoterminowe (zapobieganie chorobom USN, POCHP, nowotworom) korzyści.</p> <p>Jeśli pacjent rozważy decyzję o rzuceniu palenia, ustalenie daty abstynencji nikotynowej oraz systemu nagradzania za podjętą decyzję oraz jej utrzymanie.</p> <p>Używanie substytutów nikotyny (plastry, guma do żucia, spray) lub zalecanie terapii warenikliną lub bupropionem (uwaga! zaburzają funkcję OUN i mogą zwiększać ryzyko prób samobójczych; bupropion ma interakcje z PI oraz NNRTI).</p> <p>Skierowanie pacjenta do specjalistycznych klinik pomagających w rzuceniu palenia.</p> <p>Przewidywanie nawrotów, wyjaśnianie i rozpoznawanie ich jako część procesu wygrywania z nałogiem.</p>
Poradnictwo dietetyczne	<p>Diety interwencyjne nie powinny kolidować z wymaganiami dietetycznymi stosowanymi dla właściwej absorpcji leków ART.</p> <p>Zalecane jest:</p> <p>zachowywanie równowagi między ilością kalorii a dziennym wydatkiem energetycznym;</p> <p>ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych, cholesterolu i węglowodanów rafinowanych (całkowite ograniczenie spożycia tłuszczów do < 30% i cholesterolu do < 300mg/dzień);</p> <p>spożywanie warzyw, owoców oraz produktów zbożowych;</p> <p>zwiększenie spożycia ryb morskich, drobiu (bez skóry) i chudego mięsa;</p> <p>zapisywanie wszystkich pokarmów i płynów w ciągu tygodnia typowej dla pacjenta diety – „dzienniczek odżywiania”, celem wykrycia tzw. „ukrytych kalorii”;</p> <p>unikanie objadania się;</p> <p>unikanie diet „głodówkowych” powodujących potencjalnie upośledzenie odporności;</p> <p>ograniczenie spożycia alkoholu do < 20-40g dziennie.</p> <p>Wskazane jest skierowanie pacjenta do dietetyka: dotyczy chorych wyniszczonych z dyslipidemią oraz pacjentów z dużą nadwagą.</p> <p>Celem poradnictwa dietetycznego jest utrzymanie wagi pacjentów w granicach prawidłowego BMI (18,5 – 24,9). Zapis fonetyczny</p>
Promocja aktywnego stylu życia	<p>Promowanie aktywnego stylu życia w celu zapobiegania i leczenia otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.</p> <p>Zachęcanie do aktywności fizycznej na umiarkowanym poziomie (chodzenie po schodach, jazda rowerem/chodzenie do pracy, przejażdżki rowerowe, pływanie, turystyka itp.).</p> <p>Nacisk na regularne wykonywanie ćwiczeń fizycznych, unikanie sporadycznego bardzo intensywnego wysiłku.</p> <p>Utrzymywanie siły mięśni i giętkości stawów.</p> <p>Celem promocji aktywnego stylu życia jest doprowadzenie pacjentów do sprawności fizycznej umożliwiającej bezproblemowe wykonanie wysiłku odpowiadającego 30 minutom energicznego spaceru > 5 dni w tygodniu.</p>

41.5.2. Farmakoterapia hipercholesterolemii i hipertriglicydemii

41.5.2.1. Leki, które mają zastosowanie w leczeniu

Leki, które mają zastosowanie w leczeniu hipercholesterolemii i hipertriglicydemii u pacjentów zakażonych HIV zostały zestawione w Tabeli 7.

TABELA 7.

LEKI ZALECANE W LECZENIU HIPERLIPIDEMII U ZAKAŻONYCH HIV NIEZALEŻNIE OD LECZENIA ARV.

Rodzaj zaburzenia	Leki pierwszego wyboru	Leki alternatywne, uzupełniające
Hipercholesterolemia, Hiperlipidemia mieszana	Statyny*: atorwastatyna prawastatyna rosuwastatyna	Fibraty Ezetymib** Kwas nikotynowy***
Hipertriglicydemia	Fibraty: fenofibrat	Oleje rybne (Omega 3) Kwas nikotynowy

* możliwe interakcje z ARV – konieczne dopasowanie dawki leku

** lek pierwszego rzutu w genetycznie uwarunkowanej hypercholesterolemii rodzinnej (sam lub ze statyną)

***nikotynamid – dostępny na polskim rynku nie ma działania modyfikującego gospodarkę lipidową

W przypadku występowania izolowanej hipercholesterolemii z wysokim LDL-Ch, a także hipercholesterolemii mieszanej (wysokie stężenia LDL-Ch i TG) lekami pierwszego rzutu są statyny leki hamujące reduktazę 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA). W wielu badaniach w populacji ogólnej potwierdzono, że stosowanie leków z tej grupy nie tylko wpływa na obniżenie stężeń lipidów (głównie T Ch i LDL-Ch), ale również chroni przed wystąpieniem kolejnego ostrego epizodu sercowo-naczyniowego u osób po takim zdarzeniu oraz przed występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych u osób dotychczas zdrowych (16). Oczywiście włączenie farmakoterapii nie powinno zwalniać pacjenta ze stosowania się do zaleceń związanych z terapeutyczną zmianą stylu życia. U osób zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo nie można stosować wszystkich leków z grupy statyn ze względu na interakcje między lekami (17). Stąd zaleca się zarówno w okresie poprzedzającym włączenie ART, jak i później stosowanie statyn o możliwie najmniejszych interakcjach z ARV, aby uniknąć zwiększonej toksyczności obu grup leków wynikającej ze zmian w ich stężeniach. Udowodniono, że stosowanie simwastatyny u osób leczonych inhibitorami proteazy zwiększa ryzyko działań ubocznych (między innymi rabdomiolizy) związanych z tym lekiem – lek ten jest przeciwwskazany u osób leczonych antyretrowirusowo. Podobna zależność może występować w przypadku stosowania dużych dawek atorwastatyny i rosuwastatyny (zalecanych w populacji ogólnej) stąd konieczność rozpoczynania leczenia od mniejszych, stopniowo zwiększanych dawek i porzestaniu na maksymalnej dawce równej połowie dawki maksymalnej dla populacji ogólnej. W przypadku prawastatyny zmiana stężenia leku związana z metabolizmem wątrobowym dotyczy jedynie równoczesnego stosowania z darunawirem. Przy innych inhibitorach proteazy nie istnieje konieczność modyfikowania dawek. Jednakże pomimo braku istotnych interakcji

ostatnie badania wykazały, że u pacjentów zakażonych HIV, leczonych inhibitorami proteazy lepszy efekt terapeutyczny – obniżenie T Ch i LDL-Ch – uzyskiwano przy zastosowaniu atorwastatyny i rozuwastatyny, a nie prawastatyny (przy jednoczesnym lepszym profilu bezpieczeństwa związanym ze stosowaniem tych leków, szczególnie w zakresie hepatoksyczności dla rozuwastatyny). W trakcie leczenia dawki statyn należy stopniowo zwiększać do uzyskania wartości docelowych cholesterolu LDL (Tabela 8) jednak nie częściej niż co 4 tygodnie.

TABELA 8.

DOCELOWE WARTOŚCI STĘŻEŃ T Ch, TG I LDL-CH W TRAKCIE LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO

<i>Cele leczenia hiperlipidemii</i>	<i>LDL-Ch mmol/l (mg/dl)</i>	<i>Triglicerydy mmol/l (mg/dl)</i>	<i>T Ch mmol/l (mg/dl)</i>
Optymalny – zalecany u HIV (+)	< 2 (80)	< 1,3 (115)	<4,5 (175)
Standardowy	<2,9 (115)	< 1,7 (150)	< 4,9 (190),

W przypadku braku oczekiwanego efektu terapii maksymalnymi dopuszczalnymi dawkami statyn należy dołączyć leki alternatywne (Tabela 10). W przypadku hiperlipidemii mieszanej korzystne może być włączenie fibratu, przy hipercholesterolemii LDL natomiast kwasu nikotynowego lub inhibitora wchłaniania cholesterolu, ezetymibu. Ezetymib jest szczególnie wskazany w leczeniu uwarunkowanej genetycznie hipercholesterolemii rodzinnej, a jego niewątpliwą zaletą jest brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi (17). Nie określono minimalnych wartości LDL-Ch, przy których należałoby przerwać terapię hipolipemizującą i nie znaleziono żadnych niekorzystnych następstw zbyt niskich wartości tego parametru. Należy zatem pamiętać, że terapię statynami włącza się zazwyczaj na całe życie, a przerywanie terapii może się wiązać z niebezpiecznym, gwałtownym wzrostem stężeń cholesterolu LDL.

41.5.2.2. W leczeniu izolowanej hipertriglicydemii lekami z wyboru są fibraty

Z dostępnych na polskim rynku preparatów najlepiej udowodnione działanie u pacjentów zakażonych HIV ma fenofibrat. Ze względu na brak interakcji z lekami antyretrowirusowymi nie ma potrzeby modyfikacji dawek tego leku. Alternatywnie lub uzupełniająco można stosować oleje ryb morskich, które często są również traktowane jako suplementy diety przy terapeutycznej zmianie stylu życia i ich celem jest dowóz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do organizmu. U pacjentów zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo nie można stosować żywic jonowymiennych ze względu na ich wpływ na wchłanianie leków ARV.

Celem leczenia hipertriglicydemii jest osiągnięcie optymalnych stężeń TG we krwi. W przeciwieństwie do leczenia hipercholesterolemii, po uzyskaniu długotrwałego, pozytywnego efektu terapii, wprowadzeniu zdecydowanych zmian w stylu życia pacjenta i dodatkowo odstawieniu leków antyretrowirusowych, które mają niekorzystny wpływ na stężenia TG można rozważyć stopniowe odstawianie fibratów pod kontrolą pomiarów stężeń TG.

Podsumowanie

Chory z zakażeniem HIV leczony antyretrowirusowo rozwija złożone zaburzenia metaboliczne w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Może to skutkować przedwczesnym rozwojem miażdżycy i jej powikłań. Monitorowanie czynników ryzyka chorób USN wraz z działaniami profilaktyczno-leczniczymi musi być elementem obowiązującego standardu opieki nad osobami zakażonymi HIV.

Piśmiennictwo

1. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK, Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–2512
2. Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):945-51. Epub 2011 Jan 12
3. Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs*. 2006;66(15):1971-87
4. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E et al. Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ, *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4)
5. Conrado T, Miranda-Filho Dde B, Bandeira F Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54/2
6. D:A:D Study Group, Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008 April 26; 371(9622): 1417-1426
7. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol*. 2010 Mar 26;2(3):53-7
8. Jong et al. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir *AIDS Research and Therapy* 2010, 7:9
9. Mancia, Giuseppea; Laurent, Stéphaneb; Agabiti-Rosei, Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document *Journal of Hypertension* 2009, Vol 27 No 00
10. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women *JAMA* 2007; 298: 309-16
11. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2047-56. Epub 2008 Oct 27.
12. Lynn E. Eberly, PhD; Jeremiah Stamler, MD; James D. Neaton, PhD; Relation of Triglyceride Levels, Fasting and Nonfasting, to Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease *Arch Intern Med*/vol 163, may 12, 2003
13. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9
14. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-8
15. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Postępowanie w dyslipidemii aterogennej w zespole metabolicznym i u chorych na cukrzycę typu 2. *Przew Lek* 2005, 2: 56-64

16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 01-3670
17. Singh S et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 52: 387-95, 2011
18. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011,4,211
19. Thiébaud R, El-Sadr WM, Friis-Møller N i wsp.: Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2005,10,811
20. Guidelines. EACS V.6-October 2011 (www.europeanidsclinicalociety.org)
21. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients W. Kwiatkowska, B. Knysz, J. Drelichowska - Durawa, M. Czarnecki, J. Gąsiorowski, E. Biłyk, M. Karczewski, W. Witkiewicz "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej". *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2011, 65,770-783

42

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE (NT)

Nadciśnienie tętnicze, choroba nadciśnieniowa to przewlekła choroba układu krążenia, charakteryzującą się stale lub okresowo podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi (RR) > 139/89 mmHg.

NT jest jedną z najczęstszych chorób stwierdzanych u osób dorosłych, zwłaszcza u mężczyzn. W badaniu WOBASZ (Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności) NT wykazano u 36% Polaków: 15% w wieku 31-44 lat, 45% w wieku 45-65 lat i u 59% powyżej 65 roku życia. Dotychczas nie określono częstości występowania NT u zakażonych HIV. W prospektywnym badaniu kohortowym D:A:D, w którym badano m.in. czynniki ryzyka wystąpienia NT w populacji 17 170 zakażonych HIV. W okresie obserwacji (2-6 lat) NT rozwinęło się u 7% badanych (1186 osób) – 72.1 na 1000 osobolat. W populacji tej wyodrębniono czynniki ryzyka rozwoju NT do których zaliczono: płeć męską, wyższe BMI, wyższe wyjściowe RR, wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, obecność lipodystofii. Nie stwierdzono natomiast istotnego statystycznie wpływu różnych leków ARV na rozwój NT. Wg zaleceń EACS v 6.0 z 2011 r. – leczenie NT u zakażonych HIV nie odbiega istotnie od zaleceń terapeutycznych w populacji ogólnej. (1,2,3)

A. Rozpoznanie NT – opiera się na stwierdzeniu RR > 139/89 mmHg w co najmniej 2 pomiarach klinicznych wykonanych na kolejnych wizytach w odstępie od kilku dni do kilku miesięcy. Bardzo wysokie wartości RR (powyżej 180/110 mmHg) zagrażające wystąpieniem powikłań narządowych, są podstawą do rozpoznania NT na tej samej wizycie lekarskiej (ale konieczne jest wykonanie co najmniej dwóch pomiarów).

B. Klasyfikacja NT opiera się na wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – PTNT (wersja uaktualniona w 2011r.) oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) z 2009r. Pozostawiono podział na trzy stopnie nadciśnienie tętniczego: 1 stopień, 2 stopień, 3 stopień z wyróżnieniem podtypu nadciśnienia izolowanego skurczowego oraz podział prawidłowego RR na wartości: optymalne, prawidłowe oraz wysokie prawidłowe. (1)

TABELA 1.

KLASYFIKACJA I ROZPOZNAWANIE NADCIŚNIENIE TĘTNICZEGO

<i>Kategoria</i>	<i>RR skurczowe (mmHg)</i>		<i>RR rozkurczowe (mmHg)</i>
Ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Ciśnienie prawidłowe wysokie	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie stopień 1	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie stopień 2	160-179	i/lub	100-110
Nadciśnienie stopień 3	> 180	i/ lub	> 110
Nadciśnienie izolowane skurczowe (1st, 2st, 3st w zależności od RR skurczowego)	> 140	i/lub	< 90

U chorego z NT niezbędne jest oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (wg skali Framningham) lub zgonu (wg SCORE), co pozwala na wybór najbardziej optymalnej strategii leczenia. Szacowanie ryzyka sercowo – naczyniowego wg skali Framningham zostało opisane w rozdziale 40. U pacjentów, u których rozpoznano NT, ze względu na zwiększoną częstości powikłań narządowych takich jak choroby nerek, układu sercowo-naczyniowego czy cukrzycę, ryzyko sercowo-naczyniowe powiększone jest o tzw. ryzyko dodane. Ryzyko „dodane” oznacza że jest ono większe niż przeciętne ryzyko sercowo-naczyniowe.

C. Leczenie Podstawowym celem terapii pacjenta z NT jest obniżenie RR do wartości prawidłowych i zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Zalecenia dotyczące wartości ciśnienia pożądanego podlegają częstym zmianom w miarę ukazywania się wyników badań klinicznych. Obecnie zaleca się uzyskanie i utrzymanie wartości RR poniżej 140/90 mmHg u większości chorych z NT. U pacjentów po 80 r.ż. zaleca się powolne obniżanie RR do wartości skurczowych poniżej 150 mmHg. Zasady optymalnego leczenia hipotensyjnego wraz z oceną ryzyka sercowo-naczyniowego w NT przedstawiono w Tabeli 2.

Czynniki ryzyka: mężczyźni > 45 r.ż., kobiety > 55 r.ż., palenie tytoniu, ChSN w rodzinie u osób młodych, otyłość brzuszna, zaburzenia lipidowe, nieprawidłowa glikemia na czczo lub upośledzona tolerancja glukozy, ciśnienie tętna > 55 mmHg u osób > 65 r.ż.

Subkliniczne uszkodzenia narządowe: przerost lewej komory serca stwierdzany w EKG, kompleks intima-media > 0,9 mmn w tętnicy szyjnej lub blaszka miażdżycowa wykazany w USG, nieznacznie podwyższone stężenie kreatyniny M:115-133 $\mu\text{mol/l}$, K:107-124 $\mu\text{mol/l}$ lub filtracja kłębuszkowa < 60 ml/min wg MDRD, mikroalbuminuria, wskaźnik kostka-ramię < 0,9.

Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek. Należą do nich: choroba naczyniowa mózgu, choroba serca (zawał, choroba wieńcowa, stan po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niewydolność serca), choroba nerek (białkomocz, cukrzycowa choroby nerek, niewydolność nerek – kreatynina: M > 133 $\mu\text{mol/l}$, K > 124 $\mu\text{mol/l}$, choroby naczyń obwodowych, zaawansowana retinopatia.

TABELA 2.

OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO ORAZ ZASADY LECZENIA HIPOTENSyjNEGO

<i>Wartości ciśnienie tętniczego RR [mmHg]</i>	<i>RR prawidłowe 120-129 / 80-84</i>	<i>RR wysokie prawidłowe 130-139 / 85-89</i>	<i>Nadciśnienie tętnicze 1 stopnia 140-159 / 90-99</i>	<i>Nadciśnienie tętnicze 2 stopnia 160-179 / 100-109</i>	<i>Nadciśnienie tętnicze 3 stopnia > 180 / 110</i>
Bez dodatkowych czynników ryzyka	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane
Rodzaj interwencji	Bez interwencji	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia*, następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia* i farmakoterapia	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*
1-2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane	Niskie ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rodzaj interwencji	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia*, następnie farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia* i farmakoterapia	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*
3 lub więcej czynników ryzyka lub subkliniczne uszkodzenia narządowe lub ZM lub cukrzyca	Umiarkowane ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rodzaj interwencji	Modyfikacja stylu życia*	Farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*
ChSN, choroba nerek	Wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane	Bardzo wysokie ryzyko dodane
Rodzaj interwencji	Farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*	Niezwłoczna farmakoterapia i modyfikacja stylu życia*

*modyfikacja stylu życia opisana w rozdziale 40.4.1. Stanowi nieodzowny element leczenia NT i powinna zostać wdrożona u wszystkich chorych.

W niepowikłanym NT zaleca rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od stosowania leków tzw. I rzutu, które mają udowodniony wpływ na redukcję zgonów i incydentów sercowo-naczyniowych. Należą do nich:

- Diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne – indapamid)
- β -adrenolityki (preferowany atenolol)
- Antagoniści wapnia – długodziałający
- Inhibitory enzymu konwertującego [ACEI] – perindopril, lisinopril, ramipril
- Leki blokujące receptor AT_1 [ARB] – losartan

Inne leki hipotensyjne:

- Inne diuretyki (pętlowe, antagoniści aldosteronu)
- Alfa1-blokery
- Leki działające ośrodkowo hamujące aktywność układu współczulnego
- Leki bezpośrednio zmniejszające napięcie ścian tętniczek (dihydralazyna)
- Inhibitory reniny (aliskiren)

W NT 1 stopnia zaleca się rozpoczęcie leczenia od jednego preparatu z 5 głównych grup leków hipotensyjnych. Wybór leku zależy od dodatkowych czynników np. wieku, innych chorób towarzyszących czy interakcji lekowych. Zwiększanie dawki jednego leku do maksymalnej, tylko w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia. Dlatego też do osiągnięcia dobrej kontroli RR większość pacjentów wymaga przyjmowania dwóch leków hipotensyjnych.

W NT 2 i 3 stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych. Do podstawowych połączeń dwulekowych skutecznych i dobrze tolerowanych należą:

- ACEI + antagonistą wapnia
- ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny
- ARB + diuretyk tiazydowy
- ARB + antagonistą wapnia

U 15-20% chorych w celu osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego konieczne jest stosowanie trzech lub więcej preparatów. Najbardziej racjonalne połączenie trzech leków hipotensyjnych to: ACEI lub ARB + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy. W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, co umożliwi uproszczenie terapii i zwiększenie adherencji. Szczególne wskazania lub przeciwwskazania do stosowania i łączenia poszczególnych klas leków znajdują się w Tabeli XII i XIII wytycznych PTNT z 2011 r. (2)

Większość leków przeciwnadciśnieniowych wywołuje pełny efekt hipotensyjny dopiero po kilku tygodniach stosowania, dlatego skuteczność leczenia należy ocenić po 2-6 tygodniach od włączenia terapii. U zakażonych HIV, leczonych antyretrowirusowo zestawami lekowymi z użyciem inhibitorów proteazy należy pamiętać o interakcjach między PI a blokerami kanału wapniowego i β -adrenolitykami. (1,3)

D. Inne leki stosowane u chorych z NT zmniejszające ryzyko sercowo naczyniowe

Statyny – Zaleca się rozpoczęcie leczenia statynami u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem dodanym niezależnie od RR. U pacjentów z NT i umiarkowanym ryzykiem dodanym należy rozważyć leczenie statyną przy podwyższonym stężeniu LDL-ch.

Leki przeciwplatekcyjne typu ASA (kwas acetylosalicylowy) nie są już tak powszechnie stosowane w prewencji pierwotnej ChSN. U pacjentów z NT 2 i 3 stopnia, z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem dodanym zaleca się włączenie ASA dopiero po uzyskaniu obniżenia RR, w celu zminimalizowania ryzyka udaru krwotocznego.

Szczegółowe zasady leczenia NT w szczególnych grupach chorych (kobiety w ciąży, osoby w wieku podeszłym, z zespołem metabolicznym, po udarze, z przewlekłą chorobą nerek) znajdują się w wytycznych PTNT: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. (www.nt.viamedica.pl)

Piśmiennictwo

1. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011,4,211
2. Thiébaud R, El-Sadr WM, Friis-Møller N i wsp.: Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2005,10,811
3. Guidelines. EACS V.6-October 2011 (www.europeanaidscinicalsociety.org)

43

ZMIANY SKÓRNE U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Wprowadzenie

Zmiany skórne i śluzówkowe są rozpoznawane we wszystkich okresach zakażenia HIV. Mogą one stanowić pierwsze objawy choroby, umożliwiające jej wykrycie i wczesne wdrożenie leczenia. Mają znaczenie prognostyczne, pozwalając na ocenę stopnia niedoboru immunologicznego, zaawansowania infekcji HIV i rozwoju AIDS. Do zmian tych należy zaliczyć schorzenia o charakterze infekcyjnym, rozrosty nowotworowe o często nietypowym przebiegu, a także dermatozy zapalne o niestalonej etiopatogenezie.

43.1. WCZESNY OKRES ZAKAŻENIA

43.1.1. Osutki skórne

Zmiany skórne i śluzówkowe pojawiają się już we wczesnym okresie zakażenia HIV w przebiegu ostrej choroby retrowirusowej pod postacią osutki skórnej – drobnoplamistej, drobno-grudkowej, plamisto-grudkowej, czasem drobnopęcherzykowej lub pokrzywkowej, albo zlewnych zmian rumieniowych. Wykwity te obserwuje się u 40-80% zakażonych HIV, głównie na skórze tułowia i okolicy barkowej. Nie wymagają one leczenia.

43.1.2. Afty jamy ustnej [1]

We wczesnym okresie zakażenia HIV, w obrębie błon śluzowych jamy ustnej mogą pojawić się afty, czyli okrągłe białawe zmiany, o średnicy 5-10 mm, otoczone rumieniową obwódką. Afty występują na ruchomych odcinkach błony śluzowej jamy ustnej, zazwyczaj goją się samoistnie bez pozostawienia blizn, jednak mają tendencję do nawrotów.

W leczeniu miejscowym aft stosuje się glikokortykosteroidy w żelu lub zawieszynie, tetracykliny w zawieszynie lub GM-CSF (40 µg w 200 ml 5% glukozy). W leczeniu ogólnym znajduje zastosowanie talidomid oraz glikokortykosteroidy.

43.2. DERMATOZY ZAKAŻNE

43.2.1. Zakażenia wirusowe

43.2.1.1. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV – Cytomegalovirus)

Zmiany skórne są rzadkim objawem infekcji CMV u osób HIV-dodatnich. Są to swędzące osutki plamiste, zmiany grudkowych o brodawkowatej powierzchni lub owrzodzenia okołoodbytnicze. Objawy te są wyrazem rozsiewu infekcji i stanowią niekorzystny objaw rokowniczy.

W leczeniu ogólnym zakażenia CMV stosuje się: gancyklowir (GCV) 5 mg/kg m.c. 2× dziennie dożylnie w powolnym wlewie (w terapii podtrzymującej 6 mg/kg m.c. 5× w tygodniu), walgancyklowir (walGCV) doustnie 900 mg 2× dziennie (900 mg/d w leczeniu podtrzymującym), cidofowir (CDV) 5 mg/kg m.c. dożylnie w powolnym wlewie raz w tygodniu przez pierwsze 2 tyg., a następnie co 2-gi tydzień; MBV 200-1600 mg/d doustnie.

43.2.1.2. Mięczak zakaźny (*Molluscum contagiosum* – MC) [2]

Zakażenia MC osób HIV-dodatnich dotyczą zarówno dzieci, jak i dorosłych. U dorosłych MC często jest zlokalizowany w okolicy narządów płciowych oraz (nietypowo) na twarzy, np. wokół oczu, w okolicach zgięciowych kończyn i na tułowie. Infekcja ta, wywołana przez wirus z rodziny ospy – *Poxviridae*, manifestuje się niekiedy bardzo licznymi zmianami o charakterze guzków z zagłębieniem w środku, czasem dużych – o średnicy 2-3 cm.

W leczeniu zabiegowym stosuje się łyżeczkowanie, elektrokoagulację, kriochirurgię ciekłym azotem (-195,8°C) lub podtlenkiem azotu (-88,7°C) lub usuwanie laserowe, a także chemoabrazję 50% kwasem trójchlorooctowym. W leczeniu zachowawczym polecane jest stosowanie imikwimodu (ligand receptora Toll-podobnego 7) w kremie raz dziennie na noc oraz 3-10% nalewki jodowej 1-2× dziennie.

43.2.1.3. Leukoplakia włochata jamy ustnej (*Hairy leukoplakia* – HL) [3]

Replikacja wirusa *Epsteina-Barr* (EBV) w komórkach nabłonkowych jest najbardziej prawdopodobną przyczyną powstawania leukoplakii włochatej. HL u osób zakażonych HIV stanowiąc niekorzystny czynnik prognostyczny tej infekcji. Zmiany umiejscawiają się na bocznych powierzchniach języka, tworząc szorstkie, brodawkowate – „włochate” grudki o szaro-białym zabarwieniu. Inną lokalizację mogą stanowić: grzbietowa i brzuszna powierzchnia języka, śluzówki jamy ustnej i dziąseł, gdzie tworzą się wykwity płaskie, gładkie pozbawione charakterystycznego „owłosienia”. HL jamy ustnej wymaga różnicowania z kandydozą jamy ustnej.

Łagodne postacie HL nie wymagają leczenia, chyba, że przemawiają za tym względy estetyczne. W doustnym leczeniu przeciwwirusowym hamującym replikację EBV stosuje się acyklowir (ACV) 800 mg 5× dziennie lub famcyklowir 500 mg 3× dziennie. Leczenie to nie eliminuje jednak stanu zakażenia utajonego. Miejscowo aplikuje się roztwory podofiliny lub tretynoinę

w żelu. Leczenie zabiegowe to przede wszystkim ablacja laserowa i kriochirurgia podtlenkiem azotu lub ciekłym azotem.

43.2.1.4. Zakażenia wirusami opryszczki pospolitej (HSV-1 i HSV-2) [4]

U chorych zakażonych HIV epizody opryszczki są bardziej nasilone niż w populacji ogólnej, objawy trwają dłużej, zmiany są bardziej rozległe i mają nietypową morfologię, a nawroty zakażenia występują częściej. Opryszczka może przybierać postać głębokich, trudno gojących się owrzodzeń z dużym ryzykiem wtórnych nadkażeń bakteryjnych. Zmiany na czerwieni wargowej szerzą się często na skórę policzków, błonę śluzową jamy ustnej i przełyku. W obrębie narządów płciowych wirus HSV-2 jest przyczyną powstawania bolesnych owrzodzeń, którym towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych. W grupie homoseksualnych mężczyzn zakażenie HSV-2 często przebiega ze zmianami wokół odbytu lub na jego błonie śluzowej. Opryszczka narządów płciowych, zwiększa ryzyko zakażenia HIV drogą kontaktu seksualnego, gdyż zmiany opryszczkowe zawierają dużą liczbę limfocytów T CD4+. Z kolei transmisja HIV jest bardziej prawdopodobna od osób zakażonych HSV-2, ponieważ podczas reaktywacji zakażenia HSV w wydzielinie narządów płciowych znajduje się duża liczba kopii wirusa HIV.

Leczenie zakażeń wirusem opryszczki pospolitej w zależności od stadium infekcji przedstawiono w tabeli 1.

43.2.1.5. Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV – Varicella-zoster virus)

Reaktywację latentnej postaci VZV u osób zakażonych HIV obserwuje się 10 razy częściej niż w populacji ogólnej, mimo, że od czasu wprowadzenia terapii HAART częstość zachorowań zmalała. Charakterystyczna jest atypowość zmian, ciężki przebieg choroby z obecnością zmian krwotocznych i zgorzelinowych, czasem z wtórną infekcją bakteryjną przypominającą niesztowicę. Półpasiec w tej grupie chorych często rozwija się, jako postać uogólniona – z zajęciem rozległych powierzchni skóry, lub przetrwała – z obecnością hiperkeratotycznych strupów. U dzieci zakażonych HIV perinatalnie pierwotna infekcja VZV indukuje powstanie półpaśca.

Leczenie zakażeń VZV u pacjentów HIV-dodatnich przedstawiono w tabeli 1.

43.2.1.6. Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV – Human papillomavirus) [5, 6]

U pacjentów HIV-dodatnich występują często zmiany skórne i śluzówkowe spowodowane przez wirusy HPV. Są to przeważnie: brodawki zwykłe i płaskie, kłykiciny kończyste oraz raki odbytu i narządów płciowych, a także nabyta postać dysplazji brodawkowatej naskórka (*Epidermodysplasia verruciformis*).

W leczeniu miejscowym zmian brodawkowatych stosuje się: 5% imikwimod w kremie 3x w tygodniu, 1-3% CDV w żelu lub kremie, podofilotoksynę, 50-70% kwas trójchlorooctowy. Do usuwania chirurgicznego wykorzystuje się metody kriochirurgiczne, ablację laserową i elektrokoagulację.

TABELA 1.

LECZENIE INFЕКCI SKÓRY I BŁÓN ŚLIZOWYCH SPOWODOWANYCH PRZEZ WIRUSY OPARYSZCZKI POSPOLITEJ (HSV) ORAZ OSPY WIETRZNEJ I PÓŁPAŚCA (VZV) U PACJENTÓW HIV-DODATNICH [4]

Stadium choroby	lek	dawkowanie	czas leczenia
Leczenie zakażeń wywołanych przez HSV-1 i HSV-2			
<i>pierwszy epizod</i>	ACV	doustnie 200-400 mg 5× dziennie	10 dni
	walACV	doustnie 1 g 2× dziennie	7-10 dni
	Famcyklowir	doustnie 250 mg 3× dziennie	5-10 dni
<i>ostra infekcja</i>	ACV	dożylnie 5 mg/kg m.c. co 8 godz.	przez pierwszych 5 dni, a następnie leczenie doustne
<i>infekcja nawrotowa (leczenie epizodyczne)</i>	ACV	doustnie 400 mg 3× dziennie	5-10 dni
	walACV	doustnie 1 g 2× dziennie	5-10 dni
	Famcyklowir	doustnie 500 mg 2× dziennie	5-10 dni
<i>infekcje nawrotowe (leczenie supresyjne)</i>	ACV	doustnie 400-800 mg 2-3× dziennie	miesiące – lata w zależności od stanu klinicznego
	walACV	doustnie 500 mg 2× dziennie	miesiące – lata w zależności od stanu klinicznego
	Famcyklowir	doustnie 500 mg 2× dziennie	miesiące – lata w zależności od stanu klinicznego
<i>Infekcje odporne na ACV</i>	Foscarnet	dożylnie 40 mg/kg m.c. co 8 godz.	14-21 dni
	CDV	zewnętrznie 1-3% żel lub krem	5 dni
Leczenie zakażeń wywołanych przez VZV			
<i>leczenie standardowe</i>	ACV	doustnie 800 mg 5× dziennie	7-10 dni
	walACV	doustnie 1 g 3× dziennie	7 dni
	Famcyklowir	doustnie 500 mg co 8 godz.	7 dni
<i>ostra infekcja</i>	ACV	dożylnie 5-10 mg/kg m.c. co 8 godz.	7 dni

Na podstawie Tabeli 1 w: Creed R, Morrison LK, Ravanfar P i wsp., 2009.

4.3.2.2. Zakażenia bakteryjne [7]

Bakteryjne zakażenia skóry o etiologii gronkowcowej (najczęściej spowodowane przez metycylinooporny *Staphylococcus aureus* – MRSA) i mieszanej (gronkowcowo-paciorkowcowe), lub też spowodowane przez Gram-ujemne pałeczki (*Haemophilus influenzae*) są niemal stałym problemem u pacjentów zakażonych HIV. W dobie stosowania HAART częstość tych zakażeń wzrosła, ponieważ rzadziej stosuje się obecnie profilaktykę trimetoprimem-sulfametoksazolem i antybiotykami. Badania wskazują, że MRSA 6 razy częściej wywołuje infekcje skórne u pacjentów zakażonych HIV, w stosunku do osób HIV-ujemnych. Nie stwierdzono jednak związku kolonizacji MRSA ze wzrostem wirerii i liczbą limfocytów T CD4+. Do zmian skórnych spowodowanych przez szczepy MRSA u pacjentów HIV-dodatnich należą czyraki, często liczne (czyraczność, czyrak gromadny), pojawiające się u tych chorych kilka razy w roku. U homoseksualnych mężczyzn zakażonych HIV zmiany ropne, często wrzodziejące lokalizują się na

pośladkach, w okolicy odbytu oraz na mosznie, prowadząc czasem do rozwoju zmian martwiczych – piodermii zgorzelinowej. Infekcje mieszane są też przyczyną rozwoju liszajca zakaźnego, zapalenia mieszków włosowych, nieштowicy oraz głębszych zapaleń skóry i tkanki podskórnej (cellulitis).

W leczeniu opisanych infekcji skórnych stosuje się chemioterapeutyki i antybiotyki zgodnie z etiologią zmian, wynikającą z obserwacji klinicznych oraz wynikami posiewów bakteriologicznych.

43.2.2.1. *Ostre martwicze wrzodziejące zapalenie dziąseł (Acute necrotizing ulcerative gingivitis – ANUG) [8]*

Zapalenie dziąseł i przyzębia występuje u większości pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, a u około 9% przechodzi w ANUG. Etiologia tych zmian jest złożona. Składają się na nią czynniki infekcyjne (bakterie beztlenowe i tlenowe, jak np. pałeczki *Enterobacter cloacae* i *Klebsiella pneumoniae*, a także prątki *Mycobacterium avium* i grzyby *Candida*), niedożywienie oraz niewłaściwa higiena jamy ustnej. Początkowo zmiany mają charakter ograniczony – martwicy ulegają brodawki przestrzeni międzyzębowych, dochodzi do wypadania zębów, po czym zmiany wrzodziejące i martwicze gwałtownie się szerzą, prowadząc do destrukcji kości i samoistnych krwawień. Objawy te dotyczą szczególnie pacjentów z AIDS.

W leczeniu ogólnym stosuje się chemioterapeutyki i antybiotyki zgodnie z wynikami posiewów bakteriologicznych (metronidazol, trimetoprym-sulfametoksazolu, antybiotyki z grupy aminoglikozydów, tetracyklin i makrolidów). Miejscowo stosuje się roztwory do odkażania zawierające np. chlorheksydynę oraz środki przeciwgrzybicze do stosowania na błony śluzowe. Tkanki martwicze wymagają usunięcia przez stomatologa lub chirurga szczękowego.

43.2.2.2. *Bakteryjna angiomatoza (Bacillary angiomatosis – BA) [9, 10, 11]*

Czynnikiem etiologicznym BA jest *Bartonella henselae* (źródłem zakażenia jest kot) lub *Bartonella quintana* (źródłem zakażenia jest wesz), które u osób z prawidłową odpornością wywołują odpowiednio chorobę kociego pazura i gorączkę okopową. BA występuje u około 0,12% pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS, szczególnie w zaawansowanym stadium, gdy liczba limfocytów T CD4+ spada poniżej 100 kom./ μ l.

Wykwity skórne mają postać kopulastych, rumieniowych grudek, przekształcających się w ciemnoczerwone, krwawiące i wrzodziejące guzki. Zmiany guzowate mogą szerzyć się i obejmować tkankę podskórną i kości, prowadząc do osteolizy. Niekiedy nacieki zapalne stwierdza się także w narządach wewnętrznych – wątrobie, śledzionie, płucach oraz w mózgu.

W leczeniu ogólnym BA stosuje się przez 8-12 tygodni doustnie erytromycynę w dawce 500 mg co 6 godzin lub doksycyklinę w dawce 100-200 mg/d. Skuteczne są także azytromycyna (doustnie pierwszego dnia 500 mg/d, a następnie 250 mg/d przez kolejne 4 dni) i klarytromycyna (doustnie 2x 250 mg). W przypadku rozległych zmian skórnych oraz przy zajęciu narządów wewnętrznych, antybiotyki te podaje się dożylnie. W leczeniu miejscowym zaleca się erytromycynę w maści, kremie lub żelu. Na zmiany sączące stosuje się dodatkowo okłady odkażające (np. 0,05% hibitan w roztworze wodnym, czy 0,25% wodny roztwór chloraminy).

43.2.2.3. Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych [1]

Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych u pacjentów zakażonych HIV przebiega, jako ropne zapalenie mieszków włosowych oraz tkanki okołomieszkowej i jest zwykle wywołane przez gronkowce (zazwyczaj *Staphylococcus aureus*). Dermatoma ta charakteryzuje się obecnością swędzących okołomieszkowych krost na podłożu rumieniowym, które mają predylekcję do zajmowania skóry głowy, szyi, pleców, ud i pośladków, a także dołów pachowych i okolicy odbytu. Zmiany są uporczywe i mają tendencję do nawrotów.

W leczeniu stosuje się antybiotykoterapię ogólnie, zgodnie z wynikami antybiogramów. Miejscowo zaleca się antybiotyki w roztworach, zawiesinach i emulsjach.

43.2.3. Zakażenia pasożytnicze

43.2.3.1. Świerzb i świerzb norweski [10, 12]

U pacjentów HIV-dodatnich wykwity skórne w przebiegu świerzbu mogą rozprzestrzenić się niemal na całą jej powierzchnię, zajmując także okolice nietypowe dla infekcji świerzbowcowej (twarz, okolica międzyłopatkowa). Dominują zmiany rumieniowe i grudki pokryte hiperkeratocytycznymi strupami, a także przeczasy i ogniska wtórnych zakażeń (tzw. zliszajcowacenie). Uogólnienie się zmian zapalnych może doprowadzić do erytrodemii.

W leczeniu zewnętrznym stosuje się: ester benzylowy kwasu benzoowego, γ -heksachlorocykloheksan (lindan), 10% krotamiton, 5% permetrynę, maść Wilkinsona (15% siarka i dziegieć), maść Lenartowicza (siarka, kwas salicylowy). W opornych przypadkach zaleca się doustnie iwermektynę w dawce 150-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. (max. 12 mg jednorazowo; lek nie jest zarejestrowany w Polsce). Ubrania i pościel wymagają wyprania i wyprasowania.

43.2.3.2. Demodekoza [10]

Demodekoza to zapalna choroba skóry wywołana przez roztocza z rodzaju *Demodex*: *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis*. U człowieka patogenna rola nużeńca ujawnia się przypuszczalnie w momencie, gdy zaczyna się on nadmiernie namnażać i wnikać do skóry właściwej, czemu sprzyja stan przewlekłej immunosupresji. U pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS dermatoma ta charakteryzuje się stopniowym rozwojem symetrycznie rozmieszczonych wykwitów grudkowo-krostkowych i guzkowych, poprzedzonych wcześniej zmianami rumieniowymi, rozmieszczonych nie tylko na skórze głowy, ale także na tułowiu i kończynach górnych.

W leczeniu ogólnym demodekozy stosuje się z dobrym skutkiem terapeutycznym doustnie: metronidazol w dawce 500 mg/d i iwermektynę oraz miejscowo leki przeciw pasożytnicze, takie jak: 5% permetryna, 1% lindan, czy 10% krotamiton oraz preparaty zawierające metronidazol, kwas salicylowy, związki selenu i siarki.

43.2.4. Zakażenia grzybicze

43.2.4.1. Zakażenia powierzchowne grzybami z rodzaju *Candida* [13, 14]

Kandydoza skóry i błon śluzowych uważana jest za marker wczesnego okresu zakażenia HIV, ale towarzyszy każdej fazie tej infekcji. Objawy kliniczne zakażenia drożdżakowego zależą od

stanu immunologicznego pacjenta. Zmiany w jamie ustnej i gardle należą do najczęściej występujących symptomów zakażenia grzybami *Candida* u osób HIV-dodatnich – cierpi na nie około 90% tych chorych. Głównym czynnikiem etiologicznym powierzchownych zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* jest gatunek *C. albicans*, jakkolwiek z pobranego materiału izoluje się też szczepy *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, i *C. parapsilosis*.

Do klinicznych manifestacji kandydozy błon śluzowych jamy ustnej, gardła i krtani u pacjentów HIV-dodatnich należą postaci: rzekomobłoniasta (białawe naloty na błonie śluzowej jamy ustnej, podniebienia, języka i gardła, które można usunąć przy pomocy szpatułki), przewlekła rozrostowa (zmiany o „froterowatej” powierzchni, u części pacjentów powodujące dolegliwości w postaci bólu, pieczenia, zaburzeń smaku i trudności w połykaniu), zanikowa (z typowym tkliwym, obrzękniętym i wygładzonym językiem oraz zmianami nadżerkowymi), a także zapalenie kąćców ust.

U pacjentów zakażonych HIV, podobnie zresztą, jak u chorych z immunosupresją na innym podłożu, drożdżaki z rodzaju *Candida* powodują często nawracające infekcje pochwy u kobiet oraz żołądki i napletka u mężczyzn. Z wykwitami drożdżakowymi na błonach śluzowych współistnieć mogą zmiany wyprzeniowe w fałdach skórnych oraz drożdżycza narządów paznokciowych.

Leczenie kandydozy błon śluzowych jamy ustnej i gardła u pacjentów HIV-dodatnich uzależnione jest od ciężkości zakażenia oraz gatunku wyhodowanego drożdżaka.

Lekiem pierwszego rzutu jest zwykle flukonazol podawany doustnie w dawce 100-200 mg/d przez 14-21 dni w łagodnych i średnio nasilonych infekcjach, w cięższych doustnie lub dożylnie w dawce 400-800 mg/d. W zakażeniach nawrotowych zaleca się leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu flukonazolu w dawce 100-200 mg/d 3x w tygodniu. Nieskuteczność terapii flukonazolem wymaga zastosowania, albo itrakonazolu doustnie lub dożylnie w dawce 200-400 mg/d, względnie posakonazolu (200 mg w pierwszym dniu, potem 100 mg 1x dziennie w zawiesinie 40 mg/ml przez 13 dni), bądź echinokandyny (kaspofunginy lub mikafunginy dożylnie 50-100 mg/d przez 7-14 dni). Rzadko stosuje się amfoterycynę B (w klasycznej postaci w dawce 0,3 mg/kg m.c. na dobę).

Leczenie ogólne uzupełnia się terapią miejscową. Spośród leków przeciwgrzybiczych do stosowania miejscowego skuteczność wobec drożdżaków *Candida* wykazuje nystatyna, dostępna w zawiesinie (100 000 j/ml), pochodne imidazolowe do miejscowego stosowania na błony śluzowe (np. 2% mikonazol w żel) oraz niektóre antyseptyki przeciwgrzybicze w roztworach do płukania jamy ustnej (np. 0,12% roztwór chlorheksydyny).

43.2.4.2. Czarny język włochaty [1]

Występuje u 25% osób zakażonych HIV (u 3% w populacji HIV ujemnej). Zmiany śluzówkowe są wynikiem kolonizacji niepatogennych grzybów drożdżopodobnych i bakterii na nadmiernie wydłużonych brodawkach języka.

Schorzenie nie wymaga leczenia ogólnego. Miejscowo stosuje się preparaty antibakteryjne i przeciwgrzybicze. Dobre efekty przynosi też zastosowanie tretynoiny w żelu.

43.2.4.3. Zakażenie grzybami lipofilnymi z rodzaju *Malassezia* [10]

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Malassezia* są elementem prawidłowej mikroflory skóry ludzkiej – kolonizują skórę u około 75-96% populacji. Pod wpływem słabo dotąd poznanych

czynników mogą one przechodzić z roli komensala do patogenu, powodując łupież pstry i zapalenie mieszków włosowych, a także uczestnicząc w rozwoju łojotokowego zapalenia skóry. U pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS grzyby te są drugą – po grzybach z rodzaju *Candida* – przyczyną chorób skóry. Zarówno łupież pstry, jak i zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* u osób zakażonych HIV mają zazwyczaj podobny przebieg, jak w populacji ogólnej, choć zmiany chorobowe mogą być bardziej rozległe i uporne w leczeniu.

Łupież pstry charakteryzuje się obecnością żółtobrunatnych lub odbarwionych, lekko złuszczających się plam, zlewających się w duże „mapowate”, nierówne ogniska zmienionej chorobowo skóry, rozmieszczone na ogół na skórze tułowia, ramion i twarzy.

Zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* cechuje obecność na skórze twarzy i tułowia swędzących okołomieszkowych grudek.

W leczeniu obu schorzeń aplikuje się miejscowo preparaty przeciwgrzybicze w postaci maści, kremów i roztworów z grupy pochodnych imidazolowych (bifonazol, klotrimazol, ekonazol, flutrimazol, isokonazol, ketokonazol, mikonazol) oraz pochodnych pirydynonu (np. cyklopiroxolamine). Ogólnie stosuje się ketokonazol 200-400 mg/d, itraconazol 200 mg/d w terapii ciągłej lub flukonazol 100 mg/d przez 7-14 dni.

43.3. DERMATOZY NIEZAKAŻNE

43.3.1. Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) [15, 16]

ŁZS jest jedną z pierwszych dermatoz stwierdzanych u chorych zakażonych HIV, przy czym zapadalność w tej grupie pacjentów wynosi 20-70%, podczas gdy w populacji ogólnej poniżej 10%. Chorobę charakteryzuje obecność swędzących zmian rumieniowo-złuszczających rozsianych na skórze owłosionej głowy, fałdów nosowo-wargowych, małżowin usznych, klatki piersiowej i okolic zgięciowych. Wykwity skórne mają tendencję do zlewania się i uogólniania (postać erythrodermiczna).

W związku z tym, że w patogenie choroby istotną rolę przypisuje się grzybom z rodzaju *Malassezia*, leczenie ŁZS ma na celu nie tylko redukcję stanu zapalnego skóry, ale także usunięcie wspomnianych grzybów. W leczeniu ogólnym stosuje się preparaty przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol 100 mg/d przez 7-10 dni, itraconazol w terapii ciągłej 200 mg/d przez 14 dni), a w przypadku impetyginizacji (nadkażenia bakteryjnego) także antybiotykoterapię. Rzadko włącza się krótkie kursy sterydoterapii (enkortolon w dawce 10-30 mg/d). Przy nasilonym świądzie zalecane są preparaty przeciwhistaminowe (dichlorowodorek cetyryzyny 10 mg/d lub loratadyna 10 mg/d).

Leczenie miejscowe prowadzi się ostrożnie, gdyż skóra chorych jest szczególnie wrażliwa. Początkowo stosuje się środki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych imidazolowych (ketokonazol, flukonazol, itraconazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol) łącznie z kortykosteroidami o małej i średniej mocy, a następnie wyłącznie środki przeciwgrzybicze. Na skórę owłosioną głowy zaleca się szampony z siarczkiem selenu, siarką, dziegciem, pirytonianem cynku, 1,5% piroktonem olaminy, klimbazolem, mocznikiem, ketokonazolem, a przy dużym nawarstwieniu tłustych strupów – oliwę salicylową (2-5-10%).

43.3.2. Eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych (EF – *Eosinophilic folliculitis*) [10, 17]

EF występuje u 5-18% chorych zakażonych HIV, szczególnie o orientacji homoseksualnej, zwłaszcza w okresie spadku liczby limfocytów T CD4+ poniżej 300 kom/μl. Spośród trzech wyróżnianych aktualnie postaci tej choroby: klasycznej Ofuji, niemowlęcej i związanej z immunosupresją, u omawianej grupy chorych dominuje ta ostatnia. Charakteryzuje się ona obecnością bardzo swędzących, rozsianych na skórze głowy, tułowia i kończyn wykwitów okołomieszkowych o charakterze grudek na rumieniowym podłożu i krost, a także zmian pokrzywkowatych i przeczosów. Zmianom skórnym towarzyszy eozynofilia obwodowa i podwyższony poziom całkowitej IgE. EF ulega zaostrzeniu w pierwszych 3-6 miesiącach stosowania terapii HAART.

W zewnętrznym leczeniu EF stosuje się kortykosteroidy o średniej mocy, często w połączeniu z antybiotykami (np. z erytromycyną), takrolimus lub pimekrolimus w maści lub kremie, preparaty przeciwświądowe oraz fototerapię: UVB, UVA lub PUVA (fotochemio terapia z zastosowaniem psoralenów). Ogólnie zaleca się preparaty przeciwhistaminowe. Lekiem o udowodnionej skuteczności jest dapson, stosowany doustnie w dawce 100-150 mg/d.

43.3.3. Plamica małopłytkowa

Występuje u pacjentów zakażonych HIV w kategorii B zakażenia i objawia się skłonnością do siniaczenia, powstawania zmian wybroczynowych na błonach śluzowych (szczególnie podniebienia twardego) i skórze, a także wylewów podskórnych oraz krwawień z dziąseł i nosa.

43.4. NOWOTWORY SKÓRY

43.4.1. Mięsak Kaposiego (*Sarcoma Kaposi* – SK) [10, 18]

W populacji pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS ryzyko rozwoju SK jest znacznie większe niż u osób HIV-ujemnych. W tej grupie chorych występuje forma epidemiczna SK, za rozwój której odpowiedzialny jest prawdopodobnie wirus z rodziny *Herpesviridae* – HHV-8, zdolny do pobudzania angiogenezy. Mimo, iż sposób transmisji wirusa nie jest jednoznacznie określony, to rozpowszechnienie HHV-8 jest wyższe u mężczyzn homoseksualnych w stosunku do heteroseksualnych i kobiet. Ponadto w populacji homoseksualnych mężczyzn częstość występowania SK jest 17 razy wyższa u osób HIV-pozytywnych, w porównaniu do HIV-negatywnych

SK u pacjentów HIV-dodatnich zajmuje skórę i błony śluzowe (w 90% przypadków), a także węzły chłonne i narządy wewnętrzne – krtań, płuca i przewód pokarmowy. Zmiany skórne – często polimorficzne, to początkowo brunatnoróżowe plamy, przekształcające się następnie w nieregularne, różnej wielkości, płasko-wyniosłe grudki i guzki. Zmiany skórne lokalizują się na głowie, tułowiu, kończynach górnych i dolnych oraz okolicy narządów płciowych. U około połowy chorych pierwsze wykwity chorobowe obserwuje się na błonach śluzowych jamy ustnej – głównie na podniebieniu twardym, u mężczyzn nacieki nowotworowe występują też często na żołądździ prącia. W późnym stadium choroby pojawiają się rozległe zmiany obrzękowe i wrzodziejące.

Wprowadzenie HAART znacznie zmniejszyło ryzyko rozwoju SK u homoseksualnych mężczyzn, w populacji których odnotowano ponad 50% spadek liczby przypadków SK, porównując częstość jego występowania w latach 1996-2000 (wczesna era HAART) i 2001-2007. HAART, jako wyłączna metoda leczenia jest też skuteczna w leczeniu ograniczonych postaci SK – pozytywnie odpowiada na nią około 75% chorych z ograniczonym zajęciem przez nowotwór skóry i węzłów chłonnych, u pozostałych pacjentów stosuje się dodatkowo chemioterapię. HAART oraz mono- lub polichemioterapię z zastosowaniem pegylowanej liposomalnej doxorubicyny, daunorubicyny, paklitakselu, bleomycyny, winblastyny, czy interferonu- α , zaleca się u pacjentów w stadium zaawansowania T1 SK, u których choroba zajmuje płuca i przewód pokarmowy, występują rozległe zmiany w jamie ustnej oraz obrzęki i owrzodzenia na skórze. W leczeniu miejscowym SK, obok prostego wycięcia chirurgicznego, wykorzystuje się też metody kriochirurgiczne, laserowe, w tym terapię fotodynamiczną, a także miejscową aplikację retinoidów.

43.5. ZMIANY SKÓRNE POLEKOWE A ZWŁASZCZA ZWIĄZANE Z HAART [3, 19]

Skórne odczyny polekowe u pacjentów zakażonych HIV występują 10 razy częściej niż w populacji ogólnej, co ma związek nie tylko z niedoborem odporności, będącym istotą choroby, ale także z równoczesnym stosowaniem wielu leków, znanych ze zdolności do wywoływania objawów skórnych. W grupie chorych HIV-dodatnich skórne reakcje polekowe, szczególnie o typie osutki odropodobnej, zlokalizowanej na głowie, tułowiu i dosiebnych częściach kończyn, są najczęściej efektem stosowania: trimetoprymu z sulfametoksazolem, antybiotyków z grupy penicylin i cefalosporyn, sulfonamidów, dapsonu, chinolonów, ketokonazolu oraz leków antyretrowirusowych związanych z HAART. Z pośród tych ostatnich najczęściej zmiany skórne powodują: nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTI (u 9% efawirenz – EFV i newirapina – NVP), nukleozydowe/nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI (u ponad 30% chorych emtricytabina – FTC, u 2% zalcytabina – ddC) i inhibitory proteazy – PI (u 28% nelfinawir – NFV, u 21% amprenawir – APV, u 16% fosamprenawir – fAMP, u 7% darunawir – DRV i u 4% atazanawir – ATV). Groźne w skutkach – 30% śmiertelność w toksycznej nekrolizie naskórka (TEN, zespół Lyella) – epidermolityczne dermatozy, w których dochodzi do powstania pęcherzy i spęłzania naskórka, w efekcie czego obnażeniu ulega ponad 30% powierzchni skóry w TEN i do 10% w zespole Stevensa-Johnsona, mogą zostać wywołane przez NNRTI (newirapina – NVP, efawirenz – EFV) oraz PI (amprenawir – APV, darunawir – DRV i indinawir – IDV) wymagają leczenia interdyscyplinarnego w warunkach OIOM.

43.6. ZESPÓŁ ZAPALNEJ REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ (IRIS – IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME) [7]

IRIS występuje u pacjentów zakażonych HIV, w trakcie pierwszych tygodni-miesiący po wdrożeniu HAART, jako wyraz poprawy funkcji układu immunologicznego i charakteryzuje się ujawnieniem lub zaostrzeniem objawów (często nietypowych) określonych chorób – w tym także dermatoz, dotąd przebiegających subklinicznie. Zespół ten wymaga różnicowania ze zmianami wywołanymi przez leki oraz nieefektywnie leczonymi zakażeniami oportunistycznymi. W tym ostatnim przypadku szczególne znaczenie ma monitorowanie zahamowania replikacji HIV i liczby limfocytów T CD4+.

Skórną oznaką IRIS jest najczęściej zaostrzenie się symptomów łojotokowego zapalenia skóry i trądziku pospolitego (w tym także progresja w kierunku ich ciężkich postaci) oraz rozwój takich chorób infekcyjnych skóry i błon śluzowych, jak: grzybice skóry i błon śluzowych, zapalenia mieszków włosowych, opryszczka narządów płciowych i odbytu, półpasiec, mięczak zakaźny, brodawki pospolite i łupież pstry. W okresie stosowania terapii HAART możliwe jest zapoczątkowanie rozwoju lub nasilenie już istniejących zmian w przebiegu mięsaka Kaposiego, trądu i brodawek narządów płciowych. Zaostrzeniu mogą ulec także objawy skórne tocznia rumieniowatego układowego, sarkoidozy, gruźlicy i kryptokokkozy.

Podsumowanie

Zmiany skórne i śluzówkowe stanowią częstą i istotną, w aspekcie diagnostycznym, terapeutycznym i rokowniczym manifestację infekcji HIV i rozwoju AIDS. Wprowadzenie w 1996 r. HAART nie tylko spowodowało znaczny postęp w leczeniu zakażeń HIV, wpłynęło też na modyfikację obrazu klinicznego towarzyszących tej infekcji dermatoz, a nawet zmianę spektrum jednostek chorobowych, dotąd nieodłącznie związanych z zakażeniem HIV. Stan ten wymaga zatem stałej analizy symptomatyki chorób skóry współistniejących z zakażeniem HIV oraz weryfikacji metod ich leczenia.

Piśmiennictwo

1. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, Braun-Falco O: HIV/AIDS. in.: Braun-Falco Dermatologia. Red. pol. Gliński W, Czarnecka-Operacz M, Krasowska D, Serwin AB, Wolska H. Wydawnictwo Czelej, 2010, Lublin, 290-317.
2. Gur I.: The epidemiology of Molluscum contagiosum in HIV-seropositive patients: a unique entity or insignificant finding? *Int J STD AIDS*, 2008, 19(8), 503-506.
3. Kreuter A., Schugt I., Hartmann M., et al.: Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res*, 2002, 7(2), 57-62.
4. Creed R, Morrison LK, Ravanfar P: Skin Complications of HIV Infection *Expert Rev Dermatol*, 2009, www.expert-review.com.
5. Chen P., Jr., Kamino H., Walters R. F., et al.: Epidermodysplasia verruciformis in the setting of HIV infection. *Dermatol Online J*, 2008, 14(10), 1.
6. Sanclemente G., Herrera S., Tyring S. K., et al.: Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007, 21(8), 1054-1060.
7. Rodgers S Leslie KS: Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Curr Opin Infect Dis*, 24(2), 124-129.
8. Shangase L., Feller L., Blignaut E.: Necrotising ulcerative gingivitis/periodontitis as indicators of HIV-infection. *SADJ*, 2004, 59(3), 105-108.
9. Mateen FJ, Newstead JC, McClean KL: Bacillary angiomatosis in an HIV-positive man with multiple risk factors: A clinical and epidemiological puzzle. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2005, 16(4), 249-252.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: HIV/AIDS. in.: Dermatologia t.I., Red. pol. Gliński W, Wolska H, Zaborowski P. Wydawnictwo Czelej, 2004, Lublin, 290-316.
11. Plettenberg A., Lorenzen T., Burtsche B. T., et al.: Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients-an epidemiological and clinical study. *Dermatology*, 2000, 201(4), 326-331.
12. Hengge UR, Mota, R, Marini, A: Frequent and rare dermatological diseases in HIV patients. *Hautarzt*, 2006, 57(11), 975-984, 986-977.

13. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5), 503-535.
14. Richardson MD Johnson EM: *The pocked guide to fungal infection*. ed. Blackwell Publishing, 2006, Oxford, 52-72.
15. Chatzikokkinou P., Sotiropoulos K., Katoulis A., et al.: Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2008, 16(4), 226-230.
16. Dunic I., Vesic S., Jevtovic D. J.: Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2004, 5(1), 50-54.
17. Kuwano Y., Watanabe R., Fujimoto M., et al.: Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. *Int J Dermatol*, 2006, 45(10), 1265-1267.
18. Dittmer D. P., Vahrson W., Staudt M., et al.: Kaposi's sarcoma in the era of HAART-an update on mechanisms, diagnostics and treatment. *AIDS Rev*, 2005, 7(1), 56-61.
19. Martins C. R.: Cutaneous drug reactions associated with newer antiretroviral agents. *J Drugs Dermatol*, 2006, 5(10), 976-982.

44

PRZYGOTOWANIE PACJENTÓW DO ROZPOCZĘCIA TERAPII ANTYRETRO- WIRUSOWEJ I POMOC W DOKŁADNYM PRZYJMOWANIU LEKÓW (ADHERENCJA)

44.1. PRZYGOTOWANIE PACJENTA DO ROZPOCZĘCIA TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ

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

Wielu pacjentów po prostu nie wie, jak skuteczne są aktualnie dostępne leki antyretrowirusowe w zapobieganiu zachorowaniom i śmierci z powodu zakażenia HIV. Większość to ludzie młodzi, którzy nie mogą pamiętać początków epidemii, kiedy zakażeni HIV umierali na liczne infekcje oportunistyczne i/lub nowotwory, bez szans na przeżycie dłuższe, niż kilkanaście miesięcy od rozpoznania AIDS.

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

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

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

Rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej na ogół nie jest konieczne natychmiast.

Zanim zostaną włączone leki pacjent powinien dowiedzieć się:

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

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

44.2. POMOC WE WŁAŚCIWYM PRZYJMOWANIU LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH

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

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

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

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

- jego tryb życia (praca zawodowa, konieczność częstych wyjazdów, etc.),
- warunki życiowe (w tym czy członkowie rodziny, koledzy z pracy wiedzą o zakażeniu HIV i czy możliwe jest przechowywanie i przyjmowanie leków w domu i w pracy),

- leki przyjmowane z innych powodów, także kupowane bez recepty, zioła, suplementy diety (nie wszyscy pacjenci wiedzą o potencjalnych interakcjach między lekami antyretrowirusowymi a innymi lekami),
- używki, legalne i nielegalne,
- preferencje dotyczące przyjmowania leków, w tym postać leku, wielkość tabletek powinny być przedyskutowane, gdyż to co jest proste dla jednego pacjenta, nie musi być dla innego.

Pomóc w „adherencji” może także doświadczenie lekarza leczącego oraz wzajemne relacje lekarz-pacjent [4]. Zwłaszcza, że nie jest możliwe przewidzenie stopnia dokładności stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków nawet u osób przyjmujących narkotyki [5] lub nadużywających alkoholu [6].

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

44.3. PRZESZKODY W DOKŁADNYM STOSOWANIU SIĘ DO ZALECEŃ ZWIĄZANYCH Z PRYJMOWANIEM LEKÓW

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

Często pojawiają się banalne przeszkody, takie jak:

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

Kolejnymi przeszkodami w stosowaniu się do zaleceń mogą być:

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

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

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

44.4. ZASADY, KTÓRE MOGĄ WSPOMÓC ADHERENCJĘ PACJENTÓW

1. Każdy pacjent powinien dostać plan leczenia na piśmie (czytelnie napisany), zawierający też informację, gdzie może się zgłosić w razie pojawienia się trudnych dla niego problemów.
2. Pacjent i lekarz powinni być zgodni co do planu terapii.
3. Pacjent powinien mieć poczucie, że leki zostały dopasowane do jego konkretnych potrzeb.
4. Ważną jest świadomość pacjenta, że może zawsze się zgłosić, jeśli pojawi się jakiś problem związany z terapią – lepiej omówić je i wyjaśnić wspólnie, niż zostawiać pacjenta samego z kłopotami, z którymi sobie nie radzi.
5. Pacjent powinien wiedzieć, że w żadnym wypadku nie może odstawić któregoś z zalecanych leków.
6. Nowa terapia lub jakakolwiek jej zmiana wymaga czasu dla wyjaśnienia powodów, dla których została ona dokonana, czego nie można robić w biegu.
8. Pacjent powinien wiedzieć, w ogólnych zarysach, dlaczego stosowanie się do zaleceń jest takie ważne. Celowym jest powtarzanie takich rozmów, nie tylko przy rozpoczęciu lub zmianie terapii, ale także podczas rutynowych wizyt.
9. Pacjent powinien dowiedzieć się od lekarza z jakimi objawami ubocznymi może mieć do czynienia i co może zrobić, jeśli się pojawią.
10. Zwłaszcza na początku terapii, kiedy poziom wirēmii spada, a liczba CD4 rośnie, powinno się informować pacjenta o jej skuteczności, ale informowanie pacjenta o przebiegu leczenia jest równie ważne później [na podstawie: 8].

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

Piśmiennictwo

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

45

STANDARDY OPIEKI MEDYCZNEJ I PSYCHOTERAPEUTYCZNEJ DLA PACJENTA Z INFEKCJĄ HIV, UZALEŻNIONEGO OD DOŻYLNÝCH ŚRODKÓW ODURZAJĄCYCH

45.1. INFEKCJA HIV U OSÓB UZALEŻNIONÝCH – CHARAKTERYSTYKA ZJAWISKA

W informatorach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podaje się, że około 10-15% wszystkich żyjących z HIV to osoby, u których do zakażenia doszło w wyniku stosowania środków odurzających drogą iniekcji. Potwierdzają to także raporty EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) oraz eCDC (*European Centre for Diseases Control and Prevention*). W ostatnich latach notuje się zmniejszenie rejestrowanych nowych zakażeń HIV wśród narkomanów w krajach wysoko rozwiniętych. Jednakże w Europie Wschodniej i dalekiej Azji wzrost zakażeń HIV wiąże się właśnie z rozpowszechnieniem zjawiska narkomanii (1). W Polsce, wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia – PZH z 31 stycznia 2012 r, ogółem zakażonych HIV było 15 264 osoby, w tym co najmniej 5 887 (38%) zakażyło się w związku z używaniem narkotyków (2). Oprócz zmniejszającego się odsetka dożylnych narkomanów pośród wszystkich HIV(+) osób, wyraźnie zarysowuje się w ostatnich latach zmiana jakościowa używanych substancji psychoaktywnych, tak samo jak zmienia się systematycznie wiek osób stosujących środki odurzające. Ten zmieniający się trend występuje w całej Europie. Starzenie się populacji narkomanów, ma swoje odzwierciedlenie w funkcjonowaniu zdrowotnym, mentalnym, a także we wskaźnikach zwiększonej śmiertelności w tej grupie. Z tych właśnie powodów zaczyna się już dziś wyłaniać problem nazywany „*Senior Drug Dependents Care*”. Polska i Rumunia są krajami, gdzie połowa pacjentów uzależnionych przekroczyła 50 rok życia, a około 10% to osoby po 60 roku życia (10).

Raporty na temat dystrybucji środków odurzających pokazują, że wśród starszych narkomanów przeważają opiaty (około 70%), natomiast młodzi ludzie używają w większym odsetku kokainę i marihuanę (10). Nowym zjawiskiem na polskiej scenie narkotykowej są od pewnego czasu tzw „dopalacze” – substancje farmakologiczne i parafarmakologiczne, które w domowym przygotowaniu stanowią niebezpieczną dla zdrowia i życia substancję uzależniającą, ze skutkami o wiele groźniejszymi niż heroina.

Osobom HIV(+) z uzależnieniem od środków psychoaktywnych, terapia antyretrowirusowa (cART) dała nadzieję na długie przeżycie. Dla pracowników zajmujących się ludźmi zakażonymi HIV i uzależnionymi, głównym celem oddziaływania staje się teraz motywowanie chorych do podjęcia walki z wirusem i walki z nałogiem. Niskie poczucie własnej wartości u narkomana pozbawionego pomocy wiąże się z tworzeniem wypaczonej oceny swojej osoby. Każde niepowodzenie w walce o zdrowie pogłębia poczucie bycia osobą nic nie wartą. Stąd pochodzi niechęć do zajęcia się własnym zdrowiem, niechęć do wykonywania testów w kierunku HIV, a także brak wiary w powodzenie leczenia zarówno infekcji HIV, jak i swojego uzależnienia od środków odurzających.

Osoby HIV(+) używające aktywnie substancje odurzające i uzależnione od nich, stanowią grupę najtrudniejszych pacjentów. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest rozbieżność ustalonych algorytmów i procedur medycznych przeznaczonych dla ludzi nie zakażonych HIV, a postępowaniem wobec narkomana z HIV/AIDS. Brakuje też na rynku edytorskim kompleksowych opracowań opieki nad narkomanem z infekcją HIV, więc brakuje dobrego wzorca terapeutycznego. Przedstawiany „Zasadach Opieki nad Zakażonymi HIV – Rekomendacjach PTN AIDS” projekt standardów opieki, w dużej mierze opiera się na wieloletnim doświadczeniu autorów w pracy z tego typu klientem. W rzeczywistości współwystępowanie HIV i uzależnienia wymaga tworzenia osobnych standardów diagnostyczno-leczniczych. Zasadniczym celem standardów jest zwiększanie skuteczności cART wśród osób uzależnionych IDU’s (IDU’s – *intravenous drug users*). Niemniej ważna jest organizacja warunków, które umożliwiają skuteczne leczenie przeciwwirusowe, podnoszenie jakości opieki, wyznaczenie i ujednoczenie poziomu pracy w ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny, zapewniać jak najlepszą realizację, jak również musi dawać możliwość oceny i/lub weryfikację. Opieka nad uzależnionym pacjentem HIV(+) powinna mieć charakter interdyscyplinarnej terapii kompleksowej. Zapewnienie wysokiego standardu wymaga od pracowników profesjonalnej wiedzy i współdziałania na różnych płaszczyznach. Dopiero zapewnienie takiej holistycznej pomocy może powodować w przyszłości znaczącą redukcję szkód zdrowotnych u pacjentów z HIV/AIDS uzależnionych od dożylnych środków odurzających.

45.2. ZMIANA JAKOŚCI OPIEKI W ZWIĄZKU ZE ZMIANĄ SCENY NARKOTYKOWEJ – DOPALACZE

Obecnie częstym zjawiskiem jest fakt, że osoby uzależnione zgłaszające się leczenia, zażywają więcej niż jedną substancję. Zjawisko to nazywamy **politoksykomanią**. W trakcie wywiadu wstępnego okazuje się, że dominującą substancją, którą przyjmują to dopalacze łączone z innymi środkami psychoaktywnymi. Rozpoznanie tych środków jest obciążone dużym błędem z uwagi na to, że preparaty złożone zawierają różne kombinacje związków farmakologicznych. Wywiad jest zwykle utrudniony ze względu na ciężki stan pacjenta. Dodatkowo, brakuje na rynku laboratoryjnych testów do wykrywania tego typu substancji.

Sposób zażywania i drogi podawania dopalaczy są takie, jak innych substancji. Następstwa zażywania dopalaczy, w zakresie problemów somatycznych i psychicznych, są takie same jak przy pozostałych środkach psychoaktywnych.

Kategorie dopalaczy

1. Pochodne piperazyny: **efedron, mefedron**.
 2. Są to środki działające podobnie do substancji stymulujących.
 3. Do uzyskania efedronu wykorzystuje się ogólnie dostępne (bez recepty) leki zawierające pseudoefedrynę. Stymulant otrzymuje się w oparciu o prostą syntezę chemiczną z m.in. nadmanganianem potasu. Po zażyciu tak uzyskanego środka dochodzi do obwodowej polineuropatii pomanganianowej a często do trwałego uszkodzenia niektórych struktur mózgu.
 4. Z tego powodu, do zespołu leczącego pacjentów HIV+ uzależnionych od dopalaczy, należy włączyć specjalistę neurologa. Badanie neurologiczne i diagnoza obszarów deficytowych może przyczynić się do lepszego poznania zdolności poznawczych pacjenta, a przez to do oceny adherencji pacjentów i wyboru odpowiednich schematów cART.
-
1. Inną grupę dopalaczy są substancje działające podobnie do środków halucynogennych. W skład substancji wchodzi **szalwia wieszczą** zawierająca **salwinorynę A** – najsilniejszy naturalny halucynogen.
 2. Środki te są pochodzenia roślinnego. Objawy przyjęcia są podobne, jakie powodują: LSD, konopie indyjskie, fencyklidyna.
-

Poważny problem kliniczny stanowi łączenie wielu dopalaczy w celu uzyskania przez pacjenta zamierzonych efektów odczuwania.

Toksyczność

- Dla większości dopalaczy nie przeprowadzono wiarygodnych badań.
- Ocena toksyczności jest nadal orientacyjna.
- Ustalenie toksyczności na podstawie opisów zatruc jest nieprzekonująca ze względu na brak oznaczeń laboratoryjnych
- Zatrucia dopalaczami zazwyczaj nie są śmiertelne, ale opisano kilkanaście zgonów w Europie. Śmierć następuje z powodu łączenia dopalaczy z różnymi środkami psychoaktywnymi, „często o przeciwstawnym mechanizmie działania na OUN.

Nowe wyzwania w opiece nad pacjentem uzależnionym z HIV

- Bezwzględna konieczność różnicowania uzależnienia od dopalaczy oraz od innych substancji psychoaktywnych
- Odpowiednia kwalifikacja do programów substytucyjnych, które z założenia służą do leczenia uzależnienia opiatowego; stałe przyjmowanie dopalaczy powinno dyskwalifikować pacjenta do leczenia substytucyjnego
- Badania neurologiczne pozwalające na szerszą diagnozę zaburzeń wywołanych przez dopalacze
- Nadzorowana terapia/ włączenie maksymalnie uproszczonych schematów ARV

- Okresowa ocena postępującego otępienia przeprowadzana przez psychoneurologa – proponowanie adekwatnych treningów mogących mieć wpływ na poprawę funkcji poznawczych
- Interakcje ARV z dopalaczami (brak danych)

Opieka nad takim pacjentem wymaga pracy zespołowej

- Lekarza POZ/ lekarza chorób zakaźnych, specjalisty HIV
- Neurologa
- Toksykologa
- Psychiatry
- Neuropsychologa
- Specjalisty terapii uzależnień
- Pracownika socjalnego w razie potrzeby

45.3. STANDARD LECZENIA UDU'S

Standard opieki dla pacjentów z uzależnieniem powinien dotyczyć wielu kwestii:

- medycznych – leczenie infekcji HIV i innych chorób
- leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych
- leczenia zaburzeń psychicznych
- prawnych
- socjalnych i egzystencjalnych
- edukacji zdrowotnej

Dostosowanie się do standardów jest procesem ciągłym i wymaga długiego okresu wdrażania zmian oraz współpracy różnych serwisów (Tabela 1).

TABELA 1.
WSPÓŁPRACA SERWISÓW

<i>Współpraca w obszarze</i>	<i>Zakres oddziaływań</i>
medycznym	diagnozowanie i wykrywanie zakażenia HIV leczenie infekcji HIV leczenia zakażeń oportunistycznych leczenie chorób związanych z uzależnieniem (HCV, HBV) leczenia uzależnienia leczenie toksykologiczne leczenie psychiatryczne profilaktyka chorób zakaźnych (m.in. szczepienia profilaktyczne) opieka nad ciężarną i noworodkiem kobiety uzależnionej
socjalnym	stworzenie warunków, w których pacjent samodzielnie lub z pomocą ma możliwość rozwiązywania swoich problemów egzystencjalnych pomoc w planowaniu i realizacji indywidualnych potrzeb

Współpraca w obszarze	Zakres oddziaływań
psychologicznym i psychoterapeutycznym	<p>motywowanie do rozpoczęcia cART i leczenia nałogu</p> <p>wzmacnianie adherencji</p> <p>motywowanie do utrzymania się w terapii jak najdłużej</p> <p>interwencja kryzysowa</p> <p>pomoc w planowaniu i realizowaniu osobistych zmian życiowych i behawioralnych</p> <p>diagnostyka zaburzeń poznawczych i trening mentalny</p>
prawnym	<p>wzmacnianie promocji niektórych dokumentów prawnych, które gwarantują narkomanom dostęp do leczenia</p> <p>rozwiązywanie indywidualnych problemów prawnych</p>
edukacyjnym	<p>edukacja pacjentów w zakresie:</p> <p>zasad przestrzegania reżimów terapeutycznych cART</p> <p>konsekwencji przerywania przyjmowania leków</p> <p>prokreacji, bezpiecznego seksu</p> <p>gruźlicy, chorób przenoszonych drogą płciową</p> <p>edukacja pracowników sprawujących opiekę nad IDU's:</p> <p>szkolenie specjalistów HIV w problematyce uzależnień i szkolenie psychiatrów w problematyce HIV/AIDS</p>

45.4. PROBLEMY ZDROWOTNE OSÓB HIV(+) PRZYJMĄCYCH SUBSTANCJE PSYCHOAKTYWNE

Wśród problemów zdrowotnych u narkomanów w ostatnich trzech dekadach dominują trzy groźne choroby, których jak do tej pory nie udało się zwalczyć ani nawet ograniczyć. Należą do nich: infekcja HIV, wirusowe zapalenia wątroby wywołane przez wirusy HCV i HBV (*hepatitis C, B Virus*) oraz gruźlica (*TB – tuberculosis*) (3)

Długotrwały nałóg prowadzi do istotnych szkód zdrowotnych; somatycznych i psychicznych. Zakres zagadnień w obszarze zdrowotnych problemów zależnych od przyjmowanych środków odurzających; dotyczy wielu schorzeń, które muszą być regularnie diagnozowane, leczone i monitorowane, tak samo jak ustawnie prowadzone oddziaływania profilaktyczne. Główne obszary problematyczne dotyczą przede wszystkim zagadnień takich jak:

- Choroby krwiopochodne u osób przyjmujących dożylnie środki odurzające
 - HIV
 - wirusowe zapalenie wątroby – HBV, HCV, HDV,
 - posocznica i wstrząs septyczny
 - zakażenia wirusowe – opryszczka, CMV
 - zakrzepica żył głębokich i zespół pozakrzepowy
 - toksyczne uszkodzenie narządów: wątroby, nerek, mózgu
 - uszkodzenie struktur OUN
- Choroby zależne od trybu życia
 - gruźlica
 - zapalenie płuc

- choroby skóry – ropnie, świerzb, grzybice
- „choroby brudnych rąk” – WZW typu A, gronkowcowe zakażenie
- niedobory pokarmowe – białko, witaminy, sole mineralne
- Choroby przenoszone drogą płciową u osób z uzależnieniem
 - infekcja HIV
 - kiła
 - rzeżączka
 - kłykciny kończyste u osób homoseksualnych
 - infekcja HPV (rak szyjki macicy u narkomanek)
 - problem ciąży, porodu
 - opieka medyczna nad matką narkomanką i jej dzieckiem

45.5. ZABURZENIA IMMUNOLOGICZNE U PACJENTÓW PRZYJMUJĄCYCH OPIOIDY

W wielu badaniach naukowych istnieją dowody o wpływie opiatów, szczególnie krótkodziałających, na czynność układu immunologicznego. Opiaty modulują odpowiedź immunologiczną poprzez aktywację receptorów opiatowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie heroiny jest istotnym iduktorem reakcji immunologicznej, która przypomina stan hyperimmunizacji w następstwie stymulacji antygenowej po wprowadzeniu do organizmu zanieczyszczonej heroiny. Opiaty są także ko-faktorem odpowiedzi komórkowej. Wykazano również mniejszą aktywność komórek NK w wyniku blokowania D1 receptora i obniżenie produkcji IL-2 i IL-4 u narkomanów nie zakażonych HIV (4). Badania pokazują, że zaburzenia odpowiedzi komórkowej u heroinistów mogą być wyrównywane przez długoterminową terapię metadonem lub buprenorfiną. Ostatnio wyniki potwierdziły, że przewlekła terapia substytucyjna buprenorfiną jest w stanie odbudować funkcje immunologiczne u uzależnionych od heroiny (5). Regularnie przyjmowane opiaty stanowią ważny czynnik indukcyjny w patogenezie i rozwoju nie tylko infekcji HIV, ale też HCV, HPV, HSV oraz nowotworów. Poprzez obniżanie poziomu kortykosteronu, wywierają bezpośredni wpływ na krążące czynniki reakcji zapalnej. Tabela 2 przedstawia oddziaływanie opioidów na układ immunologiczny.

TABELA 2.

EFEKT DZIAŁANIA OPIOIDÓW W UKŁADZIE IMMUNOLOGICZNYM

<i>Efekt supresji w układzie immunologicznym</i>	<i>Efekt naśladujący naturalne reakcje w układzie immunologicznym</i>
Morfina Codeina Fentanyl Remifentanyl	Buprenorfina Metadon

45.6. TERAPIA ANTYRETROWIRUSOWA U PACJENTÓW UZALEŻNIONYCH

Narkomani zazwyczaj rozpoczynają leczenie z opóźnieniem i trudniej uzyskują efekt skutecznej terapii. Powodem tego jest niewłaściwe stosowanie reżimów terapeutycznych przez osoby uzależnione i częste samowolne przerwy w leczeniu. Szerokie włączanie osób uzależnionych do terapii antyretrowirusowej przekłada się bezpośrednio na spowolnienie rozwoju infekcji i opóźnienie pełnoobjawowego AIDS w tej grupie, tak samo jak na redukcję wskaźników epidemii HIV w całości. Decyzja o leczeniu infekcji HIV powinna być wolna od jakichkolwiek uprzedzeń i dyskryminacji. Aby skutecznie realizować terapię antyretrowirusową, muszą być spełnione trzy kluczowe uwarunkowania. Pacjent powinien rozumieć i okazywać zainteresowanie leczeniem, lekarz musi chcieć leczyć pacjenta uzależnionego od przyjmowania środków psychoaktywnych a placówka lecząca musi stworzyć warunki do leczenia narkomanów z HIV/AIDS.

Stosowanie środków psychoaktywnych nie może być powodem opóźnienia terapii antyretrowirusowej w stanach uzasadnionych klinicznie. W systemowej opiece oferowanej osobie uzależnionej, tylko jednoczesna realizacja dwóch strategii – leczenie uzależnienia i leczenie infekcji HIV, mogą przynieść spodziewane efekty. Większość działań powinna być nastawiona na pomoc w całkowitym zaprzestaniu przyjmowania środków odurzających. Jednakże w przypadkach uzasadnionych klinicznie, **narkoman nie musi wykazać się dłuższym okresem całkowitej abstynencji** przed rozpoczęciem cART, gdyż jest to praktycznie nierealne. Pacjent natomiast musi rozumieć, że aktywne przyjmowanie środków psychoaktywnych będzie negatywnie wpływać na kontynuowanie i monitorowanie terapii antyretrowirusowej. Pacjent sam musi podjąć takie rozwiązania, które umożliwią mu utrzymanie się w długoterminowym leczeniu.

TABELA 3.

UWARUNKOWANIA PRZY WYBORZE LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH DLA PACJENTÓW UZALEŻNIONYCH

Wybór schematu leków antyretrowirusowych dla pacjenta uzależnionego

1. kryteria rozpoczynania cART – takie same jak u osób nie uzależnionych
2. wybór leków – w oparciu o wytyczne ogólne – Rekomendacje DHHS, WHO, Euro-Guidelines
3. przy wyborze leków należy uwzględnić:
 - ryzyko słabszej adherencji
 - schemat najprostszy – najlepiej schematy 1× dziennie
 - interakcje i działania niepożądane, właściwości farmakokinetyczne leków
4. należy redukować inne czynniki toksyczne, np. alkohol, heroina, inne leki

Terapia ARV obarczona jest wysokim stopniem skomplikowania i bardzo restrykcyjnym reżimem dotyczącym przestrzegania dawek leków i ilości tabletek, przyjmowania leków o ściśle określonej porze, specjalnej diety, częstych wizyt u lekarza itd. Wymaga to od pacjenta-narkomana radykalnej zmiany stylu życia, uregulowania swoich spraw egzystencjalnych, socjalnych, akceptacji leczenia długoterminowego, a przede wszystkim przerwania nałogu (6). Pacjent aktywnie przyjmujący środki odurzające i pozostający „w ciągu”, na pewno nie zdoła udźwignąć ciężaru tak trudnej terapii. Dlatego decyzja lekarza o rozpoczęciu leczenia ARV powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem i dokładnie przedyskutowana. W leczeniu cART, bardziej niż w jakiegokolwiek innej terapii, powodzenie ostateczne zależy od samego pacjenta; od jego adherencji, gotowości do współpracy, samodyscypliny, a przede wszystkim

od trzeźwości. Brak dyscypliny w leczeniu, samowolne przerwy w przyjmowaniu leków, skutkują wygenerowaniem zmutowanych szczepów wirusa HIV i oporność na dotychczas stosowane leki.

45.7. TERAPIA SUBSTYTUCYJNA (TS)

TS jest najskuteczniejszą metodą poprawy stanu zdrowia oraz jakości życia osób uzależnionych od opioidów. TS powinna być pacjentowi zaoferowana jak najszybciej, najlepiej zanim jeszcze poniesie określone szkody zdrowotne (np. zakażenie HIV, HCV i in.), społeczne, zawodowe i rodzinne związane z uzależnieniem. Rekomenduje się kwalifikowanie do TS wszystkich pacjentów uzależnionych od opioidów. W przypadku osób uzależnionych i zakażonych HIV, TS ma często charakter leczenia ratującego życie, stąd też tacy pacjenci powinni być kwalifikowani do TS w pierwszej kolejności.

45.7.1. Skuteczność TS

TS jest skuteczna i bezpieczna, a jej znaczenie przedstawiono w tabeli 4.

TABELA 4.

CELE I ZNACZENIE TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ:

Terapia Substytucyjna polega na doustnym podawaniu osobom uzależnionym leków o działaniu agonistycznym na receptor opioidowy w celu:

1. poprawy stanu somatycznego
2. poprawy stanu psychicznego oraz reintegracji społecznej
3. ograniczenia rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV zakażeń bakteryjnych, chorób przenoszonych drogą płciową, gruźlicy.

Leki o działaniu agonistycznym wobec receptorów opioidowych stosowane w Polsce to metadon (MET) i buprenorfina (BUP).

45.7.2. TS przynosi korzyści w zapobieganiu i leczeniu HIV/AIDS, m.in. poprzez:

- zwiększenie dostępności do leczenia ARV i innych schorzeń
- poprawę funkcji immunologicznych wynikającą z zaprzestania lub znacznego ograniczenia stosowania narkotyków
- poprawę *adherence* w stosunku do wszystkich rodzajów stosowanych terapii
- utrzymanie w terapii osób aktywnie uzależnionych
- zmniejszenie transmisji HIV, wirusami zapalenia wątroby i infekcji bakteryjnych
- zmniejszenie konieczności hospitalizacji

Celem TS nie jest leczenie ani wyleczenie uzależnienia. Jest to terapia, która zmniejsza, ale nie zawsze całkowicie eliminuje stosowanie przez pacjentów środków odurzających. Uzależnienie jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. TS ma prowadzić do poprawy jakości życia i złagodzenia negatywnego wpływu choroby na różne obszary życia człowieka.

TABELA 5.

CZYNNIKI POPRAWIAJĄCE EFEKT FUNKCJONOWANIA PACJENTA W PROGRAMIE SUBSTYTUCYJNYM

Korzyści wynikające z TS można zwiększyć poprzez:

- stosowanie wyższych dawek metadonu lub buprenorfiny,
- orientowanie programów na podtrzymanie zamiast na abstynencję,
- zróżnicowanie programów na wysoko- i niskoprogowe (rozdzielonych czasowo i lokalowo),
- stosowanie psychoterapii, terapii schorzeń psychicznych, pomoc socjalną, prawną,
- właściwe określenie przez personel TS realistycznych, możliwych do osiągnięcia celów,
- oferowanie terapii innych schorzeń, np. zakażenia HIV, HCV, itd.

Miarą skuteczności programu TS powinien być czas „utrzymania się” pacjenta w programie. Należy dążyć raczej do jak najdłuższego stabilnego utrzymania pacjenta w programie TS niż zakładać inne cele w aspekcie terapii uzależnienia. Warunkiem powodzenia terapii antyretrowirusowej u osoby leczonej substytucyjnie jest bardzo ścisła współpraca między placówką prowadzącą leczenie infekcji HIV, a placówką TS.

W przypadku pacjentów rozpoczynających TS, leczenie ARV powinno być wdrożone po uzyskaniu względnej stabilizacji pacjenta w programie TS, raczej nie jednocześnie. Minimalny wymagany czas wstępnej stabilizacji można określić na 3-4 tygodnie.

Leki ARV w przypadku pacjentów zgłaszających się do programu TS codziennie, powinny być także codziennie wydawane, w systemie DOT (*Directly Observed Therapy*). Najlepiej, jeśli stosowany jest schemat cART pozwalający na podawanie wszystkich leków w pojedynczej dawce dobowej. Leki powinny być wówczas przyjmowane o tej samej godzinie, najlepiej 30-60 minut po MET/BUP. Jeżeli – zwłaszcza na początku TS – pacjent z powodu nudności nie jest w stanie przyjąć leków ARV razem z MET/BUP – leki ARV (1 lub 2 dawki) należy wydawać do domu. Zarówno pacjenci, jak i personel poradni TS powinni być szczegółowo poinformowani o znaczeniu regularnego przyjmowania leków ARV. Leczenie ARV powinno mieć w takiej sytuacji priorytet i należy podejmować wszelkie działania mające na celu ochronę właściwego przebiegu tej terapii. Personel programu TS powinien starać się unikać generowania takich sytuacji w przebiegu terapii, które mogłyby zagrozić ciągłości cART.

Pacjenci otrzymujący MET/BUP do domu powinni również otrzymywać do domu leki ARV. Nie należy dopuszczać do takiej sytuacji, aby u pacjentów dochodziło do przerw w ciągłości cART z powodu nieregularnego zgłaszania się do programu TS. Leki ARV powinny być wydawane do domu z pewną bezpieczną rezerwą.

Należy pamiętać, że najważniejszym celem TS (również w aspekcie cART) jest stabilizacja funkcjonowania osoby uzależnionej, nie zaś osiągnięcie abstynencji od środków odurzających. Często jedynym efektem, jaki udaje się osiągnąć jest zmniejszenie częstotliwości dożylnego przyjmowania narkotyków. Taki efekt w przypadku indywidualnych pacjentów należy uznać za powodzenie TS. Może on umożliwić m.in. prowadzenie u takiego pacjenta skutecznej cART. Specjaliści HIV/AIDS realizujący leczenie ARV u uczestników programów TS muszą mieć świadomość tego, że ich pacjenci będą okresowo (częściej lub rzadziej) przyjmować narkotyki i alkohol, nawet pomimo optymalnej dawki leku substytucyjnego i pełnego zaangażowania psychoterapeutycznego personelu. Nie wyklucza to możliwości prowadzenia u nich skutecznej cART. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności substytucji jest zbyt niska dawka leku.

45.7.3. Metadon

Metadon – agonista receptorów opioidowych stosowany doustnie w postaci pojedynczej dawki dobowej lub 2 razy dziennie w proporcji 1/2 – 1/2 lub 2/3 – 1/3 lub 1/3 – 2/3 dawki dobowej. Średnia dawka dobowa MET wynosić może od 5 do ponad 250 mg. Wysokie dawki MET częściej obserwuje się u osób leczonych cART. Dawki powyżej 60-80 mg są lepsze w osiągnięciu stabilizacji pacjenta i zaprzestania stosowania przez niego nielegalnych opioidów.

MET metabolizowany jest przez układ cytochromu P450, stąd też prawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji MET z innymi lekami, w tym również z lekami ARV.

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych MET jest możliwość wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i powstanie groźnego dla życia wielokształtnego częstoskurczu komorowego. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że ryzyko wydłużenia QT i pojawienia się komorowych zaburzeń rytmu jest wyższe u osób zakażonych HIV, chorych na AIDS, leczonych ARV, zakażonych HCV, jeśli stosuje się u nich terapię MET. Stąd też rekomendujemy wykonanie EKG i pomiar odcinka QTc u każdego pacjenta zakażonego HIV rozpoczynającego terapię MET, jak również następnie w trakcie terapii co 3 miesiące. Dotyczy to zwłaszcza dawek MET przekraczających 100 mg.

U pacjentów leczonych substytucyjnie MET obserwuje się często nadużywanie alkoholu, jak również innych substancji odurzających, w tym również przyjmowanych dożylnie, a szczególnie pochodnej metamfetaminy. Należy pamiętać, że stosowanie tych substancji przez pacjentów leczonych MET i ARV może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności i wpływać na metabolizm leków ARV.

45.7.4. Interakcje metadonu

U tego typu pacjentów można się spodziewać interakcji między dowolnym lekiem ARV a MET (7). Szczególną ostrożność należy jednak zachować w przypadku stosowania u pacjentów leczonych MET, następujących leków ARV:

- ZDV – MET może znacząco zwiększać stężenie ZDV. Należy obserwować pacjenta pod kątem ryzyka wystąpienia typowych działań niepożądanych ZDV.
- EFV, NVP – mogą znacząco obniżać stężenie MET powodując pojawienie się objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle po 7 dniach od wdrożenia leczenia EFV, NVP. Pacjent musi być o tym poinformowany. Zwykle konieczne jest znaczące zwiększenie dawki MET (nawet o 50%).
- TPV/r – może znacząco obniżać stężenie MET powodując pojawienie się objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle po kilku (3-4) dniach od wdrożenia leczenia TPV/r. Pacjent musi być o tym poinformowany. Zwykle konieczne jest znaczące zwiększenie dawki MET (nawet o 50%).
- LPV/r, ATV/r, SQV/r, DRV/r, NFV – może wystąpić zmniejszenie stężenia MET wymagające zwiększenia jego dawki.

Ryzyko wystąpienia klinicznych efektów interakcji jest największe ok. 7 dnia od połączenia leków, może jednak wystąpić już 3-4 dnia. W przypadku konieczności zwiększenia dawki MET z uwagi na objawy abstynencyjne, zwiększenia dokonuje się o 5-10 mg co 2-3 dni. O ww. interakcjach należy również koniecznie pamiętać przy zmianie stosowanych u pacjenta leków ARV, szczególnie przy zmianie leku zmniejszającego stężenie MET na inny, który takiej interak-

cji nie wykazuje. Z uwagi na potencjalne ryzyko przedawkowania MET konieczne jest często w takich sytuacjach – np. równocześnie z odstawieniem EFV – zmniejszenie dawki MET. W przypadku konieczności łącznego stosowania MET, cART, leków p/prątkowych, antybiotyków, leków p/grzybiczych należy zachować szczególną ostrożność. Wskazana jest konsultacja farmakologa lub farmaceuty klinicznego.

45.7.5. Buprenorfina

Jest częściowym agonistą (ago-antagonistą) receptorów opioidowych. Z powodu swego działania antagonistycznego jest lekiem znacznie bezpieczniejszym niż MET – nie ma ryzyka depresji ośrodka oddechowego z powodu przedawkowania leku. W leczeniu substytucyjnym w Polsce stosowana może być w postaci preparatu złożonego **Suboxone** zawierającego buprenorfinę i nalokson. Połączenie takie zabezpiecza preparat przed stosowaniem dożylnym w celach odurzających. Preparat stosowany jest w postaci tabletek podjęzykowych (lingwetka). Stabilizująca dawka substytucyjna BUP wynosi średnio 16 mg w postaci pojedynczej dawki dobowej (12-34 mg). Parametry farmakologiczne umożliwiają podawanie Suboxone co drugi dzień, 3 lub nawet 2 razy w tygodniu (dawka wówczas stanowi wówczas sumę dni, na które lek jest przyjmowany). Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych między BUP a lekami antyretrowirusowymi, choć dla większości leków ARV badania takie nie były prowadzone. W praktyce klinicznej zaleca się ostrożność i monitorowanie objawów abstynencyjnych, jednakże ryzyko interakcji jest znacząco mniejsze niż w przypadku MET. Dlatego też buprenorfina powinna być preferowana u osób leczonych ARV.

Objawów abstynencyjnych można oczekiwać przy połączeniu BUP z EFV. Natomiast przy jednoczesnym podawaniu BUP i ATV/r należy obserwować pacjenta z uwagi na ryzyko wzrostu stężenia BUP i senność. Może być potrzebne zmniejszenie dawki BUP.

BUP nie wydłuża odcinka QTc w badaniu elektrokardiograficznym.

BUP w mniejszym stopniu niż MET wpływa na funkcje poznawcze pacjenta; wskazana jest dla osób, dla których dużą wartością w leczeniu jest poczucie „czystego umysłu”, tj. osoby prowadzące pojazdy, pracujące umysłowo, wychowujące małe dzieci, itp. Nie wszystkie osoby uzależnione są jednak gotowe się z tym zmierzyć, zwłaszcza na początku terapii. BUP jest lepszym lekiem dla ludzi dobrze funkcjonujących społecznie, radzących sobie z rzeczywistością, pracujących, uczących się, prowadzących samochód, nie dobierających nielegalnych środków odurzających i alkoholu.

Z uwagi na to, że jest lekiem bezpieczniejszym od MET, buprenorfina polecana jest również u ludzi uzależnionych od wielu substancji psychoaktywnych. BUP bardziej niż MET zalecana jest u osób z niektórymi współwystępującymi chorobami psychicznymi (szczególnie z depresją; ma działanie przeciwdepresyjne), z niewydolnością wątroby, cukrzycą.

45.8. STANDARDY W ZAKRESIE PRACY TERAPEUTY UZALEŻNIEŃ – OFERTA DLA PACJENTA Z INFЕКCJĄ HIV I UZALEŻNIENIEM OD ŚRODKÓW PSYCHOAKTYWNYCH

Zasadniczym celem wprowadzania standardów jest poprawa skuteczności terapii antyretrowirusowej wśród osób uzależnionych. Równie ważna jest organizacja warunków, które umożliwią leczenie ARV, podnoszenie jakości opieki w terapii HIV/AIDS, wyznaczenie i ujednoczenie

poziomu pracy we wszystkich ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny i zapewniać realną realizację. Wdrażanie standardów jest procesem ciągłym i wymaga współpracy personelu medycznego, terapeutyczno-psychologicznego i socjalnego. Koniecznym jest włączenie wszystkich członków zespołu w planowanie leczenia pacjenta.

Niezbędnym elementem procesu leczenia osoby uzależnionej żyjącej z HIV/AIDS jest **interwencja kryzysowa** konieczna w przypadku nagłych lub trudnych zdarzeń wynikających ze specyfiki leczenia, np. niepomyślne rokowania, brak postępów w leczeniu, trudności w respektowaniu zaleceń, niepożądane działania leków itp. (8).

Opieka psychologiczno-terapeutyczna sprzyja (9):

- zabezpieczeniu potrzeb psychicznych pacjenta
- uświadomieniu jego własnej sytuacji zdrowotnej
- nabyciu umiejętności konstruktywnego rozwiązywania problemów
- podjęciu decyzji o zmianie jakości życia
- uświadomieniu odpowiedzialności za swoje życie i zdrowie

TABELA 6.

STANDARDY OPIEKI PSYCHOTERAPEUTYCZNEJ

Edukacja	Dostarczanie rzetelnej, zrozumiałej dla pacjenta wiedzy z zakresu choroby i postępowania leczniczego
Terapia motywacyjna	Motywowanie pacjenta do zmiany postaw i zachowań w aspekcie zdrowotnym
Wsparcie emocjonalne	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb psychicznych
Pomoc socjalna	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb bytowych

Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Antiretroviral therapy and Injecting drug users. Geneva, WHO, 2005.
2. www.pzh.gov.pl – aktualizacja 02.03.2010.
3. Aceijas C, Simon GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV-infected drug users. *AIDS* 2004; 18, 2295-2303.
4. Sommani L.: *Brain Behavior & Immunity*, 2008, 47-59.
5. Kuehn BM. Buprenorphine may boost HIV treatment. *JAMA*, 2010; 304(3):261-263.
6. Bouchnik AD et al. Non-adherence among HIV-infected injecting drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2002; 31 Suppl (3): 149-153.
7. Leavitt SB et al. *Methadone – drug interactions: 3-th edition*. Addiction Treatment Forum. November 2005.
8. Nawrocki A. *Pacjent HIV pozytywny w procesie psychoterapeutycznym*. Wydawnictwo SWPS, 2000.
9. Miller WR. *Wzmacnianie motywacji do zmiany terapii nadużywania substancji*. Wydawnictwo Edukacyjne PARPAMedia, 2009.
10. ECDC and EMCDDA Guidance. *Prevention and Control of Infectious Diseases Among People who Inject Drugs*. 2011.

46

PROFILAKTYKA POEKSPozyCYJNA PO NARAŻENIU NA ZAKAŻENIE HIV, HBV, HCV

Poniższe rekomendacje zostały ustalone na spotkaniu roboczym PTNAIDS, które miało miejsce w dniach 24 do 27 marca 2011 roku na Słowacji. Zostały opracowane w oparciu o rekomendacje EACS (wersja 5-3) oraz rekomendacje amerykańskie opublikowane w MMWR w 2001 i 2005 r. Z uwagi na różnice w postępowaniu oraz różnice organizacyjne pomiędzy ośrodkami (co wykazano na podstawie przeprowadzonej wcześniej ankiety) – niektóre z poniższych wytycznych zostały ustalone w drodze głosowania.

Wprowadzenie

Na podstawie badań na zwierzętach, badań obserwacyjnych oraz doświadczeniach zdobytych w profilaktyce zakażeń wertykalnych, wykazano skuteczność prewencyjnego podania leków antyretrowirusowych po narażeniu na zakażenie HIV. Zadaniem takiego postępowania jest zatrzymanie replikacji wirusa w miejscu jego wniknięcia i jego naturalnej eliminacji, a tym samym uniemożliwienie uogólnienia się zakażenia. Od 1996 r. szeroko stosowana jest profilaktyka w przypadku ekspozycji zawodowych, a od 2004 niezawodowych. Z uwagi na podobną drogę transmisji w ramach profilaktyki poekspozycyjnej często ujmuje się również zagadnienia związane z zakażeniem HBV i HCV, a ostatnio również innych chorób przenoszonych drogą płciową (np. rekomendacje EACS).

46.1. DEFINICJE

MATERIAŁ POTENCJALNIE ZAKAŻNY – krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy, płyn opłucnowy, płyn osierdziowy, płyn maziowy, płyn puchlinowy, nasienie, wydzielina dróg rodnych, ropa, inne płyny ustrojowe zanieczyszczone krwią.

MATERIAŁ NIEZAKAŻNY – ślina, pot, łzy, treść wymiocin, kał, mocz – o ile nie są zanieczyszczone krwią.

EKSPozyCJA ZAWODOWA – ekspozycja na materiał potencjalnie zakaźny, do której doszło w związku z wykonywaną pracą (uszkodzenie skóry – zakłucie, skaleczenie; zachłapanie błon śluzowych, skóry uszkodzonej lub nieuszkodzonej; ugryzienia).

EKSPozyCJA NIEZAWODOWA – kontakt z materiałem potencjalnie zakaźnym mogący prowadzić do zakażenia HIV, HBV, HCV, niezwiązany z pracą zawodową (rodzaje ekspozycji jak w przypadku ekspozycji zawodowych oraz dodatkowo ekspozycje seksualne, transfuzja zakażonych produktów krwiopochodnych, wspólne dzielenie się sprzętem iniekcyjnym lub innymi akcesoriami do przygotowywania substancji psychoaktywnych, które mają kontakt z krwią).

ŹRÓDŁO EKSPozyCJI – osoba na której krew i inne wydzieliny była narażona osoba ekspozycyowana

46.2. CZĘŚĆ OGÓLNA

46.2.1. Postępowanie nieswoiste¹

Po ekspozycji przezskórnej należy:

- nie tamować krwi, ale też i jej nie wyciskać,
- przemyć ranę pod bieżącą wodą, można umyć mydłem,
- po zachłapaniu błon śluzowych materiałem potencjalnie zakaźnym przepłukać błony śluzowe kilkakrotnie wodą lub solą fizjologiczną,
- w przypadku ekspozycji zawodowej – zdarzenie należy zgłosić przełożonemu, a fakt odnotować w dokumentacji,
- **jak najszybciej należy zgłosić się do ośrodka specjalistycznego celem wykonania badań i kwalifikacji do profilaktyki swoistej,**
- w przypadku, gdy źródło ekspozycji jest znane należy zabezpieczyć krew źródła do badań, jeśli jest to niemożliwe skierować źródło na badania do ośrodka specjalistycznego zajmującego się profilaktyką poekspozycyjną. Jeżeli osoba będąca źródłem ekspozycji jest przytomna, powinna wyrazić pisemną zgodę na badania. W przypadku, gdy źródłem ekspozycji jest osoba nieletnia poniżej 16 r.ż. zgodę na badania wyrażają opiekunowie prawni, a w wieku 16-18 lat – opiekunowie prawni i badany. W przypadku ekspozycji pracowników medycznych badania w kierunku zakażenia HIV, HBV i HCV mogą być wykonane w macierzystym zakładzie pracy, o ile nie opóźni to czasu od ekspozycji do wdrożenia profilaktyki poekspozycyjnej,
- dostarczenie dodatkowych informacji na temat źródła mogących mieć wpływ na podjęcie decyzji o wdrożeniu profilaktyki

¹ Usunięto zapis o zastosowaniu jednej tabletki zydowudyny w nieswoistym postępowaniu poekspozycyjnym, ze względu na kontrowersje dotyczące interpretacji tego zalecenia, oraz wobec braku takich zapisów w rekomendacjach europejskich (EACS Guidelines, version 6-October 2011). Jednak zastosowanie 1 tabletki zydowudyny (250 mg) lub preparatu złożonego (150 mg lamiwudyny/300 mg zydowudyny) bezpośrednio po zdarzeniu w ramach postępowania nieswoistego nie jest uważane za błąd.

46.2.2. Wizyta kwalifikująca do profilaktyki (wizyta 0)

Wskazane jest, aby decyzje o profilaktyce zakażenia HIV i HBV oraz ustalenie postępowania poekspozycyjnego było przeprowadzone przez specjalistę zajmującego się tematyką zakażenia HIV.

W czasie wizyty 0 należy:

- ocenić ekspozycję pod kątem ryzyka transmisji HIV, HBV i HCV
- ustalić wskazania do profilaktyki zakażenia HIV i HBV oraz jej wdrożenie
- wykonać badania jak w tabeli nr 1,
- w przypadku źródła HIV (+) pozyskać informacje na temat statusu zakażenia HIV (stosowanie leków ARV obecnie i w przeszłości, wysokość wirerii HIV, liczba limfocytów CD4, wyniki badań lekooporności, o ile były wykonywane) oraz chorób wskaźnikowych.

TABELA 1.

BADANIA ZALECANE U ŹRÓDŁA EKSPOZYCJI I OSOBY EKSPONOWANEJ NA PIERWSZEJ WIZYCIE

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

Nie zaleca się dodatkowego wykonywania badań molekularnych ani testów lekooporności w przypadku źródła HIV (+) leczonego ARV w związku z postępowaniem poekspozycyjnym z uwagi na zbyt długi czas oczekiwania na wyniki tych badań.

46.2.3. Postępowanie po narażeniu na zakażenie HIV

46.2.3.1. Kwalifikacja do profilaktyki zakażenia HIV

W przypadku ekspozycji niezawodowych seksualnych oraz związanych ze stosowaniem środków odurzających – profilaktyka lekowa stosowana jest tylko w sytuacjach incydentalnych. W przypadku osób powtarzających ryzykowne zachowania (promiskuici, czynni narkomani często dzielący się sprzętem iniekcyjnym lub innymi akcesoriami do przygotowywania substancji psychoaktywnych, które mają kontakt z krwią) – nie stosować profilaktyki lekowej. Konieczna jest natomiast edukacja na temat ograniczenia ryzyka szerzenia się zakażenia HIV.

TABELA 2.

Kwalifikacja do profilaktyki – ekspozycje przezskórne (ekspozycje zawodowe i niezawodowe).

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

TABELA 3.

Kwalifikacja do profilaktyki – zachłapanie błon śluzowych uszkodzonej skóry (ekspozycje zawodowe i niezawodowe)

<i>Status źródła</i> <i>Rodzaj ekspozycji</i>	<i>Źródło HIV (+)</i>	<i>Źródło o nieznanym statusie</i>	<i>Źródło nieznanne</i>	<i>Źródło HIV (-)</i>
Mała objętość (kilka kropel)	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana
Duża objętość	zalecane 3 leki	profilaktyka niezalecana lub 3 leki jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana lub 3 leki jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana

TABELA 4.

Kwalifikacja do profilaktyki – pozostałe rodzaje ekspozycji niezawodowych

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

46.2.3.2. Czas wdrożenia profilaktyki lekowej

Maksymalny czas wdrożenia profilaktyki poekspozycyjnej to 48 godzin, a w przypadku ekspozycji wysokiego ryzyka – do 72 godzin. Z uwagi na fakt, iż wielokrotnie nie jest znany status źródła w momencie ekspozycji, zalecane jest, aby w przypadku ekspozycji poważnych, profilaktykę wdrożyć jak najszybciej. Należy zweryfikować i ewentualnie odstawić leczenie po uzyskaniu negatywnego wyniku badania HIV u źródła.

46.2.3.3. Czas trwania profilaktyki

Leczenie profilaktyczne po ekspozycji należy stosować przez 28 dni.

46.2.3.4. Schematy lekowe

Podstawowy

- TDF/FTC (tenofowir/emtrycytabina) + LPV/r (lopinawir + dawka wzmacniająca rytonawiru) lub
- AZT/3TC (azydotymidyna/lamiwudyna – preparat Combivir, Lazivir lub Lamivudine/Zidovudine Teva) + LPV/r (lopinawir + dawka wzmacniająca rytonawiru) lub
- 3TC (lamiwudyna) + TDF (tenofowir) + LPV/r (lopinawir + dawka wzmacniająca rytonawiru)

W przypadku ekspozycji seksualnych preferowany jest schemat z TDF/FTC (tenofowir/emtrycytabina).

Alternatywny

W przypadku potwierdzonej lub możliwej lekooporności HIV u źródła na ww. leki, lub przeciwwskazań u osoby ekspozowanej do stosowania ww. preparatów – schemat alternatywny z zastosowaniem pozostałych leków antyretrowirusowych stosowanych w cART.

Nie jest zalecane stosowanie efawirenzu (EFV) u kobiet w wieku rozrodczym oraz newirapiny (NVP), abakawiru (ABC), zalcytabiny (ddC) ani połączenia dydanozyny ze stawudyną (ddl+d4T) z uwagi na potencjalne działania niepożądane.

Finansowanie

Zgodnie z obowiązującą Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U.2008.234.1570) profilaktyka poekspozycyjna w przypadku ekspozycji zawodowych jest finansowana przez pracodawcę lub zlecającego pracę.

W przypadku ekspozycji niezawodowych – leki stosowane w profilaktyce są wydawane z puli Krajowego Centrum ds. AIDS (KCAIDS) zgodnie z obowiązującą na dany rok umową pomiędzy KCAIDS a danym ośrodkiem prowadzenia terapii antyretrowirusowej.

46.2.3.5. Monitorowanie terapii lekami ARV (toksyczność leków)

W przypadku zalecenia profilaktyki lekami ARV wskazane jest przeprowadzenie dodatkowych wizyt i badań celem monitorowania toksyczności zastosowanych leków.

Wizyta i badania kontrolne oceniające toksyczność stosowanego leczenia (morfologia, AspAT, AlAT, diastaza, kreatynina, inne wg uznania) powinny odbyć się w drugim tygodniu stosowania profilaktyki ARV oraz w innym terminie, jeśli jest to konieczne.

46.2.3.6. Monitorowanie skuteczności profilaktyki zakażenia HIV

Zalecane jest wykonywanie testów IV generacji opartych o oznaczenie przeciwciał anti-HIV i antygeny p24 (testy typu HIV-DUO).

Test należy wykonać w 6, 12 i 24 tygodniu.

Jeśli nie stosowano profilaktycznie leków ARV wystarczy zakończyć obserwację na teście wykonanym w 12 tygodniu.

Jeśli ekspozycja miała miejsce od źródła HIV/HCV (+) i wystąpiło ostre zakażenie HCV, to należy dodatkowo wykonać test anti-HIV w 48 tygodniu.

46.2.4. Postępowanie po narażeniu na zakażenie HBV

Wskazania do profilaktyki zakażenia HBV zawarto w tabeli 5.

TABELA 5.

KWALIFIKACJA DO PROFILAKTYKI ZAKAŻENIA HBV

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

* schemat szczepienia: 0 – 1 miesiąc – 6 miesiąc

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

Czas wdrożenia profilaktyki:

- szczepienie do 7 dni od ekspozycji
- immunoglobulina anty-HBs – zgodnie z charakterystyką produktu (zwykle do 72 godzin od ekspozycji).

Preparaty:

- szczepionki: Engerix, HBVax PRO, HEPAVAX Gene, Twinrix
- immunoglobuliny anty-HBs:
 - Gamma HBs – 1000 j.m. domięśniowo
 - Hepatec CP – 0,16 – 0,2 ml/kg m.c. dożylnie

Monitorowanie zakażenia HBV:

Badania w kierunku zakażenia HBV – HBsAg należy wykonać w 12 i 24 tygodniu od ekspozycji.

46.2.5. Postępowanie po narażeniu na zakażenie HCV

Nie ma swoistej profilaktyki przeciw zakażeniu HCV. Jednak po narażeniu na wirusa zapalenia wątroby typu C konieczne jest monitorowanie osoby ekspozowanej z uwagi na możliwość rozpoznania zakażenia w ostrej fazie. Podjęcie wówczas leczenia przyczynowego zdecydowanie poprawia jego skuteczność (trwałą eliminację zakażenia HCV uzyskuje ponad 90% leczonych w tej fazie). W terapii stosuje się pegylowany interferon alfa w monoterapii, stosowany 1× w tygodniu, przez 24 tygodnie w przypadku zakażenia genotypem 1 HCV. W przypadku zakażenia genotypem 3 można skrócić czas terapii do 8-12 tygodni.

Badania monitorujące zakażenie:

1. Wskazane jest monitorowanie ekspozowanej w kierunku zakażenia HCV w następujących sytuacjach:
 - po ekspozycji przezskórnej, zachlapaniu błon śluzowych lub skórze uszkodzonej materiałem zakaźnym
 - po ekspozycji seksualnej w przypadku, gdy źródło jest zakażone HCV lub jego status jest nieznany, ale prawdopodobieństwo zakażenia HCV źródła jest oceniane na wyższe w porównaniu do populacji ogólnej Polski
2. Badania monitorujące anty-HCV i AIAT należy wykonać w 3 i 6 miesiącu po ekspozycji.

46.2.6. Zagadnienia dodatkowe (ciąża, choroby przenoszone drogą płciową, tężec)

W przypadku ekspozycji seksualnych wskazana jest również ocena pod kątem ryzyka innych zakażeń przenoszonych drogą płciową i ciąży.

W odniesieniu do stosunku pochwowego u kobiet wskazane jest pilne skierowanie pacjentki do ginekologa celem oceny wskazań i wdrożenia profilaktyki ciąży.

Wskazane jest rozważenie ryzyka innych chorób przenoszonych drogą płciową, badanie serologiczne kiły po 6 tygodniach od ekspozycji, badania w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową lub skierowanie do Poradni Wenerologicznej

Nie jest zalecane stosowanie profilaktyki antybiotykowej bakteryjnych chorób przenoszonych drogą płciową (nawet w przypadku gwałtu) z uwagi na polifarmakoterapię i możliwe potencjalne interakcje z lekami antyretrowirusowymi oraz brak jednoznacznych wyników badań uzasadniających zalety takiej profilaktyki.

W przypadku ekspozycji przezskórnej wskazana jest ocena pod kątem ryzyka tężca – postępowanie zgodnie z wytycznymi ujętymi w Programie Szczepień Ochronnych

SCHEMAT WIZYT:

KTO	ŹRÓDŁO EKSPOZYCJI	EKSPONOWANY					
WIZYTA	<i>wizyta wyjściowa (wizyta 0)</i>	<i>wizyta wyjściowa (wizyta 0)</i>	<i>2 tydzień (dotyczy tylko osób poddanych profilaktyce zakażenia HIV)</i>	<i>6 tydzień</i>	<i>12 tydzień</i>	<i>24 tydzień</i>	<i>48 tydzień</i>
BADANIA (w czasie monitorowania – badania serologiczne przeciw poszczególnym zakażeniom – jeśli uznano, że ekspozycja niesie ze sobą takie ryzyko	HBsAg HCVAb HIVAb – test IV generacji Test serologiczny w kierunku kiły – ekspozycje seksualne	HBsAg HBcAb HBsAb (miano) u osób szczepionych HCVAb HIVAb – test III lub IV generacji Test serologiczny w kierunku kiły – w przypadku gwałtu test ciążowy – kobiety w wieku rozrodczym poddane profilaktyce zakażenia HIV	morfologia AspAT AIAT diastaza kreatynina inne wg uznania	HIVAb – test IV generacji Test serologiczny w kierunku kiły – w przypadku ekspozycji seksualnych	HBsAg HCVAb AIAT HIVAb – test IV generacji	HBsAg HCVAb AIAT HIVAb – test IV generacji	HIVAb – test IV generacji (w przypadku źródła HIV/HCV i ostrego zakażenia HCV

KTO	ŹRÓDŁO EKSPONOWANY	EKSPONOWANY					
WIZYTA	<i>wizyta wyjściowa (wizyta 0)</i>	<i>wizyta wyjściowa (wizyta 0)</i>	<i>2 tydzień (dotyczy tylko osób poddanych profilaktyce zakażenia HIV)</i>	<i>6 tydzień</i>	<i>12 tydzień</i>	<i>24 tydzień</i>	<i>48 tydzień</i>
ASPEKTY DODATKOWE	<ul style="list-style-type: none"> • informacja na temat ryzykownych zachowań • w przypadku źródła HIV (+): historia leczenia ARV, ostatnie wyniki badań wiremii, limfocytów CD4, lekooporności, informacja o chorobach wskaźnikowych 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena pod kątem ryzyka ekspozycji • ocena pod kątem ryzykownych zachowań (możliwości wcześniejszego zakażenia HIV) • informacje nt. chorób dodatkowych i stosowanych leków • informacje nt. szczepienia lub zachorowania na WZW B • wsparcie psychologiczne • edukacja 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena pod kątem toksyczności leków ARV • podawanie leków dodatkowych zmniejszających działania niepożądane ARV • ocena pod kątem objawów ostrej choroby retro-wirusowej • wsparcie psychologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena pod kątem objawów ostrej choroby retro-wirusowej 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena pod kątem objawów ostrej choroby retro-wirusowej 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena pod kątem objawów ostrej choroby retro-wirusowej 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena pod kątem objawów ostrej choroby retro-wirusowej