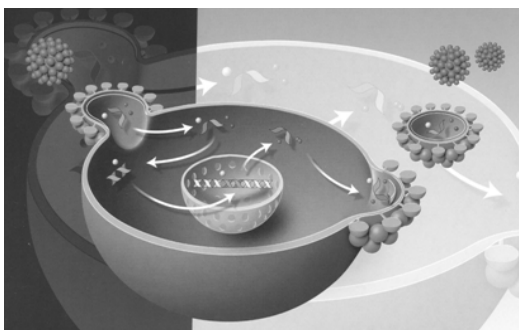


ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ZAKAŻONYMI HIV

ZALECENIA PTN AIDS



redakcja:

Andrzej Horban

Regina Podlasin

Grażyna Cholewińska

Alicja Wiercińska-Drapało

Brygida Knysz

Małgorzata Ingot

Aleksandra Szymczak

Monika Bociąga-Jasik

Elżbieta Jabłonowska

ISBN 978-83-925140-8-4

copyright © by:
Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
Warszawa–Wrocław 2015



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

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

realizacja:
Agencja Wydawnicza EkoPress
tel. 601 311 838

Szanowne Koleżanki i Koledzy

Przekazujemy na Państwa ręce zmienioną wersję Zaleceń. Jest to wersja skrócona, zawierająca jednak najistotniejsze zagadnienia dotyczące zakażeń HIV i AIDS. Naszym celem było przygotowanie wydania w formie kompendium, wygodnego do stosowania w codziennej pracy z pacjentami.

Chciałabym wyrazić wdzięczność wszystkim Ekspertom za zaangażowanie w przygotowanie tej edycji.

Szczególnie dziękuję Małgorzacie Ingot, Monice Bociąga-Jasik i Elżbiecie Jabłonowskiej za koordynację działań i redakcję Zaleceń.

Prezes PTN AIDS

Brygida Knysz

Spis treści

A. Diagnostyka

1. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia 8
2. Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1..... 18
3. Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV..... 23

B. Profilaktyka

4. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV 28
5. Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV – skrót 31
6. Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV u ciężarnej 40
7. Zasady opieki nad parami o niezgodnym statusie serologicznym HIV (pary HIV+/HIV-) 45

C. Leczenie antyretrowirusowe

8. Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie cART i działania niepożądane 50
9. Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego 58
10. Zmiana terapii antyretrowirusowej 65
11. Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej 71
12. Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa 80
13. Dawkowanie leków ARW w niewydolności nerek (wg DHHS) 84
14. Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby 86
15. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób zakażonych HIV. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne 88
16. Interakcje lekowe 93

D. Zakażenie HIV u dzieci

17. Zakażenie HIV u dzieci 114

E. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV

18. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV	130
---	-----

F. Zakażenia oportunistyczne

19. Zakażenia bakteryjne i grzybicze	140
20. Zakażenia wirusowe	153
21. Mykobakteriozy (atypowe i gruźlica)	162
22. Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV	169

G. Koinfekcje HIV/HBV/HCV

23. Koinfekcja HIV/HBV	178
24. Koinfekcja HCV/HIV	181

H. Choroby przenoszone drogą płciową

25. Choroby przenoszone drogą płciową	190
25A. Kiła	190
25B. Wirus brodawczaka ludzkiego (<i>Human papillomavirus</i> – HPV)	196
25C. Rzeżączka – <i>Gonorrhoea</i>	199
25D. Opryszczka – <i>Herpes simplex</i> (HSV)	203
25E. Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej – <i>Nongonococcal urethritis</i> (NGU)	204
25F. Mięczak zakaźny – <i>Molluscum contagiosum</i>	206
25G. Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową	207

I. Nowotwory

26. Nowotwory definiujące AIDS	210
27. Nowotwory niedefiniujące AIDS	214

J. Choroby współistniejące

28. Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV	224
29. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV	234
30. Rekomendacje dotyczące chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV	244
31. Choroby kości u zakażonych HIV: Osteopenia, Osteoporoza, Osteomalacja, Osteonekroza, Deficyt witaminy D	249

32. Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS	252
33. Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób zakażonych HIV	256
K. Opieka paliatywna	
34. Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad pacjentami zakażonymi ludzkim wirusem niedoboru odporności	262
L. Program polityki zdrowotnej	
35. Program polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pt: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”	268
Wykaz skrótów	274
Wykaz autorów	278

A

Diagnostyka

Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia

1. Wykonanie badania serologicznego w kierunku zakażenia HIV [1, 2, 3, 4, 5]

Badanie można wykonywać używając następujących testów:

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

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

Każdy wynik dodatni testu przesiewowego, ze względu na możliwość uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, wymaga potwierdzenia testem Western blot/LIA 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/LIA czyli test potwierdzenia. Jedynie na podstawie dodatniego wyniku testu potwierdzenia można rozpoznać zakażenie HIV. W wyjątkowych sytuacjach klinicznych zakażenie HIV

można rozpoznać w oparciu o wynik badania HIV-RNA, zawsze jednak pod nadzorem lekarza specjalisty.

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

2. Szybkie testy anty-HIV w diagnostyce zakażenia HIV [8, 9, 10]

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca stosowanie również 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.

Szybkie testy do wykrywania przeciwciał anty-HIV nie są alternatywą dla testów laboratoryjnych – wskazania do wykonania szybkich testów są węższe i nie zawsze jest możliwe zastąpienie testu laboratoryjnego testem szybkim.

Bez względu na czas jaki upłynął od ostatniego ryzykownego zachowania, szybkie testy nie powinny być stosowane w diagnostyce zakażenia HIV u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem sytuacji kiedy w chwili wykonania badania czas do planowanego rozwiązania jest krótszy niż czas potrzebny na otrzymanie wyniku testu laboratoryjnego. W przypadku wyniku dodatniego (reaktywnego) szybkiego testu należy wykonać testy laboratoryjne zgodnie z procedurą opisaną w niniejszych wytycznych.

2.1. Wykonanie szybkiego testu przed wydaniem dodatniego wyniku testu potwierdzenia

Szybki test może być również wykorzystany do weryfikacji wyniku dodatniego badania Western blot/LIA anty-HIV, jeśli z różnych względów nie zostały one wykonane z drugiego pobrania krwi. Wówczas przed wydaniem dodatniego wyniku testu potwierdzenia anty-HIV należy wykonać jeszcze raz badanie przesiewowe np. testem szybkim.

2.2. Ograniczenia szybkich testów [8, 9, 10]

Ujemny wyniki szybkiego testu nie wyklucza możliwości zakażenia HIV:

- jeśli w badanej próbce stężenie przeciwciał anti-HIV jest małe z powodu ich nie wytworzenia przez organizm (od momentu zakażenia upłynęło mniej niż 12 tygodni) lub test został przeprowadzony nieprawidłowo – niezgodnie z instrukcją dostarczoną przez producenta
- u osób w zaawansowanym stadium AIDS
- w przypadku mutacji wirusa (trudniej wykrywalnych przez test)
- w przypadku zakażenia innymi serotypami niż HIV-1 grupy M i O oraz HIV-2 – jeśli test ich nie wykrywa
- u osób z hipo- i agammaglobulinemią

2.3. Wynik dodatni testu przesiewowego (laboratoryjny lub szybki) [3]

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

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

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

3. Testy molekularne w diagnostyce zakażenia HIV

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

W przypadku kiedy dwa kolejne testy potwierdzenia są ujemne lub nieokreślone, a testy przesiewowe reaktywne zaleca się przeprowadzenie dalszej diagnostyki w Poradniach Profilaktyczno-Lecznicych (dla osób zakażonych HIV).

4. Rozmowa okołotestowa [5, 6]

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

po teście – wynik ujemny

- Należy wydać wynik bez zbędnej zwłoki.
- Należy omówić wynik i ewentualnie przypomnieć o konieczności powtórzenia badania po upływie 12 tygodni od ostatniej ekspozycji (jeśli okres ten w chwili badania był krótszy).

- Należy odpowiedzieć na pytania pacjenta.
- Należy przypomnieć o zasadach bezpieczniejszego seksu oraz unikania ryzykownych zachowań.

5. Zalecenia szczegółowe dla lekarzy wszystkich specjalności i lekarzy dentyków – rekomendacje PTN AIDS dotyczące wszystkich pacjentów zgłaszających się na wizytę lub hospitalizowanych [4, 5, 6, 7]

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

Rozmowę taką i ewentualne badanie należy powtarzać raz w roku w przypadku osób zgłaszających częste ryzykowne zachowania. Badanie w kierunku zakażenia HIV może odbyć się po wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody (Zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem na każde badanie dziecka do ukończenia 18 r. ż. jest wymagana zgoda opiekuna prawnego. Ponadto po ukończeniu 16 r.ż. zgodę musi wyrazić także dziecko.) po rozmowie przedtestowej.

6. Zalecenia szczegółowe dla lekarzy wszystkich specjalności i lekarzy dentyków – rekomendacje PTN AIDS dotyczące przesiewowego badania wszystkich pacjentów w wybranych populacjach [4, 5, 6, 7]

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

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

7. Zalecenia szczegółowe dla lekarzy poszczególnych specjalności – rekomendacje PTN AIDS dotyczące badania pacjentów, u których rozpoznano wymienione poniżej stany lub jednostki chorobowe [4, 5, 6, 7]

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 (badanie zalecane również u partnera ciężarnej) – w razie braku badania test należy zaoferować bezpośrednio po porodzie, a jeśli kobieta nie wyrazi zgody, należy zaproponować wykonanie badania u noworodka.
- Nawracająca drożdżycza pochwy
- Zakażenia przenoszone drogą płciową
- Inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy
- Dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia
- Zakażenie HPV

Pulmonologia

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

Dermatologia

- Zakażenia przenoszone drogą płciową
- Łojotokowe zapalenie skóry
- Nawracająca drożdżycza 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
- Drożdżycy 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 Castelmana
- Lymfopatie niejasnego pochodzenia
- Małopłytkowość, neutropenia, limfopenia

Pediatria/Neonatologia

- Wszystkie noworodki urodzone przez matki, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania
- Zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia
- Ciężkie zakażenia bakteryjne
- Nawracająca kandydoza jamy ustnej
- Pneumocystodoza
- Gruźlica
- Zakażenie cytomegalowirusowe
- Śródmiąższowe zapalenie płuc
- Nawracające bakteryjne zapalenie płuc
- Encefalopatia niejasnego pochodzenia
- Upośledzenie rozwoju psycho-ruchowego
- Lymfadenopatie niejasnego pochodzenia
- Małopłytkowość
- Zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej

Okulistyka

- 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 drożdżycy 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

Podsumowanie [1, 2, 3, 4, 5]

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

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

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

Piśmiennictwo

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. Hall HI, Walker F, Shah D, Belle E. Trends in HIV diagnoses and testing among U.S. adolescents and young adults. *AIDS Behav.* 2011 Apr 12.
3. Kang Cornett J., Kirn T. J.: Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, 57, 712–718.
4. Centre for Disease Prevention and Control. HIV testing: Increasing uptake and effectiveness in the European Union. Stockholm: ECDC; 2010.
5. WHO Technical Consultation: Scaling up HIV testing and counseling as an important component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support in the WHO European Region, Ljubljana, Slovenia 8–10 June 2009.
6. Mounier-Jack S., Nielsen S., Coker RJ.: HIV testing strategies across European countries. *HIV Medicine* 2008; 9(2):13-19.
7. Sullivan AK, Raben D, Reekie J et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study); *JD.PLoS One.* 2013;8(1):e52845. doi: 10.1371/journal.pone.0052845. Epub 2013 Jan 15.
8. Arora D.R., Maheshwari M., Arora B.: Rapid Point-of-Care Testing for Detection of HIV and Clinical Monitoring. *ISRN AIDS*, 2013, 287269. doi: 10.1155/2013/287269.
9. Greenwald J.L., Burstein G.R., Pincus J., Branson B.: A Rapid Review of Rapid HIV Antibody Tests. *Curr. Inf. Dis. Rep.*, 2006, 8, 125-131.
10. Pavie J., Rachline A., Loze B., Niedbalski L., Delaugerre C., Laforgerie E., Plantier J.C., Rozenbaum W., Chevret S., Molina J.M., Simon F.: Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. *PLoS ONE* 5(7): e11581. doi:10.1371/journal.pone.0011581.

Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1

Wprowadzenie

Zalecana diagnostyka genetyczna zakażeń HIV-1 powinna zawierać:

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

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

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

1. Oznaczenie HIV RNA

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

Wykazują one liczne zalety:

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

2. Jakościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zalecamy stosowanie testów jakościowych w grupach:

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

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

3. Ilościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zalecamy stosowanie testów oznaczających poziom wirerii w grupach:

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

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

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

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

4. Ilościowe oznaczanie wirerii HIV-2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Przy ustalaniu nowego schematu leczenia należy:

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

Niewykrycie wariantów opornych przy niepowodzeniu wirusowym może być wynikiem:

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

6. Identyfikacja subtypu

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

7. Oznaczenie tropizmu

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

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

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

Piśmiennictwo

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

Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV

Wytyczne dla oznaczania HLA B*5701

- Oznaczenie HLA B*5701 powinno być wykonane prospektywnie, u wszystkich osób przed włączeniem terapii abakawirem.
- Jeśli to możliwe, oznaczenie HLA B*5701 powinno być wykonane u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej.
- Do oznaczeń powinien być zastosowany test wysokiej rozdzielczości (*high resolution test*) lub niskiej rozdzielczości (*low resolution test*) potwierdzony testem wysokiej rozdzielczości.
- Wdrożenie terapii 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.

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

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

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

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

Piśmiennictwo

1. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec;4(12):937-47.
2. Cholewińska G. Pharmacogenetics in HIV Clinical Practice. *HIV & AIDS rev.* 2007; 7(2):9-14.
3. Haas DW. Pharmacogenomics and HIV therapeutics. *J Infect Dis.* 2005 May 1;191(9):1397-400.
4. Anastassopoulou CG, Kostrikis LG. The impact of human allelic variation on HIV-1 disease. *Current HIV Research* 1: 185-203 2003.
5. Donfack J, Buchinsky FJ, Post C, Ehrlich GD. Human susceptibility to viral infection: the search for HIV-protective alleles among Africans by means of genome-wide studies. *Aids Research and Human Retroviruses* 22: 925-930, 2006
6. Vasilescu A, Heath SC, Ivanova R, Hendel H, Do H, Mazoyer A, Khadivpour E, Goutalier FX, Khalili K, Rappaport J, Lathrop GM, Matsuda F, Zagury J-F. Genomic analysis of Th1–Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes and Immunity* 4: 441-449, 2003.
7. Marmor M, Hertzmark K, Thomas SM, Halkitis PN, Vogler M. Resistance to HIV Infection. *Journal of Urban Health* 83 (1): 5-17, 2006
8. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):103-5.
9. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H: Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14
10. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D: Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 30: 1419-20.
11. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002, 359, 1121-2.
12. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
13. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A. PREDICT-1 Study Team: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79.

14. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 99-102.
15. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, Urbańska A, Fuksińska K, Bander D, Boroń-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. 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
20. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, Oyugi J, Njagi E, Gaur LK, Brunham RC, Wade J, Luscher MA, Krausa P, Rowland-Jones S, Ngugi E, Bwayo JJ, FA P. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases* 181: 1581-9, 2000.
21. Okulicz JF, Grandits GA, Weintrob AC, Landrum ML, Ganesan A, Crum-Cianflone NF, Agan BK, Marconi VC. CD4 T cell count reconstitution in HIV controllers after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010 15;50(8):1187-91.
22. D'Aquila RT, Sutton L, Savara A, Hughes MD, Johnson VA. CCR5/delta(ccr5) heterozygosity: a selective pressure for the syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 phenotype. NIAID AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Virology Team. *J Infect Dis* 177 (6): 1549-53, 1998
23. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part two *Ann Intern Med* 134 (10): 978-976, 2001.
24. Faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneensberghe C, Genin E, Autran B, Delraissy JF, McDermott DH, Murphy PM, Debre P, Theodorou I, Combadiere C. Rapid progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1. *Science* 287 (5461): 2274-7, 2000
25. Tang J, Shelton B, Makhatadze NJ, Zhang Y, Schaan M, Louie LG, Goedert JJ, Seaberg EC, Margolick JB, Mellors J, Kaslow RA. Distribution of chemokine receptor CCR2 and CCR5 genotypes and their relative contribution to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion, early HIV-1 RNA concentration in plasma, and later disease progression. *J Virol* 76 (2): 662-72, 2002
26. Urban TJ, Weintrob AC, Fellay J, Colombo S, Shianna KV, Gumbs C, Rotger M, Pelak K, Dang KK, Detels R, Martinson JJ, O'Brien SJ, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Carrington M, Telenti A, Michael NL, Goldstein DB. CCL3L1 and HIV/AIDS susceptibility. *Nat Med*. 2009 Oct;15(10):1110-2
27. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 2 (11): 1240-3, 1996,
28. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Kaczmarczyk M, Adler G, Binczak-Kuleta A, Loniewska B, Boroń-Kaczmarska A, Ciechanowicz A. Sequence variants of chemokine receptor genes and susceptibility to HIV-1 infection. *J Appl Genet*. 2009;50(2):159-66.

B

Profilaktyka

Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV

Wprowadzenie

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

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że profilaktyka przedekspozycyjna z zastosowaniem tenofowiru i emtrycytabiny stosowanych przewlekłe w skojarzeniu z konsekwentnym promowaniem prezerwatyw jest bezpieczna i skuteczniejsza niż profilaktyka skoncentrowana wyłącznie na promowaniu prezerwatyw. Podobne korzyści związane z prowadzeniem PrEP wykazano również w grupie osób używających narkotyków dożylnie.

W związku z krótkim okresem obserwacji klinicznej, niniejszymi wytycznymi należy posługiwać się z ostrożnością.

1. Wskazania do PrEP

Jeżeli istnieje konieczność stosowania dodatkowej, poza prezerwatywą, metody zapobiegania zakażeniu HIV, należy rozważyć przyjmowanie tenofowiru z emtrycytabiną jako profilaktyki uzupełniającej.

Uwzględniając powyższe, osobami o zwiększonym ryzyku zakażenia HIV, którym należy zaproponować PrEP, są między innymi:

- osoby współżycące z partnerem zakażonym HIV nieleczonym antyretrowirusowo,

- osoby używające narkotyków dożylnie wspólnie z partnerem zakażonym HIV,
- osoby z niedawno rozpoznany innym zakażeniem przenoszonym drogą płciową,
- osoby mające dużą liczbę partnerów seksualnych,
- osoby z wywiadem wskazującym na nieużywanie prezerwatyw lub ich używanie nieregularnie,
- osoby świadczące usługi seksualne,
- osoby podejmujące ryzykowne zachowania w rejonie lub grupie o dużej częstości zakażeń HIV,
- osoby, które niedawno uczestniczyły w terapii uzależnienia od narkotyków, jednak obecnie ponownie używają ich dożylnie.

2. Zasady rozpoczynania PrEP

2.1. Bezpośrednio przed rozpoczęciem PrEP należy:

- wykonać badanie serologiczne anty-HIV/p24,
- wykluczyć ostrą/wczesną chorobę renowirusową,
- potwierdzić, że u pacjenta utrzymuje się istotne ryzyko nabycia zakażenia HIV,
- potwierdzić wartość eGFR > 60 ml/min/1,72 m²,
- wykluczyć zakażenie HBV, a w razie konieczności zaszczepić pacjenta,
- wykonać diagnostykę innych zakażeń przenoszonych drogą płciową.

W ramach PrEP należy stosować doustnie tenofowir [TDF 300 mg] z emtrycytabiną [FTC 200 mg] w pojedynczej dawce dobowej (wskazanie niezarejestrowane dla wymienionych leków). W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności TDF/FTC przyjmowanych doraźnie, w związku z czym leki należy przyjmować nieprzerwanie przez cały okres prowadzenia PrEP.

Należy przypomnieć pacjentowi, że podczas ryzykownych kontaktów seksualnych powinien używać prezerwatyw, rękawiczek lub chusteczek lateksowych, a w przypadku używania narkotyków, o konieczności korzystania z jednorazowych igieł, strzykawek i sprzętu pomocniczego. Stosowaną profilaktykę lekową należy traktować wyłącznie jako uzupełnienie.

2.2. Monitorowanie pacjenta w trakcie stosowania PrEP

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

Podczas wizyty należy ocenić z pacjentem ryzyko zakażenia, omówić sposoby jego zmniejszania, zbadać pacjenta w aspekcie objawów ostrej/wczesnej choroby retrowirusowej oraz wykonać badania serologiczne anty-HIV/p24.

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

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

2.3. Zakończenie PrEP

PrEP należy kontynuować nieprzerwanie tak długo, jak długo utrzymuje się istotne ryzyko nabycia zakażenia HIV.

W przypadku zakończenia PrEP należy wykluczyć zakażenie HIV badaniami serologicznymi, ostatecznie po upływie 6 miesięcy od ostatniej dawki TDF/FTC.

Literatura

1. J.M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399-410.
2. Lut Van Damme, Amy Corneli, Khatija Ahmed et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367:411-22.
3. Robert M. Grant, Javier R. Lama, Peter L. Anderson, Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-99.
4. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R et al., Optimal Uses of Antiretrovirals for Prevention in HIV-1 Serodiscordant Heterosexual Couples in South Africa: A Modelling Study. *PLoS Med* 8(11): e1001123.
5. Jean-Michel Molina, Catherine Capitant, Isabelle Charreau et al. On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. *CROI 2015, Abstract 23LB*.
6. Paltiel AD et al. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48(6):806–815.
7. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. *World Health Organization*, lipiec 2012; ISBN 978 92 4 150388 4
8. McCormack S, Fidler S, Fisher M, The British HIV Association/British Association for Sexual Health and HIV Position Statement on pre-exposure prophylaxis in the UK. *International Journal of STD & AIDS* 2012; 23: 1–4.
9. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline.
10. Sheena McCormack, David Dunn. Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Preexposure Prophylaxis: The PROUD Study. *CROI 2015, Abstract 22LB*.

Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV – skrót

1. Postępowanie nieswoiste

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

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

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

Tabela 1.

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

3. Profilaktyka zakażenia HIV

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

Tabela 2. Kwalifikacja do profilaktyki – ekspozycje przezskórne, zachłapanie błon śluzowych i uszkodzonej skóry

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

Tabela 3. Kwalifikacja do profilaktyki – pozostałe rodzaje ekspozycji niezawodowych (tylko przypadki incydentalne)

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

Tabela 4. Schematy lekowe

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

Tabela 5. Monitorowanie

MONITOROWANIE	BADANIE DIAGNOSTYCZNE/RODZAJ TESTU	CZAS WYKONANIA
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ARV	morfologia, aminotransferazy, kreatynina, diastaza inne wg uznania konsultującego lekarza	2. tydzień stosowania ARV oraz w każdym innym terminie jeśli jest to konieczne
ZAKAŻENIE HIV	test IV generacji oparty o oznaczenie przeciwciał anty-HIV i antygenu p24 (test typu HIV-DUO)	2 i 4 miesiąc od ekspozycji W przypadku wykluczenia na wizycie wyjściowej ryzyka transmisji HIV w czasie ekspozycji, monitorowanie w kierunku tego zakażenia nie jest zalecane.

4. Profilaktyka zakażenia HBV

Czas rozpoczęcia profilaktyki:

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

Tabela 6. Kwalifikacja do profilaktyki HBV

Stan uodpornienia eksponowanego	Status źródła		źródło nieznane lub jego status nieznany
	HBsAg (+)	HBsAg (-)	
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 szczepie- nie przeciw WZW B	rozpocząć pełne szczepienie przeciw WZW B

Szczepiony miano anty-HBs <10 IU/ml #	podanie dawki przypominającej szczepionki + jedna dawka immunoglobuliny anty-HBs	profilaktyka niezalecana	podanie dawki przypominającej szczepionki
Szczepiony miano anty-HBs <10 IU/ml			
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 anty-HBs >10 IU/ml @	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana

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

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

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

@ miano oznaczone kiedykolwiek po szczepieniu (potwierdzenie odpowiedzi poszczepiennej)

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

5. Zagadnienia dodatkowe

Tabela 7.

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

Tabela 8. Harmonogram wizyt i badań

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

KTO	Pacjent źródłowy	Eksponowany			
ASPEKTY DODATKOWE	<ul style="list-style-type: none"> – uzyskanie informacji na temat ryzykownych zachowań – w przypadku źródła HIV(+): historia leczenia ARV, ostatnie wyniki badań wiremii, limfocytów CD4, lekooporności, informacja o chorobach wskaźnikowych AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> – ocena pod kątem ryzyka ekspozycji – ocena pod kątem ryzykownych zachowań (możliwości) – informacje nt. chorób dodatkowych i stosowanych leków (ocena pod kątem interakcji w przypadku zastosowania profilaktyki HIV) – informacje nt. szczepienia lub zachorowania na WZW B w przeszłości – 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

Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV u ciężarnej

1. Leczenie ciężarnych zakażonych HIV

Kryteria rozpoczęcia cART u ciężarnej (zobacz scenariusze postępowania)	Takie same jak dla dorosłych zakażonych HIV
Cel leczenia ciężarnej	Osiągnięcie niewykrywalnej wirerii HIV co najmniej w trzecim trymestrze ciąży, a szczególnie w okresie porodu.
Badanie lekooporności	Tak samo jak dla nie ciężarnych, przed rozpoczęciem leczenia i w przypadku niepowodzenia terapii

Scenariusze postępowania

<ol style="list-style-type: none"> 1. Kobieta planująca ciążę 2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii cART 3. Kobieta zachodząca w ciążę dotychczas nie leczona cART (niezależnie czy spełnia kryteria CD4 włączenia cART) 4. Kobieta, której obserwacja rozpoczyna się po 28 tyg. ciąży 5. Kobieta, u której nie osiągnięto pełnej supresji wirerii HIV w 3 trymestrze ciąży 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jeśli otrzymuje EFV zmienić na inny NNRTI lub boostowany PI z powodu ryzyka uszkodzenia tuby nerwowej 2. Kontynuować cART. Jeśli w schemacie ART jest EFV – do 8 tygodnia ciąży zmienić na NVP lub PI/r; po 8 tygodniu ciąży EFV może być kontynuowany 3. Rekomendowane rozpoczęcie cART od 2-go trymestru ciąży 4. Rozpocząć cART natychmiast, rozważyć dodanie RAL celem szybkiego obniżenia wirerii 5. Przeprowadzić badanie lekooporności. Rozważyć dodanie RAL celem szybkiego obniżenia wirerii
---	--

Leki stosowane w ciąży	Takie jak dla nie ciężarnych <ul style="list-style-type: none"> • nie rozpoczynać NVP może być kontynuowana jeśli była rozpoczęta przed ciążą • należy unikać EFV w 1szym trymestrze, ryzyko uszkodzenia tuby nerwowej • Spośród PI/r, preferowane LPV/r, SQV/r lub ATV/r • RAL, DRV/r: może być kontynuowany
Leki przeciwwskazane w ciąży	ddl + d4T, kombinacje trzech NRTI
Dożylna AZT podczas porodu	Korzyści niejednoznaczne jeśli HIV RNA < 50 kopii/ml
Pojedyncza dawka NVP podczas porodu	Nie rekomendowana.
Cięcie cesarskie	Korzyści nieokreślone jeśli HIV RNA <50kopii/ml w 34-36 tyg. ciąży. Wówczas rozważyć poród drogami natury.

2. Diagnostyka ciężarnych

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

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 04 października 2012 r. w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem zaleca badanie ciężarnej w kierunku zakażenia HIV (wykonywane do 10 tyg. ciąży oraz pomiędzy 33 a 37 tyg. ciąży).

Ciężarna, u której rozpoznano zakażenie HIV powinna znaleźć się pod opieką specjalisty chorób zakaźnych z doświadczeniem w zakresie cART. Stwierdzenie zakażenia HIV u ciężarnej wymaga wdrożenia cART u kobiety, zabezpieczenia okresu porodu oraz właściwej profilaktyki lekowej noworodka.

Właściwa profilaktyka zakażenia matczy-no-dziecięcego zmniejsza średnie ryzyko zakażenia z 25-30% do < 2% [1, 2, 3, 4].

3. 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 tyg., potem co miesiąc aż do osiągnięcia HIV RNA < 50 kopii/ml. Celem terapii jest osiągnięcie 10-krotnego spadku wirerii w 4 tyg. leczenia i < 50 kopii/ml w 24 tygodniu. Nieosiągnięcie tych celów jest kwalifi-

owane jako niepowodzenie terapii i wymaga pilnej oceny adherencji i lekooporności oraz modyfikacji schematu terapeutycznego [2, 4].

W trakcie leczenia ciężarnej częściej niż w przeciętnej populacji dochodzić może do rozwoju działań ubocznych stosowanych leków antyretrowirusowych. Dlatego monitorowanie wybranych parametrów laboratoryjnych wymaga szczególnej czujności lekarza prowadzącego terapię. [2,4,6,7]

Monitorowanie ewentualnej toksyczności leków wymaga:

- kontroli poziomu Hb ze względu na ryzyko wystąpienia niedokrwistości po zastosowaniu AZT [2,4]
- kontroli transaminaz celem oceny potencjalnej hepatotoksyczności, szczególnie przy koinfekcjach wirusami hepatotropowymi [6]
- kontroli poziomu kwasu mlekowego warunkującej wczesne wykrycie kwasicy mleczanowej [4]
- kontroli glikemii szczególnie jeśli w schemacie ART są PI [7]

Ciężarna, która otrzymywała skuteczną terapię antyretrowirusową nie zawierającą AZT przed ciążą, powinna pozostać na skutecznym schemacie terapeutycznym bez zmiany stosowanych dotąd NRTI na AZT.

Poziom LPV w surowicy może ulegać obniżeniu szczególnie w trzecim trymestrze ciąży. Rozważa się zastosowanie wyższych dawek w tym okresie [9].

W sytuacjach szczególnie trudnych terapii związanych z wielolekoopornością podejmowano próby leczenia inhibitorami wejścia i InI. ENF (T20) i MVC nie przechodzą przez łożysko i należą do kategorii B FDA, ich zastosowanie w ciąży może mieć miejsce tylko w sytuacjach wyjątkowych. Opisywano niepowodzenia takiej profilaktyki. RAL należy do kategorii C FDA, przechodzi przez łożysko, brak jest badań u ciężarnych, dlatego zastosowanie leku w ciąży może mieć miejsce tylko po szczegółowym rozważeniu zysków i strat [10].

Pacjentka przekazywana do porodu powinna mieć pełną informację o wynikach leczenia antyretrowirusowego, aktualne badania HIV RNA i CD4, szczegółową informację o zaleceniach terapeutycznych na okres porodu oraz leki antyretrowirusowe dla siebie i dziecka.

4. Szczególne aspekty profilaktyki transmisji wertykalnej HIV

W przypadku wykrywalnej w trakcie leczenia wirerii HIV bezwzględnie wskazane jest badanie lekooporności. Jeśli u kobiety leczonej cART nie osiągnięto pełnej supresji wirerii lub leczenie przestało być skuteczne w czasie ciąży to jak najszybciej powinno się zintensyfikować leczenie lub zmienić schemat na leki łatwo przenikające przez łożysko i szybko obniżające wiramię (np. dodanie RAL).

W przewlekłej koinfekcji HBV w ciąży TDF i 3TC lub FTC są rekomendowane jako „back bone” terapii ART. Koinfekcja HCV nie powinna być leczona w ciąży. Interferon jest przeciwwskazany, a RBV jest embrio- i fetotoksyczna. Koinfekcje wirusami hepatotropowymi zwiększają ryzyko hepatotoksyczności terapii antyretrowirusowej [6].

W przypadku konieczności przerywania ART w ciąży np. z powodu uporczywych wymiotów zasadą jest przerywanie wszystkich leków (NRTI+PI) jednocześnie i wdrożenie ponownie jednocześnie. Wyjątek stanowią NNRTI, które należy przerwać do 3 tygodni przed NRTI celem uniknięcia rozwoju lekooporności. Są doniesienia, które mówią, że po przerywaniu terapii w ciąży ponowne osiągnięcie supresji HIV RNA jest trudniejsze i ryzyko transmisji zakażenia większe [4,8].

5. Rekomendacje dla okresu porodu

PTN AIDS zaleca rozwiązanie ciąży drogą porodu naturalnego przy wirēmii HIV <50 kopii/ml w okresie porodu oraz rozwiązanie cięciem cesarskim przy wirēmii HIV >50 kopii/ml w okresie porodu.

Najlepiej sprawdza się stała współpraca z jednym bądź kilkoma ośrodkami polegająca na wspólnym prowadzeniu ciąży i noworodka przez specjalistów położnictwa i ginekologii, chorób zakaźnych oraz neonatologa i pediatry. 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 AZT dla matki z informacją o dawkowaniu w okresie porodu lub cięcia cesarskiego oraz leki dla noworodka.

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 [5]. 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.

Dawkowanie AZT u ciężarnej w trakcie porodu:

- Poród siłami natury: AZT 2 mg/kg m.c./godz., iv., w czasie 1-szej godziny porodu potem 1 mg/kg m.c./godz. do końca porodu [2].
- W przypadku cięcia cesarskiego AZT 2 mg/kg m.c./godz. – 1-3 godz. przed zabiegiem potem 1 mg/kg m.c./godz. w czasie zabiegu aż do urodzenia dziecka [2]

Piśmiennictwo

1. T. Niemiec, J. Kotarski, S. Radowicki i wsp. Rekomendacje zespołu ekspertów PTG w zakresie zapobiegania perinatalnej transmisji HIV. *Ginekol Pol* 2009, 80, 59-62
2. J.E. Gallant, P.A. Pham 2012 HIV Guide, Management of HIV Infection *MMHIV* 2012:399-402
3. EACS Guidelines Version 7,1 November 2014: 13
4. C. Hoffmann, J.K. Rockstroh *HIV 2012/2013*. Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2012: 465-479
5. K. England, 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
6. Snijdewind IJ, Smit Cgotfried MH et al. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antyretroviral therapy. *J infect* 2011. Dec 23 Epub ahead
7. El Beitune P, Duarte G, Fos MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 59-63.
8. Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type1? *Clin Infect Dis* 2009;48:1310-17
9. Aweeka FT, Stek A, Best BM, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010;11: 232-8
10. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, et al. Use of newer antiretovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15: 677-80.

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

1. Profilaktyka zakażenia HIV drogą kontaktów seksualnych

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

1. ocenić gotowość pacjenta/ki HIV(+) do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej, a tym samym prawdopodobieństwo utrzymania trwałej adherencji
2. upewnić się, że pacjent/ka rozumie, iż leczenie rozpoczynane jest u niego/niej przy braku indywidualnych wskazań zdrowotnych i musi być kontynuowane niezależnie od trwania relacji z obecnym partnerem/ką HIV(-)
3. przedstawić indywidualne korzyści (lub ich brak) oraz ryzyko (np. przy współistniejących chorobach przewlekłych) wynikające z rozpoczęcia leczenia ART
4. poinformować pacjenta/kę, że podstawowym warunkiem skuteczności leczenia ART jako profilaktyki zakażenia jest jego regularne przyjmowanie
5. wyjaśnić, że leczenie antyretrowirusowe nie wyklucza konieczności stosowania zasad bezpiecznego seksu, a jego skuteczność w zakresie profilaktyki zakażenia HIV uwarunkowana jest brakiem występowania innych chorób przenoszonych drogą płciową

2. Testowanie i poradnictwo

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

3. Prokreacja

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

1. rozpocząć u partnera/ki HIV(+) leczenie antyretrowirusowe z potwierdzeniem skuteczności leczenia przed wdrożeniem planu prokreacyjnego (HIV RNA <50 kopii/ml)
2. poinformować parę o możliwości zastosowania metod wspomaganego rozrodu w celu ograniczenia ryzyka zakażenia HIV (inseminacja lub zapłodnienie *in vitro*, w przypadku gdy zakażony HIV jest mężczyzna dodatkowo z zastosowaniem techniki płukania nasienia*)
3. przy braku dostępu do metod wspomaganego rozrodu ** lub braku akceptacji na ich zastosowanie poinformować o alternatywnej metodzie zmniejszającej ryzyko zakażenia HIV tzn. u osób skutecznie leczonych ARV współżycie bez zabezpieczenia w okresie płodnym, z ewentualnym zastosowaniem profilaktyki przedekspozycyjnej (PreP)*** przez partnera/kę HIV(-)

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

* wirowanie nasienia w koloidalnym roztworze, prowadzące do oddzielenie plemników, od reszty nasienia pozostającej na wierzchu roztworu koloidalnego.

** metody wspomaganego rozrodu ze wskazania dotyczącego zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na partnera/kę HIV(-) nie podlegają refundacji

***stosowanie leków antyretrowirusowych w ramach PreP jest zaleceniem nie znajdującym się w charakterystyce produktu leczniczego i nie podlega refundacji.

Piśmiennictwo

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M i wsp. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505
2. Guidance on couples HIV testing and counselling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. WHO HIV/AIDS Programme. Recommendations for a public health approach. April 2012 Available at URL <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/>
3. Bujan L, Hollander L, Coudert M i wsp. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *AIDS* 2007;21(14):1909-14.
4. Lipniacki A. Bezpieczna sztuczna inseminacja w grupie niezgodnych serologicznie par (mężczyzna HIV+, kobieta HIV-). *Kontra* 2013;3(57):3-4
5. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U i wsp. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011;25(16):2005-8.
6. Matthews LT, Smit JA, Cu-Uvin S i wsp. Antiretrovirals and safer conception for HIV-serodiscordant couples. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(6):569-78.
7. Cohan D, Weber S, Goldschmidt R. Safer conception options for HIV-serodiscordant couples. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):e21
8. Anglemeyer A, Rutherford GW, Egger M i wsp. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(8):CD0009153
9. EACS guidelines. Version 7.1 November 2014. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
10. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Reproductive Options for HIV-Concordant and Serodiscordant Couples. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> accessed on 4/6/2014



C

Leczenie antyretrowirusowe

Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie cART i działania niepożądane

1. Grupy leków antyretrowirusowych

Obecnie stosowane leki antyretrowirusowe należą do jednej z 6 grup:

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

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

Tabela 1. Zarejestrowane w Polsce leki antyretrowirusowe i ich symbole (trzyliterowe)

<i>NRTIs</i>	<i>NNRTI</i>	<i>PI</i>	<i>FI</i>	<i>Inhibitory integrazy</i>	<i>Inhibitory koreceptora CCR-5</i>
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) t Tenofowir (TDF) Zydowudyna (AZT).	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rilpiwiryna (RPV)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Fosamprenawir (FVP) Indynawir (IDV) Lopinawir (LPV/r) Nelfinawir (NFV) Rytonawir (RTV) Sakwinawir (SQV) Typrenawir(TPV)	Enfuwirtyd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elviregrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG)	Marawirok (MVC)

Zarejestrowane są również preparaty złożone składające się z dwóch NRTIs lub 2 NRTIs i jednego NNRTI: AZT + 3TC, ABC + 3TC, TDF + FTC, TDF + FTC + EFV, ABC/3TC/DTG, FTC, EVG / COBI/ FTC / TDF, FTC+TDF+RPV

2. Wybór opcji terapeutycznej – pierwszy zestaw cART

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

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

Tabela 2. Preferowane schematy leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych

A	B	UWAGI
NRTI NNRTI		
EFV 1×/dz RPV 1×/dz NVP XR 1×/dz	ABC/3TC 1×/dz lub TDF/FTC 1×/dz	ABC/3TC 1×/dz TDF/FTC 1×/dz EFV/TDF/FTC 1×/dz RPV/TDF/FTC 1×/dz
PI/r		
ATV/r 1×/dz DRV/r 1×/dz LPV/R 1×/dz lub 2×/dz	ABC/3TC 1×/dz lub TDF/FTC 1×/dz	ATV/r: 300/100 mg 1×/dz DRV/r: 800/100 mg 1×/dz
INSTI		
RAL 2×/dz DTG 1×/dz EVG 1×/dz	TDF/FTC lub 3TC/ABC 1×/dz TDF/FTC w jednej tabletkie (preparat złożony) 1×/dz	EVG/COBI/TDF/FTC (preparat złożony) 1×/dz ABC/3TC/DTG (preparat złożony) 1×/dz

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

Tabela 3. Alternatywne schematy leczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych antyretrowirusowo

	UWAGI
PI/r	
FPV/r SQV/r	700/100 mg 2×/dz lub 1400/200 mg 1×/dz 1000/100 mg 2×/dz Rozpoczynanie leczenia SQV/ r przez pierwsze 7 dni w dawce 500 mg + 100 mg RTV. 2×/dz
NNRTI	
NVP	NVP 2×/dz dla postaci niebędących preparatem o przedłużonym działaniu
NRTI	
TDF+ 3TC ZDV+3TC	ZDV+3TC (w jednej tabletkie)
CCR5 inhibitor	
MVC	Tylko przy stwierdzonym tropizmie HIV CCR5- brak rejestracji do rozpoczynania leczenia w Europie
INNE Połączenia	
RAL 2×/dz + DRV/r 1×/dz LPV/r +3TC DRV/COBI	DRV/COBI połączenie z 2NRTI

Podjmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI lub InI należy uwzględnić ich wady i zalety

Wybór preferowanej lub alternatywnej terapii do rozpoczynania cART

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

Wybór leków NRTI/ NNRTI

PTN AIDS rekomenduje jako preferowane do rozpoczynania leczenia połączenie TDF+FTC lub ABC+3TC. Badanie ACTG 5202 wykazało zwiększoną liczbę niepowodzeń wirusowych leczenia przy zastosowaniu ABC+3TC w porównaniu z TDF+FTC [1]. Rozpoczynanie leczenia ABC nie jest zalecane jako preferowane u pacjentów z wyjściowym poziomem VL HIV powyżej 100 tys. kopii/ml. ABC jest przeciwwskazany u osób posiadających genotyp HLA B*5701. Nawet w przypadku niestwierdzenia genotypu HLA B*5701 obowiązkowe jest wyjaśnienie pacjentowi objawów reakcji nadwrażliwości. ABC może mieć potencjalny związek z występowaniem zawałów serca [2,3,4], a reakcja nadwrażliwości na lek stanowi potencjalne zagrożenie dla życia.

Z kolei podkreślany jest związek ze stosowaniem TDF a nefrotoksycznością [5] oraz odwapnieniem kości [6,7]. Leczenie AZT jest obciążone występowaniem częstszych działań ubocznych i powinno być stosowane jako alternatywne jedynie w wybranych przypadkach.

Wybór PI/r

Za stosowaniem PI wspomaganych RTV przemawiają liczne dane dotyczące skuteczności, wysoka bariera genetyczna – rzadkie występowanie niepowodzenia wirusowego leczenia związanego z opornością na PI i leki z grupy NRTI. Dotychczasowe badania porównujące stosowania zalecanych PI/r wykazały podobną ich skuteczność z różnym profilem tolerancji leczenia. Badania dotyczyły porównania LPV/r z ATZ/r (CASTLE study)[8], DRV/r (ARTEMIS study) [9,10], fAPV/r (KLEN study) [11], SQV/r (GEMINI study) [12]. Za wyjątkiem fAPV/r uzyskano poprawę tolerancji leczenia zarówno w zakresie hiperlipidemii, jak i tolerancji ze strony przewodu pokarmowego.

Wybór NNRTI

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

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

Wybór InI

Zalety leków z tej grupy to wysoka skuteczność i szybsze obniżenie replikacji wirusa w porównaniu z EFV, małe ryzyko zaburzeń metabolicznych, potencjalne małe interakcje lekowe. Obecnie stosowane są trzy leki z tej klasy DTG, EVG, RAL. Wady leków z tej grupy to niska bariera genetyczna (EGV,RAL), dawkowanie 2 razy na dobę (RAL). Nowością jest pojawienie się preparatów złożonych: ABC/3TC/DTG i EVG/COBI/FTC/TDF. EVG/COBI/FTC/TDF nie jest rekomendowany do rozpoczynania leczenia przy eGFR < 90 mL/min., wykazuje się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem leczenia [13,14]. Zaobserwowano mniejszy spadek wartości BMD w grupie pacjentów leczonych EVG/COBI/FTC/TDF w porównaniu z grupą ATV/r + FTC/TDF. Kolejny lek z tej klasy leków DTG podobnie jak EVG stosowany raz na dobę, cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością leczenia[15,16,17,18].

Antagoniści CCR5

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem z tej klasy jest MVC. Badania dotyczące skuteczności leku w porównaniu z EFV podawanym jednocześnie z AZT/3TC wykazały podobną skuteczność po 96 tyg leczenia z lepszym profilem tolerancji leczenia [19]. Należy podkreślić, że MVC nie jest lekiem zarejestrowanym do rozpoczynania leczenia w Europie.

Obserwacje dotyczące połączenia z innymi lekami nukleozydowymi są ograniczone. Stosowanie leku wymaga uprzednio wykonania oznaczenia tropizmu HIV (zastosowanie leku wymaga potwierdzenia CCR5 tropizmu HIV).

3. Inne schematy alternatywne

Nowe schematy alternatywne uwzględniają dodatkowo kolejne leki z grupy INI i możliwość leczenia w terapii pierwszorazowej bez zastosowania leków nukleozydowych. Zastosowanie DRV/r w połączeniu z RAL jest alternatywną opcją dla pacjentów z wyjściowym poziomem limfocytów CD4 powyżej 200 komórek/mm³ i z wirusią HIV RNA poniżej 100 000 kopii /ml – wyniki badania NEAT 001 [20]. Tego typu leczenie daje szansę na mniejsze uszkodzenie układu kostnego i potencjalnego uszkodzenia nerek. Kolejną możliwością leczenia alternatywnego jest połączenie LPV/R +3TC w leczeniu początkowym, jednakże ze względu na niewielkie doświadczenia w tego typu leczeniu (jedno randomizowane badanie) wymaga ono dalszych długofalowych obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *NEngl J Med.* 2009;361(23):2230-2240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19952143>
2. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318-330. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=20039804>.
3. Sabin CA, Worm Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *NEngl J Med.* 2009;360(18):1815-1826. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19339714>.
4. The SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups TSIatDADSG. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22(14):F17-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18753925>.
5. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23(12):1547-1556. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=19542866>
6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1791-1801. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=21606537>.
7. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):963-972. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=20828304>

8. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(3):323-332. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20032785.
9. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22(12):1389-1397. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18614861.
10. Orkin C, Dejesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14(1):49-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088336>.
11. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18373851.
12. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(4):367-374. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19214123.
13. Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337366>.
14. Zolopa A, Gallant J, Cohen C, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(6):18219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234891>.
15. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. Nov 2013;13(11):927-935. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074642>.
16. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir (TDG; S/GSK11349572) + abacavir/ lamivudine once daily statistically superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz: 48-week results – SINGLE (ING114467). 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sep 9-12, 2012, San Francisco.
17. Feinberg J, Clotet B, Khuong-Josses MA, et al. Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve adults: 48 week results from FLAMINGO (ING 114915). 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 10-13, 2013; Denver, CO.
18. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-

inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. Mar 2 2013;381(9868):735-743. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306000>.

19. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials*. 2010;11(3): 125-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736149>.
20. F Raffi, AG Babiker, L Richert, et al. First-Line RAL + DRV/r Is Non-Inferior To TDF/FTC + DRV/r: The NEAT001/ANRS143 Randomised Trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6. Abstract 84LB

Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego

Wprowadzenie

Rekomendacje PTN AIDS 2015 dotyczące monitorowania i rozpoczynania leczenia cART są uaktualnioną wersją z roku 2014 [1] i wydawane są cyklicznie od roku 2006 [2]. Dodatkowo oparto się na obecnie obowiązujących rekomendacjach European AIDS Clinical Society (EACS) [3], Departament of Health and Human Service (DHHS) – USA [4], International AIDS Society (IAS) – USA [5], WHO[6] oraz najnowszych danych z piśmiennictwa.

1. Objęcie opieką specjalistyczną – wstępna ocena stanu zdrowia pacjenta

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

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

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

1. Potwierdzenie obecności przeciwciał anty HIV, test Western Blott (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, CTK, badanie *per rectum* (opcjonalnie), ocena ryzyka sercowo- naczyniowego (skala Framingham).
3. Badania laboratoryjne:
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8,
 - HIV RNA
 - genotypowanie, subtyp HIV,
 - morfologia,
 - ALT, ALP, GGTP, glukoza, lipidy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy), kreatynina,
 - klirens kreatyniny lub GFR
 - badania serologiczne w kierunku kiły, toksoplazmozy, HAV, HBV, HCV (HCV RNA), VZV*
 - mocz – badanie ogólne.
4. Badanie ginekologiczne, test na obecność HPV, test anty-HSV2#
5. PTN AIDS rekomenduje stosowanie IGRA w diagnostyce gruźlicy \$.
6. RTG płuc

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

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

\$ Czułość tej metody (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 eksperti PTN AIDS podtrzymują opinię iż zasadność wykonywania TTS u wszystkich osób z nowo wykrytym zakażeniem HIV pozostaje problematyczna – decyzję należy pozostawić lekarzom prowadzącym.

3. Okresowa ocena stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem cART

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

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

Co 12 miesięcy:

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

4. Rozpoczynanie cART -właściwy czas włączenia cART

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

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

PTN AIDS zaleca rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ < 500 kom/mm³.

Bez względu na stan immunologiczny pacjenta – bezwzględne rozpoczęcie leczenia cART zaleca się szczególnie u osób starszych jak i obarczonych innymi chorobami (koinfekcje HBV, HCV, nefropatii związana z HIV, chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą, chorobami nowotworowymi, polineuropatią, planowaną ciążą, po 14 tygodniu ciąży, występowaniem zaburzeń neuropoznawczych związanych z zakażeniem HIV, w celu ograniczenia ryzyka transmisji zakażenia HIV). Wczesne rozpoczęcie leczenia cART umożliwia ponadto utrzymanie właściwej opieki nad pacjentem i zmniejsza ryzyko rozpoczęcia leczenia w zaawansowanym okresie zakażenia HIV.

Szczegółowe zalecenia dotyczące czasu włączenia leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Rozpoczynanie terapii cART

ROZPOCZYNIANIE TERAPII cART		
Włączenie leczenia zalecane w możliwie szybkim czasie	Zalecane włączenie leczenia	Rozważyć
objawowe zakażenie (kategoria B lub C wg klasyfikacji CDC) niezależnie od liczby limfocytów CD4 pacjenci z liczbą limfocytów CD4 < 350 kom/mm ³ Wszyscy pacjenci z pierwotnym zakażeniem retrowirusowym kobiety ciężarne po 14 tygodniu ciąży. planowana ciąża wiek >50 lat zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych cukrzyca HIV RNA >100 000 kopii/ml Wszyscy pacjenci z nefropatią związana z zakażeniem HIV koinfekcja HBV koinfekcja HCV (przy poziomie limfocytów CD4 <500) choroby nowotworowe niezależnie od poziomu limfocytów CD4 w celu prewencji zakażenia HIV partnera seksualnego upośledzenie funkcji poznawczych związanych z HIV	pacjenci bezobjawowi oraz bez dodatkowych obciążeń z liczbą limfocytów CD4 < 500 kom/mm ³ spadek limfocytów CD4 o 100 kom/mm ³ /rok	w pozostałych przypadkach odroczenie leczenia w przypadku braku gotowości pacjenta do podjęcia terapii

Niezależnie od istniejących wskazań leczenie ARV powinno być oferowane indywidualnie jeśli pacjent wyraża chęć i gotowość do jego rozpoczęcia. Odroczenie leczenia jest celowe jedynie w przypadku, kiedy pacjent nie jest gotowy do przyjmowania leków antyretrowirusowych.

Wybór prawidłowego leczenia i jego dalsze monitorowanie wymaga aktualnych badań przed włączeniem optymalnej terapii. Szczegółowy zestaw badań podano w tabeli 2.

Tabela 2. Badania, które powinny być wykonane u zakażonych HIV bezpośrednio przed leczeniem antyretrowirusowym

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

5. Monitorowania terapii cART

W celu zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia ARV konieczne są regularne wizyty kontrolne pacjenta i wykonywanie badań laboratoryjnych. Tabela 3 zawiera schemat badań laboratoryjnych zalecanych w trakcie leczenia ARV.

Tabela 3. Badania laboratoryjne zalecane po włączeniu leków antyretrowirusowych

Po 2-8 tyg.	HIV RNA Badania laboratoryjne oceniające dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności od zastosowanego zestawu leków ARV
Po 3 mc. od włączenia cART	liczba limfocytów CD4, CD8 HIV RNA morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
1× co 3-6 mc.	liczba limfocytów CD4, CD8 HIV RNA morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, klirens kreatyniny, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
1× 12 mc.	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) – do decyzji lekarza prowadzącego

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

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

Podsumowanie

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

Piśmiennictwo

1. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki medycznej nad osobami zakażonymi HIV. Rekomendacje PTN AIDS 2014; ISBN 978-83-925140-7-7
2. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady Opieki Medycznej nad Pacjentami Zakażonymi HIV. Rekomendacje PTN AIDS 2006; ISBN 978-83-925140-0-8
3. Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines ver. 7.1, November 2014.
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), updated February 12, 2013
5. Huldrych F. Günthard, MD¹; Judith A. Aberg, MD²; Joseph J. Eron, MD³; Jennifer F. Hoy, MBBS, FRACP⁴; Amalio Telenti, MD, PhD⁵; Constance A. Benson, MD⁶; David M. Burger, PharmD, PhD⁷; Pedro Cahn, MD, PhD⁸; Joel E. Gallant, MD, MPH⁹; Marshall J. Glesby, MD, PhD¹⁰; Peter Reiss, MD, PhD¹¹; Michael S. Saag, MD¹²; David L. Thomas, MD, MPH¹³; Donna M. Jacobsen, BS¹⁴; Paul A. Volberding, MD¹⁵ Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel *JAMA*. 2014;312(4):410-425. doi:10.1001/jama.2014.8722.
6. The next generation of the World Health Organization's global antiretroviral guidance. Hirschall G, Harries AD, Easterbrook Ph, et al; *Journal of the International AIDS Society* 2013, 16:18757.
7. Kitahata MM, Koepsel TD, Deyo RA, Maxwell CL, Sosge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med*. 1996; 334(11):701-706

Zmiana terapii antyretrowirusowej

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

	<p>Pacjenci skutecznie leczeni HIV RNA <50 kopii/ml</p>	<p>Pacjenci nieskutecznie leczeni HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia cART lub 2 kolejne HIV RNA > 50 kopii/ml po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej.</p>
<p>Przyczyny zmiany terapii i niepowodzenia wirusologicznego</p>	<p>Wszystkie stosowane leki antyretrowirusowe powodują działania niepożądane. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości ich wystąpienia.</p> <p>Terapię należy natychmiast zmienić w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu.</p> <p>Krótkoterminowa toksyczność – udokumentowana toksyczność, działania niepożądane, interakcje lekowe, ciąża, kobiety w wieku rozrodczym.</p> <p>Długoterminowa toksyczność – choroby współistniejące np.: układu krążenia, metaboliczne, starzenie się.</p> <p>Uproszczenie terapii – zyczenie pacjenta, poprawa adherencji, nierekomendowany aktualnie schemat terapeutyczny. Zamiana leku o uciążliwym sposobie przyjmowania na inny bardziej wygodny (poprawa adherencji).</p>	<p>Czynniki charakteryzujące pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekooporność HIV • Wysoka wyjściowa wiremia HIV • Niska wyjściowa liczba CD4 lub niski nadir CD4 • Wcześniejsza diagnoza AIDS • Choroby współistniejące • Nadużywanie substancji psychoaktywnych • Wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne <p>Czynniki charakteryzujące terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane • Toksyczność • Nieprawidłowa farmakokinetyka • Interakcje lekowe • Suboptymalna siła działania
<p>Postępowanie diagnostyczne</p>	<p>Monitorowanie skuteczności terapii</p>	<p>Ocena adherencji.</p> <p>Przy wykrywalnym HIV RNA >50 kopii/ml – u osób z właściwą adherencją niezbędne jest jak najszybsze oznaczenie mutacji warunkujących oporność na leki ARV i zmiana terapii antyretrowirusowej wg otrzymanego wyniku.</p>

	<p>Pacjenci skutecznie leżeni HIV RNA <50 kopii/ml</p> <p>Zmiana w obrębie poszczególnych klas leków w przypadku działań niepożądanych.</p> <p>Zmiana leku o uciążliwym sposobie przyjmowania na inny bardziej wygodny</p>	<p>Pacjenci nieskutecznie leżeni HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia cART lub 2 kolejne HIV RNA > 50 kopii/ml po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej.</p> <p>Nowy schemat terapii powinien zawierać minimum 2, a najlepiej 3, aktywne leki ARV.</p> <p>Jeśli dostępne są mniej niż 2 aktywne leki ARV należy rozważyć odłożenie zmiany terapii, z wyjątkiem pacjentów z liczbą CD4<100 komórek/μl lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego, u których celem terapii jest utrzymanie dotychczasowej funkcji immunologicznej poprzez częściową supresję HIV RNA (>1 log).</p> <p>Przy ograniczonych opcjach terapeutycznych należy rozważyć terapię eksperymentalną lub będącą w trakcie badań klinicznych unikając funkcjonalnej monoterapii (stosowanie jednego aktywnego leku ARV)</p> <p>Przy wielu opcjach terapeutycznych należy brać pod uwagę łatwość przyjmowania, ryzyko rozwoju toksyczności, interakcje międzylekowe, przyszłe terapie ratunkowe.</p> <p>W przypadku obecności mutacji M184V/I należy, w szczególnych sytuacjach, rozważyć kontynuację leczenia 3TC lub FTC, ponieważ leki te zmniejszają zdolność replikacyjną HIV.</p>
<p>Postępowanie terapeutyczne</p>	<p>Patrz: postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne</p>	<p>Przy braku innych opcji terapeutycznych należy utrzymać dotychczasowy schemat (z wyłączeniem NNRTI pierwszej generacji).</p> <p>Jeżeli poprzednia terapia zawierała EFV, NVP lub ETV to jej odstawienie prowadzi do „funkcjonalnej monoterapii”, gdyż aktywność tych leków w organizmie utrzymuje się przez 1-3 tygodni po zakończeniu ich przyjmowania.</p>
<p>NRTI</p>	<p>Zmiana NRTI dawkowanego 2x dziennie na 1x dziennie.</p> <p>Przy 2 aktywnych NRTIs zamiana na TDF/FTC/EFV pod postacią tabletki skojarzonej lub RAL.</p>	
<p>NNRTI</p>		

	<p>Pacjenci skutecznie leżeni HIV RNA <50 kopii/ml</p>	<p>Pacjenci nieskutecznie leżeni HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia cART lub 2 kolejne HIV RNA > 50 kopii/ml po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej.</p>
		<p>U osób z niską adherencją leczonych lekiem z grupy NNRTI – wskazana poprawa adherencji oraz włączenie PI/r. Jeżeli w poprzednim zestawie terapeutycznym był PI/r – powrót do ostatnio stosowanego schematu.</p>
<p>PI/r</p>	<p>Zamiana PI/r na: ATV bez RTV, NNRTI (zalecana NVP lub inhibitory integrazy ze względu na korzystny profil metaboliczny).</p>	<p>Każdy nowy schemat powinien zawierać co najmniej jeden w pełni aktywny PI/r oraz jeden lek z nowej, dotychczas nie stosowanej grupy (inhibitor fuzji, integrazy, koreceptora CCR5, NNRTI) wg wyniku badania lekooporności.</p>
<p>II</p>	<p>Unikanie leków o niskiej barierze genetycznej u osób z ryzykiem zarchiwizowanej lekooporności.</p>	<p>Dolutegravir – 1 lub 2x dziennie, jeżeli pacjenci wcześniej nie byli leżeni inhibitorami integrazy i 2x dziennie, gdy stwierdzano oporność na inhibitory integrazy.</p>
<p>CCR5</p>	<p>Patrz: postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne</p>	<p>Decyzję o wykonaniu testu tropizmu HIV należy podjąć w przypadku planowanego zastosowania w terapii antagonisty receptora CCR5.</p>
<p>FTC/RPV/TDF lub EVG/COBI/FTC/TDF</p>	<p>Zamiana na nowe złożone leki antyretrowirusowe może przynieść poprawę adherencji. Należy jednak pamiętać, że zmiana terapii bez wyników <u>lekooporności</u> wymaga ostrożności oraz rozważenia wszelkich korzyści i potencjalnych zagrożeń np. interakcji lekowych.</p>	
<p>Monoterapia</p>	<p>LPV/r i DRV/r może stanowić opcję u osób z nietolerancją NRTIs bez niepowodzenia terapeutycznego przy wcześniejszych terapiach zawierających PI/r oraz z HIV RNA <50 kopii/ml w ciągu ostatnich 6 miesięcy terapii. Pierwsze badanie liczby limfocytów CD4 i HIV RNA po upływie 2-6 tygodni od rozpoczęcia monoterapii PI/r.</p>	

	<p>Pacjenci skutecznie leżeni HIV RNA <50 kopii/ml</p> <p>Nie należy stosować monoterapii u osób z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z zaburzeniami neuropoznawczymi • Zakazaniem HBV • Nadir CD4<200 komórek/ul 	<p>Pacjenci nieskutecznie leżeni HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia cART lub 2 kolejne HIV RNA > 50 kopii/ml po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej.</p>
<p>Terapie niezalecane</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia przerywana • Terapia 2-lekowa np.: 1 NRTI + 1 NNRTI, 2 PI/r • 1 NRTI + 1 PI/r <ul style="list-style-type: none"> • 1 NRTI + RAL • 3 NRTIs • 2 NRTIs 	
<p>Niepowodzenie immunologiczne lub kliniczne</p>	<p>Może być związane z: wpływem stosowanej terapii na szpik kostny (hematopoezę), liczbą limfocytów CD4 < 200 komórek/μl w momencie rozpoczynania cART, wiek, koinfekcje np. HCV, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, utrata zdolności regeneracyjnych układu immunologicznego.</p> <p><u>Należy kierować się zasadami zmiany cART i</u> <u>osób z HIV RNA < 50 kopii/ml.</u></p> <p>W takich sytuacjach sugeruje się dodanie nowego leku antyretrowirusowego do stosowanej terapii lub zmianę NNRTI na lek z innej dostępnej grupy.</p> <p>Korzyści płynące z takich decyzji nie są pewne i wymagają dalszych badań [7].</p>	

Piśmiennictwo

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), updated February 12, 2013.
2. EACS Treatment Guidelines updated The EACS Treatment Guidelines have been updated: Version 7.1 – November 2014.
3. Di Giambenedetto S., Fabbiani M., Colafigli M., et al. (2013). Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study). *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 1364-1372.
4. Pinnetti C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Sandrine O, Tommasi C, Zaccarelli M, et al. Randomized trial of DRV/r or LPV/r QD monotherapy vs maintaining a PI/r-based antiretroviral regimen in persons with suppressed HIV replication. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19809. doi: 10.7448/IAS.17.4.19809. eCollection 2014.
5. Casado JL, de la Calle C, del Palacio M, Perez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Short communication: lamivudine plus a boosted-protease inhibitor as simplification strategy in HIV-infected patients: proof of concept. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(3):588–591.
6. Paton N, Stohr W, Arenas-Pinto A, Dunn D. the PIVOT Trial Group. Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management [Abstract 550LB]. *Top Antivir Med.* 2014;22(e-1):266-267.
7. Huldrych F, Günthard, Judith A, Aberg, Joseph J, Eron, Jennifer F, Hoy, MBBS, FRACP; Amalio Telenti, Constance A. Benson, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel *JAMA.* 2014;312(4):410-425. doi:10.1001/jama.2014.8722.

Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

1. NRTI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tłanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
ABC	Wysypka, Rumień wielopostaciowy, Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności Biegunka		ChNS, Zawał mięśnia sercowego	CPK		Lipo- atrofia			Zespół nadwrażliwości (zależny od HLA B* 5701), Limfopenia
AZT	Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności	Słuszczenie	Kardio- miopatia (rzadko)	Miopatia/ Rabdomioliza		Lipo- atrofia	Kwasica mleczanowa, dyslipidemia	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	Niedokrwistość, Neutropenia, Leukopenia, Małopłytkowość, Pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego, Hirsutyzm Owrzodzenia śluzówek
d4T	Zapalenie trzustki		Słuszczenie			Obwodowa polineuropatia	Lipo- atrofia	Kwasica mleczanowa, dyslipidemia	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
ddl		Zapalenie trzustki	Stłuszczenie / Zapalenie wątroby	ChNS			Lipo-atrofia	Kwasica mleczanowa	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	
3TC	Hiperpigmentacja skóry i paznokci						Lipo-atrofia			
FTC	Hiperpigmentacja skóry i paznokci									
TDF	Wysypka				BMD Osteomalacja, Miopatia				GFR Zespół Fanconiego (stosowanie PI zwiększa ryzyko)	Hipofosfatemia, Hipokalemia

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

2. NNRTI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba *	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
EFV	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyczna nekroliza naskórka, Reakcja fotoalergiczna		Zapalenie wątroby			Zaburzenia koncentracji, Zawroty głowy, Zaburzenia snu, Depresja (w tym ciężka), Psychoza (rzadko), Zgony samobójcze (rzadko)	Lipodystrofia	Dyslipidemia (TC, TG) Ginekomastia		Teratogeneza, Witaminy 25 (OH)D w surowicy
ETV	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Rumień wielopostaciowy		Zapalenie wątroby			Neuropatia obwodowa	Lipodystrofia	Hiperglikemia, Cukrzyca, Dyslipidemia (TC, LDL)		DRESS***, Małopłytkowość, Niedokrwistość, Ginekomastia

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba *	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
NVP	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyczna nekroliza naskórka		Zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby						ONN w przebiegu DRESS**	Zespół nadwrażliwości (zależny od CD4 i płci), DRESS**, Granulocytopenia, Niedokrwistość
RPV	Wysypka		Zapalenie wątroby			Zaburzenia snu, Depresja, Bóle głowy		Dyslipidemia		Granulocytopenia, Hb, Niedokrwistość

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

*** DRESS – drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

3. PI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba *	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki**	Inne
ATV	Wysypka	Nudności, Biegunka	Hiperbilirubinemia	<i>torsades de pointes</i>	Zaniki mięśni		Lipo-dystrofia	Hiperglikemia, Cukrzyca, Dyslipidemia (niezbyt często)	⊖GFR Kamica nerkowa	
DRV	Wysypka	Nudności, Biegunka				Ból głowy, neuropatie obwodowe	Lipo-dystrofia	Cukrzyca, Dyslipidemia (TC, TG)	Kamica nerkowa	Niedokrwistość, Miotylikowość, Leukopenia (niezbyt często), Zaburzenia erekcji, Ginekomastia
FPV	Wysypka		Wzrost aktywności aminotransferaz	ChNS				Dyslipidemia (TC, TG)		
IDV	Sucha skóra, dystrofia paznokci, Zespół retinopodobny	Nudności, Biegunka	Żółtaczka	ChNS			Lipo-dystrofia	Dyslipidemia, insulinooporność	Kamica nerkowa. Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ropomocz, wodonercze, GFR	Naczyniomięśniakotłuszczak

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki***	Inne
LPV	Wysypka	Nudności, Biegunka (częsty objaw)		ChNS, zawał serca, blok AV			Lipodystrofia	Dyslipidemia (TC, TG), Cukrzyca, Hiperlipkemia	GFR	Leukopenia, Neutropenia, Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, Zaburzenia erekcji
SQV	Wysypka	Nudności, Biegunka	Wzrost aktywności aminotransferaz	Wydłużenie odstępu QT i/lub PR				Dyslipidemia (TC, TG), Cukrzyca		Małopłytkowość, Niedokrwistość, Limfopenia, Zmniejszenie popędu płciowego
TPV	Wysypka	Nudności, Biegunka	Zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby			Krwawienie śródczaszkowe		Dyslipidemia		

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

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

4. Inl

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

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

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

5. Inhibitory fuzji

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

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

6. Inhibitory CCR5

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

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

Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa

Pojęcia ostra/wczesna infekcja retrowirusowa obejmują okres pierwszych 6 miesięcy od zakażenia HIV

W okresie ostrej fazy obserwuje się z częstością 40-90% objawy określane mianem ostrej choroby retrowirusowej (o.ch.r.). Symptomy infekcji 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. 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%). Inne, rzadziej spotykane objawy to zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (24%), owrzodzenia w jamie ustnej (10-20%) i okolicy narządów płciowych (5-15%). W trakcie o.ch.r. obserwuje się często leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, wzrost aktywności transaminaz, wysokie wartości OB [1].

Diagnostyka różnicowa: mononukleoza, toksoplazmoza, różyczka, grypa, wysypka polekowa, ostre wirusowe zapalenie wątroby.

Diagnostyka laboratoryjna: a. Najlepszą metodą diagnostyczną w o.ch.r. jest oznaczenie obecności wirerii HIV metodą PCR. W tym przypadku potwierdzenie zakażenia następuje średnio po ± 9 dniach od ekspozycji. W przypadku HIV RNA $< 5\ 000$ kopii/ml należy rozważyć możliwość wyniku fałszywie dodatniego (1%).

b. Stosując rutynową diagnostykę z użyciem testu Elisa 4 – tej generacji (obecny dodatkowo antygen p 24), należy oczekiwać dodatniego wyniku po ± 22 dniach. W zależności od czasu, jaki upłynął od ekspozycji, test Western blot daje wynik ujemny bądź nieokreślony. **Podsumowując:** do jednoznacznego rozpoznania ostrej infekcji retrowi-

rusowej niezbędne jest udokumentowanie dokonującej się serokonwersji przy jednoczesnym potwierdzeniu zakażenia metodą PCR [2].

Patogeneza o.ch.r.:

W okresie o.ch.r. następuje gwałtowne namnażanie się 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 nie posiadające 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. Skutkiem masywnej martwicy CD4 i uszkodzenia *lamina propria* (blaszka właściwa) w przewodzie pokarmowym są obserwowane różne zjawiska patologiczne, w tym translokacja bakterii jelitowych i ich składników [3].

Patomorfologia o.ch.r.:

Podstawową odpowiedzią immunologiczną na wysoką wiremę HIV 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 TCD8+ (CTL) [4]. Rola pojawiających się w późniejszym okresie przeciwciał anty-HIV jest ograniczona, za względu na ich mało specyficzny charakter. Populacja wirusa w o.ch.r. jest zazwyczaj homogeniczna, charakteryzująca się tropizmem do koreceptora CCR5.

Uwarunkowania genetyczne:

Mutacje genów dotyczących receptorów niektórych alleli jak HLA B57 i HLA B27 związane są z łagodniejszym przebiegiem o.ch.r., niższym poziomem set point i powolniejszą progresją choroby. 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.

Zalecenia terapeutyczne w o.ch.r.:

Mimo szeregu badań klinicznych (PRIMO, CASCADE, SPARTAC, SETPOINT, VISCONTI) brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy w każdym przypadku o.ch.r. należy włączać cART. O ile zalecenia amerykańskie są jednoznaczne w opinii co do konieczności rozpoczęcia leczenia, w rekomendacjach europejskich pojawia się pojęcie „rozważyć”. Problemy z podjęciem decyzji co do włączenia bądź też zaniechania terapii w o.ch.r. przedstawia tab. 1.

Tabela 1. Czy leczyć ostrą infekcję retrowirusową

ZA	PRZECIW
Względy epidemiologiczne [5]	Argument dyskusyjny
Ograniczenie destrukcji u. immunologicznego	Interwencja terapeutyczna zazwyczaj zbyt późna
Ograniczenie rezerwuaru HIV [6]	Dyskusyjna eradykacja wirusa z wszystkich rezerwuarów (<i>Missisipi baby</i>)
Ograniczenie niekontrolowanych mutacji	Generowanie nowych mutacji przez potencjalny brak adherencji
Leki nowej generacji o wysokim profilu bezpieczeństwa	Potencjalne objawy uboczne po każdej terapii [7]
Uzyskanie efektu jak w „elite controllers” [8]	Czy „elite controllers” są właściwym wzorcem? [9]
Większa szansa na odbudowę układu immunologicznego	Doniesienia, że czas nie jest niezbędnym czynnikiem
Koszty niekontrolowanego zakażenia	Koszty leczenia rozpoczętego bardzo wcześnie

Zgodnie z zaleceniami PTN AIDS należy częściej niż w przeszłości rozważać opcję terapeutyczną, zwłaszcza gdy pacjent jest rozpoznany na etapie o.ch.r. potwierdzonej HIV RNA. O ile względy epidemiologiczne są dyskusyjne, najbardziej przemawiającym argumentem jest zmniejszenie rezerwuarów HIV, szczególnie w OUN., pozostających ciągle poza możliwościami terapeutycznymi.

Bardzo wczesna interwencja daje możliwość uzyskania nieoznaczalnego HIV DNA w PBMC i komórkach śluzówki esicy [10].

W każdym przypadku o.ch.r. należy przeprowadzić genotypowanie a jeżeli jest to w danym momencie niemożliwe, zabezpieczyć próbkę surowicy pacjenta do badania.

Ponadto autorzy rekomendacji zalecają wdrożenie terapii antyretrowirusowej również w następujących sytuacjach: jeżeli przebieg o.ch.r. jest wyjątkowo ciężki, szczególnie, jeśli występują objawy z centralnego układu nerwowego pod postacią np. zapalenia opon mózgowo-rzemiowych 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

Leki w o.ch.r.: Biorąc pod uwagę charakter sytuacji (konieczność podjęcia szybkiej decyzji, perspektywa długiego leczenia, duże prawdopodobieństwo przerwania terapii, częste włączanie leków bez wyniku genotypowania) należy brać pod uwagę PI. Drugą grupą leków, preferowaną w tej sytuacji są INI charakteryzujące się szybkim obniżeniem poziomu wirerii.

Rozpoznając o.ch.r. należy przeprowadzić diagnostykę również w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową (kiła, rzeżączka, Chłamydia, HCV, HBV, HAV).

Piśmiennictwo

1. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1447-1453.
2. 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.
3. Sankaran S, George md, Reay E. i wsp. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. *J Virol*. 2008; 82: 538 – 545.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Karris M.Y. and Haubrich R. H. Antiretroviral Therapy in the Elite Controller, Justified or Premature? *Journal of Infectious Diseases Advance Access published December 15, 2014*
10. A Schuetz, Y Phuang-Ngern, R Rerknimitr, et al. *Early ART initiation prevents disruption of the mucosal barrier and subsequent T-cell activation*. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 77, 2014.

Dawkowanie leków ARV w niewydolności nerek (wg DHHS)

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
Abakawir		bez zmian
FTC	200 mg 1×/dz. (kaps) lub 240 mg (24 ml) 1×/dz. (roztwór)	kk ml/min. kapsułki roztwór 30-49 200 mg co 48 g 120 mg co 24g 15-29 200 mg co 72 g 80 mg co 24 g < 15 lub D 200 mg co 96 g 60 mg co 24 g W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
3TC	300 mg 1×/dz. lub 150 mg 2×/dz.	kk ml/min. dawka 30-49 150 mg 1×/dz. 15-29 1× 150 mg, potem 100 mg co 24 g 5-14 1× 150 mg, potem 50 mg co 24 g <5 lub D 1× 50 mg, potem 25 mg co 24 g W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
TDF	300 mg 1×/dz.	kk ml/min dawka 30-49 300mg co 48 g 10-29 300 mg 2×/tydz. <10 bez D nie zalecane Na dializach 300 mg co 7 dni W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
ZDV	300 mg 2×/dz.	kk ml/min dawka <15 lub D 100 mg 3×/dz. lub 300 mg 1×/dz.
Truvada (FTC+TDF)	1 tabl 1×/dz.	kk ml/min dawka 30-49 1 tabl co 48 g <30 niezalecane

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
EFV		bez zmian
Atripla (EFV+FTC+TDF)	1 tabl 1×/dz.	Niezalecana u pacjentów z $kk < 50$ ml/min. Podać leki pojedyncze i dostosować dawki TDF i FTC do kk .
ETR		bez zmian
NVP	200 mg 2×/dz. (IR) 400 mg 1×/dz. (XR)	Na dializach dawki nieustalone
RPV		bez zmian
Eviplera (RPV+FTC+TDF)	1 tabl 1×/dz.	Niezalecana u pacjentów z $kk < 50$ ml/min. Podać leki pojedyncze i dostosować dawki TDF i FTC do kk .
LPV		Na dializach nie podawać 1×/dz.
DRV FPV IDV RTV SQV TPV		bez zmian
ATV	ATV 300+RTV 100 mg 1×/dz.	Bez zmian dla pacjentów niewymagających dializ. Dotychczas nie leczenia ARW, na dializach ATV 300 mg + RTV 100 mg 1×/dz. Przeleczeni – niezalecane
RAL		bez zmian
Stribild (EVG+COBI+TDF +FTC)	1 tabl 1×/dz.	Nie rozpoczynać leczenia przy $kk < 70$ ml/min. U leczonych odstawić przy $kk < 50$ ml/min.
DTG		Bez zmian
ENF		bez zmian
MVC	Różne dawki zależnie od podawanych równocześnie leków	$kk < 30$ ml/min. lub dializy Tylko bez równoczesnego stosowania leków silnie hamujących lub stymulujących CYP3A 300 mg 2×/dz. (150 mg 2×/dz. przy hipotonii ortostatycznej)

kk – klirens kreatyniny (wg Cockcrofta-Gaulta)

D – dializy

Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby

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

Lek	Dawkowanie
	Child-Pugh 10-15: 350 mg 2×/dz. Pacjenci leczenia wcześniej PI: Child-Pugh 5-6: 700 mg 2×/dz. + RTV 100 mg 1×/dz. Child-Pugh 7-9: 450 mg 2×/dz. + RTV 100 mg 1×/dz. Child-Pugh 10-15: 300 mg 2×/dz. + RTV 100 mg 1×/dz.
IDV	Child-Pugh 5-9: 600 mg 3×/dz.
LPV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
NFV	Child-Pugh 5-6: bez zmian Child-Pugh ≥ 7: niezalecany
RTV	Według zaleceń dla podstawowych PI
SQV	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: przeciwwskazany
TPV	Child-Pugh 5-6: z ostrożnością Child-Pugh ≥ 7: przeciwwskazany
InI	
RAL	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: brak zaleceń
EVG/COBI/FTC/TDF	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: brak danych
DTG	Child-Pugh 5-9: bez zmian Child-Pugh ≥ 10: brak danych; stosować z ostrożnością
Inne	
ENF	Bez zmian
Marawirok	Nie ma szczegółowych zaleceń; przy upośledzonej funkcji wątroby prawdopodobny wzrost stężenia leku

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

Piśmiennictwo

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

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

(IRD – immune restoration disease, IRS – immune reconstitution syndrome/immune recovery syndrome lub zespoły zapalnej rekonstrukcji immunologicznej, IRIS – immune restoration inflammatory syndrome)

Rozpoznanie ZRI

W rozpoznaniu ZRI należy rozważyć

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

Kryteria diagnostyczne ZRI

I. Duże kryteria:

A. Nietypowe objawy (przebieg) – zakażeń oportunistycznych, guzów u osób, które odpowiedziały na cART:

- zlokalizowana choroba (np. węzły chłonne, wątroba, śledziona)
- znacznie nasilona reakcja zapalna (gorączka, bolesność zmiany)
- nietypowa reakcja zapalna (ziarniniaki, ropnie, martwica, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne)
- pogorszenie funkcji narządu albo nasilenie zmian istniejących wcześniej, które uprzednio uległy regresji (po wykluczeniu toksyczności, lekooporności i innych nowych chorób)

B. Spadek stężenia HIV-RNA w surowicy > 1 log kopii/ml

II. Małe kryteria:

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

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

Czynniki predysponujące do rozwoju ZRI

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

Diagnostyka różnicowa

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

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej mogą:

1. Być odpowiedzią na czynniki zakaźne:
 - a. Gruźlica:

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

Zasady postępowania w ZRI dotyczące rozpoczynania cART oraz stosowania innych leków

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

1. Włączenie cART w momencie rozpoznania choroby

Zaleca się w przypadku chorób dla których nie ustalono jednoznacznie skutecznego leczenia, a poprawa odpowiedzi immunologicznej może prowadzić do ustępowania objawów: mięsaka Kaposiego, choroby Castlemana, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, kryptosporydiozy, mikrosporydiozy, zespołu wyniszczenia. W przypadku mykobakteriozy atypowej i cytomegalii należy rozważyć jednoczesne leczenie (cART i przyczynowe).

2. Odroczenie cART

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

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

3. Czasowe przerwanie cART do momentu poprawy

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

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

5. Stosowanie kortykosteroidów

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

6. Inne rozważane terapie:

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

Piśmiennictwo

1. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*.2004;18(12):1615-27
2. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;10:1-17. [Epub ahead of print]
3. Battegay M, Drechsler H. Clinical spectrum of the immune restoration inflammatory syndrome. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2006; (1),56-61
4. van der Plas H, Meintjes G, Schutz C, Goliath R, Myer L, Baatjie D, Wilkinson RJ, Maartens G, Mendelson M. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalised patients with HIV-associated tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(2):e54145.
5. Robertson JC, Fichtenbaum CJ. Diagnosis and Management of Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients. www.iasusa.org./cow,2005
6. Sheikh V, Dersimonian R, Richterman AG, Porter BO, Natarajan V, Burbelo PD, Rupert A, Santich BH, Kardava L, Mican JM, Moir S, Sereti I. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naive and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery. *AIDS*. 2014;2;28(1):31-9.

7. Andersson MI, Preiser W, Maponga TG, Heys I, Taljaard JJ, van Rensburg C, Tedder RS, Ijaz S. Immune reconstitution hepatitis E: a neglected complication of antiretroviral therapy in Africa? *AIDS*. 2013;27(3):487-9.
8. Knysz B, Kuliszkievicz-Janus M, Jelen M, Podlasiński 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
9. Brunel AS, Reynes J, Tuaille E, Rubbo PA, Lortholary O, Montes B, Le Moing V, Makinson A. Thalidomide for steroid-dependent immune reconstitution inflammatory syndromes during AIDS. *AIDS*. 2012;26(16):2110-2
10. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, Cuvincius V, Dumas H, Alvarez M, Massip P, Marchou B. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS*. 2009;23(18):2545-6

Interakcje lekowe

Wprowadzenie

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

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

Używane skróty

+ Kombinacja tych leków jest możliwa

IN Potencjalne interakcje nieznanne, kombinacja tych leków jest często możliwa, sugerowane monitorowanie poziomu

PW Kombinacja tych leków jest przeciwwskazana, należy jej unikać

↑ wzrost poziomu leku do 50%, ↑↑ do 100%, ↑↑↑ >100%

↓ obniżenie poziomu leku do 50%, ↓↓ do 100%, ↓↓↓ >100%

TDM Therapeutic drug monitoring – monitorowanie poziomu leku

1. Interakcje ART+ART

1.1. NRTI + NRTI

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

1.2. NRTI + NNRTI

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

1.3. NRTI + PI

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

¹ ATV ↓, TDF ↑, ATV zawsze boostowany

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

1.4. NRTI + Inhibitory Wejścia lub InI

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

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

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

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

² RAL ↓, znaczenie niejasne

³ RAL ↓, MVC ↓, prawdopodobnie bez znaczenia klinicznego

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

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

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

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

¹ ATV ↓↓, ATV zawsze boostowany

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

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

⁴ SQV ↓↓, zawsze boostowany

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

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

1.7. PI + PI

	<i>ATV</i>	<i>DRV</i>	<i>FPV</i>	<i>LPV</i>	<i>SQV</i>	<i>TPV</i>
ATV		+	IN	IN	+ ¹	PW
DRV	+		IN	PW	PW	PW
FPV	IN	IN		IN	+ ²	PW
IDV	PW	IN	+	IN	IN	IN
LPV	IN	PW	IN		+	PW
NFV	IN	IN	+	IN	+	IN
RTV	+	+	+	+	+	+
SQV	+ ¹	PW	+ ²	+		PW
TPV	PW	PW	PW	PW	PW	

¹ ATV ↑, SQV ↑, połączenie dobrze tolerowane

² FPV z 200 mg RTV, połączenie możliwe

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

2. ART + leczenie towarzyszące

2.1. ART + leki gastroenterologiczne

NRTI / NNRTI

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

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

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

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

MTC = metoklopramid, *IPP* = inhibitory pompy protonowej

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

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

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

² Cymetydyna ↑, SQV ↑↑↑

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

⁴ RAL↑↑, niejasne znaczenie

MTC = metoklopramid, *IPP* = inhibitory pompy protonowej

2.2. ART + antybiotyki

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Amoksycyлина</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Azytromycyna</i>	+	+	+	+	+	+	IN	+	+
<i>Ciprofloxacyna</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klarytromycyna</i>	+	+	+	+	IN ¹	IN ²	IN ²	IN ²	IN ¹⁰
<i>Klindamycyn⁵</i>	+	+	+	IN ³	+	+	+	+	+
<i>Kotrimoxazol</i>	IN	+	IN	IN	IN ⁴	+	+	+	+
<i>Dapson</i>	+	+	+	+	IN ⁴	IN	IN	IN	+
<i>Erytromycyna⁵</i>	+	+	+	+	+	+	IN ⁶	IN ⁶	IN
<i>Etambutol</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Izoniazyd</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Meropenem</i>	+	+	+	IN	+	+	+	+	+
<i>Metronidazol⁵</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pentamidyna⁵</i>	+	+	+	IN ³	+	IN	+	+	IN
<i>Pyrazynamid⁵</i>	+	+	+	IN ³	+	+	+	+	+
<i>Pyrimethamina</i>	+	+	+	IN ³	IN ⁴	+	+	+	+
<i>Rifabutyna</i>	+	+	+	+	+	IN ⁷	PW	IN	+ ⁹
<i>Rifampicyna</i>	+	IN	+	+	IN	IN ⁸	PW	PW	PW
<i>Streptomycyna</i>	+	+	+	IN ³	+	+	+	+	+

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

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

³ Uwaga: nefrotoksyczny

⁴ Uwaga: toksyczny w stosunku do szpiku

⁵ Teoretyczne dane o interakcjach z NRTI

⁶ NNRTI ↑, rozważ leki alternatywne np. azytromycynę

⁷ Rifabutyna ↓, zwiększ dawkowanie do 450-600 mg 1×/dz.

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

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

¹⁰ jeżeli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie azytromycyny

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

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
<i>Amoksylicyna</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Azytromycyna</i>	+	+	+	+	+	+	IN	+	+	+
<i>Ciprofloxacyna</i>	+	IN	+	IN	IN	IN	IN	IN	+	+
<i>Klarytromycyna</i>	IN ¹	IN	+	IN	+	PW ²	+ ³	+	+	IN
<i>Klindamycyna</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Kotrimoxazol</i>	+	+	+	+	+	IN	+	+	+	+
<i>Dapson</i>	+	+	IN	+	IN	IN	+	+	+	+
<i>Erytromycyna</i> ⁴	+	+	+	+	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Etambutol</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Izoniazyd</i>	IN	IN	+	IN	+	IN	IN	+	+	+
<i>Meropenem</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Metronidazol</i> ⁵	IN	IN	+	IN	+	IN	IN	+	+	+
<i>Pentamidyna</i> ⁵	+	+	+	IN	+	+	+	+	+	IN
<i>Pyrazynamid</i> ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pyrimetamina</i> ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Rifabutyna</i> ⁶	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Rifampicina</i>	PW	PW	PW	PW	PW	PW	+ ⁷	IN	+ ⁸	PW
<i>Streptomycyna</i> ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
<i>Tetracyklina</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	+

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

² TPV ↑↑

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

⁴ PI ↑, erytromycyna ↑, rozważ azytromycynę

⁵ mało danych, prawdopodobnie bez istotnych interakcji

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

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

⁸ Jeżeli nie występuje oporność na InI, zalecana dawka DTG wynosi 2×50mg. Jeżeli występuje oporność na InI, należy unikać takiego skojarzenia

Komentarz: Bez istotnych interakcji z cyprofloksacyną, klindamycyną i streptomycyną

2.3. Doustne leki przeciwcukrzycowe

Interakcje leków przeciwcukrzycowych dotyczą głównie Pioglitazonu i Repaglinidu.

NRTI / NNRTI

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

¹ zalecane monitorowanie poziomu NNRTI

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

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

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

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

2.4. ART + leki antyarytmiczne

Większość inhibitorów proteazy wchodzi w istotne interakcje z lekami antyarytmicznymi podnosząc istotnie ich poziom w surowicy. Dlatego jeśli bezwzględnie konieczne jest stosowanie jednoczesne obu grup leków należy zaczynać leczenie zaburzeń rytmu serca od możliwie najniższej dawki leku antyarytmicznego pod ścisłą kontrolą. Interakcje tej grupy leków z NNRTI są zmienne. Nie ma znanych interakcji z lekami z grupy

NRTI. W przypadku jednoczesnego stosowania Marawiroku i Amiodaronu wskazane jest monitorowanie jego poziomu w surowicy. Nie obserwowano interakcji leków antyarytmicznych z RAL.

PI / NNRTI

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

2.5. Leki hipolipemizujące

PI / NNRTI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
<i>Atorwastatyna</i>	IN ¹	IN ¹	IN ¹	PW ¹	IN ¹	PW ¹	IN ²	IN ²	IN ²
<i>Ezetymib</i>	IN	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Fenofibrat</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Olej rybi</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Fluwastatyna</i>	+	+	+	+	+	+	+	IN	+
<i>Gemfibrozyl</i>	+	+	+	IN	+	+	+	+	+
<i>Klofibrat</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Lowastatyna</i> ³	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN	IN
<i>Prawastatyna</i>	+	PW ³	+	+	IN	+	IN	IN	+
<i>Rosuwastatyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN	+
<i>Simwastatyna</i> ³	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN	IN

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

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

³ Poziom statyn silnie zwiększony, unikaj tego połączenia!

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

2.6. Leki przeciwnadciśnieniowe

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

NRTI / NNRTI

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

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

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

2.7. Leki przeciwdrgawkowe

NRTI / NNRTI

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

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

² Może nasilać działania niepożądane EFV na OUN

³ AZT ↑↑, monitoruj pod kątem działań niepożądanych

PI / Inhibitory Wejścia lub InI + leki przeciwdrgawkowe

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

¹ PI ↓, karbamazepina ↑, unikaj tego połączenia jeżeli to możliwe lub ściśle monitoruj stężenie leku (TDM)

² Lamotrygina ↓, zwiększ dawkowanie wg potrzeby

2.8. ART + leki przeciwdepresyjne

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Amitriptylina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
<i>Bupropion</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	+
<i>Citalopram</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	+
<i>Dezipramina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
<i>Doksepina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
<i>Fluoksetyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
<i>Lit</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Mirtazapina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	+
<i>Nortryptylina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	+
<i>Paroksetyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+ ¹	+	+	+
<i>Sertralina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN ¹	+	+	+

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Trazodon</i>	+	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	+
<i>Wenlafaksyna</i>	+	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	+
<i>Ziele dziurawca</i>	IN	IN	IN	IN	IN	PW	PW	PW	PW

¹ Może nasilać neurotoksyczne objawy uboczne EFV

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

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
<i>Amitryptylina</i> ¹	PW	IN	PW	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Bupropion</i>	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Citalopram</i> ⁴	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Dezypiramina</i> ¹	IN	IN	IN	+	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Doxepina</i> ⁴	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Fluoksetyna</i> ⁴	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Lił</i>	IN	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Mirtazapina</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Nortryptylina</i> ¹	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Paroksetyna</i>	IN ²	IN ²	IN ²	PW ⁴	IN ⁴	IN ⁴	IN	IN	+	IN
<i>Sertralina</i>	IN	IN ³	IN	PW	IN	IN ⁴	IN	IN	+	IN
<i>Trazodon</i>	PW	PW ⁴	PW	IN	PW	PW	+	+	+	IN
<i>Wenlafaksyna</i> ⁵	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Ziele dziurawca</i>	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	+	PW	PW

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

² Paroksetyna ↓-↓↓, dostosuj dawkę

³ Sertralina ↓, dostosuj dawkę

⁴ Antydepresant ↑, ostrożnie dobieraj dawkę!

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

2.9. Leki antyhistaminowe

PI / NNRTI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Astemizol</i> ¹	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN
<i>Cetyryzyna</i>	+	+	+	+	+	+	+ ²	+	+	+
<i>Feksofenadyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN ²	IN	IN	+
<i>Loratydyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+
<i>Terfenadyna</i> ²	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	PW	IN	IN

¹ Uwaga: zaburzenia rytmu serca

² Może nasilać działania niepożądane EFV na OUN

Komentarz: bez istotnych interakcji z NRTI, MVC, RAL

2.10. Leki przeciwgrzybicze

NRTI / NNRTI

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

¹ Uwaga: możliwe nasilenie nefrotoksyczności

² Uwaga na toksyczność w stosunku do szpiku

³ AZT ↑↑, Flukonazol ↓

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

⁵ azole podnoszą poziom ETR, znaczenie tego zjawiska niejasne

⁶ NNRTI ↑, azole ↓

⁷ Kaspofungina ↓, zalecana dawka 70 mg/d

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

⁹ Pozakonazol ↓↓

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	DTG	EVG/COBI
<i>Amfoterycyna B</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
<i>Flucytozyna</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	+
<i>Flukonazol</i>	+	+	+	+	+	IN ¹	+	+	+	IN
<i>Itrakonazol</i> ²	IN	IN	IN	IN ³	+	IN	IN ⁴	+	+	IN
<i>Kaspofungina</i>	IN	IN	IN	IN	+	IN	IN	IN	+	+
<i>Ketokonazol</i> ²	IN	IN	+	IN	+	IN	IN ⁴	+	+	IN
<i>Posakonazol</i>	PW ⁷	IN	IN	IN	IN	IN	IN ⁶	+	+	IN
<i>Terbinafina</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+	IN
<i>Worykonazol</i> ⁵	IN	PW	IN	PW	IN	IN	IN ⁶	+	+	IN

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

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

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

⁴ Keto-/ittrakonazol: MVC 150 mg 2×/dz.

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

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

⁷ klirens ATV↓, monitoruj poziom!

2.11. Leki immunosupresyjne oraz stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Azatiopryna</i>	+	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+
<i>Cyklofosfamid</i>	IN	IN	IN	IN	IN ¹	IN	IN	IN	+
<i>Cyklosporyna</i>	IN	IN	IN	IN ²	IN	IN ³	IN ³	IN ³	IN
<i>Cytarabina</i>	+	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+
<i>Docetaksel</i>	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	IN
<i>Dexametazon</i>	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	PW
<i>Doxorubicyna</i>	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	+
<i>Etopozyd</i>	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	+
<i>Interferony</i>	+	+	+	+	PW ¹	+	+	+	+
<i>Irinotekan</i>	+	+	+	+	IN ¹	IN	IN	IN	+
<i>Mykofenolan</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>mofetilu</i>									
<i>Paklitaksel</i>	IN	IN	IN	IN	IN ¹	+ ⁴	+ ⁴	+ ⁴	+
<i>Sirolimus</i>	+	+	+	+	+	IN ³	IN ³	IN ³	+
<i>Takrolimus</i>	IN	+	IN	IN ²	+	IN ³	IN ³	IN ³	IN
<i>Tamoksyfen</i>	+	+	+	+	+	IN	IN	IN	+
<i>Winblastyna</i>	IN	+	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+
<i>Winkrystyna</i>	IN	++	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+

¹ AZT: supresja szpiku, unikaj tego połączenia

² możliwe nasilenie nefrotoksyczności

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

⁴ Paklitaksel ↓

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	RAL	EVG/COBI
<i>Azatiopryna</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cyklofosfamid.</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	IN
<i>Cyklosporina</i> ¹	IN	IN	PW	IN	IN	IN	IN	IN	IN
<i>Cytarabina</i>	+	+	+	+	+	+	IN	IN	+
<i>Docetaksel</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Dexametazon</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	IN
<i>Doksorubicyna</i>	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	+	IN	IN	+
<i>Etopozyd</i>	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN ³	IN	IN	IN
<i>Interferon α</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Interleukina 2</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	IN
<i>Irinotekan</i>	PW ²	IN ²	IN ²	IN ²	IN ²	IN ⁴	+	+	IN
<i>Mycofenolan mofetilu</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Paklitaksel</i>	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN ⁵	IN	IN	IN
<i>Sirolimus</i> ¹	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Takrolimus</i> ¹	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Tamoksyfen</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	IN
<i>Winblastyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN
<i>Winkrystyna</i>	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN	IN

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

² toksyczność irinotekanu może być nasiloną

³ Poziomy PI zmienne, monitoruj poziom terapeutyczny!

⁴ Irinotekan ↓

⁵ Paklitaksel ↓

2.12. Preparaty antykoncepcyjne

- Poziom etinylostradiolu /EE/ ulega wahaniom podczas stosowania cART szczególnie z użyciem PI/r, nie wykluczając też EFV i NVP.
- Połączenie z ETV jest zwykle bezpieczne.
- Niewiele jest danych o interakcjach z inhibitorami wejścia i InI.
- W przypadku stosowania etynyloestradiolu (0,035 mg/dz.) i noretysteronu (1 mg/dz.) nie jest konieczna modyfikacja dawki RPV i DTG.

2.13. Leki przeciwprwotniakowe

NRTI / NNRTI

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

¹ AZT ↑, monitoruj pod kątem toksyczności

² Uwaga: nefrotoksyczność

³ Uwaga: supresja szpiku

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

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

2.14. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Połączenia większości inhibitorów PDE5 (np. Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil) z PI mogą skutkować znaczącym wzrostem ich poziomu w surowicy. Dlatego ich stosowanie powinno być rozpoczynane od niskiej, zwykle połowy, dawki raz na 48 do 72 godzin. Poziom inhibitorów PDE5 w kombinacji z NNRTI charakteryzuje się dużą zmiennością i powinien być monitorowany, a dawka leku powinna być ustalana indywidualnie (ETV i Sildenafil mogą być łączone, czasem trzeba zwiększyć dawkę Sildenafilu). Nie są znane istotne interakcje inhibitorów PDE5 z T-20, MVC i RAL.

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

2.15. Leki stosowane w terapii uzależnień

NRTI / NNRTI

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

¹ Buprenorfina ↓, zwiększ dawkę w razie potrzeby

² Metadon ↓, zwiększ dawkę w razie potrzeby

³ AZT ↑, znaczenie nieznanne

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

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

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

² Metadon ↓, dostosuj dawkę

³ Buprenorfina ↓, dostosuj dawkę

2.16. Leki przeciwwirusowe

NRTI / NNRTI

	3TC	ABC	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
<i>Acyklowir</i>	+	+	+	IN ¹	+ ²	+	+	+	+
<i>Adefowir</i>	+	+	+	PW ¹	+	+	+	+	+
<i>Boceprewir</i>	+	+	+	+	IN	PW ⁷	IN	IN	IN
<i>Cydofowir</i>	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+	+
<i>Entekawir⁴</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Famcyklowir</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Foskarnet</i>	IN	+	IN	IN ¹	IN ²	+	+	+	+
<i>Gancyklowir</i>	PW	IN	PW	IN ¹	PW ²	+	+	+	+
<i>Oseltamiwir</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Rybawiryna</i>	IN	IN ³	+	+	PW ²	+	+	+	+
<i>Sofosbuwir</i>			+	+		+			+
<i>Telaprewir</i>	+	+	+	IN ⁵	IN	IN ⁶	IN	IN	+
<i>Walacyklowir</i>	+	+	+	IN ¹	+	+	+	+	
<i>Walgancyklowir</i>	IN	IN	IN	IN	IN	+	+	+	
<i>Zanamiwir</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	

¹ Uwaga: nefrotoksyczność

² Uwaga: supresja szpiku

³ Możliwy antagonizm

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

⁵ Uwaga poziom TDF może wzrosnąć, uwaga: nefrotoksyczność

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

⁷ Unikać poziom Boceprewiru ulega obniżeniu

PI / Inhibitory Wejścia lub InI

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

¹ hiperbilirubinemia / żółtaczka

Piśmiennictwo

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

D

Zakażenie HIV u dzieci

Zakażenie HIV u dzieci

Głównym źródłem zakażenia HIV u dzieci jest transmisja wertykalna wirusa z matki na dziecko podczas porodu, w czasie ciąży lub przez pokarm kobiecy. Obecnie możliwości zapobiegania powodują że ryzyko transmisji można ograniczyć do ok. 1%. Pełna profilaktyka polega na właściwej terapii ciężarnej i noworodka, odpowiednim prowadzeniu porodu i opieki okołoporodowej oraz karmieniu sztucznym.

W ciąży donoszonej (ukończone 38 tygodni), gdy rodząca ma niewykrywalną wiremę zaleca się ukończenie ciąży porodem fizjologicznym. Badania obserwacyjne wykazały, że w tej sytuacji ryzyko transmisji nie wzrasta jeśli czas od odejścia wód płodowych przekracza 4 godziny. W każdym przypadku stosowanie próżniociągu czy kleszczy położniczych jest przeciwwskazane – ze względu na urazowość zwiększającą ryzyko transmisji.

W sytuacji gdy w 34-36 tyg. ciąży VL HIV przekracza 50 kopii/ml ciążę należy ukończyć planowo cięciem cesarskim, w dniu ukończenia 38 tygodnia ciąży.

U ciężarnych HIV(+) powinno się diagnozować możliwe dodatkowe zakażenia, zwłaszcza choroby przenoszone drogą płciową, zwiększające ryzyko transmisji wertykalnej HIV.

Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV

Skuteczne leczenie antyretrowirusowe ciężarnej HIV(+), osiągnięcie niewykrywalnej wiremii HIV (<50 kopii/mL) w 34-36 tygodniu ciąży i niepowikłany poród są wskazaniem do zastosowania u noworodka wyłącznie zydowudyny (w syropie). Gdy niemożliwa jest podaż doustna leków ARV, niezależnie od stopnia ryzyka, stosuje się zydowudynę dożylnie. W przypadkach wysokiego ryzyka transmisji (w ostatnim trymestrze ciąży VL HIV>50 kopii/ml, towarzyszące inne zakażenia, przedwczesne odklejanie się łożyska) stosuje się zapobiegawczo 3 leki. Profilaktyczne podawanie leków u noworodka należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 4 godzin od poro-

du i nie później niż do ukończenia 48 godziny życia. Zlecenie skojarzonej (3-lekowej) terapii antyretrowirusowej u noworodka w ramach profilaktyki transmisji wirusa z matki na dziecko wymaga zawsze konsultacji z ekspertem.

W trakcie porodu przedwczesnego u kobiety z VL HIV >50 kopii/ml, gdy wiek ciążowy (<32 tyg. ciąży) prognozuje, że dziecko nie będzie mogło otrzymać leków doustnych, rodzącej należy podać dodatkowe leki, łatwo przenikające przez łożysko np. TDF (podwójną dawkę), RAL lub NVP.

Postępowanie z noworodkiem matki HIV(+)

Tabela 1. Profilaktyka antyretrowirusowa u noworodków – zalecenia i dawkowanie

<i>Matka HIV+</i> <i>Noworodek urodzony</i>	<i>Leczona cART VL HIV z 32-38 tyg. ciąży < 50 kopii/ml</i>	<i>Leczona ale VL HIV w 32-38 tyg. cięży > 50 kopii/ml</i>	<i>Nieleczona lub leczona b.krótko, VL HIV >50 kopii/ml</i>
≥ 35 tyg. ciąży	Przez 4 tygodnie: ZDV 4 mg/kg co 12 h, p.o. lub 3 mg/kg co 12 h i.v.	ZDV + 3TC + NVP p.o. ZDV 4 mg/kg co 12 h, p.o. przez 4 tyg. 3TC 2 mg/kg co 12 h p.o. przez 4 tyg. NVP* 2 mg/kg co 24 h przez pierwsze 7 dni i co 12 h przez kolejne 7 dni, w sumie 2 tyg.	
≥ 30 i <35 tyg. ciąży	ZDV 2 mg/kg co 12 h p.o. przez 2 tyg. potem 3 mg/kg co 12 h p.o. przez kolejne 2 tyg. lub 1,5 mg/kg/12 h i.v. przez pierwsze 2 tyg. i 2,3 mg/kg/12 h i.v. przez kolejne 2 tyg.	ZDV + 3TC + NVP o ile noworodek jest żywiony doustnie ZDV 2 mg/kg co 12 h p.o. przez 2 tyg. potem 3 mg/kg co 12 h p.o. przez kolejne 2 tyg. 3TC 2 mg/kg co 12h p.o. przez 4 tyg. NVP* 2 mg/kg co 24 h przez pierwsze 7 dni i 2 mg/kg co 12 h przez kolejne 7 dni, w sumie przez 2 tyg. Jeśli noworodek ma przeciwwskazania do żywienia doustnego to stosuje się ZDV dożylnie 1,5 mg/kg/12 h przez pierwsze 2 tyg., potem 2,3 mg/kg/ 12 h przez kolejne 2 tyg. Gdy dziecko zaczyna być żywione doustnie można przejść na dawki doustne ZDV (j/w) stosując lek w sumie 4 tyg.	
< 30 tyg. ciąży	ZDV 1,5 mg/kg/12h i.v. przez 4 tyg. ew. 2 mg/kg/12 h p.o.	ZDV 1,5 mg/kg/12h i.v. przez 4 tyg. ew. 2 mg/kg/12 h p.o.	

Zlecenie skojarzonej (3 lekowej) terapii antyretrowirusowej u noworodka w ramach profilaktyki transmisji wirusa z matki na dziecko wymaga zawsze konsultacji z ekspertem.

* Dawkowanie newirapiny (NVP) zależy nie tylko od masy ciała noworodka ale i od ewentualnego przyjmowania tego leku przez matkę w czasie ciąży. Jeśli kobieta nie była leczona NVP w ciąży to noworodkowi podaje się dawkę 2 mg/kg 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 tylko 2 leki (ZDV +3TC). Czas eliminacji NVP wynosi 7-14 dni od jej odstawienia.

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.

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, potem tylko 2 leki (ZDV i 3TC), jak wyżej.

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

Diagnostyka dzieci w wieku do 18 miesiąca życia

Przeciwciała matczyne anty HIV klasy IgG przechodzą przez łożysko i utrzymują się do 6-18 mies. życia dziecka. Do ukończenia 18 mies. diagnostyka oparta jest na identyfikacji materiału genetycznego wirusa. 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.

Tabela 2. Schemat badań w kierunku HIV u 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	PCR HIV	PCR HIV	PCR HIV	VL HIV
> 30 dni	PCR HIV	PCR HIV	VL HIV	PCR HIV	VL HIV
> 3 mies.	VL HIV	VL HIV	VL HIV	VL HIV	VL HIV

W sytuacji zdiagnozowania zakażenia HIV dopiero u rodzącej / tuż przed porodem pierwsze badania u dziecka należy wykonać już w pierwszej dobie życia.

Tabela 3. Zakres badań diagnostycznych dzieci z ekspozycji odmatczynej HIV

Wiek dziecka	do 10 d. ż.	2 tyg.	31 d. ż.	3 mies.	6 mies.	12 mies.	18 mies.
Badanie fizykalne	+	+	+	+	+	+	+
Ocena wagi i wzrostu	+	+	+	+	+	+	+
Morfologia krwi obwodowej	+	+	+	+			
PCR HIV hodowla komórkowa	+		+				
VL HIV	+ jeśli bez profilaktyki			+	+ 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	+ 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 (+) lub nieznanym statusie HBV

⁵ gdy brak badań matki z okresu ciąży

⁶ do negatywizacji IgG

⁷ przed ew. podaniem erytropoetyny

⁸ dzieci na 3-lekowej profilaktyce

Tabela 4. Klasyfikacja immunologiczna dzieci wg CDC

Stan immunologiczny	Wartość CD4 zależnie od wieku dziecka [%/mm ³]		
	0<12 mies	12-59 mies	≥5 lat
1. Bez niedoboru	>25 / >1500	>25 / >1000	>25 / > 500
2. Umiarkowany	24 -15 / 1499-750	24 -15 / 999-500	24 -15 / 200-499
3. Głęboki niedobór	<15 / <750	15 – 20 / <500	<15 / < 200

Tabela 5. Klasyfikacja kliniczna dzieci zakażonych HIV wg CDC

Łagodne objawy (A)	Umiarkowane objawy (B)	Objawy AIDS (C)
powiększenie węzłów chłonnych (∅ ≥0,5 cm, w ≥2 nie związanych ze sobą miejscach lub obustronnie w 1 miejscu); powiększenie wątroby lub śledziony; powiększenie ślinianek (niebolesne, samoistnie ustępujące i nawracające); zapalenie skóry; nawracające, przewlekłe infekcje górnych dróg oddechowych; zapalenie zatok, ucha środkowego.	niedokrwistość (Hb<8g/dl) lub leukopenia <1000/mm ³ lub małopłytkowość <100 tys./mm ³ , (przez ≥30 dni); bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc lub sepsa (1 epizod); kandydoza j.ustnej (przez ≥2 miesiące, w wieku ≥6 miesięcy); przewlekła lub nawracająca biegunka; nawracające opryszczkowe zapalenie j. ustnej (≥ 2 w ciągu roku); półpasiec (2× lub >1dermatom); uogólniona ospa wietrzna; gorączka (przez>1 miesiąc); kardiomiopatia, nefropatia; zapalenie wątroby; limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP).	ciężkie nawracające zakażenia bakteryjne (sepsa, zapalenie płuc, opon, kości, ropnie narządów wewn., jam ciała); kandydoza przełyku, tchawicy, oskrzeli, płuc; kokcidiomykoza uogólniona; kryptokokozja (pozapłucna); kryptosporidioza (biegunka >1 mies.); CMV zapalenie siatkówki lub innego narządu (poza zajęciem wątroby, śledziony, węzłów chł. u dziecka >1 mies. ż.); opryszczka trwająca > miesiąc lub zap. oskrzeli, płuc, przełyku o etiologii HSV (>1 mies. ż.); mięsak Kaposiego; chłoniak pierwotny OUN, B -komórkowy NHL; TB pozapłucna; uogólnione zakażenie prątkami atypowymi; pneumocytoza (PCP); toksoplazmoza OUN; HIV encefalopatia; zespół wyniszczenia.

Leczenie ARV

W naturalnym przebiegu (bez leczenia) średni wiek przeżycia dzieci wertykalnie zakażonych HIV wynosi ok. 5,5 lat. Specyfika choroby u dzieci polega na znacznie szybszej progresji do AIDS – w tej grupie chorych aż 25-30% stanowią tzw. „rapid progressors”, pierwsze objawy choroby występują u nich do 8 mies. życia, czas przeżycia < 2 lat. W 1. roku życia ryzyko rozwoju AIDS i zgonu przekracza 10%. Leczenie antyretrowirusowe (ARV) powinno być rozpoczynane przed ukończeniem 3 miesięcy życia dziecka. Pacjenci skutecznie leczeni osiągają wiek dorosły i mogą mieć zdrowe własne dzieci.

Tabela 6. Wskazania do rozpoczynania cART u dzieci zakażonych HIV

Wiek	Wskazanie do rozpoczęcia cART
1 rok życia	leczyć wszystkie dzieci *
≥12 mies. do <3 lat	jeśli mają objawy z grupy B, C (wg CDC) (AI)** albo gdy wartość CD4< 25% lub < 1000 (AII)**
≥3 do < 5 lat	jeśli mają objawy z grupy B, C (wg CDC) (AI)** albo wartość CD4<25% lub <750 (AII)**
≥ 5 lat	B, C (AI)** lub wartość CD4<500 (BII)**

VL HIVRNA >100 000 kopii/mL jest wskazaniem do leczenia niezależnie od wieku dziecka (AII)

* wg CDC w 1. roku życia należy leczyć wszystkie dzieci, dla dzieci w pierwszych 12 tygodniach życia rekomendacje poparte są wynikami badań randomizowanych (AI), powyżej 12 tygodnia, do końca 1. roku życia – na podstawie wyników badań bez randomizacji lub obserwacyjnych (AII)

** (w nawiasach) podano siłę rekomendacji zgodnie z Evidence Based Medicine

Podstawę terapii „1.rzutu” stanowią:

- **w wieku ≥ 3mies. i < 3 lat – 2NRTI + PI:** ZDV lub ABC + 3TC lub FTC + LPV/r.
- **od 4 roku życia stosuje się 2 NRTI + NNRTI** (z wyboru – efawirenz) **lub 2 NRTI + PI** (LPV/r lub od 7 roku życia atazanawir wzmocniany ritonawirem –ATV/r).
- **u nastolatków** (w co najmniej 4 stopniu zaawansowania rozwoju płciowego wg skali Tannera) lekami z wyboru są: **2 NRTI + NNRTI lub 2 NRTI +PI lub 2 NRTI + INSTI**
- **2 NRTI:** TDF lub ABC lub ZDV + 3TC lub FTC (AI)
- **NNRTI:** EFV (AI)
- **PI:** ATV/r lub LPV/r (AI)
- **INSTI:** DTG, EVG/cobi, RAL

Wiek od jakiego można stosować leki ARV u dzieci:

- **NRTI**: abakawir, ABC (≥3 mies. ż); lamiwudyna, 3TC (od 1 doby ż.); emtricitabina, FTC (od 1 doby ż.) oraz zydowudyna, ZDV (od 1 doby ż.)
- **NtRTI**: tenofovir, TDF (≥12 r.ż., lub 4, 5 stopień rozwoju płciowego wg Tanner'a)
- **NNRTI**: newirapina*, NVP (od 1 doby ż.); efawirenz, EFV (≥3 r.ż); etrawiryna, ETR (≥12 r.ż.)
- **PI**: kaletra, LPV/r** (od 14 doby ż. lub licząc wg wieku płodowego ≥42 tyg.), fosamprenawir, FPV/r (≥2 r.ż.), atazanawir, ATV/r (≥6 r.ż.), DRV/r (≥3 r.ż.), tipranawir, TPV/r (≥2 r.ż.)
- **INSTI** – inhibitory integrazy: dolutegrawir, DTG (≥12 r.ż), raltegrawir, RAL (4 tyg.ż), elvitegrawir, EVG (od ≥ 12 r.ż)
- **Inhibitor fuzji** – enfurwityd, ENF (T20) (≥6 r.ż.)

Tabela 7. Badania w trakcie 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, eGFR, lipidogram (TCH, LDL-CH, HDL-CH, TG), diastaza w sur., mocznik bad. og., ew. Fe/TIBC
14 dni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocznik bad. og.
4 tygodnie	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, eGFR, mocznik bad. og., VL HIV
8 tygodni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, mocznik bad. og., VL HIV
12 tygodni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, eGFR, mocznik bad. og., CD4, CD8, VL HIV, lipidogram
18 tyg. i potem co 12 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, eGFR, mocznik bad. og.
24 tyg. i potem co 12 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALAT, AspAT, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, eGFR, mocznik bad. og., CD4, CD8, VL HIV, lipidogram
Przed leczeniem lub na początku cART i co 12 miesięcy lub ze wskazań	MRI głowy (powtórzyć jeśli nieprawidłowe lub ze wskazań), Badanie neurologiczne, ocena psychologa, dno oczu. Poziom 25OH-D3, krzywa cukrowa; 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

Czas leczenia	Badania
	IgG, IgM, anty HBc total, anty HCV; Hbs Ag, PCR HCV / VL HCV;

W kolejnych latach cART u dzieci stabilnych klinicznie i immunologicznie, z VL HIV <50 kopii/ml badania CD4 i VL HIV wykonuje się co 6 miesięcy. Ocena funkcji nerek, wątroby, zaburzeń metabolicznych, mineralizacji kostnej, neurologiczna są prowadzone zgodnie z tabelą. Stwierdzenie nieprawidłowości jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki.

Od ukończenia 16 lat rozpoczyna się 3 letni proces przekazywania pacjenta do opieki dla dorosłych. W tym okresie wszystkie badania kontrolne (w tym VL HIV) są prowadzone nie rzadziej niż co 3 miesiące. Podczas każdej wizyty kontrolnej pacjent wypełnia formularz „adherencji”. Każda wizyta powinna być połączona z konsultacją psychologa.

Tabela 8. Badania u nastolatków w okresie przekazywania do opieki dla dorosłych

	16 lat	16 i 3/12	16,5 lat	16 i 9/12	17 lat	17 i 3/12	17,5 lat	17 i 9/12	18	18 i 3/12	18,5 lat	18 i 9/12	19 lat
CD4 /CD4%	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
VL HIV	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
morfologia krwi + rozmaz	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
waga /wzrost BMI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
bil., AST, ALT, fosf.alk.,GGTP, glukoza, diastaza, mocznik, kreat.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TCH, LDL-CH, HDL-CH, TG	x				x				x				x
HBsAg/anty HBs	x				x				x				x
HCV Ab, PCR HCV	x				x				x				x
Toxopl.gondii	x				x				x				x
CMV, EBV	x				x				x				x
TBC	x				x				x				x
mocz bad. og.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

	16 lat	16 i 3/12	16,5 lat	16 i 9/12	17 lat	17 i 3/12	17,5 lat	17 i 9/12	18	18 i 3/12	18,5 lat	18 i 9/12	19 lat
DZM: klirens kreatyniny, Ca, P, mikroalbuminuria	x				x				x				x
MRI głowy	ze wskazań i przed przekazaniem do opieki dla dorosłych												
Ca i P w surowicy, 25OH-D3	x				x				x				x
DEXA	x				x				x				x
USG j. brzusznej	x				x				x				x
EKG, ECHO	x				x				x				x
RTG kl. piersiowej	x				x				x				x
psycholog	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
neurolog	x				x				x				x
nefrolog	x				x				x				x
ginekolog	x				x				x				x
okulista	x				x				x				x

Zapobieganie działaniom niepożądanym cART u dzieci

Działania niepożądane leków antyretrowirusowych są najczęstszą przyczyną zmiany lub przerwania terapii oraz złej adherencji. Występują u < 10% leczonych. Większość to objawy łagodne i/lub umiarkowane, ustępujące samoistnie w ciągu pierwszych tygodni leczenia, z reguły nie prowadzą do zmiany/przerwania terapii. Ciężkie, zagrażające życiu objawy wymagają natychmiastowego przerwania leczenia. Objawy niepożądane nie różnią się istotnie w porównaniu z występującymi u osób dorosłych. Do najczęstszych należą: supresja szpiku, zaburzenia gospodarki tłuszczowej, uszkodzenie wątroby, nerek, zaburzenie mineralizacji kości, rzadziej zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

U niemowląt najczęściej występuje niedokrwistość. Należy kontrolować morfologię krwi, stosować preparaty żelaza, kwasu foliowego, witaminę C, B₆, ew. zmienić leki (ZDV, 3TC).

Zaburzenia gospodarki tłuszczowej występują do 50% dzieci. Lipodystrofia (z definicji >3 r.ż) dotyczy 1-34% pacjentów.

Rozpoczynanie terapii hipercholesterolemii wymaga konsultacji specjalisty. Leczenie to proponuje się u dzieci ≥ 10 r.ż. z LDL-C ≥ 190 mg/dL (niezależnie od innych czynników ryzyka) lub ≥ 160 mg/dL (gdy są dodatkowe czynniki ryzyka).

U pacjentów z triglicerydami ≥ 500 mg/dL istnieje wysokie ryzyko zapalenia trzustki.

Statyny mogą być stosowane > 6 r.ż.: Atorwastatyna: > 6 r.ż. 10-20 mg 1× dziennie

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

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

Dysfunkcję nerek u dzieci obserwuje się w ok. 4% przypadków, częściej w bardziej zaawansowanym stadium zakażenia HIV i/lub dłuższym stosowaniu TDF najczęściej pod postacią hipofosfatemii lub tubulopatii. **Wszystkie dzieci z zaawansowaną chorobą** (CD4<15%, utrzymująca się wiremia HIV) **wymagają regularnych badań oceniających funkcję nerek**. Należy oznaczać co 12 tygodni stężenie kreatyniny, fosfatazy zasadowej w surowicy i eGFR, podczas każdej wizyty kontrolnej – 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).

Zaburzenia mineralizacji kości są związane z włączeniem leczenia antyretrowirusowego, niezależnie od zastosowanego schematu. Możliwy jest związek ze stosowaniem: tenofoviru lub inhibitorów proteazy (zwłaszcza LPV/r). Czynnikiem ryzyka są także długi czas trwania zakażenia HIV, zaawansowanie choroby, opóźnienie wzrastania, opóźnienie dojrzewania płciowego, niskie BMI, lipodystrofia, stosowanie sterydów, palenie tytoniu. Istotny może być również niedobór witaminy D₃. Należy oznaczać jej poziom i uzupełniać ewentualne niedobory wg wzoru:

$$40 \times [75 - \text{stężenie } 25\text{OHD}_3 \text{ (nmol/l)}] \times \text{masa ciała (kg)} \\ = \text{całkowita dawka terapeutyczna Wit. D}_3 \text{ (IU)}$$

Niedobór powinien być wyrównany w ciągu 3 miesięcy. Po tym okresie należy skontrolować poziom Wit. D₃. Wykonuje się densytometrię na początku i co 6-12 mies. od włączenia cART. Rozpoznanie osteoporozy u dzieci wymaga stwierdzenia klinicznych dowodów na kruchość kości i nie może opierać się jedynie na stwierdzeniu zmierzonej niskiej gęstości kości.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u dzieci występują rzadko, mimo to co roku należy wykonać doustny test obciążenia glukozą (OGTT) w celu wykrycia przypadków nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy. Dawka glukozy w OGTT wynosi: 1,75 g/kg masy ciała (maksymalnie 75 g w 250-300 ml wody).

Profilaktyka zakażeń oportunistycznych

Stosowanie skutecznej skojarzonej terapii antyretrowirusowej ograniczyło częstość zakażeń oportunistycznych. Zalecenia chemioprophylaktyki pierwotnej dotyczą pneumocystozy, toksoplazmozy i zakażeń *M.tuberculosis* i *M.avium complex*.

Wskazania do profilaktyki pierwotnej PCP (*Pneumocystis jiroveci*):

- niemowlęta z wysokiego ryzyka transmisji wertykalnej HIV (nie otrzymały profilaktyki transmisji wertykalnej lub wymagały stosowania 3 leków) od 5 tygodnia życia do czasu wykluczenia zakażenia,
- niemowlęta (> 4 tyg.ż.) zakażone HIV od momentu rozpoznania przez cały 1. rok życia, niezależnie od stanu immunologicznego,
- dzieci zakażone HIV gdy w wieku od 2 do 6 roku życia wartość CD4 < 500 kom/mm³ lub < 15%; ≥ 6 lat gdy CD4 < 200 kom/mm³ lub < 15%.

Przebycie pneumocystozy jest wskazaniem do stosowania profilaktyki wtórnej.

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

Profilaktykę pneumocystozy można odstawić u dzieci >1 roku życia leczonych skutecznie cART, ze stabilną wartością CD4 >15% przez ≥6 miesięcy. Profilaktyka wtórna – (leki jak w pierwotnej) obowiązuje do czasu rekonstrukcji immunologicznej.

Zapobieganie gruźlicy

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

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

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

Profilaktyka Mycobacterium avium complex

Stosuje się ją wyłącznie w sytuacji bardzo głębokiego niedoboru odporności – tabela 9.

Tabela 9. Wskazania do profilaktyki pierwotnej MAC

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

Stosuje się klarytromycynę 7,5 mg/kg/12 godz., tj 2× dziennie (max 500 mg/dawkę) lub azytromycynę 20 mg/kg 1× w tygodniu (max 1200mg) lub 5 mg/kg/1× dziennie (max 250 mg/dobę).

Alternatywnie u dzieci w wieku co najmniej 6 lat można stosować rifabutynę 300 mg/dobę, pamiętając o interakcjach z lekami ARV.

Profilaktykę pierwotną można odstawić u dzieci w wieku > 2 lat, skutecznie leczonych ARV przez minimum 6 miesięcy i ze stabilną wartością CD4 powyżej granicy bardzo głębokiej immunosupresji przez co najmniej 3 miesiące. U dzieci w wieku ≥ 2 do 5 lat z liczbą limfocytów CD4 > 200 kom/mm³ i ≥ 6 roku życia z wartością bezwzględną limfocytów CD4 >100 kom/ml. Nie ma zaleceń odstawienia profilaktyki w pierwszych dwóch latach życia.

Wszystkie szczepienia należy stosować zgodnie z charakterystyka produktów leczniczych. U dzieci zakażonych HIV zaleca się ocenę skuteczności szczepień ochronnych zgodnie ze schematem.

Tabela 11. Ocena odpowiedzi poszczepiennej u dzieci zakażonych HIV

	2 r.ż.	6 lat	11-12 lat	16-18 lat
anty-HBs	≥ 1 mies. po zakończeniu szczepienia podstawowego	co 12 m-cy		
p/odrze		tak	tak	tak
p/tężcowi		tak	tak	tak
p/S. pneumoniae (ST-specific)		tak		tak
p/ H. influenzae		tak		
p/ospie wietrznej	≥ 1 mies. po drugiej dawce szczepionki			
p/różyczce				tak
p/HPV	przed i ≥ 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)

W sytuacji braku odpowiedzi należy rozważyć dawkę przypominającą /rewakcyzację.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents In Pediatric Infection; Available at:
2. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. (Last reviewed:2/12/ 2014)
3. Panel of Treatment of HIV – Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendation for Use of Antiretroviral Drugs In Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission In United States. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (Last reviewed:3/28/2014)
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatics.pdf (Last reviewed November 6, 2013)



F

**Szczepienia
osób dorosłych
zakażonych HIV**

Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV

Ogólne zasady prowadzenia szczepień u osób HIV(+)

Odstęp między podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie. Natomiast odstęp między różnymi szczepionkami niezawierającymi żywych drobnoustrojów lub między taką szczepionką a preparatem zawierającym żywe drobnoustroje jest dowolny. Wskazane jest jednak zachowanie niezbędnego odstępu w celu uniknięcia nałożenia się ewentualnego niepożądanego odczynu poszczepienne-go na kolejne szczepienie. Odstęp między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki powinien być zgodny z zaleceniami producenta.

Nie wolno podawać szczepionek żywych u osób, u których liczba limfocytów CD4 jest $<200 \text{ kom./mm}^3$

Przeciwwskazane jest podawanie żywych szczepionek przeciw cholerze, durowi brzuszemu, grypie, gruźlicy, polio (OPV) i ospie prawdziwej niezależnie od liczby limfocytów CD4.

Jeśli to możliwe, szczepienie szczepionkami inaktywowanymi należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby limfocytów CD4 $>200 \text{ kom./mm}^3$ (nie dotyczy szczepienia przeciw pneumokokom oraz grypie).

Tabela 1. Szczepienia rekomendowane

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Liczba limfocytów CD4 [kom./mm³]	UWAGI
Grypa sezonowa	1 dawka	Co roku	Bez znaczenia	Szczepienie w okresie jesienno-zimowym (najlepiej od września do listopada). Można szczepić kobiety w ciąży, zalecane zwłaszcza w III trymestrze.
<i>S.pneumoniae</i> ^a	schemat 2 dawkowy PCV13 i PPV23 w zależności od statusu immunologicznego i historii szczepień CD4+ > 200 kom./mm ³ : I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach CD4+ < 200 kom./mm ³ : I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach lub po wzroście CD4+ > 200 kom./mm ³ (bardziej zalecane) osoby wcześniej szczepione przeciw pneumokokom szczepionką polisacharydową: jedna dawka PCV 13 nie wcześniej niż po roku od PPV23	po 5 latach, tylko PPV23 wiek 19-64 lata i >5 lat od pierwszej dawki PPV 23: jedna dawka wiek >65. r.ż.: podać dawkę przypominającą, nawet jeśli otrzymali szczepienie przeciw pneumokokom przed 65. r.ż., z zachowaniem odstępu co najmniej 5 lat od poprzedniej dawki	Bez znaczenia	Na schemat podstawowy składają się dwie dawki szczepionki w kolejności: PCV13, następnie PPV23. Schemat odwrotny nie jest preferowany.

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Liczba limfocytów CD4 [kom./mm³]	UWAGI
Tężec, Błonica (krztusiec) ^b	0-1-6(12) miesięcy (preparat dT)	Co 10 lat Zalecany jako dawka przypominająca preparat z komponentą krztuscową: dTap	Bez znaczenia	Osoby z niejasną lub niekompletną historią szczepień powinny rozpocząć lub kontynuować pełen cykl szczepienia. Szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek preparatu zawierającego toksoidy tężcowy i błonicy. Jedną z tych dawek można zamienić na preparat z komponentą krztuscową (dTap) w zależności od wskazań indywidualnych. Kobiety ciężarne szczepione > 10 lat wcześ- niej: dT w drugim lub trzecim trymestrze.
WZW A	preparat monowalentny: 1-6(12) miesięcy preparat dwuwalentny (przeciw HAV i HBV): 0-1-6 miesięcy	Nie jest wymagana	>200 kom./mm ³	szczepienie u osób z ujemnym wynikiem oznaczenia anty-HAV total; zalecane w szczególności: osoby z chorobami wątroby, MSM, IVDU, podróżujący do krajów o wysokiej prevalencji WZW A. Miesiąc po ostatniej dawce wskazana ocena skuteczności (oznaczenie anty-HAV total)
WZW B	0-1-6 miesięcy lub wg zaleceń producenta, do rozważenia dawka 40 µg	Wskazana ocena odpo- wiedzii poszczepiennej co najmniej miesiąc po ostatniej dawce szczepie- nia podstawowego, jeśli miano anty-HBs >10 IU/ml – dawka przypominająca nie jest wymagana	>200kom./mm ³	Osoby nieodpowiadające na szczepienie. Powtórzyć cykl szczepień pojedynczą lub podwójną dawką, ponownie ocenić miano anty-HBs. Jeśli osoba, która nie odpowie- działa na pierwotne szczepienie była szcze- piona w okresie głębokiej immunosupresji – ponowny cykl szczepień po wzroście liczby limfocytów CD4 + > 200 kom./mm ³ .

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Liczba limfocytów CD4 [kom./mm³]	UWAGI
HPV	3 dawki: II dawka 4-8 tygodni po I dawce, III dawka 24 tygodnie po I dawce/16 tygodni po II dawce (minimalny odstęp pomiędzy II i III dawką nie powinien być krótszy niż 12 tygodni)	Nie przewiduje się	>200 kom./mm ³	Osoby z izolowanymi przeciwciałami anty-HBc, bez udokumentowanego przebiecia zakażenia HBV. Rozpocząć szczepienie, po miesiącu od I dawki oznaczyć miano anty-HBs: <ul style="list-style-type: none"> • wzrost miana anty-HBs <10 IU/ml – zakończyć szczepienie • brak wzrostu miana anty-HBs >10 IU/ml – kontynuować szczepienie wg pierwotnego schematu; oznaczenie miana anty-HBs po miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia podstawowego Do rozważenia oznaczenia HBV DNA u wszystkich osób z izolowanymi przeciwciałami anty-HBc w celu wykrycia utajonego zakażenia HBV. Preferowany preparat 4 walentny (mężczyźni – zarejestrowany tylko preparat 4-walentny.

^a PCV13 – 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom, PPV23 -23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom; ^b dT – preparat zawierający toksoid tężcowy i błonicy, dTap – preparat zawierający toksoid tężcowy i antygeny pałeczki krztusca (preparat acelularny)

Tabela 2. Szczepienia ze wskazań indywidualnych

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Uwagi, wskazania
Cholera (tylko preparat inaktywowany)	schemat 2-dawkowy ¹ – druga dawka w odstępie co naj-mniej 1 tygodnia, nie później jednak niż 6 tygodni od 1. dawki	jedna dawka do 2 lat od szczepienia podstawowego, je-śli od szczepienia podstawowego upłynęło ponad 2 lata, należy powtórzyć pełny cykl szczepienia	Zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów endemicznego występowania cholery lub w przypadku jej epidemii. Dopuszczalna jest szczepionka doustna inaktywowana. Ochrona na 2 lata oraz odporność krzyżowa przeciw enterotoksycznym szczepom <i>E.coli</i> (ochrona 1 rok).
Dur brzuszny (tylko preparat inaktywowany)	jedna dawka	co 3 lata	Zalecane osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokim ryzyku zakażenia.
<i>H.influenzae</i> typ b	jedna dawka	nie przewiduje się	Szczepionka Hib nie jest rutynowo zalecana osobom powyżej 5. roku życia. Nie ma danych na temat skuteczności tej szczepionki, na których można by oprzeć zalecenia co do jej zastosowania u starszych dzieci i dorosłych. Ryzyko choroby wywołanej <i>H.influenzae</i> w grupie pacjentów zakażonych HIV jest większe w stosunku do populacji osób niezakażonych, zwłaszcza u osób z nawracającymi chorobami płuc.
Japońskie zapalenie mózgu	szczepienie podstawowe: dwie dawki w odstępie 28 dni	jedna dawka podana w okresie 12-24 miesięcy od szczepienia podstawowego	Zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów występowania japońskiego zapale-nia mózgu na tych samych zasadach jak dla osób niezakażonych HIV (wyjazdy na dłuższy czas lub dla osób stale zamieszkujących rejon endemiczny, szczególnie podczas pory deszczowej).

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Uwagi, wskazania
Kleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	<p>CD4 >400 kom./mm³: schemat 3-dawkowy: 0-1/3 miesięcy – 5/12 miesięcy</p> <p>CD4 <400 kom./mm³: schemat 4-dawkowy – dodatkowa dawka 1 miesiąc po podaniu dawki drugiej</p>	co 3-5 lat, jeżeli istnieją czynniki ryzyka zakażenia	<p>Zalecane osobom mieszkającym w rejonach występowania zagrażenia lub u osób często podróżujących do rejonów endemicznych w okresie zerowania kleszczy (od wiosny do jesieni): Skandynawia, kraje środkowej Europy, Rosja i inne byłe republiki Związku Radzieckiego, na których terenach występuje kleszczyk KZM, Mongolia.</p> <p>Szczepienie najlepiej rozpocząć przed sezonem aktywności kleszczy – podanie I i II dawki w okresie zimowym; cykl szczepień najlepiej zakończyć podaniem trzeciej dawki w czasie tego samego sezonu aktywności kleszczy.</p> <p>Zalecane stosowanie preparatów skoniugowanych.</p>
<i>N.meningitidis</i>	<p>1. dawkę</p> <p><u>u osób po splenektomii</u> schemat dwudawkowy: 0-2 miesięcy</p>	<p>1 dawka po 5 latach u osób, u których ryzyko infekcji pozostaje zwiększone (np. pobyt na terenach, gdzie występują epidemie choroby).</p>	<p>Osoby nieszczepione, <25 r.ż. lub szczególnie narażone na zakażenie (studenci mieszkający w akademikach, mikrobiolodzy narażeni na kontakt ze szczepami <i>Neisseria meningitidis</i>, żołnierze, osoby przed planowanym zabiegiem splenektomii lub po splenektomii) – <u>szczepionka monowalentna przeciw serotypowi C</u></p> <p>Osoby podróżujące do krajów o wysokim ryzyku zakażenia (pas Afryki subsaharyjskiej, zwłaszcza podczas pory suchej od grudnia do czerwca, szczepienie obowiązkowe przed wyjazdem do Arabii Saudyjskiej) – <u>preparat poliwalentny</u> (najlepiej czterowalentny A,C,Y,W135)</p>

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Uwagi, wskazania
Odra, świnka, różyczka	<p>schemat 2 dawkowy: miesiąc</p> <p>kobiety w wieku <u>rozrodczym</u> – oznaczenie przeciwciał</p> <p>przeciwróżyczkowych po 1. dawce – w przypadku ich pojawienia się wskazane zaprzestanie kontynuacji szczepienia</p>	Nie przewiduje się.	<p>Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom./mm³.</p> <p>Większe ryzyko wystąpienia NOP.</p> <p>szczepienie do rozważenia u osób: narażonych na zakażenie wirusem odry (np. podróżujących do krajów o wysokim współczynniku zapadalności), u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw odrze w klasie IgG</p> <p>kobiet w wieku rozrodczym wrażliwym na zakażenie wirusem różyczki (nieobecne przeciwciała przeciw różyczkowe w klasie IgG) – zalecane podanie szczepionki monowaletnej;</p> <p>szczepienia nie wolno podawać w czasie ciąży, co najmniej przez 3 miesiące od podania szczepienia nie wolno zachodzić w ciążę</p>
polio	<p>szczepienie podstawowe u osób wcześniej nieszczepionych: 2 dawki w odstępie 1-2 miesięcy</p>	jedna dawka co 10 lat	<p>Szczepienie zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów występowania polio zgodnie z aktualną sytuacją epidemiologiczną. Dopuszczalne szczepienie tylko preparatami inaktywowanymi (IPV), nie wolno podawać preparatów doustnych, żywych (OPV).</p>
ospa wietrzna	<p>2 dawki w odstępie 8 tygodni. Po 4-6 tygodniach od podania drugiej dawki zalecana jest ocena miana przeciwciał anty-VZV w klasie IgG</p>	Nie przewiduje się.	<p>Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom./mm³. Osoby z liczbą limfocytów CD4 między 200 a 400 kom./mm³ tylko gdy są skutecznie leczone antyretrowirusowo.</p> <p>Większe ryzyko wystąpienia NOP.</p>

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Uwagi, wskazania
wścieklizna	<p>profilaktyka przedekspozycyjna; szczepienie podstawowe: 0-7-28(21) dzień; dawka uzupełniająca po roku</p> <p>profilaktyka poekspozycyjna – jak u osób HIV(-) w zależności od narażenia i historii szczepień</p>	jedna dawka co 5 lat	<p>Pacjent z nieznanym lub negatywnym wywiadem co do przechorowania ospy wietrznej/półpaśca powinien mieć wcześniej wykonane badanie serologiczne na obecność przeciwciał przeciw VZV w klasie IgG.</p> <p>Szczepienie zalecane osobom wrażliwym na zachorowanie na ospę wietrzną, mającym bliski kontakt z osobami ciężko chorymi (np. personel służby zdrowia, rodziny osób chorych) lub gdy istnieje wysokie ryzyko narażenia lub przenoszenia choroby (np. nauczyciele, pracownicy żłobków, pensjonariusze i personel instytucji opiekuńczo-leczniczych, studenci, żołnierze, osoby mieszkające wspólnie z dziećmi, kobiety w wieku rozrodczym, podróżni).</p> <p>Przeciwwskazane stosowanie szczepionki dedykowanej do profilaktyki półpaśca (preparat nie zarejestrowany w Polsce).</p> <p>Szczepienie podawane po narażeniu na zakażenie oraz profilaktycznie osobom narażonym zawodowo lub podróżującym do krajów o wysokim narażeniu na zakażenie, gdy nie istnieje możliwość zastosowania w ciągu 24 godzin profilaktyki poekspozycyjnej.</p>

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	Uwagi, wskazania
żółta gorączka	jedna dawka	jedna dawka co 10 lat	Szczepionka żywa. Ze względu na większe ryzyko NOP (w tym zapalenia mózgu) szczepienie dopuszczalne jedynie w przypadku osób z wysoką liczbą limfocytów CD4 (>200 kom./mm ³), które nie ukończyły 65. r.ż. i wyjeżdżają do krajów, w których jest to szczepienie obowiązkowe (wymagane udokumentowaniem w międzynarodowej książeczce szczepień zgodnej ze wzorem WHO). Osobom niespełniającym ww. kryteriów należy odradzać podróży w rejonu endemiczne dla żółtej gorączki, a w przypadku podróży do rejonów o niskim ryzyku zakażenia powinny otrzymać one zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepień.

NOP – niepożądany odczyn poszczenienny

¹ osoby >6 r.ż.

G

**Zakażenia
oportunistyczne**

Zakażenia bakteryjne i grzybicze

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
<p>Bakteryjne zapalenie płuc etiologia:</p> <p><i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>K. pneumoniae</i></p> <p>nieco rzadziej</p> <p><i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>,</p> <p>Atypowe:</p> <p><i>L. pneumophila</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>Chlamydia sp.</i></p>	<p>W przypadku wystąpienia objawów klinicznych i radiologicznych potwierdzających rozpoznanie zapalenia płuc antybiotykoterapia empiryczna powinna być zastosowana tak szybko jak to możliwe. Zastosowany schemat powinien być zmodyfikowany po uzyskaniu wyników. (posiew płowocinypośwień krwi wraz z antybiogramem)</p> <p>Rekomendowane schematy empirycznej antybiotykoterapii:</p> <p>Pacjent leczony ambulatoryjnie–schemat antybiotykoterapii empirycznej (terapia doustna)</p> <p>Antybiotyk beta-laktamowy + antybiotyk z grupy makrolidów</p> <p>– amoksylicylina lub amoksylicylina / kwas klawulonowy w maksymalnych dawkach</p> <p>– alternatywnie cefuroksym + klarytromycyna lub azytromycyna</p> <p>Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe:</p> <p>-Lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o. lub Moksyfloksacyna 400 mg co 24 godz. p.o.</p> <p>Czas leczenia 7-10 dni (minimum 5 dni) Zaprzeszanie stosowania antybiotykoterapii</p>	<p>Antybiotyk beta-laktamowy + doksyicyklina</p> <p>– amoksylicylina lub amoksylicylina / kwas klawulonowy w maksymalnych dawkach</p> <p>-alternatywnie cefuroksym + doksyicyklina</p>	<p>Szczepienia przeciwko <i>S. pneumoniae</i></p> <p>Istotne korzyści jednoczesnego szczepienia i włączenia terapii cART.</p> <p>Zaleca się co roku szczepienie przeciwko grypie.</p> <p>Szczepienia przeciwko <i>H. influenzae</i> nie jest rekomendowane ze względu na rzadko występujące zapalenie płuc o tej etiologii.</p>	<p>U pacjentów z podejrzeniem Tbc należy z ostrożnością stosować fluorochinolony.</p> <p>Pacjenci otrzymujący antybiotyki z grupy makrolidów w ramach profilaktyki nie powinni otrzymywać leku w schemacie empirycznego leczenia bakteryjnego</p> <p>zapalenia płuc z uwagi na wzrost liczby zakażeń spowodowanych lekoopornymi szczepami <i>S. pneumoniae</i></p> <p>Pacjenci rozpoczynający leczenie z zastosowaniem antybiotykoterapii doustnej mogą być leczeni doustnie po ustabilizowaniu stanu klinicznego oraz w przypadku tolerancji leków podawanych doustnie.</p>

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	po 48-72 godz. bez wzrostu temperatury i po stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.	Pacjent hospitalizowany nie wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii medycznej – schemat antybiotykoterapii empirycznej		
	Antybiotyk beta-laktamowy iv. + antybiotyk z grupy makrolidów (azytromycyna lub klarytromycyna) Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: Lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. iv. lub moksyfloksacyna 400 mg co 24 godz. iv.	Antybiotyk beta-laktamowy iv. + doksycyklina		
	Pacjent hospitalizowany wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii – schemat antybiotykoterapii empirycznej – antybiotyk beta-laktamowy iv. + azytromycyna iv. lub – antybiotyk beta-laktamowy iv. + lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. iv. lub moksyfloksacyna 400 mg co 24 godz. iv. Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: – aztreonam + lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. iv. lub moksyfloksacyna 400mg co 24 godz. iv.			

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p>Pacjent z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – schemat antybiotykoterapii empirycznej</p> <p>-antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P. aeruginosa</i> (ceftazydym, cefoperazon, cefepim, piperacylina) + ciprofloksacyna 400 mg co 8-12 godz. iv. lub lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. iv.</p>	<p>-antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P. aeruginosa</i> (ceftazydym, cefoperazon, cefepim, piperacylina) + aminoglikozyd+azytromycyna – antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P. aeruginosa</i> + lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. iv. lub moksycyloksacyna 400 mg co 24 godz. iv.</p> <p>Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: Aztreonam w schematacie z innymi lekami</p>		
	<p>Pacjent z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii <i>S. aureus</i> MRSA – schemat antybiotykoterapii empirycznej</p>	<p>Dodać do schematu podstawowego wankomycynę iv. lub linezolid iv.</p> <p>Dodatkowo można zastosować klindamycynę do schematu z wankomycyną (nie z linezolidem) w przypadku zapalenia płuc o bardzo ciężkim przebiegu</p>		
Bakteryjne zakażenia	Materiał do badań diagnostycznych należy pobrać przed zastosowaniem antybiotykoterapii empirycznej			Hospitalizację i podanie antybiotykoterapii dożyłnej

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
<p>przewodu pokarmowego</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i>, <i>Salmonella enteritidis</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>Empiryczna antybiotykoterapia powinna być zastosowana u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom./mm³, z rozpoznanym zakażeniem oportunistycznym definiującym AIDS, oraz z objawami klinicznymi w przebiegu zakażenia przewodu pokarmowego takimi jak: gorączka, dreszcze, liczne wypróżnienia z domieszką krwi</p> <p>Terapia empiryczna: Ciprofloksacyna 500 mg-750 mg co 12 godz. p.o. lub 400 mg co 12 godz. iv. W przypadku wystąpienia biegunki przewlekłej >14 dni bez innych objawów klinicznych należy najpierw przeprowadzić szczegółową diagnostykę, antybiotykoterapia empiryczna nie jest wskazana.</p>	<p>Empiryczna antybiotykoterapia powinna być zastosowana u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom./mm³, z rozpoznanym zakażeniem oportunistycznym definiującym AIDS, oraz z objawami klinicznymi w przebiegu zakażenia przewodu pokarmowego takimi jak: gorączka, dreszcze, liczne wypróżnienia z domieszką krwi</p> <p>Terapia empiryczna: Ceftriakson 1,0 g co 24 godz. iv. lub Cefotaksym 1,0 g co 8 godz. iv.</p>		<p>należy rozważyć w przypadku wystąpienia nudności, wymiotów, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej i hipotonii.</p> <p>Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę szczególnie w przypadku podejrzenia biegunki o charakterze zapalnym.</p> <p>W przypadku braku skuteczności leczenia po 5-7 dniach należy poszerzyć diagnostykę i uwzględnić antybiotykooporność.</p>
<p>Biegunka o etiologii <i>Salmonella sp.</i></p>	<p>Pacjenci zakażeni HIV z rozpoznaną salmonellozą powinni otrzymać antybiotyki z powodu wysokiego ryzyka bakteriemii (7-20 razy) oraz śmiertelności (ponad 7 krotnie wyższej) w porównaniu z populacją pacjentów niezakażonych wirusem HIV.</p> <p>Ciprofloksacyna 500 mg-750 mg co 12 godz. p.o. lub 400 mg co 12 godz. iv. jeśli określona jest antybiotykowrażliwość.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> ostry niezbyt złośliwo-</p>	<p>Wtórna profilaktyka powinna być rozważona u pacjentów z nawracającą biegunkę o etiologii</p> <p>-Lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o. lub iv. lub - Moksyflokscyna 400 mg co 24 godz. p.o. lub i.v</p>	<p>Wtórna profilaktyka powinna być rozważona u pacjentów z nawracającą biegunkę o etiologii</p>	<p>W przypadku decyzji o zastosowaniu wtórnej profilaktyki należy rozważyć korzyści i ryzyko powikłań wynikające z długo stosowanej antybiotykoterapii. Korzyści</p>

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p>jelitowy bez bakteriemii</p> <ul style="list-style-type: none"> - limfocyty CD4 >200 kom./mm³ 7-14 dni - limfocyty CD4 <200 kom./mm³ 2-6 tyg. <p>ostry niezżyt żołądkowo-jelitowy z bakteriami</p> <ul style="list-style-type: none"> - limfocyty CD4 >200 kom./mm³ 14 dni lub dłużej w przypadku dodatkowych komplikacji - limfocyty CD4 <200 kom./mm³ 2-6 tyg. 	<p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> -Biseptol 960 mg co 12 godz. p.o. lub iv. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ceftriakson 1,0 g co 24 godz. iv. lub - Cefotaksym 1,0 g co 8 godz. iv. 	<p>Salmonella sp bez/z bakteriamią, w przypadku CD4 <200 kom./mm³ oraz współistniejącym ciężkim przebiegiem klinicznym</p>	<p>takiego postępowania nie zostały jednoznacznie potwierdzone.</p> <p>Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.</p>
<p>Biegunka o etiologii Shigella sp.</p>	<p>Ciprofloksacyna 500 mg-750 mg co 12 godz.p.o. lub 400 mg co 12 godz. iv.</p> <p>Czas leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostry niezżyt żołądkowo-jelitowy 7-10 dni - bakteriemia >14 dni - nawracająca infekcja 2-6 tyg. 	<p>Lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o. lub iv.</p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> -Moksyfloksacyna 400 mg co 24 godz. p.o. lub iv. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> -Biseptol 960 mg co 12 godz. p.o. lub iv. <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> -Azytromycyna 500 mg co 24 godz. p.o. przez 5 dni (nie należy stosować w przypadku bakteriemii) 	<p>Nie zaleca się</p>	<p>Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.</p>

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
Biegunka o etiologii <i>Campylobacter</i> sp.	Biegunka o niewielkim nasileniu CD4 >200 kom./mm ³ – leczenie objawowe Biegunka o średnim nasileniu – Ciprofloksacyna 500-750 mg co 12 godz. p.o. lub 400 mg co 12 godz. iv. lub Azytromycyna 500 mg co 24 godz. p.o. (nie należy stosować w przypadku bakteriemii) Bakteriemia- Ciprofloksacyna 500 mg-750 mg p.o. lub 400mg co 12 godz. iv. + aminoglikozyd iv. <u>Czas leczenia:</u> Ostry niezżyt żołądkowo-jelitowy 7-10 dni (Azytromycyna można 5 dni jeśli nastąpi poprawa kliniczna) Bakteriemia >14 dni Nawracającą bakteriemia 2-6 tyg.	Biegunka o średnim nasileniu – Lewofloksacyna 750 mg co 24 godz. p.o. lub iv. lub Moksyfloksacyna 400 mg co 24 godz. p.o. lub iv.	Nie zaleca się	Zastosowanie aminoglikozydu z ciprofloksacyną w przypadku bakteriemii zapobiega wzrostowi szczepów lekoopornych na chinolony Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.
Biegunka o etiologii <i>Clostridium difficile</i>	Biegunka o łagodnym i średnim nasileniu metronidazol 250 mg 4x/dz. lub 500 mg 3x/dz. p.o. przez 10-14 dni.	Fidaksomycyna 200mg co 12 godz. przez 10dni	Nie zaleca się	Transfer flory bakteryjnej od spokrewnionego dawcy

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p>Biegunka o ciężkim przebiegu – metronidazol 500 mg 3x/dz. p.o. przez 10-14 dni lub (preferowana terapia) wankomycyna 125-500 mg 4x/dz. p.o. przez 10-14 dni. Postać piorunująca +/- powikłania – wankomycyna 125-500 mg 4x/dz. przez sondę żołądkową lub w wlewach doobytniczych + metronidazol 500mg 3x/dz. iv. W razie braku poprawy lub powikłań-kolektomia.</p>			
PCP wywołane przez P. jiroveci	<p>Wystąpienie PCP w trakcie stosowania profilaktyki wymaga zastosowania TMP-SMX w standardowych dawkach. Okres leczenia PCP- 21 dni -Zapalenie płuc o średnio-ciężkim i ciężkim nasileniu- TMP-SMX (TMP 15-20 mg i SMX 75-100 mg/kg m.c./dz.) podawany co 6-8 godz. iv. + Prednizon jeśli PaO2</p>	<p>– Zapalenie płuc o średnio-ciężkim i ciężkim nasileniu- Pentamidyna 4 mg/kg m.c.1x/dz. iv. (wlew powinien trwać 60 min); można zredukować dawkę do 3 mg/kg m.c. iv. z powodu toksyczności leku lub Prymachina 30 mg 1x/dz. p.o. + klindamycyna (dawkowanie klindamycyny 600 mg co 6 godz. i.v lub 900 mg co 8 godz. iv. lub</p>	<p>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</p>	<p>Zakończenie profilaktyki można rozważyć gdy CD4>200 kom./mm³ przez 3 miesiące (profilaktyka pierwotna i wtórna) lub CD4 100-200 kom./mm³ i niewykrywalna wiramia przez 3 miesiące (tylko profilaktyka pierwotna)</p>

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p><10 kPa lub 70 mmHg lub gradient pęcherzykowo-tętnicy >35 mmHg- prednizon najlepiej rozpocząć w ciągu 72 godz.</p> <p>Dawkowanie prednizonu: w pierwszych 5 dniach 40 mg 2x/dz. kolejne 5 dni 40 mg 1x/dz. a następnie przez 11 dni 20 mg 1x/dz.</p> <p>Po uzyskaniu poprawy można podawać TMP-SMX doustnie</p> <p>Zapalenie płuc o średnim i lekkim nasileniu- TMP-SMX (TMP15-20mg i SMX 75-100 mg/kg m.c./dz.) p.o. w trzech podzielonych dawkach</p>	<p>450 mg co 6 godz. p.o. lub 600 mg co 8 godz. p.o.) lub</p> <p>Kasprofungina 70 mg w 1 dobie, a następnie 50 mg/dz. iv.</p> <p>-Zapalenie płuc o średnim i lekkim nasileniu- Prymachina 30 mg 1x/dz. p.o.+ Klindamycyna 450 mg co 6 godz. lub 600mg co 8 godz. p.o.</p> <p>lub</p> <p>Atowakwon 5-10 ml 2x/dz. (750 mg 2x/dz.) z posiłkiem lub Dapson 100mg p.o. +TMP 3x5 mg/kg m.c./d.p.o.</p>	<p>oportunistycznymi wskazującymi na AIDS oraz w przypadku braku możliwości regularnego monitorowania co 1-3 miesiące liczby CD4, gdy wynosi ona 200-250 kom./mm³.</p> <p>Profilaktykę wtórną należy zastosować po zakończeniu leczenia PCP.</p> <p>Zalecane schematy stosowane w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej</p> <p>TMP-SMX 960 mg 3x w tyg. – preferowany schemat profilaktyczny, profilaktyka toksoplazmozy i niektórych bakteryjnych zapaleń płuc</p> <p>TMP-SMX 480 mg 1x/dz.</p>	

<i>Zakażenie oportunistyczne</i>	<i>Terapia zalecana</i>	<i>Terapia alternatywna</i>	<i>Profilaktyka</i>	<i>Komentarz</i>
			<p>Alternatywnie można stosować</p> <p>Dapson 50 mg 1x/dz. + Pirymetamina 50 mg 1x w tyg. + Leukoworyna (kwas folinowy) 30 mg 1x w tyg. (także profilaktyka toksoplazmozy)</p> <p>Dapson 100 mg 1x/dz. Atowakwon 750 mg 2x/dz. lub 1500 mg/dz (także profilaktyka toksoplazmozy)</p> <p>Pentamidyna 300 mg 1x w miesiącu w formie inhalacji</p> <p>Atowakwon 750 mg 2x/dz. lub 1500 mg/dz.</p> <p>Pirymetamina 50 mg 1x/tydz. + Leukoworyna (kwas folinowy) 30 mg 1x/tydz. (także profilaktyka toksoplazmozy)</p>	

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
<p>Zakażenia wywołane Candida sp.</p>	<p>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła Flukonazol 150-200 mg terapia jednorazowo lub do uzyskania poprawy klinicznej 5-7 dni lub Itrakonazol 100-200 mg 1-2x/dz. zawiesina doustna lub kapsułki lek powinien być przyjmowany po posiłku (terapia 7-14 dni, uwaga interakcje z lekami cART) lub Amfoterycyna B 3-6 pastylek do ssania 100-200mg 4x/ dz. lub zawiesina doustna 1-2 g/dz. w 2-4 dawkach (terapia 7-14 dni) Zapalenie przetyku Flukonazol 150-200 mg p.o. 1x/dz. (terapia 5-7 dni, uwaga interakcje z lekami cART) Itrakonazol 200 mg 1-2x/dz. zawiesina doustna lub kapsułki, lek powinien być przyjmowany po posiłku (terapia 10-14 dni, uwaga interakcje z lekami cART).</p>	<p>Ciężka postać kliniczna kandydozy, oporność na azole Kaspofungina 70 mg pierwszego dnia, potem 50 mg iv. (terapia 14 dni)</p>	<p>Zastosowanie profilaktyki pierwotnej nie jest rekomendowane. Można rozważyć zastosowanie profilaktyki wtórnej w przypadku nawrotowej grzybicy i niskiej liczby limfocytów CD4 <50 kom./mm³ wtedy stosuje się flukonazol. Profilaktykę można zakończyć, gdy liczba limfocytów CD4 wzrośnie do 200 kom./mm³.</p>	

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
<p>Zakażenia wywołane <i>Cryptococcus neoformans</i></p>	<p>-Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> · Terapia indukcyjna co najmniej 2 tyg. Liposomalna amfoterycyna B 3-4 mg/kg m.c./dz. iv. + Flucytozyna (25 mg/kg m.c. co 6 godz. p.o. lub 100-150 mg/kg m.c. w 4 dawkach -dawki flucytozyny dostosowane do funkcji nerek) · Konsolidacja terapii 6 -8 tyg. Flukonazol 400 mg/dz. p.o. lub iv. (pierwszego dnia 800 mg) · Terapia podtrzymująca Flukonazol 200 mg p.o. przez co najmniej 12 miesięcy -Postać płucna rozsiana lub pozapłucna -terapia jak w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych Postać pozapłucna o przebiegu łagodnym lub pojedyncze ognisko naciek w płucach Flukonazol 400 mg p.o. przez 12 miesięcy 	<p>Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.</p> <p>Indukcja terapii przez 2 tyg. następnie konsolidacja terapii</p> <p>Amfoterycyna B deoxycholate 0,7 mg/kg m.c./dz. iv. + Flucytozyna (w postaci doustnej 25 mg/kg./m.c. co 6 godz. p.o. lub w postaci dożyłnej 100-150 mg/kg m.c. w 4 dawkach iv.)</p> <p>Liposomalna amfoterycyna B 3-4 mg/kg./m.c./dz. iv. +Flukonazol 800 /dz. p.o. lub iv.</p> <p>Amfoterycyna B deoxycholate 0,7 mg/kg m.c./dz. iv. +Flukonazol 800mg/dz. p.o. lub iv. Flukonazol 400-800 mg/dz. p.o. lub iv. + Flucytozyna (25 mg/kg /m.c. co 6 godz. p.o. lub 100-150 mg/kg m.c. iv. w 4 dawkach) lub Flukonazol 1200 mg/dz. p.o. lub iv.</p> <p>Konsolidacja terapii przez 6-8 tyg. Itrakonazol 200 mg 2x/dz. p.o. (mniejsza skuteczność w porównaniu z flukonazolem)</p>	<p>W przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych rozważyć zakończenie terapii podtrzymującej (profilaktyki wtórnej) gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zakończono pełny 3 fazowy cykl leczenia i dodatkowo CD4>100 kom./mm³ utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące z niewykrywalną wiremią HIV 	<p>Po 14 dniach leczenia należy wykonać LP i posiew PMR, jeśli wynik ujemny- można zastosować schemat złożony z leków doustnych w ramach konsolidacji terapii.</p> <p>U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (>25 cm H₂O) zaleca się wykonywanie punkcji lęgowych i ewakuacja PMR, tak aby uzyskać obniżenie ciśnienia o połowę lub poniżej 20 cm H₂O. Naktucia lęgowie należy powtarzać nawet codziennie, do uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia otwarcia. W przypadku opornego nadciśnienia należy rozważyć wstrzeplenie układu zastawkowego komorowo-otrzewnowego.</p> <p>Włączenie terapii cART należy rozważyć po 4-6 tyg. leczenia kryptokokowego zapalenia opon m-r i mózgu.</p>

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
Zakażenia wywołane <i>Aspergillus fumigatus</i>	Worikonazol 6 mg/kg m.c. co 12 godz. iv. przez pierwszy dzień, następnie 4 mg/kg m.c. co 12 godz. iv., po uzyskaniu poprawy klinicznej 200 mg co 12 godz. p.o. Czas terapii do uzyskania całkowitej poprawy klinicznej (wyzdrowienie) i CD4 >200 kom./mm ³	Liposomalna amfoterycyna B 3-5 mg/kg/m.c./dz. iv. Amfoterycyna B deoxycholate 1 mg/kg m.c./dz. iv. Kasopfungina 1 doba 70 mg iv. następnie 50 mg/dz. i.v Mikafungina 100-150 mg/dz. iv. Anidulafungina 200 mg iv. 1 doba, następnie 100 mg/dz. iv. Posakonazol 200 mg co 6 godz. p.o., po uzyskaniu poprawy klinicznej 400 mg co 12 godz. p.o.		Potencjalne interakcje z lekami cART (szczególnie worikonazol)

Piśmiennictwo

1. DHHS: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. October 2014 (updated). www.aidsinfo.nih.gov
2. Hoffman C, Rockstroh JK HIV 2012/2013 Medizin Focus Verlag
3. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 7,1 November 2014

Zakażenia wirusowe

HSV 1 i 2

	Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
Opryszczka wargowa	Najczęściej na podstawie obrazu klinicznego. Wystąpienie zmian o charakterze grudek i pęcherzyków poprzedzone jest zwykle zaburzeniami czuciowymi w zajęтым obszarze. Zmiany chorobowe ewoluują do nadżerek/owrodzeń i strupów. Zmiany mają charakter nawrotowy, mogą być prowokowane nasłonecznieniem, stresem.	ACV 400 mg 4x/dz. lub ValiACV 1000 mg 2x/dz. lub Famcyklowir 500 mg 2x/dz. Czas lecz. 7 -10 dni lub do wygojenia zmian <u>Ciężkie postaci</u> ACV iv. 5 mg/kg m.c. co 8 godz. do uzyskania poprawy, później kontynuacja terapii p.o.	W ramach nieswoistej profilaktyki zakażeń HSV ekspersi PTN AIDS zalecają: <ul style="list-style-type: none"> • unikanie kontaktów seksualnych z osobami z jawną opryszczką wargową lub narządów płciowych, • konsekwentne stosowanie prezerwatyw • u ciężarnych z koinfekcją HIV/HSV2 rozwiązanie ciąży cięciem cesarskim 	W przypadkach oporności na ACV: Foskarnet iv. 40 mg 2-3x/dz

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
Opryszczka narządów płciowych	Najczęściej na podstawie obrazu klinicznego. Nadżerki i owrzodzenia narządów płciowych i okolicy okołofodynicznej. U osób z CD4<100 kom./mm ³ rozległość i głębokość owrzodzeń może być b. znaczna, a czas gojenia wydłużony.	j.w. do całkowitego wygojenia zmian ACV 400 mg 4x/dz. lub Famcyklowir 500 mg 2x/dz. lub ValACYV 1000 mg 2x/dz. Czas lecz. 7 -14 dni lub do wygojenia zmian	U osób z częstymi nawrotami zaleca się stałe stosowanie terapii supresyjnej. Proponowane dawki leków: famcyklowir 500 mg 2x dz., lub ACV 400-800 mg 2x/dz. lub valACYV 500 mg 2x /dz.
Opryszczkowe zap. o. m-rdż. i mózgu	Wykazanie (met. PCR) obecności HSV DNA w p m-r	ACV iv. 10 mg/kg m.c. co 8 godz. przez 21 dni	
Inne postacie narządowe: zapalenie rogówki, martwica siatkówki, zapalenie płuc, owrzodzenia przełyku, zapalenie wątroby	Należy dążyć do potwierdzenia rozpoznania bad. hist.-pat. z wykazaniem HSV <i>in situ</i>	ACV iv. 5-10 mg/kg m.c. co 8 godz. przez 21 dni. W przypadku zajęcia oka leczenie powinno być prowadzone przez lub we współpracy z okulistą	

VZV

	Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	Uwagi
Ospa wietrzna	Polimorficzna swędząca wysypka (plamki, grudki, pęcherzyki, krosty, stupy), gorączka.	ACV 800 mg p.o. 5x/ dz. lub walACV 1000 mg 3x/dz. lub famcyklowir 500 mg 3x dz. przez 5 – 7 dni ACV iv. 10-15mg/kg m.c. co 8 godz. <i>prze 7-10 dni.</i>	U osób, które nie mają serologicznych cech przebycia zakażenia VZV szczepienie 2 dawkami w odstępie co najmniej 3 miesięcy. Szczepienie jest przeciwwskazane u osób z liczbą limfocytów CD4+<200 kom./µl lub AIDS.	
Postacie o ciężkim przebiegu				
półpasiec	Wystąpienie zmian skórnych zwykle poprzedzone jest bólem zajętej później okolicy. Wykity grudkowo-pęcherzykowe wzdłuż jednego lub kilku dermatomów. Możliwość tworzenia dużych pęcherzy ulegających ukwotoczeniu, martwicy zmian. U osób HIV+ zmiany zwykle obejmują kilka dermatomów, może wystąpić postać uogólniona, klinicznie trudna do odróżnienia od ospy wietrznej.	<u>Zmiany nieuogólnione:</u> ACV 800 mg p.o. 5x/ dz. lub walACV 1000 mg 3x /dz. lub famcyklowir 500 mg 3x dz., do przyschnięcia zmian. <u>Zmiany uogólnione:</u> ACV iv. 10mg/kg m.c. co 8 godz. do przyschnięcia zmian	Przy częstych nawrotach półpaśca należy rozważyć przewlekle podawanie niskich dawek ACV. Szczepienie w celu prewencji nawrotów <u>nie</u> jest zalecane, ponieważ brak jest wyników badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania u osób HIV+	

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
Pólpaciec oczny (<i>herpes zoster ophthalmicus</i>)	Zmiany dotyczą zakresu unerwienia gałki ocznej nerwu trójdzielnego (V1) i obejmują grudekowo-pęcherzykowe zmiany skórne, nadżerki spojówek oka i rogówki.	ACV iv. 10mg/kg m.c. co 8 godz. + leczenie miejscowe: antybiotyk + lek rozszerzający źrenicę + steroid.	Leczenie powinno być prowadzone we współpracy z okulistą.
Martwica siatkówki spowodowana zakażeniem VZV	Rozpoznanie na podstawie badania oftalmoskopowego.	ARN – ostra martwica siatkówki ACV iv. 10-15mg/kg m.c. co 8 godz. przez 14 dni, później walACV 1g 3x/dz. do 6 tyg. PORN – gwałtownie przebiegająca zewnętrzna martwica siatkówki Rokowanie niepomyślne mimo agresywnego leczenia iv. GCV lub GCV z foskarnetem; można rozważyć doszkliskowe wstrzyknięcia GCV; czas leczenia jest niedefiniowany.	Leczenie powinno być prowadzone we współpracy z okulistą. PORN dotyczy głównie chorych z CD4 <100 kom./mm ³
Zapalenie OUN wywołane przez VZV	Bóle głowy, gorączka, zmiany zachowania i stanu psychicznego pacjenta, objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu – afazja,	ACV iv. 10-15mg/kg m.c. co 8 godz. przez 10 dni.	<u>Zmianom w OUN nie muszą towarzyszyć zmiany skórne.</u>

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
<p>porażenie połowicze, ubytki w polu widzenia, napady drgawkowe.</p> <p>Wykrycie VZV DNA w p m-rdż. (czułość met.PCR)</p>			<p>U osób z głęboką immunosupresją, możliwe jest przewlekłe zapalenie mózgu o przebiegu podoстрыm.</p>

CMV

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
		<p><u>Nieswoista</u></p> <p>Osoby bez serologicznych cech przebycia zakażenia CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
Zapalenie siatkówki (CMVR – CMV retinitis)	Badanie oftalmoskopowe – obecność biało-żółtych wysięków, ± wylewy i wybroczyny. Zalecane jest wykonanie dokumentacji zdjęciowej dna oka w celu oceny dynamiki procesu chorobowego i skuteczności terapii.	Zmiany bezpośrednio <u>zagrażające utratę wzroku</u> (strefa 1. siatkówki) GCV iv. 5 mg/kg m.c 2x/dz. lub Foskarnet iv. 90mg 2x/dz. przez 3 tyg. -> profilaktyka wtórna <u>Zmiany obwodowe</u> j-w. lub walGCV p.o. 900 mg 2x/dz. przez 3 tyg. -> profilaktyka wtórna	U osób zakażonych HIV dodatknych hodowle, obecność CMV DNA lub antygenów CMV w: Surowicy, kom. krwi obwodowej, materiale z biopsji szczołeczkowej (komórki, a nie tkanka!) z przewodu pokarmowego, moczu – <u>nie są wystarczająca przesłanką do rozpoznania choroby CMV, ani podstawą do podjęcia terapii przeciw – CMV.</u>
Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego	Endoskopia – nadżerki, owrzodzenia + bad. hist.-pat. - nacieki zapalne, wtręty wewnętrzne i wewnętrznośluzówkowe – kom. typu siewiego oka.	GCV iv. 5 mg/kg m.c. 2x/dz. lub Foskarnet iv. 90mg 2x/dz. lub walGCV p.o. 900 mg 2x/dz. przez 3-4 tyg. <u>Wybór drogi podania leku</u>	Brak wskazań do stosowania profilaktyki wtórnej (leczenia podtrzymującego).

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
<p>Choroba cytomegalowirusowa z zajęciem układu nerwowego</p> <p>Zap. mózgu</p> <p>Zap. rdzenia i/lub korzeni nerwowych</p>	<p>zależy od nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego .</p> <p>GCV iv. 5 mg/kg m.c 2x/dz. lub Foskarnet iv. 90mg 2x/dz.</p> <p>W przypadkach o ciężkim przebiegu należy rozważyć jednoczasowe podawanie GCV i foskarnetu (1/2 podanych wyżej dawek).</p> <p>Czas leczenia jest niezdefiniowany.</p>	<p>Czas leczenia jest niezdefiniowany.</p>	
<p>Zapalenie płuc</p>	<p>MRI (zap. mózgu) – rozszanie zmiany hyperintensywne w obrazach T2-zależnych (postać drobnoguzkowa) lub wzmocnienie okołokomorowe (postać okołokomorowa).</p> <p>MRI (zap. rdzenia i korzeni nerwowych) – rozlane wzmocnienie rdzenia, opon i korzeni nerwowych.</p> <p>P m-rdz – pleocytoza z przewagą granulocytów oraz ↓stężenia glukozy; wykazanie obecności <u>CMV DNA met. PCR.</u></p> <p>Kliniczne i radiologiczne cechy śródmiąższowego zapalenia płuc. Rozpoznanie wymaga bad. hist.-pat. tkanki płucnej i wykazania antygenów wirusowych lub CMV DNA.</p>	<p>Leczenie p-CMV można podjąć po wykluczeniu innej etiologii lub dołączyć jeśli leczenie innych zakażeń jest nieskuteczne.</p> <p>GCV iv. 5 mg/kg m.c 2x/dz. lub Foskarnet iv. 90mg 2x/dz.</p>	<p>Brak wskazań do stosowania profilaktyki wtórnej (leczenia podtrzymującego).</p>

JCV

	Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	uwagi
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	<p>Symptomatologia zależy od lokalizacji zmian demielinizacyjnych, choroba w ciągu kilku-kilkunastu tyg. prowadzi do zgonu. Najczęściej obserwuje się połowicze niedowłady i zaburzenia czucia związane z zajęciem płatów czołowych i skroniowych, zespół mózdkowy, zmiany w zachowaniu, postępującą demencję i ślepotę.</p> <p>MRI – rozszlane, asymetryczne, na ogół dość dobrze odgraniczone obszary hyperintensywne w obrazach FLAIR i T2 zależnych, a hypointensywne w obrazach T1 zależnych. Zmiany zlokalizowane w istocie białej, nie towarzyszą im cechy obrzęku i przemieszczenia struktur mózgu. Etiologiczne potwierdzenie rozpoznania możliwe jest poprzez wykazanie obecności JCV DNA w p m-rdz.</p>	<p>Brak jest leczenia etiologicznego. 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 brak jest danych dotyczących efektywności intensyfikacji cART.</p>	Brak	<p>Odbudowa odpowiedzi immunologicznej wobec JCV prowadzi do rozwoju zapalnej postaci PML. W obrazie MRI pojawiają się cechy obrzęku mózgu, kon-trastowe wzmocnienie i efekt masy wokół zmian. Szczególnie nasilone postaci ZRI w przebiegu PML powodują uogólniony obrzęk mózgu i wglóbieńnię, klinicznie manifestujące się gwałtownym pogorszeniem stanu neurologicznego prowadzącym do zgonu.</p>

Mykobakteriozy (atypowe i gruźlica)

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Rozpoznanie	Leczenie	Uwagi
Gruźlica latentna	Dodatni wynik testu IGRA (T-Spot-TB; Quantiferon) lub/i dodatni (naciek >5mm) skórny test tuberkulinowy ± <u>wykluczenie aktywnej gruźlicy.</u>	INH 300 mg 1×/dz. + wit.B6 25 mg 1×/dz. przez 9 miesięcy lub RMP 600 mg 1×/dz. + INH 300 mg 1×/dz. + wit.B6 25 mg 1×/dz. przez 3 miesiące lub RMP 600 mg 1×/dz. przez 4 miesiące	Terapię zaleca się jedynie u osób, <u>które nie były wcześniej leczone</u> z powodu czynnej lub utajonej postaci gruźlicy. Skuteczność podanych schematów terapeutycznych podobna, ale zestawy zawierające RMP obarczone są wyższym ryzykiem hepatotoksyczności.
Kontakt z chorym prątkującym	Wywiady	Profilaktyka: INH 300 mg 1×/dz. + wit.B6 25 mg 1×/dz. przez 9 miesięcy lub RMP 600 mg 1×/dz. + INH 300 mg 1×/dz. + wit.B6 25 mg 1×/dz. przez 3 miesiące lub RMP 600 mg 1×/dz. przez 4 miesiące	
Gruźlica aktywna	Charakter i nasilenie objawów zależne od zaawansowania	Faza intensywna – 4 leki 1×/dz.: RMP 10mg/kg m.c.	Jeżeli faza intensywna została z jakiegokolwiek powodu przerwana na

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Rozpoznanie</i>	<i>Leczenie</i>	<i>Uwagi</i>
	niedoborów odporności. Do typowych objawów należą: gorączka, potliwość, utrata m.c., osłabienie, zmęczenie.	<p>Chorzy <50kg – 450 mg RMP</p> <p>Chorzy >50kg – 600 mg RMP</p> <p><u>Nie przekraczać dawki RMP 600 mg/dobę.</u></p> <p>INH 300 mg + wit.B6 25 mg</p> <p>ETB 15-25 mg /kg m.c.</p> <p>PZA 20-30mg /kg m.c.</p> <p><u>Nie przekraczać dawki PZA 2000 mg/dobę.</u></p> <p>Faza ekstensywna – 2 leki 1x/dz.</p> <p>RMP 10mg/kg m.c.</p> <p>Chorzy <50 kg – 450 mg RMP</p> <p>Chorzy >50 kg – 600 mg RMP</p> <p><u>Nie przekraczać dawki 600 mg/dobę.</u></p> <p>INH 300 mg + wit.B6 25 mg</p>	<p>dłużej niż 14 dni, to po wznowieniu leczenia czas powinien być liczony od początku.</p> <p>Leczeni zestawami bez RMP (bez względu na powód) powinni w fazie intensywnej otrzymywać INH + PZA + ETB + SM (lub amikacyna lub kapreomycyna), a następnie <u>przez kolejne 7 miesięcy</u> INH + PZA + SM.</p> <p><i>U pacjentów HIV+ brak RMP w zestawie p-prątkowym skutkuje 2-3x wyższym ryzykiem nawrotu gruźlicy.</i></p>
		<p>Faza intensywna</p> <p>8 tyg. (56 dawek)</p>	<p>Faza ekstensywna</p> <p>Min. 16 tyg. (112 dawek)</p>
Gruźlica płuc	<p>Badania obrazowe – Rtg i KT klatki piersiowej + bakterioskopia płwociny/materiału z BAL + posiew płwociny/materiału z BAL + test Xpert MTD/RIF ew. inny test molekularny).</p> <p><i>U chorych z CD4+ < 200 kom/μl, w obrazie Rtg często obserwuje się zajęcia środkowych i dolnych pól płucnych oraz powiększenie węzłów chłonnych wnek i/lub śródpiersia; rzadko dochodzi do tworzenia jam. Niejednokrotnie zmiany są rozsiane.</i></p>		<p>Jeśli po 8 tyg. terapii czterolekowej nie uzyskano odprątowania, a jednocześnie nie ma laboratoryjnych dowodów lekooporności prątków, to należy zintensyfikować leczenie, dodając fluorochinolon i SM lub amikacynę, do czasu uzyskania negatywnych wyników bakterioskopii. łączny czas leczenia u tych pacjentów powinien wynosić min. 9 miesięcy.</p>

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Rozpoznanie</i>	<i>Leczenie</i>		<i>Uwagi</i>
Gruźlica węzłów chłonnych	Bad. obrazowe (Rtg, USG, CT) + bad. hist.-pat. + bad. mikrobiologiczne (posiew, Xpert MTD/RIF).	8 tyg. (56 dawek)	Min. 28 tyg. (196 dawek)	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 HIV+ są skąpe. Proponowana dawka początkowa to 1 mg/kg m.c. prednizonu, ze stopniową redukcją dawki po 2-3 tyg. i łącznym czasem steroidoterapii ok. 6 tyg.
Gruźlica narządowa (bez zajęcia OUN)	Bad. obrazowe (Rtg, USG, CT) + bad. hist.-pat. + bad. mikrobiologiczne (posiew, Xpert MTD/RIF). <i>Gruźlica narządowa często jest efektem rozszewu prątków – w tych wypadkach dobrymi materiałami do badań mikrobiologicznych są krew i szpik kostny.</i>	8 tyg. (56 dawek)	Min. 28 tyg. (196 dawek)	
Gruźlica OUN	Obraz kliniczny + bad. mikrobiologiczne p m-rdz (bakterioskopia, posiew, Xpert MTD/RIF).	8 tyg. (56 dawek)	Min. 40 tyg. (280 dawek)	

Leczenie przeciwprątkowe a cART

Rozpoczęcie cART u chorych leczonych przeciwprątkowo

U chorych z CD4+ < 50 kom/μl cART należy rozpocząć bezzwłocznie, tj. w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia leczenia przeciwprątkowego. Ryzyko wystąpienia ZRI może dotyczyć nawet połowy leczonych. Zalecenie bezzwłocznego rozpoczęcia cART nie dotyczy chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych – w tej grupie chorych nie wykazano korzyści wynikających z przyspieszenia cART .

U pacjentów z CD4+ ≥ 50 kom/μl – cART należy rozpocząć po zakończeniu intensywnej fazy czterolekowego leczenia tuberkulostatycznego.

U chorych z CD4+ >500 kom/μl decyzja rozpoczęcia cART powinna być pozostawiona lekarzowi prowadzącemu.

Stosowanie rifamycyn z lekami ARV

	RMP	RFB
LPV/r	LPV/ r # – podwójna dawka lub LPV/RTV 400 mg; RMP – bz	RFB 150 mg co drugi dzień lub 3× w tyg. [@]
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	Nie stosować razem
ETV	Nie stosować razem	RFB – bz; ETV – bz; <i>zachować ostrożność</i>
RPV	Nie stosować razem	RFB – bz; ETV – bz; <i>zachować ostrożność</i>
MRV	MRV: ↑ do 600 mg 2× /dz.; RMP – bz	RFB – bz MRV bz
RAL	RAL ↑ do 800 mg 2×/ dz.; RMP – bz	RFB – bz; RAL bz
EVG	Nie stosować razem	RFB – 150 mg 3× w tyg.; EVG – bz
DTG	DTG ↑ do 50 mg 2×/dz.; RMP- bz <i>Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy unikać stosowania połączenia DTG/RMP.</i>	RFB – bz DTG – bz

* PI/r – inhibitor proteazy wzmacniany rytonawirem; bz – bez zmian dawkowania; # można stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach

@ dopuszczalne wyjątkowo, najlepiej pod kontrolą stężeń leków, ↑ zwiększenie dawki

ZRI

Częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy oceniana jest na kilkanaście do ponad 40%.

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. Częstą postacią ZRI jest

powiększenie węzłów chłonnych z tendencją do tworzenia nacieków zapalnych i samoistnej ewakuacji treści z tworzeniem przetok.

Ujawnienie się gruźlicy po włączeniu cART („unmasking TB”). Zwykle rozwija się w ciągu kilku miesięcy od włączenia cART u pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej gruźlicy z powodu jej subklinicznego przebiegu.

Niektóre z postaci ZRI ze względu na lokalizację zmian i nasilenie odczynu zapalnego mogą zagrażać życiu chorego. Należą do nich gruźliczaki, w tym w OUN, tamponada serca, niewydolność oddechowa, pęknięcie śledziony, ostra niewydolność nerek, chłonektoł do jamy brzusznej.

Postępowanie. Zawieszenie cART należy rozważyć jedynie w przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu. Większość przypadków ZRI wymaga zastosowania steroidów – prednizon 1-2 mg/kg m.c. przez 1-2 tyg., później stopniowe obniżanie dawki. Konieczność stosowania relatywnie wysokiej dawki steroidów wynika z interakcji między ryfamycynami a steroidami.

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	Uwagi
<i>Mycobacterium avium complex (MAC)</i>			
Objawy zakażenia MAC typowo występują przy liczbie limfocytów CD4+ < 50 kom./ μ l i mają postać uogólnionego zakażenia. Narządowe postaci zakażenia MAC są efektem ZRI i mogą występować przy różnych wartościach CD4. <u>Rozp. prawdopodobne</u> – Objawy i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które powinny nasuwać podejrzenie uogólnionego zakażenia MAC, to: gorączka, brak łaknienia, postępujące wyniszczenie, biegunka, bóle brzucha, niedokrwistość, wzrost	Klarytromycyna 500 mg 2 \times /dz. lub Azytromycyna 500 mg 1 \times /dz. + Etambutol 15 mg/kg m.c. 1 \times /dz. \pm RFB 300 mg 1 \times /dz \pm Cyprofloksacyna 750 mg 2 \times /dz. lub lewofloksacyna 250 mg 2 \times /dz. \pm Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1 \times / dz. Czas leczenia – min.12 miesięcy	<u>Profilaktyka pierwotna</u> – zalecana u osób z CD4 < 50 kom./mm ³ nieleczonych cART lub leczonych nieskutecznie: Azytromycyna 1250 mg 1 \times /tydz. <i>Alternatywnie:</i> Klarytromycyna 500mg 2 \times /dz. lub RFB 300 mg 1 \times /dz. Warunki przerwania: \uparrow CD4 >100 kom./mm ³ przez min. 3 miesiące. <u>Profilaktyka wtórna</u> (leczenie podtrzymujące) Klarytromycyna 500 mg 2 \times /dz.	Rozpoznanie prawdopodobne może być podstawą do rozpoczęcia leczenia empirycznego do czasu uzyskania potwierdzenia bakteriologicznego. 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 i leczenia.

Rozpoznanie	Leczenie	Profilaktyka	Uwagi
<p>aktywności fosfatazy alkalicznej, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych brzusznych, hepatosplenomegalia.</p> <p><u>Rozp. pewne</u> – Uzyskanie wzrostu MAC w posiewach krwi i/lub szpiku lub wykazanie obecności prątków w innych, zwykle jałowych płynach i tkankach (często wyprzedza bakteriemię o kilka tyg.). Zaleca się pobranie dwóch posiewów krwi, ponieważ takie postępowanie zwiększa czułość metody diagnostycznej do 98%.</p>		<p>Lub Azytromycyna 500 mg 1×/dz. + Etambutol 15 mg/kg m.c. 1×/dz.</p> <p>Warunki przerwania (muszą być spełnione wszystkie!)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia przeciwprątkowa prowadzona przez co najmniej 12 miesięcy. • Brak wzrostu MAC w posiewach krwi. • Niewykrywalne HIV RNA. • ↑CD4 >100 kom./mm³ przez min. 3 miesiące. 	

Mycobacterium kansasii

<p><u>Postać płucna</u> – Objawy kliniczne i radiologiczne jak w gruźlicy płuc. Rozpoznanie na podstawie izolacji prątka z płwociny, materiału z BAL <u>przy obecności objawów i zmian radiologicznych</u>.</p> <p><u>Postać uogólniona</u> – wyhodowanie prątków z krwi/szpiku lub innych zwykle jałowych płynów i tkanek.</p>	<p>RMP 10mg/kg m.c. 1×/dz. Chorzy <50kg – 450 mg RMP Chorzy >50kg – 600 mg RMP Lub RFB 300 mg 1×/dz. + INH 300 mg + wit.B6 25 mg Lub klarytromycyna 500 mg 2×/dz. + ETB 15-25 mg /kg m.c. 1×/dz.</p>	brak	Leczenie należy prowadzić 12-18 miesięcy niezależnie od postaci.
---	---	------	--

Piśmiennictwo

1. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. October 28, 2014 (updated). Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/23/2015
2. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 7,1 November 2014. Downloaded from <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>
3. British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011. *HIV Medicine* (2011), 12 (Suppl. 2), 1–5.
4. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Medicine* (2011),12: 517–524

Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV

Pasożyt	Diagnostyka. Materiał do badania/metody	Leczenie
Pasożyty jelitowe		
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Kał, treść dwunastnicy, treść pobrana w czasie bronchoskopii/ Badanie mikroskopowe – barwienie Z-N*- wykrycie oocyst; badanie immunoenzymatyczne na obecność koproantygenów; PCR	Skuteczna cART jest terapią z wyboru wraz z odpowiednim leczeniem objawowym biegunki. Nie wykazano skuteczności żadnej terapii przyczynowej stosowanej bez cART Nitazoksanid – (z wyjątkiem chorych w głębokiej immunosupresji) 500-1000 mg 2×/dz. przez 2 tyg. + cART lub Paromomycyna 500 mg 4×/dz. lub 1000 mg 2×/dz. przez 2-3 tyg. + cART
Mikrosporydia	Kał, mocz, biopaty tkanek, treści ropni i płynów z miejsc zmienionych chorobowo, wymazy i zeszkrobiny rogówki/ Badanie mikroskopowe – barwienie fluorescencyjne oraz metodą trichromu-wykrycie spor; PCR; Kluczowa jest identyfikacja gatunkowa pasożytów – decyduje o wyborze leczenia	Skuteczna cART jest najlepszą terapią wraz z odpowiednim leczeniem objawowym biegunki. Albendazol rekomendowany jedynie w leczeniu jelitowej bądź rozsianej postaci mikrosporydiozy, powodowanej przez gatunki <i>inne niż E. bieneusi</i> and <i>V. corneae</i> 400 mg 2×/dz. p.o., do momentu, gdy CD4 >200 kom./mm ³ > 6 miesięcy od rozpoczęcia cART. Itrakonazol – w leczeniu zarażeń <i>Trachipleistophora</i> lub <i>Anncaliia</i> 400 mg 1×/dz. w połączeniu z albendazolem 400mg 2× /dz. Fumagilin – skuteczny w leczeniu zarażeń <i>E. bieneusi</i> – 20 mg 3×/dz. przez 2 tyg. (uwaga na trombocytopenię) Nitazoksanid – niezalecany u osób niską liczbą CD4

Pasożyt	Diagnostyka. Materiał do badania/metody	Leczenie
<i>Isospora belli</i>	Kał, treść dwunastnicy/ Badanie mikroskopowe – barwienie Z-N – wykrycie oocyst	Leczenie z wyboru TMP-SMX 960 mg 4×/dz. przez 10 dni p.o., TMP-SMX 960 mg 2×/dz. przez 7-10 p.o. i zwiększenia dawki lub przedłużenie terapii do 28 dni gdy brak poprawy Leczenie alternatywne Pirymetamina 50-75 mg/dz. p.o. + leukoworyna 10-25 mg/dz. p.o. lub: Ciprofloksacyna 500 mg 2×/dz. p.o. 7 dni Leczenie podtrzymujące-do chwili, gdy CD4> 200 kom/mm ³ . TMP-SMA 960 mg 3×/tydz. Ciprofloksacyna 500 mg 3×/tydz. Pirymetamina 25 mg/dz. z kwasem folinowym 10 mg/dz.
<i>Giardia intestinalis</i>	Kał, rzadziej treść dwunastnicy/badanie mikroskopowe – wykrycie cyst, badanie immunoenzymatyczne na obecność koproantygenów	Metronidazol 250 mg 3×/dz. 5-7 dni p.o. Tynidazol 2 g jednorazowo p.o. Nitazoksanid 500 mg 2×/dz. przez 3 dni p.o. Paromomycyna 500 mg 4×/dz. przez 7 dni.
<i>Strongyloides</i> spp.- węgorek jelitowy	Kał/ badanie mikroskopowe, hodowla – wykrycie larw rabditopodobnych	Albendazol 400 mg 1×/dz. przez 3 dni p.o. Iwermektyna 200 g 1×/dz. przez 1-2 dni p.o.
Pasożyty krwi i tkanek		
<i>Blastocystis</i> <i>hominis</i>	Kał – wykrycie cyst/Badanie mikroskopowe preparatów bezpośrednich	Metronidazol w dawce 1,5 g/dz. przez 10 dni p.o. TMP-SMX 960 mg 2×/dz. przez 7 dni Nitazoksanid 500 mg 2×/dz. przez 3 dni
<i>Toxoplasma</i> <i>gondii</i>	Badania serologiczne – wykrycie p/ciał IgG, rzadko IgM (metody immunoenzymatyczne). (Ujemne IgG czynią rozpoznanie mało prawdopodobnym, ale nie wyklucza choroby)	Leczenie pierwotne (6 tyg.) Terapia z wyboru: Pirymetamina p.o.: 200 mg jednorazowo, następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godz. p.o. + Sulfadiazyna 1000 mg p.o. (< 60 kg) do 1500 mg (> 60 kg) co 6 godz. + kwas folinowy 10-25 mg co 24 godz. p.o.

Pasożyt	Diagnostyka. Materiał do badania/metody	Leczenie
	<p>Badania neuroradiologiczne: MRI mózgowia (preferowana) CT; (jedno lub więcej ognisk z efektem masy, obrączkowate wzmocnienie, lokalizacja najczęściej w zwojach podstawy) Punkcja lędźwiowa – celem PCR z p. m-r.</p>	<p>Terapia alternatywna: TMP-SMX p.o., 5 mg/kg (TMP) co 12 godz. lub Pirymetamina 200 mg jednorazowo, następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godz. + kwas folinowy 10-25 mg co 24 godz. p.o. + klindamycyna 600 mg co 6 godz. p.o. lub Pirymetamina+ kwas folinowy (w dawkach j.w.) + jeden z leków poniżej p.o. Atowakwon 1500 mg co 12 godz., Azytromycyna 900-1200 mg co 24 godz., Leczenie podtrzymujące Do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom./mm³ w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i ustąpieniu objawów ostrej choroby. Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. p.o. + sulfadiazyna 1000-2000 mg co 12 godz. p.o.+ kwas folinowy 10-25mg/dz. p.o. Alternatywnie: Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. i Klindamycyna 600 mg co 8 godz. + kwas folinowy 10-25 mg/dz. p.o. lub Atowakwon 750-1500 mg co 12 godz. p.o.± Pirymetamina 25-50 mg co 24 godz. p.o. z kwasem folinowym 10-25 mg/dz. p.o. lub: Atowakwon 750-1500 mg co 12 godz. p.o. + Sulfadiazyna 1000-2000 mg co 12 godz. p.o. lub: TMP-SMX 960 co 12 godz. p.o. Profilaktyka pierwotna Zalecana u pacjentów z CD4 < 100 kom./mm³, TMP-SMX 960 co 24 godz. p.o.</p>
<i>Babesia</i> spp.	<p>Krew/ Badanie mikroskopowe – grubakropla + cienki rozmaz; PCR</p>	<p>Atowakwon 750 mg 2x/dz. przez 7 dni wraz z azytromycyną początkowo 500 mg pierwsza dawka potem 250-1000 mg/dz. prze 7- 10 dni p.o. W przypadku infekcji przetrwałej/nawrotu – terapia przez 6 tyg.</p>

Pasożyt	Diagnostyka. Materiał do badania/metody	Leczenie
		<p>Ciężka infekcja: Klindamycyna 1200 mg co 12 godz. iv., lub 600 mg co 6-8 godz. p.o. + chinina 650mg co 8 godz. p.o. przez 7 dni</p>
Malaria	Krew/ test IF pośredniej; badanie mikroskopowe- gruba kropla + cienki rozmaz; PCR	<p><u>Dobór leku zależy od: gatunku zarodźca, stanu klinicznego, lekooporności, leku stosowanego w profilaktyce</u></p> <p>Malaria niepowiktana: <i>P. falciparum</i> (oporny na chlorchinę) lub gatunek nieznanany: Atowakwon 250 mg /proguanil 100 mg (Malarone™) 1x4 tabl. przez 3dni lub Artemeter 20mg/lumefantryna 120 mg (Coartem™) – 4 tabl. co 12 godz. przez 3 dni. (dla wagi > 35 kg) lub Chinina (sulfat) 648 mg (2 tabl.) co 8 godzin + Doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o. przez 7 dni lub Chinina (sulfat) 648 mg (2 tabl.) co 8 godz, + klindamycyna 20mg/kg/dz. w 3 dawkach podzielonych przez 7 dni p.o. <i>P. vivax, P. ovale:</i> chlorochina 600 mg, następnie 300 mg p.o. 6, 24 i 48 godz. 300 mg p.o. + prymachina 30mg/dz. p.o. przez 14 dni <i>P. vivax</i> (oporny na chlorchinę) Chinina (sulfat) 648 mg (2 tabl.) co 8 godz. p.o. + prymachina 30 mg/dz. p.o. + doksycyklina 100 mg co 12 godz. p.o. przez 14 dni <i>P. malariae, P. knowlesi, P. falciparum</i> (wrażliwy na chlorchinę) chlorochina 600 mg, następnie 300 mg p.o. 6, 24 i 48h godz. 300 mg p.o. lub Hydroksychlorochina 620 mg, następnie 310 mg p.o. kolejno 6, 24 i 48 godz. po pierwszej dawce. Malaria powiktana/ciężka atresunat 2.4 mg/kg iv. lub im. w godzinie 0, 12, 24 lub artemeter 3.2 mg/kg im., następnie co 24 godzin 1,6 mg/kg im. lub</p>

Pasożyt	Diagnostyka. Materiał do badania/metody	Leczenie
		<p>chinina 16.4mg/kg iv.- czterogodzinny wlew, następnie 8,2 mg/kg iv. co 8 godz. (w niewydolności nerek trzykrotna redukcja dawki)</p> <p><u>po przynajmniej 24 godzinach podawania leków iv./im. – leki doustne</u></p> <p>artemeter 20mg/lumefantryna 120 mg (Coartem™) – 4 tabl. co 12 godz. lub</p> <p>atresunat 5 mg/kg w pierwszy dzień następnie 2.5 mg/kg/dz. lub</p> <p>chinina 500 mg co 8 godz.</p> <p>+doksycyklina 100 mg co 12 godz. lub klindamycyna 20 mg/kg/dz. lub</p> <p>atowakwon 250 mg /proguanil 100 mg (Malarone™) 1×4 tabl. lub</p> <p>meflochina 15 mg/kg/dz.</p>
<i>Leishmania</i> spp.	<p>Badania serologiczne- wykrywanie swoistych przeciwciał; krew, szpik kostny, biopsjaty śledziony i węzłów chłonnych, treść owrzodzenia skóry – badania mikroskopowe preparatów barwionych met. Giemsa – wykrycie postaci amastigota, PCR</p>	<p>Postać trzewna:</p> <p>liposomalna amfoterycyna 2-4 mg/kg/ dawkę iv. -10 dawek</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200 kom/mm³ w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3-6 miesięcznych:</p> <p>liposomalna amfoterycyna 2-4 mg/kg/ dawkę iv. co 2- 4 tyg.</p>
<i>Toxocara cati, T. canis</i>	<p>Badania serologiczne – określenie miana swoistych IgG (określenie ilościowe)</p>	<p>Trzewna:</p> <p>- gdy brak objawów – brak leczenia</p> <p>- Albendazol 400 mg p.o. 2x/dz. przez 5 dni</p>
Pełzaki wolnożyjące		
<i>Acanthamoeba</i> spp.	<p>Zeskrobiny rogówki, komórki mózgowie, popłuczyny z drzewa oskrzelowego – hodowla – obserwacja mikroskopowa trofozoitów i cyst.</p> <p><i>Acanthamoeba keratitis</i> – Identyfikacja cyst w mikroskopie konfokalnym</p>	<p>Brak rekomendowanego leczenia. Pentamidyna iv. + flukonazol iv. + Miltefosine 50 mg p.o. 3x/dz. + ewentualnie biseptol +metronidazol +makrolid iv.</p> <p>Postaci skórne:</p> <p>miejscowo itrakonazol, flucytozyna lub ketokonazol</p> <p>Leczenie <i>acanthamoeba keratitis</i>:</p> <p>biguanidy/chlorheksydyna/ w połączeniu z propamidyną</p>

Pasożyt	Diagnostyka. Materiał do badania/metody	Leczenie
<i>Naegleria fowleri</i> PAM (meningoencephalitis amoebica primaria – ostre pierwotne zapalenie mózgu)	P. m-r. – hodowla, obserwacja mikroskopowa trofozoitów i cyst; PCR	Brak rekomendowanego leczenia. Amfoterycyna B 1,5 mg/kg/dz. iv.+ Ryfampina 10 mg/kg/dz. iv. + flukonazol 10 mg/kg/dz. iv. + Miltefosine 50 mg p.o. 3×/dz.
<i>Balamuthia mandrillaris</i> BAE (Balamuthia amoebic encephalitis-ziarniniakowe zapalenie mózgu)	P. m-r – hodowla, obserwacja mikroskopowa trofozoitów i cyst; PCR	Brak rekomendowanego leczenia. Pentamidyna + albendazol+ flukonazol lub itraconazol + Miltefosine 50 mg p.o. 3×/dz.
Pasożyty skóry		
<i>Sarcoptes scabiei</i> świerzbowiec	Zeskrobiny skóry – obserwacja mikroskopowa jaj, larw, postaci dorosłych	Crotamiton 2×/dz. przez 3-5 dni Novoscabin maść z 1% lub 5% permektyną Maść Wilkinsona zawierająca związki siarki, dziegddie oraz cynk. Iwermektyna-niedostępna w Polsce -150-200 µg/kg m.c. doustnie w jednorazowej dawce
<i>Demodex</i> spp. – nużeńiec	Zeskrobiny skóry, rzęsy, brwi – obserwacja mikroskopowa jaj, larw, postaci dorosłych	Całkowite wyleczenie jest bardzo trudne. Istotna jest właściwa higiena skóry: mycie twarzy delikatnymi preparatami, używanie jednorazowych ręczników, unikanie pudrów, fluidów. Brak specyficznego, rekomendowanego leczenia. Można stosować metronidazol równocześnie doustnie oraz zewnętrznie, maści z gentamycyną, 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 m.c. jednorazowo

*barwienie Z-N – barwienie metodą Ziehl'a-Neelsen'a

Piśmiennictwo

1. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/2.5.html>
2. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
3. Guidelines for Treatment of Malaria in the United States (Based on drugs currently available for use in the United States – updated July 1, 2013)
4. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015



H

**Koinfekcije
HIV/HBV/HCV**

Koinfekcja HIV/HBV

Zalecenia ogólne dla pacjentów z koinfekcjami HIV/HBV

Pacjenci, u których nie stwierdza się obecności przeciwciał anti-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 [1].

U pacjentów bez wywiadu klinicznie jawnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, u których stwierdza się izolowaną obecność przeciwciał anti-HBc (bez innych serologicznych markerów zakażenia HBV), zaleca się powtórzenie badania przeciwciał anti-HBc, najlepiej przy użyciu innego testu. U osób z potwierdzonym izolowanym anti-HBc wskazane jest wykonanie badania HBV DNA w celu wykluczenia utajonego zapalenia wątroby typu B (*occult hepatitis*) [2].

Koinfekcja HIV/HBV

Zakażenie HIV ma istotny wpływ na przebieg zapalenia wątroby typu B – rzadziej dochodzi do eliminacji HBsAg, a w przewlekłym, nieleczonym zakażeniu HBV stwierdza się wyższe wartości HBV DNA i słabszą odpowiedź zapalną wyrażoną niższą

aktywnością ALT, co sprzyja przetrwaniu zakażenia HBV. Te negatywne zmiany naturalnego przebiegu HBV u zakażonych HIV wiążą się z przyspieszoną progresją choroby w kierunku marskości wątroby. Również pierwotny rak wątroby może wystąpić wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg.

Leczenie koinfekcji HIV/HBV

Leczenie zakażenia HBV analogami nukleoz(t)ydowymi musi być stosowane jednocześnie z pełnym leczeniem zakażenia HIV (cART), gdyż leki te wykazują także aktywność w stosunku do HIV. Bez pełnej supresji replikacji HIV może dojść do selekcji lekoopornych szczepów HIV [3]. Terapia 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.**

Leczenie powinno zawierać tenofowir (TDF) i jeden z następujących nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: lamiwudyna (3TC) lub emtrycytabina (FTC). Wybór pozostałego leku/leków wchodzących w skład ART uzależniony jest od indywidualnej sytuacji pacjenta.

Zastosowanie takiego schematu leczenia zaleca się również u pacjentów z przeciwciałami anti-HBc, jeżeli są wskazania do włączenia leczenia zakażenia HIV.

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV i liczbą CD4 > 500 kom/μl, wymagających leczenia HBV, z korzystnymi czynnikami prognostycznymi do odpowiedzi na interferon – zaleca się rozważenie leczenia interferonem pegylowanym przez 48 tygodni.

Monitorowanie pacjentów z HIV/HBV

Wskazane jest monitorowanie ilościowe HBV DNA u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HBV przynajmniej 1 raz w roku.

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV należy rozważyć badanie przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu delta (anty-HDV), szczególnie u osób zakażonych drogą narkotyków dożylnych. U osób z potwierdzonym badaniem HDV RNA zakażeniem HDV można rozważyć leczenie interferonem pegylowanym przez 48 tygodni, w skojarzeniu z cART zawierającą TDF.

Szczególne problemy związane z leczeniem HIV/HBV

Przerywanie terapii

Każde przerywanie terapii lekami mającymi aktywność przeciw wirusowi HBV może spowodować zaostrzenie przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby, któremu może towarzyszyć dekompensacja czynności wątroby [4]. Pacjent powinien być poinformowany o zagrożeniu związanym z samowolnym przerywaniem terapii. W przypadkach koniecznych, odstawienie inhibitorów HBV dopuszczalne jest jedynie co najmniej 6 miesięcy po serokonwersji w układzie HBe lub potwierdzonej serokonwersji w układzie HBs. Jednak również i w takich przypadkach istnieje prawdopodobieństwo rese-rokonwersji. Jeżeli NRTI wymaga zmiany z powodu nieskuteczności wirusologicznej leczenia HIV – należy mimo to utrzymać leki ARV aktywne w stosunku do HBV, w połączeniu z innymi lekami ARV niezbędnymi do utrzymania pełnej supresji HIV.

Nietolerancja lub przeciwwskazania do TDF

W przypadku nietolerancji tenofowiru zaleca się podawanie tenofowiru w dawkach dostosowanych do klirensu kreatyniny. Jeżeli leczenie TDF jest całkowicie przeciwwskazane, można zastosować leczenie skojarzone entekawir + adefowir, przy ścisłym monitorowaniu skuteczności i nefrotoksyczności tego leczenia, w połączeniu ze skuteczną cART. U osób wcześniej nieleczonych 3TC można zastosować tylko entekawir (dawka 1 mg/dobę), pod warunkiem utrzymania supresji HIV.

Piśmiennictwo

1. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM. i wsp. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009;23(9): 1069-1076.
2. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N. i wsp. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36: 869-875.
3. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP. i wsp. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356: 2614-2621.
4. 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.

Koinfekcja HIV/HCV

1. Diagnostyka koinfekcji HIV/HCV

U każdego pacjenta zakażonego HIV należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HCV. Wstępnym badaniem jest test na obecność przeciwciał anti-HCV. Każdy dodatni wynik wymaga potwierdzenia oznaczeniem HCV RNA. U osób, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HCV, badanie powinno być powtarzane raz w roku i dodatkowo po każdym narażeniu na zakażenie.

Zasady kwalifikacji do leczenia są takie same, jak u chorych niezakażonych HIV. W tym celu wykonuje się:

- HCV RNA PCR (jakościowe i ilościowe)
- Określenie genotypu HCV
- Określenie polimorfizmu IL 28B – opcjonalnie
- Ocena zaawansowania włóknienia wątroby – biopsja wątroby, metody nieinwazyjne
- TSH, autoprzeciwciała – przed planowanym leczeniem PEGIFN

Złotym standardem oceniającym stopień zaawansowania zmian zapalnych oraz włóknienie w wątrobie jest biopsja wątroby. W ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby coraz częściej wykorzystywane są metody nieinwazyjne w tym elastografia oraz testy surowicze (Fibrotest, Fibrometer i Hepascore). Jako badanie przesiewowe pomocne mogą być testy APRI i FIB-4. Decyzje terapeutyczne mogą być odłożone u chorych z niewielkim stopniem zaawansowania włóknienia wątroby (staging 0-1). Zalecane jest wówczas nieinwazyjne monitorowanie włóknienia raz w roku.

2. Zasady terapii koinfekcji HCV/HIV

Terapia zakażenia HCV powinna być proponowana wszystkim pacjentom z koinfekcją HCV/HIV, którzy mogą odnieść korzyści z takiego leczenia. Szybka progresja włóknienia wątroby w tej grupie chorych przemawia za jak najwcześniejszym rozpoczynaniem terapii przeciwwirusowej. Intensywne badania nad nowymi lekami określanymi jako DAA (*direct antiviral agents*), które blokują aktywność enzymów ważnych dla cyklu replikacyjnego wirusa – proteazy i polimerazy HCV, oraz białka NSSA doprowadziły do opracowania kilku schematów leczenia, w tym także zestawów bez interferonu (*interferon-free*). Schematy te z uwagi na bardzo wysoką skuteczność i dobrą tolerancję są aktualnie najlepszą opcją terapeutyczną i powinny być stosowane jeśli tylko są dostępne. Zalecany czas trwania leczenia dla poszczególnych genotypów HCV przedstawiono w tabelach 1 i 2. Decyzja o wyborze sposobu leczenia powinna być podejmowana w oparciu o analizę potencjalnych korzyści dla pacjenta, dostępności leków, ich bezpieczeństwa i możliwych interakcji z leczeniem antyretrowirusowym.

W przypadku braku dostępności rekomendowanych sposobów leczenia schematem suboptymalnym pozostaje stosowanie pegylowanego interferonu -alfa (PegIFN-alfa) z rybawiryną.

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 wirēmii HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia może pomóc w podjęciu decyzji o jej ewentualnym wydłużeniu .

W leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C Stosuje się terapię skojarzoną PegIFN- α 2a lub 2b w skojarzeniu z RBV w dawkach standardowych. Najwyższą skuteczność terapii skojarzonej obserwuje się u pacjentów z genotypem HCV 2 lub 3 oraz zakażonych genotypem 1 z niskim poziomem wirēmii <400 000 IU/l. U chorych, u których w 12 tygodniu leczenia nie uzyskano obniżenia wirēmii 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 wirēmii 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 wirēmii 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 wirēmią HCV RNA <400 000 IU/l, z minimalnym stopniem zaawansowania włóknienia (F0-1) oraz którzy uzyskali RVR (negatywny wynik w kierunku wirēmii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia).

W celu prawidłowego monitorowania terapii skojarzonej PEG IFN+RBV należy oznaczać morfologię z rozmazem 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.

3. Zasady terapii cART u pacjentów zakażonych HCV/HIV

Wskazania do rozpoczynania terapii antyretrowirusowej u zakażonych HCV/HIV są rozszerzone w stosunku do wskazań ogólnych. Rozpoczynanie stosowania cART jest wskazane u chorych z koinfekcją HIV/HCV niezależnie od liczby limfocytów CD4+.

U chorych, u których planuje się rozpoczęcie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C zestaw terapeutyczny cART dobiera się uwzględniając potencjalne interakcje lekowe.

Najważniejsze interakcje DAA i leków antyretrowirusowych zestawiono w tabeli 3.

Tabela 1. Optymalny schemat terapeutyczny, czas trwania leczenia u zakażonych HIV/ HCV bez marskości wątroby we wszystkich genotypach

<i>Schemat leczenia</i> <i>Populacja</i>	<i>SOF+LDV</i>	<i>OMV/PTV/RTV + DSV + RBV</i>	<i>OMV/PTV/RTV + RBV</i>	<i>SOF+DCV</i>	<i>SOF+SMV</i>	<i>SOF+RBV</i>	<i>Peg IFN+RBV+SOF</i>	<i>Peg IFN+RBV+SMV</i>
GT1a	8-12 tyg	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg (naive lub relapsers) 24 tyg (partial lub null-responders)
GT1b		12 tyg (bez RBV)						
GT2	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg	Nie stosować
GT3	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	24 tyg	12 tyg	Nie stosować
GT4	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg	12 tyg	Nie stosować	12 tyg	12 tyg (naive lub relapsers) 24 tyg (partial lub null-responders)
GT5,6	12 tyg	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować

Tabela 2. Optymalny schemat terapeutyczny, czas trwania leczenia u zakażonych HIV/ HCV z wyrównaną marnością wątroby we wszystkich genotypach

Schemat leczenia Populacja	SOF+LDV	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	OMV/PTV/RTV + RBV	SOF+DCV	SOF+SMV	SOF+RBV	Peg IFN+RBV+SOF	Peg IFN+RBV+SMV
GT1a	12 tyg z RBV lub 24 tyg bez RBV lub 24 tyg z RBV	24 tyg 12 tyg	Nie stosować	12 tyg bez RBV lub 24 tyg+RBV	12 tyg z RBV lub 24 tyg bez RBV	Nie stosować	12 tyg	12 tyg (naive lub relapsers) 24 tyg(partial lub null-responders)
GT1b								
GT2	Nie stosować	Nie stosować	Ni stosować	12 tyg	Nie stosować	16-20 tyg	12 tyg	Nie stosować
GT3	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	24 tyg+RBV	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować
GT4	12 tyg z RBV lub 24 tyg bez RBV lub 24 tyg z RBV	Nie stosować	24 tyg	12 tyg bez RBV lub 24 tyg+RBV	12 tyg z RBV lub 24 tyg bez RBV	Nie stosować	12 tyg	12 tyg (naive lub relapsers) 24 tyg(partial lub null-responders)
GT5,6	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg bez RBV lub 24 tyg+RBV	Nie stosować	Nie stosować	12 tyg	Nie stosować

Tabela 3. Interakcje DAA i leków antyretrowirusowych

	<i>SOF</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>LDV</i>	<i>OMV/PTV/ RTV + DSV</i>
NRTI					
Abakawir	+	+	+	+	+
Dydanozyna	+	+	+	+	+
Emtrycytabina	+	+	+	+	+
Lamiwudyna	+	+	+	+	+
Stawudyna	+	+	+	+	+
Tenofowir	+	+	+	+/-	+
Zydowudyna	+	+	+	+	+
NNRTI					
Efawirenc	+	-	+/-	+/-	-
Etrawiryna	+	-	+/-	+	-
Newirapina	+	-	+/-	+	-
Rylpiwiryna	+	+	+	+	+/-
Inhibitory proteazy					
Atazanawir	+	-	+/-	+	+/-
Darunawir	+	-	+	+	+/-
Fosamprenawir	+	-	+/-	+	+/-
Lopinawir	+	-	+	+	-
Saquinawir	+	-	+/-	+	-
Inhibitory integrazy					
Dolutegrawir	+	+	+	+	+
Elwitegrawir	+	-	+/-	+/-	-
Marawirok	+	+	+	+/-	+/-
Raltegrawir	+	+	+	+	+

SOF–sofosbuwir + można stosować łącznie

+/- możliwe interakcje wymagające zmiany dawki

- nie stosować łącznie

SMV- simeprewir

LDV- ledipaswir

DCV- daklataswir

OMV/PTV/RTV + DSV – ombitaswir/parytaprewir//rytonawir + dazabuwir

Piśmiennictwo

1. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>
2. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Summary.pdf>
3. Sulkowski MS. Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection. *J Infect Dis.* 2013;207 Suppl 1:26–32
4. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, Serrão R, Sola R, Bertasso A, Passe And S, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials.* 2012;13:142–152
5. Molina JM, Orkin C, Iser DM. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2, 3 and 4 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-2). *AIDS 2014. 20th International AIDS Conference. Melbourne, July 20-25. Paper presented at: ID Week 2013. San Francisco, CA, October 2–6; 2014. p. Abstract MOAB0105LB.*
6. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA.* 2014;312:353–361
7. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, Klinker H, Larrey D, Nikitin I, Pol S, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol.* 2013;58:792–800.
8. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27:36–45



Choroby przenoszone drogą płciową

Choroby przenoszone drogą płciową

Wprowadzenie

Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci zakażeni HIV często chorują na choroby przenoszone drogą płciową (STD), a pacjenci z STD częściej zakażają się HIV. Dzięki skutecznej cART i rozwojowi wiedzy na temat przebiegu zakażenia HIV, osoby zakażone HIV pozostają zdrowe i aktywne, realizując swoje plany życiowe, pozostają również aktywne seksualnie. Choć niewykrywalna wirtemia HIV wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem transmisji HIV, STD zwiększają to ryzyko. Szacuje się, że ryzyko zakażenia HIV wzrasta 10-krotnie w przypadku rzeżączki, 5-krotnie w przypadku chłamydiozy i 2-4-krotnie w przypadku zakażenia HSV. [1,2,3]

25A.

Kiła – *lues*

1. Wpływ zakażenia HIV na przebieg kiły

Liczne obserwacje wskazują, że jednoczesne zakażenie HIV i krętkiem bladym zmienia przebieg obu tych infekcji. U osób zakażonych HIV miana kiłowych odczynów serologicznych mogą być nieadekwatne do okresu zakażenia krętkiem bladym. I tak kiła II okresu może występować z kiłą I okresu, okresy kiły mogą się na siebie nakładać, wcześniej może dochodzić do zajęcia OUN i narządu wzroku. Odczyny serologiczne mogą być bardzo wysokie lub ujemne. [4,5,6]

2. Rozpoznanie

Metoda pośrednia – wykrywanie przeciwciał przeciwkrętkowych w surowicy krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym – odczynami klasycznymi i krętkowymi.

Odczyny klasyczne niekrętkowe pojawiają się:

- VDRL po 5-6 tyg. od zakażenia (specyficzny, mało czuły). VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) Odczyn niekrętkowy, kłaczkujący. Odczytuje się go mikroskopowo.
- RPR po 5-6 tyg. od zakażenia (specyficzny, mało czuły). RPR (*Rapid Plasma Reagin Test*) Odpowiednik testu VDRL. Jest to odczyn klasyczny niekrętkowy. 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 acz 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
- w przypadku uczulenia na penicylinę
- w przypadku ponownego wzrostu miana odczynów serologicznych po leczeniu

Badanie ogólne PMR

- Pleocytoza (podwyższona rzędu 10-500 limfocytów w mm³)
- Białko (umiarkowanie podwyższone stężenie do 200 mg/dl)
- Glukoza (obniżone stężenie <40 mg/dl)

Badanie przeciwciał PMR

- VDRL – dodatni – potwierdza rozpoznanie kiły OUN, ale wynik 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 infekcjach, takich jak: leptospiroza, borelioza, gruźlica. Dlatego też jego wynik należy interpretować łącznie z innymi odczynami [6].

** VDRL 1/32 zwiększa ryzyko wystąpienia kiły OUN o 19%.

3. Leczenie kiły

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 ciężarna 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 [6,11,17].

Tabela 1. Leczenie kiły u dorosłych

Schemat zalecany

<i>Lek</i>	<i>Kiła I okresu < 1 roku</i>	<i>Kiła II okresu < 2 lat</i>	<i>Kiła późna**** >2 lat</i>	<i>Kiła OUN</i>
Penicylina benzatynowa	2,4 mln j. i.m 1×/tydz. 1 i 8 dzień	2,4 mln j. i.m. 1×/tydz. 1, 8, 15 dzień	2,4 mln j. i.m. 1×/ tydz. 1,8,15 dzień	-
Penicylina krystaliczna	4× 3-4 mln j. iv. przez 10-14 dni	4× 4-5 mln j. iv. 10-14 dni	18-24 mln/dz. iv.. 14-20 dni **	20-24 mln /dz. iv. 14- <u>21</u> dni ***
Penicylina prokainowa *	1,2 mln j. im. 1×/dz. przez 10-14 dni	1,2 mln j. im. 14 dni	1,2 mln j. im. + 2 g probenecidu 17-21 dni	2,4 mln j. 1×/dz. im. + 2 g probenecidu 14-21 dni

* W weekendy i na zakończenie kuracji Debecylina

** VDRL >1/32 brak zgody na nakłucie lędźwiowe

*** W przypadku zmian w PMR FTA >50-300

**** Wskazane badanie PMR

Schemat alternatywny

<i>Lek</i>	<i>Kiła I okresu <1 roku</i>	<i>Kiła II okresu < 2 lat</i>	<i>Kiła późna >2 lat</i>	<i>Kiła OUN</i>
Ceftriakson ***	1 g im. 1× przez 8-10 dni	1 g im. 10-14 dni	1-2 g im. /iv. 14 dni	2 g im./ iv. 14 dni
Doxycyklina	200 mg p.o. 10-14 dni	200 mg p.o. 14-28 dni	300-400 mg p.o. 21-28 dni	400 mg p.o. 28-30 dni ** 800 mg p.o. 28 dni
Tetracyklina	4× 500 mg p.o. 10-14 dni	4× 500 mg p.o. 14-28 dni	4× 500 mg 28 dni	-

** Pacjent nie wyraża zgody na hospitalizację. Są zmiany w PMR. Uczulenie na Penicylinę.

*** W 23% daje niepowodzenia terapeutyczne.

Tabela 2. 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. iv. 10-20*dni
Penicylina prokainowa	0,6-1.2 mln im. 10-14 dni		1.2 mln im. 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 im. 10 dni		1-2 g im. 14 dni Nie zalecany w I trymestrze ciąży.
Azytromycyna	1× 500 mg p.o. 10 dni		Azytromycyna w Polsce nie rekomendowana w leczeniu kiły.
Doxycyklina			Po porodzie u leczonych w ciąży ceftriaksonem lub azytromycyną

Skuteczność i bezpieczeństwo azytromycyny i ceftriaksonu w ciąży nie zostały dostatecznie udokumentowane.

Po porodzie leczenie zakończyć doxycyliną.

* Leczenie zależy od okresu rozpoznania kiły (I czy III trymestr ciąży).

** W 23% daje niepowodzenia terapeutyczne.

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 miesiące
- 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 neurologiczna i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.
- 4-krotny wzrost odczynów serologicznych sugeruje reinfekcję lub reaktywację zakażenia. Należy ponownie rozpocząć leczenie.

4. Zalecenia dla pacjentów

Tabela 3. Zalecenie dla pacjentów u których kiłę rozpoznano w Poradniach Nabytych Niedoborów Odporności

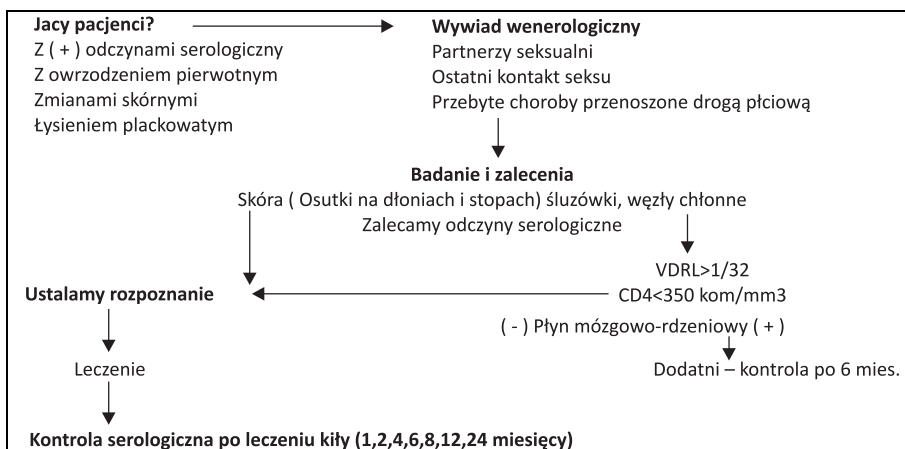


Tabela 4. Zalecenia dla pacjentów u których kiłę rozpoznano w innych ośrodkach

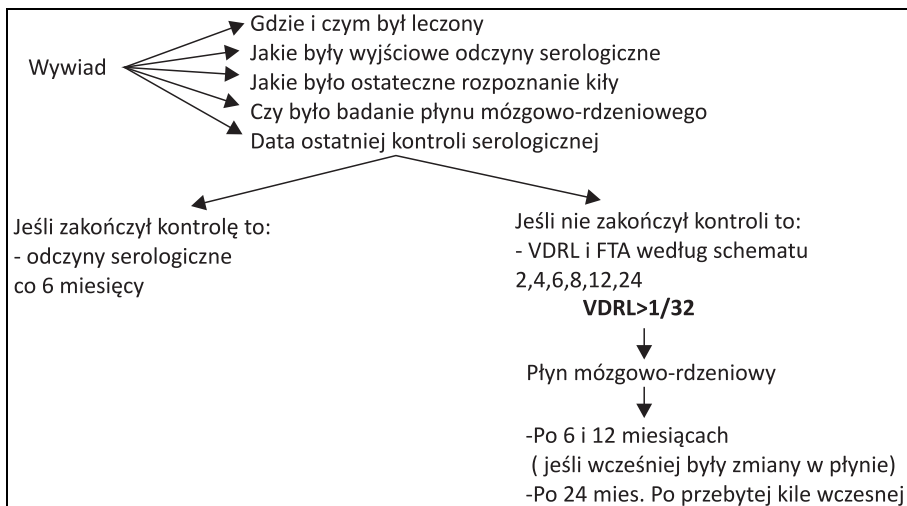


Tabela 5. Przydatność odczynów serologicznych

Rozpoznanie	Kontrola	Pełna weryfikacja
VDRL FTA – ABS FTA	VDRL FTA	VDRL FTA – ABS FTA TPHA

25B.

Wirus brodawczaka ludzkiego (*Human papillomavirus* – HPV)

1. Rozpoznanie

Tabela 1. Schemat diagnostyczny – kłykciny kończyste

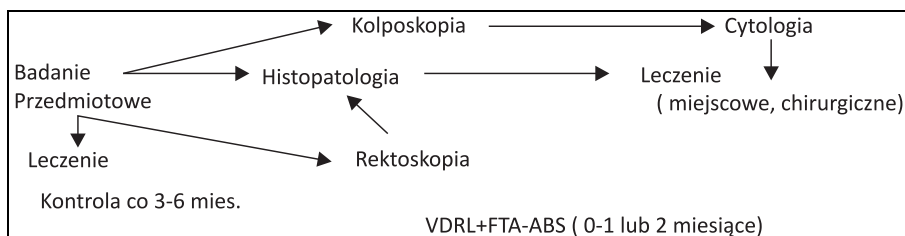


Tabela 2. Profilaktyka zakażeń HPV

U Kobiet	U mężczyzn
Badania: <ul style="list-style-type: none"> • Badanie ginekologiczne co 6 mc. Cytologia: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentek z HPV (+) co 6 mc. • u pacjentek z HPV (-) 1x/ 12 mc. • Kolposkopia co 6 mc. lub wg. wskazań ginekologa • Typowanie wirusa HPV (oznaczenie DNA wirusa); • Grupa A – niskoonkogenne 1-2x /12 mc. • Grupa B wysookonkogenne 1x/ 12 mc • Szczepionka 0-1-6 lub 0-2-6 mies. (szczepimy ludzi młodych przed inicjacją seksualną) Inne**	Badania: <ul style="list-style-type: none"> 1x/12 mc. badania diagnostyczne u MSM*. <ul style="list-style-type: none"> • Cytologia • Rektoskopia • Anoskopia • Typowanie wirusa HPV Inne**

* w zależności od dostępności w Ośrodku

** badania w kierunku innych STD (kiła, rzeżączka, chlamydie)

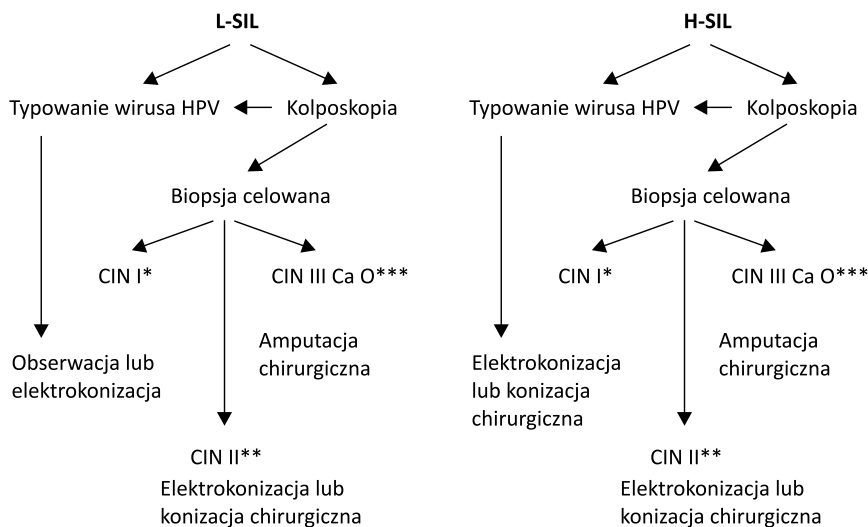
Dalsze postępowanie zależy od wyników badań profilaktycznych:

- Cytologia prawidłowa. Jeśli cytologia prawidłowa, to dalsze postępowanie polega na: Wynik prawidłowy lub gr I i II → Obserwacja → Badanie kontrolne za 6 m-cy. (leczenie przeciwzapalne)
- Cytologia nieprawidłowa. Wynik nieprawidłowy może być opisywany jako:
 - **ASCUS** (Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance), atypowe komórki nabłonkowe nieokreślonego znaczenia.
 - **AGUS** (Atypical Glandular Cells), atypowe komórki gruczołowe.
 - **L-SIL** (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion), śródnabłonkowa neoplazja niskiego stopnia.
 - **H-SIL** (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion), wysokiego stopnia. [7,10,18].

Tabela 3. Postępowanie w przypadku rozpoznania zmian typu ASCUS i AGUS

ASCUS	
Typowanie wirusa HPV	Kolposkopia
Jeśli wysoko onkogenne to:	
AGUS	
Cytologia co 4-6 m-c	Kolposkopia
Biopsja celowana	Wyżeczkwowanie kanału szyjki macicy i jamy macicy
CIN I, CIN II (Elektrokonizacja)	Jeżeli nieprawidłowy ponownie cytologia co 4-6 m-c

Tabela 4. Postępowanie w przypadku rozpoznania zmian typu L-SIL i H-SIL



* CIN I – Dysplasia minoris gradus

** CIN II – Dysplasia mediore gradus

*** CIN III Ca O – Dysplasia maioris gradus vel ca preinvasium vel ca in situ

2. Leczenie zakażeń HPV

- Krioterapia za pomocą ciekłego azotu (odbyt, szyjka macicy, choroba Bowena)
- Podofilotoksyna. 0,5% roztwór – Condyline 2×/dz. przez 3 kolejne dni, 2-3 tyg. (nie stosować w ciąży!)
- Podofilina 10-25% roztwór spirytusowy 2× /tydz. na 2-6 godz. przez 2-3 tyg. (nie stosować w ciąży!)
- Elektrokoagulacja (zmiany w okolicy cewki moczowej)
- Fotokoagulacja (zmiany chorobowe na sromie)
- Wycięcie chirurgiczne (kłykciny olbrzymie)
- Laseroterapia (może być stosowana w ciąży)
- Imiquimodum – Aldara 5% krem 3×/tydz. przez ok. 8-12 tyg. (bowenoid papulo-sis, erythroplazja Queyrata).

25C

Rzeżączka – *Gonorrhoea*

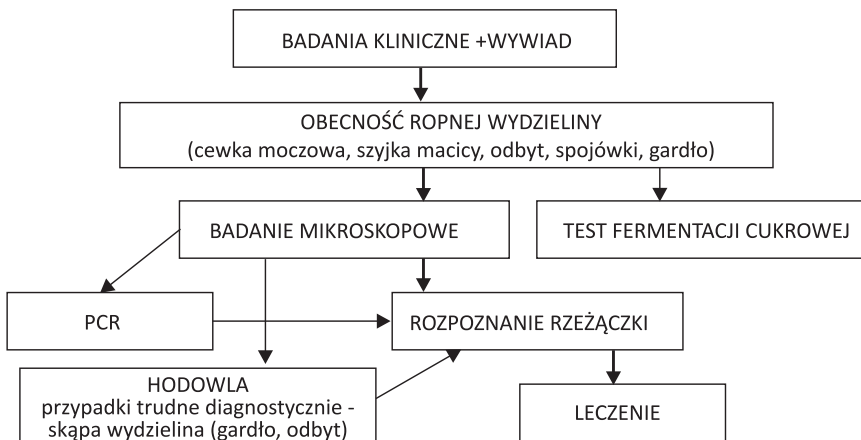
Wprowadzenie

Rzeżączkę wywołuje Gram-ujemna dwójka (*Neisseria gonorrhoeae*). Ryzyko zakażenia rzeżączką zależy od płci i jest większe u kobiet niż u mężczyzn. W przypadku jednorazowego stosunku dopochwowego ryzyko zakażenia kobiety jest duże, wynosi ponad 60%, podczas gdy u mężczyzny około 40%. [4,6,16]

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. [16]

2. Diagnostyka rzeżączki



VDRL i FTA-ABS 0-1-2 miesiąc

DIAGNOSTYKA PRZESIEWOWA RZEŻĄCZKI I ZAKAŻEŃ CHLAMYDIAMI

- co 6 mc. lub 1×/12 mc.:
 - u wszystkich aktywnych seksualnie MSM,
 - u kobiet i MSM z licznymi przygodnymi kontaktami,
 - wszystkich kobiet < 25 r.ż.
 - u osób z ropnym zapaleniem spojówek,
 - u osób używających narkotyków.

3. Leczenie

Europejskie zalecenia z 2012 roku, Światowa Organizacja Zdrowia oraz CDC, proponuje jako podstawowe leczenie rzeżączki niepowikłanej podanie jednorazowe dwóch antybiotyków: Ceftriakson w dawce 500 mg domięśniowo z Azytromycyną w dawce 2 g. doustnie. W Polsce rekomenduje się 1.5 g Azytromycyny doustnie z Ceftriaksonem 500 mg domięśniowo. Zalecenia ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcji Wenerologicznej PTD [20]. Decyzje terapeutyczne należy zatem wspierać wywiadem epidemiologicznym uzyskanym od pacjenta. W tabelach 1 i 2 przedstawiono zalecane schematy terapeutyczne. [5,11,12,19]

3.1. Wskazania do leczenia rzeżączki

1. Stwierdzenie dwoinek wewnątrz leukocytów w preparacie bezpośrednim barwionym metodą Grama lub błękitem metylenowym
2. Dodatni wynik hodowli lub potwierdzony wynik NAAT (Nucleid Acid Amplification Tests)
3. Wskazania epidemiologiczne:
 - poprzedni partner (z potwierdzoną rzeżączką),
 - u kobiet które urodziły noworodka z potwierdzonym zakażeniem dwoinką rzeżączki,
 - ofiary przemocy seksualnej.
4. Obecność wydzieliny śluzowo-ropnej z cewki moczowej u mężczyzn oraz śluzowo-ropnej wydzieliny z kanału szyjki macicy u kobiet lub innych okolic (jeśli nie można wykonać szybkiej diagnostyki laboratoryjnej, w takiej sytuacji należy zawsze leczyć zakażenie rzeżączkowe i chlamydialne).

3.2. Leczenie rzeżączki niepowikłanej

Tabela 1.

SCHEMAT REKOMENDOWANYNY
Ceftriakson 500 mg im. + Azytromycyna 1.5 – 2.0 g. p.o. jednorazowo
SCHEMAT ALTERNATYWNY*
Cefiksym 400 mg p.o.+ Azytromycyna 1.5 -2.0 g. p.o. jednorazowo
Azytromycyna 1.5-2.0 g. p.o. jednorazowo + Doxycyklina 100 mg przez 7 dni **
Azytromycyna 1.5-2.0 g. p.o. jednorazowo
Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo
Ofloksacyna 200 mg p.o. jednorazowo

* Gdy Ceftriakson jest niedostępny lub niemożliwe jest wykonanie iniekcji domięśniowej albo nie ma zgody pacjenta na iniekcję domięśniową.

** Leczenie zalecane przy jednoczesnym zakażeniu rzeżączką i chlamydiami.

3.3. Leczenie rzeżączki powikłanej

Tabela 2. Leczenie rzeżączki powikłanej

Schemat zalecany	Zakażenie roziane	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Zapalenie wsierdza	Zakażenia okulistyczne
Ceftriakson	1 g im. lub iv. 1×/dz. przez 7 dni	1-2 g iv. 2×/dz.. przez 10-14 dni	1-2 g iv. 2×/dz. przez min. 4 tyg.	1 g i.m. jednorazowo
Cefotaksym lub Spektynomycyna	1 g iv. co 3×/dz. 2 g im. 2×/dz. przez 7 dni	-	-	2 g im. jednorazowo
Ciprofloksacyna**	500 mg 2×/dz.			
Fluorochinolony* (Trowafloksacyna, Fleroksacyna, Gatifloksacyna)	jednorazowo w jednej dawce p.o.	-	-	Ciprofloksacyna 500 mg p.o. jednorazowo

* Duże ryzyko wystąpienia lekooporności

** przeciwwskazana u kobiet ciężarnych i karmiących piersią

Rzeżączka oporna na leczenie, rzeżączka rozsiana i rzeżączka sprawiająca trudności diagnostyczne jest wskazaniem do hospitalizacji, rozszerzonej diagnostyki obrazowej i mikrobiologicznej.

3.4. Leczenie rzeżączkowego zapalenia spojówek

Zalecana jest trzydniowa terapia ze względu na możliwy proces chorobowy w rogówce, która nie zawiera naczyń krwionośnych.

Leczenie miejscowe: przemywanie oka roztworem soli fizjologicznej.

Leczenie ogólne:

- Ceftriakson 500 mg im. 1×/dz. 3 dni

lub

- Azytromycyna 1.5-2.0 g jednorazowo z Doxycyliną 100 mg 2×/dz przez 7 dni oraz z Ciprofloksacyną 200 mg p.o. 1×/dz. przez 3 dni

3.5. Leczenie rzeżączkowe zapalenie gardła

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo z Azytromycyną 1.5-2.0 g. p.o. jednorazowo
- 3.1. Ciprofloksacyna 500 mg p.o. jednorazowo
- Ofloksacyna 200 mg p.o. jednorazowo
- Azytromycyna 1.5-2.0 g. p.o. jednorazowo

3.6. Leczenie rzeżączkowego zapalenia najądrzy, jąder lub narządów miednicy mniejszej

- Ceftriakson 500 mg i.m. jednorazowo z Doxycyliną 100 mg p.o. 2× dziennie przez 10-14 dni

3.7. Leczenie zakażenia rzeżączką w czasie ciąży lub karmienia piersią

Zalecane leki alternatywne:

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo
- Azytromycyna 1.5-2.0 g. p.o. jednorazowo*

* Azytromycyna przechodzi do mleka matki i nie jest zalecana w czasie karmienia piersią

Bezpieczeństwo Azytromycyny w ciąży nie zostało dotychczas potwierdzone, jednak praktyka kliniczna pokazuje że może być ona bezpiecznie stosowana w ciąży.

3.8 Leczenie rzeżączki u dzieci

LECZENIE RZEŻĄCZKOWEGO ZAPALENIA SPOJÓWEK U NOWORODKÓW

Oko powinno być często przemywane jałowym roztworem soli fizjologicznej. Zaleca się podawanie:

- Ceftriakson 25-50 mg/kg iv. lub im. w dawce jednorazowej (dawka max. 125 mg). [15,16].

25D

Opryszczka – *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, tułowi, kończynach górnych a czasami na narządach płciowych. Natomiast wirus HSV-2 wywołuje zmiany przede wszystkim na narządach płciowych, pośladkach i okolicach odbytu [6,11,16].

1. Leczenie

Tabela 1. Leczenie opryszczki (zmiany umiarkowanie zlokalizowane w okolicy jamy ustnej, odbytu, narządów płciowych, skóry)

Lek	Zakażenie umiarkowane	Leczenie supresyjne*
Acyklowir	400 mg p.o. 3-5×/dz. 7-14 dni	400 mg – 800 mg 2×/dz.
Famcyklowir	500 mg p.o. 2×/dz. 7-14 dni	500 mg 2×/dz. (obs. 1 rok)
Walacyklowir	1000 mg p.o. 2×/dz. 7-14 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.

CIEŻKIE ROZSIANE ZAKAŻENIA WIRUSEM OPRYSZCZKI Z OBJAWAMI UKŁADOWYMI wymagają dożylnego leczenia acyklowirem w dawce 5 mg/kg m. c. co 8 godz. iv. przez 5-10 dni [15,17]:

Leczenie opryszczki lekoopornej

W przypadku oporności na **Acyklowir**:

- **Foskarnet** 5-40-60 mg/kg m.c. co 8 godz iv. lub
- **Cydofowir** 5 mg/kg m.c. iv. 1×/tydz. aż do uzyskania odpowiedzi klinicznej
- miejscowo: 1% Cydofowir 1×/dz. przez 5 dni lub foskarnet 1% krem 5×/dz. w przypadkach owrzodzeń opryszczki nie odpowiadających na leczenie Acyklowirem.

Foskarnet i Cydofowir są lekami nefrotoksycznymi. Ich stosowanie wymaga kontrolowania wydolności nerek, a także stężenia wapnia i fosforu.

25E

Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej – *Nongonococcal urethritis* (NGU)

Wprowadzenie

Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej w 35-70% wywołane są przez zakażenia *Chlamydia trachomatis* typ D-K rzadziej B oraz inne bakterie takie jak: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* czy *Gardnerella vaginalis*. Okres wylegania NGU wynosi od 1 do 3 tyg. [4,6,11,12,13,16]

1. Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby jest podobny niezależnie od etiologii. Dominuje wyciek śluzowo wodnisty z cewki moczowej, ból, pieczenie, parcie na mocz.

2. Rozpoznanie

Ustalane jest na podstawie:

- Obrazu klinicznego
- Badanie mikroskopowe wydzielin barwionej
- metodą Grama
- błękitem metylenowym
- Hodowli
- Diagnostyki molekularnej z wykorzystaniem PCR, LCR.

3. Leczenie

Tabela 1. Leczenie nierzęzączkowego zapalenia cewki moczowej (NGU – *Chlamydie*)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Doxycyklina	100 mg 2x/dz. przez 7-10 dni
Azytromycyna	1 g w dawce jednorazowej
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Erytromycyna	500 mg 4x/dz. przez 7-10 dni
Ofloksacyna	400 mg 1x/dz. przez 7 dni lub 300 mg 2x/dz. przez 7 dni
Lewofloksacyna	500 mg 1x/dz. przez 7 dni

Zaleca się leczenie partnerów seksualnych osób z NGU.

Tabela 2. Leczenie NGU (chlamydie u kobiet ciężarnych lub karmiących)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Erytromycyna	500 mg 4x/dz. przez 7 dni
Erytromycyna	400 mg 4x/dz. przez 14 dni
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Amoksycyлина	500 mg 3x /dz. przez 7 dni
Azytromycyna	1 g w dawce jednorazowej

Tabela 3. Leczenie NGU (*Trichomonas*, *Ureaplasma urealyticum*)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Metronidazol*	2 g 1× /dz. 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× /dz. przez 7 dni

* W leczeniu zakażeń wywołanych przez *Trichomonas vaginalis*.

** W przypadku oporności na metronidazol

25F

Mięczak zakaźny – *Molluscum contagiosum*

1. Leczenie

- Krioterapia (u pacjentów zakażonych HIV to najlepsza metoda leczenia, u osób skutecznie leczonych ARV zmiany ustępują samoistnie)
- Elektrokauterizacja
- Imikwimod
- Usunięcie chirurgiczne
- Nalewka jodowa
- 25% Podofilina
- 5% kwas salicylowy lub 5% kwas mlekowy w zawieszynie kolodionu.

25G

Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową

Nie zaleca się profilaktycznego podawania antybiotyków po ekspozycji seksualnej lub nieseksualnej. Zaleca się jedynie wykonanie badań diagnostycznych, zależnych od patogenu, również bezpośrednio po ekspozycji. Dopiero w przypadku potwierdzenia zakażenia zaleca się wdrożenie leczenia.

W przypadku gwałtu należy jednak rozważyć podanie profilaktyki antybiotykowej obejmującej swoim spektrum rzeżączkę, chłamydię i rzęsistkowicę (schemat poniżej). Zalecenie to wynika z powodu rzadkiego zgłaszania się na wizyty kontrolne ofiar przemocy seksualnej.

Ceftriakson 250 mg im. jednorazowo

lub

Cefiksim 400 mg p.o. jednorazowo

plus

Metronidazol 2g p.o. jednorazowo

plus

Azytromycyna 1g p.o. jednorazowo

lub

Doksycyklina 100 mg 2×/dz. przez 7 dni

Piśmiennictwo

1. 2004 Report on the global AIDS epidemic July 2004, UNAIDS/04.16E (English original, June 2004).
2. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM i wsp.; eds. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 17th Edition; Antimicrobial Therapy, Inc; 2009.
3. Chodynicka B, Serwin AB, Janczyło-Jankowska M. Epidemiology of syphilis and gonorrhoea in eastern Poland in the years 1998-1997 Int J STD AIDS, 1999; 10: 680-4.
4. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2006; 55 (No.RR-11).
5. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2009; 58 (No.RR-4).

6. Choroby przenoszone drogą płciową, pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006.
7. Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV, pod redakcją Majewskiego S, Sikorskiego M; wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006.
8. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Oncol* 1993; 12: 186-92.
9. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to human papillomavirus in anogenital lesions. *Hum Pathol* 2006; 37: 513-519.
10. Markos AR. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. *Int J STD AIDS*. 2003; 14: 314-319.
11. MMWR 2010 r. (sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010
12. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2010
13. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2010
14. United Kingdom National guideline on the Management of Anogenital Warts, 2007
15. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012
16. Choroby przenoszone drogą płciową, pod redakcją Mroczkowskiego TF: 2012
17. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy; 2013
18. Szczepienia przeciw HPV, Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV, pod redakcją Sławomira Majewskiego i Marka Sikorskiego; 2006
19. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea In adults, *Przeg. Dermatol* 2014, 101, 168-178
20. Diagnostyka i leczenie rzeżączki: komentarz grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeg. Dermatol* 2014, 101,179-180

J

Nowotwory

Nowotwory definiujące AIDS

Wraz z wprowadzeniem skojarzonej cART zaobserwowano, w różnym stopniu, spadek liczby nowotworów definiujących AIDS. Jednocześnie niemalejąca liczba „late presenters” jest związana właśnie z rozpoznaniem zakażenia HIV w związku ze zdiagnozowaniem choroby nowotworowej typowej dla głębokiego deficytu immunologicznego. Z drugiej strony obserwuje się występowanie nowotworów również u pacjentów objętych leczeniem antyretrowirusowym. Dotyczy to szczególnie osób w starszym wieku, które rozpoczęły terapię późno, z głębokim deficytem immunologicznym. Należy nie zapominać też o możliwości występowania niektórych nowotworów (np. mięsaka Kaposiego, chłoniaka Burkitta) przy wyższych poziomach limfocytów CD4. Odpowiednia wiedza na temat nowotworów definiujących AIDS pozwala na przeprowadzenie właściwych badań diagnostycznych szybko, bez opóźniania postawienia prawidłowej diagnozy.

1. Mięsak Kaposiego (KS)

- Etiologia: HHV-8 (KSHV – Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus)
- Transmisja HHV-8 występuje poprzez ślinę, drogą seksualną, wertykalną oraz krwiopochodną.
- Poza postacią związaną z AIDS, najbardziej agresywną, w zdecydowanej większości wśród MSM, występują ponadto formy klasyczne, endemiczne (Afryka), jatrogenne (potransplantacyjne).

1.1. Obraz kliniczny

- a zajęcie skóry pod postacią plamek, guzków o różnym zabarwieniu
- b zajęcie narządów wewnętrznych: przewodu pokarmowego układu limfatycznego, układu oddechowego,
- c szczególna lokalizacja jama ustna (podniebienie twarde).

Diagnostyka: 1. charakterystyczny obraz kliniczny 2. badanie his.pat. – utkanie wrzcionowato- komórkowe **UWAGA!** Konieczna sugestia klinicysty co do podejrzenia KS – niezbędne badanie immunohistochemiczne („vascular markers” CD31, CD34).

W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu niezbędne badania dodatkowe: RTG kl. piersiowej, bronchoskopia, badania endoskopowe i obrazowe (USG i/lub TK).

Diagnostyka różnicowa: chłoniaki, angiosarkoma, kiła, bacillary angiomatosis

1.2. Leczenie

- a w każdym przypadku rozpoznania KS konieczne wprowadzenie cART.
- b w przypadkach bardziej zaawansowanych (zajęcie narządów wewnętrznych, jamy ustnej) oprócz cART stosuje się chemioterapię: leki pierwszego rzutu – antracykliny, w razie niepowodzenia preparaty paklitakselu. W ograniczonych przypadkach, w zależności od rozmiaru zmian wdraża się terapię lokalną (radioterapię, krioterapię, miejscowe chirurgiczne usunięcie zmiany) oraz immunoterapię.

2. Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

- **Etiologia:** EBV, KSHV
- **Warianty NHL:** chłoniak rozlany olbrzymiokomórkowy (DLBCL) (stanowiący >90% NHL), chłoniak immunoblastyczny/plazmablastyczny, chłoniak Burkitta pierwotny, chłoniak wysiękowy (PEL), pierwotny chłoniak mózgu (PCNSL).

Występowanie NHL: zazwyczaj związane z zaawansowanym zakażeniem HIV, chociaż mogą zdarzyć się przypadki z każdą liczbą CD4.

Obraz kliniczny: rozpoznanie zazwyczaj w późnym okresie choroby, często z pozawęzłową lokalizacją.

Skargi na osłabienie, utratę masy ciała, gorączkę, nocne poty. Inne dolegliwości związane są z umiejscowieniem chłoniaka, np. bóle głowy, napady padaczkowe, bóle brzucha, objawy niedrożności.

Diagnostyka: w przypadku dostępności do węzła chłonного niezbędne jego pobranie i ocena histopatologiczna oraz immunofenotypizacja (CD20, CD10, CD138, MUM1), mająca wpływ na rodzaj terapii. W celu określenia stopnia zaawansowania choroby (skala Ann Arbor), niezbędne przeprowadzenie badań obrazowych (TK kl. piersiowej/brzuch/miednica), MRI głowy z gadolinium, biopsja szpiku. Badania laboratoryjne: CRP, kwas moczowy, LDH i inne badania biochemiczne.

Leczenie: wprowadzenie cART wpłynęło korzystnie na przeżywalność chorych z NHL, jednak nie uzyskano tak spektakularnych osiągnięć, jak w przypadku KS. W DLBCL zalecany jest CHOP. Terapia chłoniaka Burkitta związana jest z bardziej agresywnymi schematami, przy czym szansa na uzyskanie remisji jest mniejsza. Zastosowanie rituximabu czyli monoklonalnych p/ciał anti- CD20, zwiększa skuteczność konwencjonalnej chemioterapii. Jednak w przypadku głębokiego deficytu immunologicznego jego zastosowanie grozi ciężką neutropenią. PEL charakteryzuje się wyjątkowo agresywnym przebiegiem i wpływ chemioterapii jest bardzo ograniczony. W przypadku PCNSL stosuje się zarówno chemioterapię (dokanałowo), jak i radioterapię.

3. Rak szyjki macicy

- **Epidemiologia:** onkogenne typy HPV (human papilloma virus) – szczególnie typ 16 i 18.

3.1. Badanie diagnostyczne

a. cytologia pobrana 2-krotnie z tarczy szyjki macicy w pierwszym roku obserwacji kobiety, w następnych – w odstępie roku. **b.** w przypadku stwierdzenia atypii bądź dysplazji komórek niezbędne jest badanie kolposkopowe oraz badanie hist-pat pobranego wycinka. 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.

3.2. Leczenie

W przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy, leczenie nie różni się od terapii osób seronegatywnych. Podstawowym leczeniem jest zabieg operacyjny i/lub naświetlanie. 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. Większość doniesień podkreśla też fakt, iż samo wprowadzenie cART nie miało istotnego wpływu na spadek występowania raka szyjki macicy.

Podsumowanie

Najlepszym rozwiązaniem problemu występowania nowotworów definiujących AIDS jest wczesne rozpoznanie zakażenia HIV i wdrożenie cART 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS – related non – Hodgkin’s lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003; 17: 786 – 82.
7. ChenYB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12: 569 -576
8. Sun XW, Ellenbrock TV, Lungu O. i wsp. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus – seropositive women. *Obstet Ginekol*. 1995; 85: 680 – 685.
9. 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.
10. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH. i wsp. Low incidence invasive cervical cancer among HIV – infected US woman in a prevention program. *AIDS*. 2004; 18: 109 – 113.

Nowotwory niedefiniujące AIDS

Wprowadzenie

Przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego nowotwory niedefiniujące AIDS (NADCs) były przyczyną mniej niż 1% zgonów wśród zakażonych HIV, obecnie odpowiadają za 13% zgonów w tej grupie chorych. W porównaniu z pacjentami niezakażonymi, NADCs występują w młodszej grupie wiekowej i mają bardziej agresywny przebieg, a rozpoznanie nowotworu stawiane jest często w zaawansowanym stadium klinicznym. Najczęściej występującymi NADCs są: raki skóry, rak płuca, ziarnica złośliwa, rak odbytu, rak pierwotny wątroby, rak prostaty, rak piersi i inne.

Tabela 1. Rekomendacje PTN AIDS dotyczące nowotworów niedefiniujących AIDS

<i>Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej</i>	<i>Czynniki ryzyka</i>	<i>Diagnostyka nowotworu</i>	<i>Leczenie</i>	<i>Skrining</i>
Rak piersi częstość jak w populacji ogólnej	<ul style="list-style-type: none"> czynniki genetyczne: mutacje genów: BRCA1, BRCA2* wywiad rodzinny hormonoterapia zastępcza menopauza w późnym wieku pierwsza miesiączka we wczesnym wieku 	<ul style="list-style-type: none"> mammografia USG piersi biopsja i ocena histopatologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> operacyjne radioterapia chemioterapia hormonoterapia przeciwciała monoklonalne wiążące się z receptorem Her-2* 	<ul style="list-style-type: none"> między 50 a 70 rokiem życia: <ul style="list-style-type: none"> mammografia co 1-3 lata egularne badanie palpacyjne
Rak odbytu 37-krotnie wyższe u mężczyzn, 6,8-krotnie wyższe u kobiet	<ul style="list-style-type: none"> niska liczba limfocytów CD4 zakażenie onkogennymi typami HPV (16, 18, 31, 33, 35) kontakty analne receptywne nikotynizm 	<ul style="list-style-type: none"> anoskopia wysokiej rozdzielności rektoskopia badanie histopatologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> operacyjne radioterapia chemioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> w grupie MSM: <ul style="list-style-type: none"> badanie per rectum co 1-3 lata i rozmaz cytologiczny Pap anoskopia wysokiej rozdzielności z biopsją w przypadku nieprawidłowego rozmazu **
Rak pierwotny wątroby (HCC) 7× częściej	<ul style="list-style-type: none"> HBV HCV marskość wątroby o różnej etiologii *** niska liczba limfocytów CD4 	<ul style="list-style-type: none"> TK wielofazowe wątroby MRI wątroby USG jamy brzusznej z podaniem kontrastu 	<ul style="list-style-type: none"> postępowanie zgodne z klasyfikacją Barcelońską (BCLC): <ul style="list-style-type: none"> resekcja guza wątroby termoablacja transplantacja wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> badania ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz oznaczenie stężenia alfa-fetoproteiny co 6 miesięcy

<p>Rak jelita grubego 2x częściej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • czynniki genetyczne • zespół Lyncha • rodzinna polipowatość jelit • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • choroba Leśniowskiego-Crohna • wiek • nikotynizm • dieta uboga w błonnik 	<ul style="list-style-type: none"> • kolonoskopia i ocena histopatologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> • chemembolizacja • terapia inhibitorem kinaz serynowo/tyrozynowych (sorafenib) **** • operacyjne • chemioterapia • radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • między 50-75 rokiem życia: <ul style="list-style-type: none"> – test na obecność krwi utajonej w kale wykonywany co 1-3 lata – kolonoskopia co 10 lat • w przypadku zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego częstość wykonywania kolonoskopii zależy od konkretnej przyczyny zwiększonego ryzyka i jego szacunkowej wielkości i waha się od 1 do 5 lat
<p>Rak stercza jak w populacji ogólnej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek • dodatni wywiad rodzinny • rasa czarna 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie per rectum • określenie stężenia PSA* w surowicy krwi • ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) gruczołu krokowego z biopsją i oceną architektoniki komórek według 10 stopniowej skali Gleasona 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne • radioterapia • hormonoterapia (analogii LH-RH*, antyandrogeny) • chemioterapia • u chorych z rakiem niskiego ryzyka baczna obserwacja (active surveillance) 	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni w wieku powyżej 50 r.ż: <ul style="list-style-type: none"> – badanie per rectum – określenie stężenia PSA* w surowicy krwi co 1-3 lata

<p>Rak płuc 3-9x częściej (głównie rak niedrobnokomórkowy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nikotynizm, • czynniki genetyczne: np. mutacja genu EGFR • narażenie na promieniowanie jonizujące i azbest 	<ul style="list-style-type: none"> • RTG płuc • TK klatki piersiowej • bronchoskopia z pobraniem wycinków • markery: <ul style="list-style-type: none"> – w raku drobnokomórkowym: NSE * – w raku płaskonabłonkowym: CYFA 21.1 * 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne • radioterapia • chemioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • niskodawkowa TK płuc 1x w roku osób z wysokim ryzykiem wystąpienia raka płuca, czyli: w populacji między 55-75 rokiem życia wieloletnich palaczy (min. 30 paczkolet), lub u osób, które paliły z podobną intensywnością, a rzuciły palenie w okresie ostatnich 15 lat • u osób o niskim i średnim ryzyku zachorowania na raka płuca rutynowe badania skriningowe nie są zalecane • niezalecany
<p>Ziarnica złośliwa (10-20x częściej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wirusy: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV • promieniowanie jonizujące • niskie liczbę limfocytów CD4 	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja węzłów chłonnych • TK klatki piersiowej • TK jamy brzusznej • PET* • Biopsja szpiku • Biopsja zmiany 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia • radioterapia 	
<p>Rak prącia 5-6x częściej (głównie rak płaskonabłonkowy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • neoplazja śródnapłonkowa prącia (PeIN)* • liszaj płaski • nikotynizm • zakażenie HPV 16-18 • kłykciny kończyste • erytroplazja Queyrata - choroba Bowena 		<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne (czasem penektomia) • radioterapia • chemioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • samodzielna kontrola

<p>Rak jądra 3-7x częściej (głównie nasieniaki)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wnetrostwo • czynniki genetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • USG moszny • TK jamy brzusznej • markery: <ul style="list-style-type: none"> – AFP* – b-HCG * – LDH* 	<ul style="list-style-type: none"> • orchidektomia • radioterapia • chemioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • samodzielna kontrola
<p>Rak nerki 8,5-krotnie częściej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nikotynizm • otyłość • nadciśnienie tętnicze • mutacja w genie VHL (von Hippel-Lindau)* 	<ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej • TK jamy brzusznej • biopsja przezskórna lub ocena histopatologiczna preparatu po nefrektomii 	<ul style="list-style-type: none"> • tumorektomia • nefrektomia • chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kinaz tyrozynowych • przeciwciała monoklonalne anti-VEGF * 	<ul style="list-style-type: none"> • niezalecany
<p>Choroba Castlemana</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HHV-8 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie histopatologiczne guza 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne, • chemioterapia, • przeciwciała monoklonalne anti-CD20 • radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • niezalecany
<p>Rak skóry rak podstawno-komórkowy i kolczystokomórkowy, 2-5x częściej</p> <p>Czerniak 2-3x częściej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • promieniowanie ultrafioletowe • leki immunosupresyjne • fototyp skóry • wiek • środki światłoczułające (np. psolaren) • przewlekłe drażnienie skóry • blizny 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie histopatologiczne zmiany skórnej • PET* 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne • miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> – imikwimod – krioterapia • radioterapia • chemioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • samodzielna kontrola znamion • badanie fizykalne skóry przez dermatologa u osób po 14 roku życia 1x w roku

	<ul style="list-style-type: none">• rogowacenie słoneczne i róg skórny• rogowacenie starcze• choroba Bowena• rogowacenie białe• erytroplazja Queyrata		
--	---	--	--

* BRCA 1 i 2 (Breast Cancer genes 1 i 2), HER2 (human epidermal growth factor receptor2)

PSA (Prostate Specific Antigen), analogi LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone analogues), EGFR (Epidermal growth factor receptor gene), NSE (Neuron-specific enolase), CYFRA 21.1 (Cytokeratin 19 Fragment), PET (positron emission tomography), PeIN (Penile intraepithelial neoplasia), AFP (alfa-fetoprotein), beta-HCG (beta-human chorionic gonadotropin), LDH (Lactate dehydrogenase), VHL gene (von Hippel-Lindau gene), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

** Jeśli cytologia wskazuje na zmiany przednowotworowe odbytu określone według klasyfikacji Bethesda:

- ASCUS (ang. *abnormal squamous cell of undetermined significance*) – nieprawidłowe zmiany rogowaciejące bez znaczenia klinicznego
- LSIL (ang. *low-grade squamous epithelial lesion*) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia
- HSIL (ang. *high-grade squamous epithelial lesion*) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne dużego stopnia → wskazane jest przeprowadzenie anoskopii wysokiej rozdzielczości z biopsją.
- Stwierdzenie w biopsji zmian HGAIN (ang. *high grade anal intraepithelial neoplasia*) – wysokiego stopnia neoplazji wewnątrznałonkowej odbytu) jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia.
- Stwierdzenie w biopsji zmian LGAIN (ang. *low grade anal intraepithelial neoplasia*) – niskiego stopnia neoplazji wewnątrznałonkowej odbytu) jest wskazaniem do wykonywania anoskopii wysokiej rozdzielczości jeden raz w roku.

*** Do skriningu powinni być włączeni pacjenci z:

- marskością wątroby niezależnie od przyczyny
- aktywnym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B
- przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z wywiadem rodzinnym w kierunku HCC
- przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z zaawansowanym włóknieniem (F3).

**** Postępowanie terapeutyczne dla raka pierwotnego wątroby zgodnie z klasyfikacją Barcelońską (BCLC):

resekcja guza wątroby

- w przypadku bardzo wczesnej postaci raka (pojedynczy guz do 2 cm) u pacjenta bez marskości wątroby lub z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a bez cech nadciśnienia wrotnego: HVPg <10 mmHg, bez żyłków przełyku i splenomegalii oraz z poziomem PLT > 100 tys.

transplantacja wątroby

- w przypadku wczesnej postaci raka (kryteria Mediolańskie: pojedynczy guz do 5 cm lub maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3 cm) u pacjenta bez istotnych przeciwwskazań do transplantacji wątroby

termoablacja

- w przypadku wczesnej postaci raka (kryteria Mediolańskie: pojedynczy guz do 5 cm lub maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3 cm) u pacjenta z przeciwwskazaniami do transplantacji wątroby

chemoembolizacja

- w przypadku pośredniego zaawansowania nowotworu w postaci dużego pojedynczego guza, lub zmian wielogniskowych, bez inwazji naczyń i pozawątrobowego rozsiewu u pacjenta z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a

terapia inhibitorem kinaz serynowo/ treoninowych i tyrozynowych (sorafenib)

- w przypadku zaawansowanego raka pierwotnego wątroby w postaci zmian wielogniskowych z naciekiem żyły wrotnej i przerzutami odległymi u pacjenta z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a

Piśmiennictwo

1. <http://www.bhiva.org/>
2. <http://www.eacsociety.org/>
3. Cachay ER, Mathews WC. Human papillomavirus, anal cancer, and screening considerations among HIV-infected individuals. AIDS Rev.2013 Apr-Jun;15(2):122-33.
4. http://www.onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf (rak piersi)
5. <http://www.pkk.org.pl/lekarz-02e.php>
6. http://www.easl.eu/assets/application/files/d38c7689f123edf_file.pdf
7. http://www.onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf
8. <http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/viewFile/PiAP.2014.0001/26330>
9. <https://www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/conditions/skin-cancer>
10. http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/HCCUpdate2010.pdf

K

Choroby współistniejące

Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV

Tabela 1.

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
WCZESNY OKRES ZAKAŻENIA		
osutka w ostrej chorobie retrowirusowej	- osutka: drobnoplamista, drobnogrudkowa, plamisto-grudkowa, drobnopęcherzykowa lub pokrzywkowa; - złewne zmiany rumieniowe (gł. na skórze tułowia i okolicy barkowej).	
afty	- okrągłe białawe zmiany, o średnicy 5-10 mm, otoczone rumieniową obwódką na ruchomych odcinkach błony śluzowej jamy ustnej.	- zazwyczaj goją się samoistnie; ▪ miejscowe: - glikokortykosteroidy w żelu/zawiesinie; - tetracyliny w zawiesinie; - GM-CSF (40 µg w 200 ml 5% glukozy); ▪ ogólne: - talidomid; - glikokortykosteroidy.

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
DERMATOZY ZAKAŻNE		
A) ZAKAŻENIA WIRUSOWE		
zakażenia wirusami opryszczki pospolitej (HSV-1 i HSV-2) [1, 2]	<ul style="list-style-type: none"> - objawy trwają dłużej, zmiany bardziej nasilone niż w populacji ogólnej, są bardziej rozległe i mają nietypową morfologię; - opryszczka – głębokie, trudno gojące się owrzodzenia, zmiany szerzą się często na skórę policzków, błonę śluzową jamy ustnej i przełyku, duże ryzyko wtórnych nadkażeń bakteryjnych; - w obrębie narządów płciowych – bolesne owrzodzenia, zmiany wokół odbytu lub na jego błonie śluzowej. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakażeń wirusem opryszczki pospolitej w zależności od stadium infekcji przedstawiono w tabeli 1.
zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) [1]	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany atypowe; - głębokie, przewlekające się owrzodzenia, zmiany krwotoczne i zgorzelinowe; - często jako postać uogólniona z zajęciem rozległych powierzchni skóry lub przetrwała z obecnością hiperkeratotycznych strupów. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakażeń VZV u pacjentów HIV-dodatnich przedstawiono w tabeli 2.
mięczak zakaźny (<i>Molluscum contagiosum</i> – MC) [1, 3]	<ul style="list-style-type: none"> - perlistobiałe, czasem duże (Ø 2-3 cm) guzki z zagłębieniem w środku; - zlokalizowany w okolicy narządów płciowych oraz (nietypowo) na twarzy, np. wokół oczu, w okolicach zgięciowych kończyn i na tułowiu. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ usuwanie zmian: przez łyżeczkowanie, elektrokoagulację, kriochirurgię ciekłym azotem (-195,8 °C) lub podtlenkiem azotu (-88,7 °C), usuwanie laserowe, chemabrazję 50% kwasem trój chlorooctowym; ▪ metody zachowawcze: <ul style="list-style-type: none"> - imikwimod w kremie raz dz. na noc; - 3-10% nalewka jodowa 1-2× dz.; - preparaty zawierające wodorotlenek potasu, retinoidy, podofilotoksynę, azotan srebra, kwas mlekowy, kwas salicylowy.
zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)	<ul style="list-style-type: none"> - swędząca plamista osutka; - zmiany grudkowe o brodawkowatej powierzchni; - owrzodzenia okołoodbytnicze. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - gancyklowir 5 mg/kg m.c. 2× dz. dożylnie w powolnym wlewie (w terapii podtrzymującej 6 mg/kg m.c. 5× w tyg.);

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
		<ul style="list-style-type: none"> - walgancyklowir doustnie 900 mg 2× dz. (900 mg/d w leczeniu podtrzymującym); - cidofowir 5 mg/kg m.c. dożylnie w powolnym wlewie raz w tygodniu przez pierwsze 2 tyg., a następnie co 2-gi tydzień.
leukoplakia włochata jamy ustnej (HL) [4]	<ul style="list-style-type: none"> - zmiany na bocznych powierzchniach języka – szorstkie, brodawkowate „włochate” grudki o szaro-białym zabarwieniu; - inna lokalizacja: grzbietowa i brzuszna powierzchnia języka, śluzówki jamy ustnej i dziąseł – wykwitły płaskie, gładkie, pozbawione charakterystycznego „owłosienia”. 	<ul style="list-style-type: none"> - łagodne postaci nie wymagają leczenia. ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - acyklowir 800 mg 5× dz. doustnie; - famcyklowir 500 mg 3× dz. doustnie. ▪ miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> - roztwory podofilyny; - tretynoina w żelu. ▪ zabiegowe: <ul style="list-style-type: none"> - ablacja laserowa, kriochirurgia podtlenkiem azotu lub ciekłym azotem
zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)	<ul style="list-style-type: none"> - brodawki zwykłe i płaskie; - kłykciny kończyste; - rak odbytu i narządów płciowych; - dysplazja brodawkowata naskórka (<i>Epidermodysplasia verruciformis</i>). 	Zakażenie HPV oraz leczenie zmian z nim związanych omówiono szczegółowo w rozdziale dotyczącym chorób przenoszonych drogą płciową.

B) ZAKAŻENIA BAKTERYJNE

zapalenie dziąseł i przyzębia [5]	<ul style="list-style-type: none"> - początkowo ograniczona martwica brodawek przestrzeni międzyzębowych; - wypadanie zębów; - zmiany wrzodziejące i martwicze gwałtownie się szerzą, prowadząc do destrukcji kości i samoistnych krwawień. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapeutyki i antybiotyki zgodnie z wynikami posiewów; ▪ miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> - roztwory do odkażania zawierające np. chlorheksydynę; - środki przeciwgrzybiczne; ▪ zabiegowe: <ul style="list-style-type: none"> - usunięcie tkanek martwiczych.
bakteryjna angiomatoza (<i>Bacillary angiomatosis</i> – BA) [6]	<ul style="list-style-type: none"> - kopulaste, rumieniowe grudki przekształcające się w ciemnoczerwone, krwawiące i wrzodziejące guzki; - zmiany guzowate mogą szerzyć się i obejmować tkankę podskórną i kości, prowadząc do osteolizy; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - erytromycyna – 500 mg co 6 h doustnie; - doksycyklina 100-200 mg/d. 8-12 tyg. doustnie; - azytromycyna (1-go dnia 500 mg/d., a następnie 250 mg/d.

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
	- niekiedy nacieki zapalne stwierdza się także w narządach wewnętrznych (wątrobie, śledzionie, płucach, mózgu).	przez kolejne 4 dni doustnie; - klarytromycyna (2x 250 mg). W przypadku rozległych zmian skórnych/zajęcia narządów wewnętrznych antybiotyki te podaje się dożylnie; ▪ miejscowe: - erytromycyna w maści, kremie lub żelu; - okłady odkażające (np. 0,05% hibitan w roztworze wodnym, 0,25% wodny roztwór chloraminy).
bakteryjne zapalenie mieszków włosowych	- swędzące okołomieszkowe krosty na podłożu rumieniowym (skóra głowy, szyi, pleców, ud i pośladków, dołów pachowych i okolicy odbytu).	▪ ogólne: - antybiotykoterapia zgodnie z wynikami antybiogramu; ▪ miejscowe: - antybiotyki w roztworach, zawiesinach i emulsjach.
C) ZARAŻENIA PASOŻYTNICZE		
świerzb	- wysypka krostkowa, hiperkeratotyczna, zwykle w miejscach, gdzie skóra jest cienka, zmiany swędzące głównie po rozgrzaniu; - przeczasy.	- higiena osobista; ▪ miejscowe: - crotamiton – 2x dz. przez 3-5 dni; - benzoesan benzylu w maści z 1% lub 5% permektyną; - maść Wilkinsona.
zarażenie nużeńcem ludzkim	- zmiany głównie w okolicy nasady nosa, między brwiami, na policzkach, na brzegach powiek; - zmiany o charakterze złuszczeniowo-łojotokowym, świąd, zaczerwienienie.	- higiena skóry; ▪ miejscowe: - maści z metronidazolem, gentamycyną, olejkami z drzewa herbacianego, - maści zawierające rtęć; ▪ ogólne: - metronidazol.
leiszmanioza	- leiszmanioza skórna – niebolesna zmiana o charakterze grudki powiększającej się do guzka, który ulega owrzodzeniu; - leiszmanioza skórno-śluzówkowa – zmiany w obrębie błon śluzowych jamy ustnej i nosowej zniekształcające twarzoczaszkę.	▪ ogólne: - liposomalna amfoterycyna B (2-4 mg/kg m.c./d – 10 dawek); - paromycyna (4 mg/kg m.c.); - preparaty z grupy azoli.

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
D) ZAKAŻENIA GRZYBICZE		
zakażenia powierzchniowe grzybami z rodzaju <i>Candida</i> [7]	<ul style="list-style-type: none"> - kandydoza błon śluzowych jamy ustnej, gardła: • postać rzekomobłoniasta (białawe naloty na błonie śluzowej jamy ustnej, podniebienia, języka i gardła, które można usunąć przy pomocy szpatałki); • postać przewlekła rozrostowa (zmiany o „froterowatej” powierzchni, u części pacjentów powodujące dolegliwości w postaci bólu, pieczenia, zaburzeń smaku i trudności w połykaniu); • postać zanikowa (z typowym tkliwym, obrzękniętym i wygładzonym językiem oraz zmianami nadżerkowymi); • zapalenie kąćców ust; • postać rumieniowa. - zmiany śluzówkowe – czerwone plamy (plamy kontaktowe) na grzbiecie języka i/lub na podniebieniu twardym; - zmiany wyprzeniowe w fałdach skórnych oraz drożdżycza paznokci. 	<ul style="list-style-type: none"> - uzależnione od ciężkości zakażenia oraz gatunku wyhodowanego drożdżaka. ▪ ogólne: - lek I rzutu – flukonazol doustnie 100-200 mg/d przez 14-21 dni w łagodnych i średnio nasilonych infekcjach, w cięższych doustnie lub dożylnie 400-800 mg/d.; - leczenie podtrzymujące – flukonazol 100-200 mg/d 3× w tyg.; - nieskuteczność terapii flukonazolem – itrakonazol doustnie lub dożylnie 200-400 mg/d, albo worikonazolu dożylnie (pierwszego dnia 6 mg/kg.m.c. co 12 h, a następnie 3-4 mg/kg.m.c. co 12 h, u chorych ważących poniżej 40 kg dawki są o połowę mniejsze) lub doustnie (200 mg 2× dziennie w pierwszej dobie, a następnie 100 mg co 12 h), względnie posakonazolu (200 mg w pierwszym dniu, potem 100 mg 1× dz. w zawieszynie 40 mg/ml przez 13 dni), bądź echinokandyny (kaspofungina lub mikafungina dożylnie 50-100 mg/d przez 7-14 dni), rzadko amfoterycyny B (w klasycznej postaci w dawce 0,3 mg/kg m.c./d.); ▪ miejscowe: - nystatyna w zawieszynie (100 000j/ml) 5× dz.; - pochodne imidazolowe (np. 2% mikonazol w żel); - antyseptyki przeciwgrzybiczne w roztworach do płukania jamy ustnej (np. 0,12% roztwór chlorheksydyny).

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
czarny język włochaty	-żółty, brązowy, czasem czarny nalot w okolicy brodawek nitkowatych języka.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> - preparaty antybakteryjne i przeciwgrzybicze; - tretynoina w żelu.
zakażenie grzybami lipofilnymi z rodzaju <i>Malassezia</i>	- łupież pstry – żółtobrunatne (postać przebarwieniowa) lub odbarwione (postać odbarwieniowa), lekko złuszczone plamy, zlewające się w duże „mapowate”, nierówne ogniska zmienionej chorobowo skóry, rozmieszczone na ogół na skórze tułowia, ramion i twarzy; <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie mieszków – swędzące okołomieszkowe grudki. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> - preparaty przeciwgrzybicze w postaci maści, kremów i roztworów z grupy <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych imidazolowych (bifonazol, klotrimazol, ekonazol, flutrimazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol); • pochodnych pirydynonu (np. cyklopiroxolamine); ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - ketokonazol 200-400 mg/d; - itraconazol 200 mg/d w terapii ciągłej; - flukonazol 100 mg/d przez 7-14 dni

DERMATOZY NIEZAKAŻNE

łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) [1,8]	- swędzące zmiany rumieniowo-złuszczone rozsiane na skórze owłosionej głowy, fałdów nosowo-wargowych, małżowin usznych, klatki piersiowej i okolic zgięciowych; <ul style="list-style-type: none"> - wykwity skórne mają tendencję do zlewania się i uogólniania (postać erytrodermiczna). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> - szampony/kremy z 2% ketokonazolem 2-3 razy w tyg. przez 4 tyg., a następnie raz w tyg. (terapia podtrzymująca); - inne preparaty przeciwgrzybicze z grupy pochodnych imidazolowych; - kortykosteroidy o małej i średniej mocy - na skórę owłosioną głowy szampony z siarczkiem selenu, siarką, dziegciem, pirytonianem cynku, 1,5% piroktonemolaminy, klimbazolem, mocznikiem, ketokonazolem, przy dużym nawarstwieniu tłustych strupów – oliwa salicylowa (2-5-10%). ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - preparaty przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol 100 mg/d przez 7-10 dni, itraconazol w terapii ciągłej 200 mg/d przez 14 dni);
--	---	--

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
		<ul style="list-style-type: none"> - rzadko krótkie kursy sterydoterapii (prednizolon w dawce 10-30 mg/d); - przy nasilonym świądzie preparaty przeciwhistaminowe.
eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych (<i>Eosinophilic folliculitis</i> – EF) [1, 9]	-swędzące, rozsiane na skórze głowy, tułowia i kończyn wykwyty okołomieszkowe, o charakterze grudek na rumieniowym podłożu i krost, a także zmian pokrzywkowatych i przeczosów.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> - preparaty z kortykosteroidami o średniej mocy (np. betametazon); - preparaty z antybiotykami, - preparaty z 0,1% takrolimusem; - fototerapia UVB; ▪ ogólne: <ul style="list-style-type: none"> - doustne preparaty przeciwhistaminowe; - retinoidy, itrakonazol, metronidazol, dapson.
plamica małopłytkowa	- siniaczenia, zmiany wybroczynowe na błonach śluzowych (szczególnie podniebienia twardego) i skórze, wylewy podskórne, krwawienia z dziąseł i nosa.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie obejmuje leczenie małopłytkowości (glikokortykosteroidy, immunoglobuliny, KKP, rituximab, IFN-α, PEG-rHuMGDF, rHuTPO).
NOWOTWORY SKÓRY		
mięsak Kaposiego (<i>Sarcoma Kaposi</i> – SK)	<ul style="list-style-type: none"> - polimorficzne zmiany skórne na głowie, tułowiu, kończynach i ok. narządów płciowych – brunatnoróżowe plamy, przekształcające się w nieregularne, różnej wielkości, płasko-wyniosłe grudki i guzki; - zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej i prąci; - w późnym stadium zmiany obrzękowe i wrzodziejące. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w 75% przypadków skuteczną metodą jest wprowadzenie cART; ▪ mono-lub polichemioterapia; ▪ wycięcie chirurgiczne; ▪ krioterapia; ▪ metody laserowe, w tym terapia fotodynamiczna; ▪ miejscowa aplikacja retinoidów.
inne nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> - rak skóry; - rak odbytu; - rak prącia. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wdrożenie cART oraz postępowanie onkologiczne.
INNE ZMIANY		
zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) dotyczące skóry i błon śluzowych [1]	- zaostrzenie się symptomów łojotokowego zapalenia skóry i trądziku pospolitego (w tym także progresja w kierunku ciężkich postaci), objawów skórnych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie wymaga indywidualizacji rodzaju terapii, czasu jej trwania, zmiany leczenia; ▪ w zależności od sytuacji klinicznej rozważa się włączenie cART,

CHOROBA	MANIFESTACJA KLINICZNA	LECZENIE
	<p>tocznia rumieniowatego układu-owego, sarkoidozy, gruźlicy i kryptokokozy;</p> <p>- rozwój grzybicy skóry i błon śluzowych, zapalenia mieszków włosowych, opryszczki narządów płciowych i odbytu, półpaśca, mięczaka zakaźnego, brodawek pospolitych i łupieżu pstrego,</p> <p>- możliwe jest zapoczątkowanie rozwoju lub nasilenie już istniejących zmian w przebiegu mięsaka Kaposiego, trądu i brodawek narządów płciowych.</p>	odroczenie cART, czasowe przerwanie cART oraz stosowanie kortykosteroidów.
zmiany skórne związane z terapią antyretrowirusową [10]	Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry przedstawiono w tabeli 3.	

Tabela 2. Leczenie infekcji skóry i błon śluzowych spowodowanych przez wirusy opryszczki pospolitej (HSV) u pacjentów HIV-dodatnich

Stadium choroby	Lek	Dawkowanie	Czas leczenia
pierwszy epizod	acyklowir	doustnie 200-400 mg 5× dz.	10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 2× dz.	7-10 dni
	famcyklowir	doustnie 250 mg 3× dz.	5-10 dni
ostra infekcja	acyklowir	dożylnie 5 mg/kg m.c. 3× dz.	przez 5 dni, następnie leczenie doustne
infekcja nawrotowa (leczenie epizodyczne)	acyklowir	doustnie 400 mg 3× dz.	5-10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 2× dz.	5-10 dni
	famcyklowir	doustnie 500 mg 2× dz.	5-10 dni
infekcje nawrotowe (leczenie supresyjne)	acyklowir	doustnie 400-800 mg 2× dz.	miesiące-lata; w zależności od stanu klinicznego
	walacyklowir	doustnie 500 mg 2× dz.	miesiące-lata; w zależności od stanu klinicznego
	famcyklowir	doustnie 500 mg 2× dz.	miesiące-lata; w zależności od stanu klinicznego
infekcje odporne na acyklowir	foskarnet	dożylnie 40 mg/kg m.c. 3× dz.	14-21 dni
	cydofowir	zewnętrznie 1-3% żel lub krem	5 dni

Na podstawie tabeli 1 w: Creed R, Morrison LK, Ravanfar P i wsp., 2009 [2].

Tabela 3. Leczenie infekcji skóry i błon śluzowych spowodowanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów HIV-dodatnich

<i>Stadium choroby</i>	<i>Lek</i>	<i>Dawkowanie</i>	<i>Czas leczenia</i>
leczenie standardowe	acyklowir	doustnie 800 mg 5× dz.	7-10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 3× dz.	7 dni
	famcyklowir	doustnie 500 mg 3× dz.	7 dni
ostra infekcja	acyklowir	dożylnie 5-10 mg/kg m.c. 3× dz.	7 dni

Na podstawie tabeli 1 w: Creed R, Morrison LK, Ravanfar P i wsp., 2009 [2].

Tabela 4. Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry

<i>Powikłania</i>	<i>Leki</i>
POWIKŁANIA NIEALERGICZNE	
lipodystrofia	NRTI PI
hiperpigmentacja skóry i paznokci	NRTI (AZT, 3TC, FTC, ABC)
zespół nadwrażliwości	NRTI (ABC)
zespół retinoidopodobny	PI (IDV)
zespół rekonstrukcji immunologicznej	HAART
POWIKŁANIA ALERGICZNE	
wysypka	NNRTI PI (DRV, FVP, TPV) II (RTI, EVG)
zespół Stevens-Johnsona toksyczna nekroliza naskórka	NNRTI (EFV, NVP)
RZADKIE POWIKŁANIA	
ostra uogólniona osutka krostkowa	AZT, 3TC, PI
naczyniakomięśniakotłuszczak	IDV
hirsutyzm	AZT
kontaktowa reakcja alergiczna	3TC
reakcja fotoalergiczna	EFV
rozstępy	IDV
pokrzywka	IDV, NFV
owrzodzenia śluzówek	AZT

Piśmiennictwo

1. World Health Organization: Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. 2014
2. Creed R., Morrison K., Ravanfar P., Mendoza N., Tying S.: Skin complications of HIV infection. *Expert Review of Dermatology*. 2009;4(5):509-521.
3. Gur I.: The epidemiology of Molluscum contagiosum in HIV-seropositive patients: a unique entity or insignificant finding? *International journal of STD & AIDS*. Aug 2008;19(8):503-506.
4. Kreuter A., Schugt I., Hartmann M., Rasokat H., Altmeyer P., Brockmeyer N. H.: Dermatological diseases and signs of HIV infection. *European journal of medical research*. Feb 21 2002;7(2):57-62.
5. Rodgers S., Leslie K. S.: Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Current opinion in infectious diseases*. Apr 2011;24(2):124-129.
6. Mateen F. J., Newstead J. C., McClean K. L.: Bacillary angiomatosis in an HIV-positive man with multiple risk factors: A clinical and epidemiological puzzle. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale / AMMI Canada*. Jul 2005;16(4):249-252.
7. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Mar 1 2009;48(5):503-535.
8. Chatzikokkinou P., Sotiropoulos K., Katoulis A., Luzzati R., Trevisan G.: Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*. 2008;16(4):226-230.
9. Kuwano Y., Watanabe R, Fujimoto M., et al.: Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. *Int J Dermatol*. Oct 2006;45(10):1265-1267.
10. Hartmann M., Enk A.: Cutaneous Effects of Antiretroviral Therapy. *DtschArztebl* 2007; 104(16):A 1098–1103

Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV

Pacjenci zakażeni HIV wykazują wyższe ryzyko CHSN, większe zaawansowanie i przyspieszoną progresję zmian miażdżycowych w porównaniu z populacją ogólną.

1. Etiopatogeneza CHSN

1. Wpływ zakażenia HIV per se.
2. Większe natężenie niektórych tradycyjnych czynników RSN (płeć męska, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, styl życia).
3. Proaterogenne działanie terapii ARV oraz rozwój zaburzeń metabolicznych (lipodystrofia, dyslipidemia, insulinooporność).

Choroba niedokrwienna serca

Wskaźnik częstości hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród osób zakażonych HIV jest istotnie wyższy w porównaniu z ogólną populacją. Względne ryzyko zawału serca wzrasta wraz z kumulatywnym leczeniem za pomocą PI, ale nie w związku ze stosowaniem NNRTIs. W niektórych badaniach wykazano wzrost ryzyka zawału serca u pacjentów stosujących ABC lub DDI.

Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest wyższe u pacjentów zakażonych HIV. 1-5% pacjentów rozwija udar mózgowy, a w badaniach autopsyjnych wykazano zmiany niedokrwienne mózgu w 4 do 34% przypadków. Czynnikiem ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu są: uzależnienie od dożylnych środków odurzających, niska liczba limfocytów T CD4 przed zastosowaniem cART i leczenie ABC. Rolę w patogenezie udaru odgrywiają: koagulopatie, zatory pochodzenia sercowego, oportunistyczne zakażenia, waskulopatia mózgowia związana z zakażeniem HIV, miażdżyca. Rola leczenia cART w rozwoju chorób naczyniowych mózgu nie jest jasna.

Niedokrwienie kończyn dolnych

Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych w stadium chromania przestankowego rozpoznane na podstawie pomiaru spoczynkowego współczynnika kostka/ramię (ABI $\leq 0,9$) u pacjentów zakażonych HIV występuje częściej niż w populacji ogólnej, dotyczy 2,7 – 8,7% zakażonych osób; bezobjawowe niedokrwienie kończyn dotyczy 1,1%-6,3% osób i wzrasta z wiekiem. W polskiej kohorcie projektu WroVasc częstość niedokrwienia jest niska, ale obserwuje się w większym stopniu nieprawidłowe, niskie lub wysokie wartości ABI, co związane jest z aktualnie niską liczbą limfocytów CD4+ czy leczeniem PI.

Diagnostyka CHSN u pacjentów zakażonych HIV

Zaawansowanie zmian miażdżycowych u bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV (badane parametry stanowią zastępcze markery miażdżycy i wspomagają szacowanie RSN):

- pomiar grubości kompleksu intima-media tętnic (cIMT)
- współczynnik kalcyfikacji tętnic wieńcowych (CAC)
- badania rozszerzalności tętnicy ramiennej (FMD)
- prędkość fali tętna (PWV),

U pacjentów objawowych – wszystkie nieinwazyjne i inwazyjne techniki diagnostyczne układu krążenia.

Główne zasady prowadzenia profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów zakażonych HIV przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w CHSN (EACS 2014)

<i>Ocena 10-letniego RSN wg skali Framingham (lub innej lokalnej skali pochodzącej z krajowych wytycznych)</i>			
Zalecenia dotyczące stylu życia i diety dla wszystkich pacjentów		Rozważenie modyfikacji cART, jeżeli 10-letnie RSN \geq 20	
Palenie papierosów→	Identyfikacja czynników ryzyka podlegających modyfikacji		
Ciśnienie tętnicze	Profilaktyka p/zakrzepowa	Poziom cukru	Lipidy
Leki, gdy: RRs \geq 140 lub RRr \geq 90mmHg (szczególnie, gdy RSN \geq 20%)	Leki, gdy: CHSN lub wiek \geq 50r.ż i RSN \geq 20%	Potwierdź diagnozę cukrzycy i lecz farmakologicznie	Leki, gdy: CHSN lub cukrzyca t. 2 lub RSN \geq 20%
CEL	CEL – n/a	CEL	CEL
Cukrzyca, CHSN lub przewlekła choroba nerek z białkomoczem: RRs<130, RRr<80	Rozważenie leczenia: kwas acetylosalicylowy 75 – 100 mg	HbA1c<6.5-7.0%	Optymalny TC \leq 4 mmol (155mg%) LDL \leq 2mmol/l (80mg%)
Inni pacjenci: RRs<140, RRr<90	U osób bez CHSN mniej przekonujące. Wymagana dobra kontrola RR przy stosowaniu aspiryny.		Standardowy TC \leq 5mmol (190mg%) LDL \leq 3mmol/l (115mg%)

Tabela 2. Kalendarz badań oceniających RSN pacjentów zakażonych HIV (EACS, IDSA/HIVMA)

Oceniany parametr	Terminy badań	Metoda / dodatkowe uwagi
Wywiad rodzinny – CHSN	Pierwsza wizyta	Wywiad dodatni: CHSN u krewnych 1. stopnia: M< 55 r.ż, K< 65 r.ż.
Przebyta CHSN	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART Każda następną wizyta	Wywiad: zawał serca, dławica piersiowa, udar mózgu, TIA, napadowe zaniewiedzenie, tętniaki, niedokrwienie kończyn, zabiegi chirurgiczne naczyńniowe, wewnątrznaczyniowe

Oceniany parametr	Terminy badań	Metoda / dodatkowe uwagi
Palenie papierosów	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART Co 6-12 miesięcy Częściej: u osób palących	Ocena: liczba lat palenia, liczba papierosów wypalanych dziennie Paczko-lata = liczba lat x liczba papierosów wypalanych dziennie/20
Ocena BMI	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART 1 raz w roku	BMI= waga (kg)/wzrost(m) ² Norma: 18,5-25; niedowaga <18,5; nadwaga 25-30, otyłość >30
RSN	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART	Skala Framingham: http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp U bezobjawowych: M > 40 r.ż., K > 50 r.ż. Ostrożna ocena u osób leczonych farmakologicznie z powodu nadciśnienia tętniczego/dyslipidemii
EKG	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART +/-	Rozważyć wykonanie przed rozpoczęciem stosowania terapii ARV, powodujących zaburzenia przewodnictwa
Nadciśnienie tętnicze	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART Raz w roku	Modyfikacja stylu życia – w każdym przypadku nadciśnienia tętniczego i wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego z minimum 1 czynnikiem RSN. Po rozpoczęciu leczenia po 2-6 tyg. jego ocena skuteczności
Lipidy	EACS: Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART Raz w roku IDSA/HIVMA: TC, HDL, TG, LDL, nonHDL przed cART, po 3-6 miesiącach leczenia, potem 1x w roku, chyba, że zostaną wykryte zaburzenia lub wprowadzone nowe leczenie. Jeżeli wyjściowo TG>200mg%, wtedy po rozpoczęciu cART – kontrolne badanie po 1-2 miesiącach	TC, HDL, TG – oznaczone w surowicy krwi co najmniej po 8 godz. nie przyjmowania posiłków (optymalnie po 12 godz.) Reguła Friedewalda (mg%): LDL = TC – (HDL+TG/5) NonHDL = TC – HDL (cel leczenia, gdy TG>400 mg%) Stężenie nonHDL jest o ok. 30 mg% wyższe od LDL (cel leczenia jest o 30 mg% wyższy niż w przypadku LDL)
Glukoza	Pierwsza wizyta Przed rozpoczęciem cART Co 6-12 miesięcy	Pomiar glukozy na czczo. Jeżeli glikemia 100-125mg% – rozważenie krzywej cukrowej (p.o. 75g glukozy)/ HbA1c. Interpretacja krzywej cukrowej: prawidłowa glikemia po 2h <140; IGT 140-199; cukrzyca ≥ 200 mg% cukrzyca

Leczenie CHSN

Leczenie CHSN w każdej postaci jest prowadzone według zasad przyjętych w standardach dla populacji ogólnej w ramach leczenia otwartego lub zamkniętego. Rolą lekarza prowadzącego zakażenie HIV powinno być w takiej sytuacji usunięcie ewentualnych czynników mogących niekorzystnie wpływać na prowadzone leczenie kardiologiczne, związanych z zakażeniem HIV i pomoc w ustaleniu interakcji lekowych między lekami ARV i lekami kardiologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem antykoagulantów, β -adrenolityków i statyn.

2. Zaburzenia lipidowe

Patogeneza zaburzeń lipidowych u osób żyjących z HIV

1. Zakażenie HIV: przed okresem wprowadzenia cART w zaawansowanych stadiach AIDS obserwowano hipertriglicerydemię, obniżone stężenie TC, LDL i HDL. Wiremia koreluje z triglicerydemią.
2. Terapia ARV: powoduje wzrost stężenia TG, TC, LDL z obecnością małych, gęstych LDL, nie wpływa istotnie na stężenie HDL. Siła działania różnych leków ARV jest zróżnicowana (tab.3).

Diagnostyka zaburzeń lipidowych

Wg EACS badania gospodarki lipidowej należy wykonać w okresie rozpoznania zakażenia HIV, w chwili rozpoczęcia cART, a następnie wykonywać badania jeden raz w roku; wg zaleceń IDSA/HIVMA ocena jest uzależniona od leczenia cART i parametrów lipidowych (tab. 2).

Leczenie zaburzeń lipidowych

Rozważa się je w powiązaniu z oceną RSN przy zastosowaniu 10-letniej skali ryzyka Framingham i z aktualnymi rekomendacjami dotyczącymi populacji ogólnej (tab. 1).

Farmakoterapię (zawsze z modyfikacją stylu życia) rozpoczyna się u pacjentów z CHSN, cukrzycą lub 10-letnim RSN $\geq 20\%$. Działania obejmują wówczas stosowanie leków hipolipemizujących oraz zmianę leczenia ARV.

Celem leczenia hipolipemizującego jest obniżenie stężenia TC i LDL (tab. 1). Brak skuteczności w osiągnięciu docelowej wartości stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn może być wskazaniem do dołączenia ezetymibu (tab. 4).

Jeżeli nie jest możliwe obliczenie stężenia LDL, celem leczenia jest obniżenie stężenia non-HDL-cholesterolu (tab. 2). Wysokie stężenie cholesterolu non-HDL może być wskazaniem do równoczesnego zastosowania statyn i fibratów.

Hipertriglicerydemia nie jest celem leczenia w aspekcie profilaktyki sercowo-naczyniowej. Jeżeli TG>5,65 mmol/l (500 mg%) leczenie hipolipemizujące zaczyna się od fibratów (gemfibrozil, fenofibrat) i/lub kwasów omega-3. Metabolizm fibratów nie jest związany z cytochromem P450, co eliminuje poważne interakcje z lekami ARV.

Tabela 3. Działanie leków ARV na gospodarkę lipidową (wg Feeney i Mallon)

<i>Lek ARV</i>	<i>TC</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>	<i>TG</i>
PI (bustowane)				
LPV	↑↑	↑↑	„/↓	↑↑↑
ATV	↑	„/↑	„/↓	„
FPV	↑	↑	„/↓	↑↑
SQV	↑↑	↑↑	„/↓	↑
DRV	↑	↑	„/↓	↑
TPV	↑↑	↑↑	„/↓	↑↑↑
NNRTIs				
EFV	↑	↑	↑	↑
NVP	↑	↑	↑↑	„/↑
NRTIs				
TDF	„/↑	„/↑	„/↑	„/↑
ABC	„/↑	↑	↑	↑
3TC	„	„	„	„
ZDV	↑	↑	↑	↑↑
D4T	↑↑	↑↑	↑	↑↑
Inhibitory CCR5				
MVC	„	„	„/↑	„
Inhibitory integrazy				
RAL	„/↑	„/↑	„/↑	„

Tabela 4. Leki hipolipemizujące stosowane w celu obniżenia cholesterolu LDL (EACS 2014, Dube)

Grupa leków	Nazwa leku Dawka dzienna	Metabolizm leku hipolipemizującego	Wpływ leków ARV na stężenie leku hipolipemizującego	Stosowanie z PI/r	Stosowanie z NNRTI
Statyny	Atorwastatyna 10-80 mg	CYP3A4	3-6x ↑ LPV/r, DRV/r, SVR/r, ↓ 35% EFV	Zaczynać od małych dawek max. 40 mg	Rozważyć wyższe dawki
	Fluwastatyna 20-80 mg	CYP2C9	Możliwe interakcje z: NFV, EFV	Rozważyć wyższe dawki	Rozważyć wyższe dawki
	Prawastatyna 20-80 mg	Glukuronizacja	↓ 50% LPV/r, ↓ 45% NFV, ↑ 80% DRV/r (zaczynać od niższych dawek pravastatyny), ↓ EFV	Rozważyć wyższe dawki	Rozważyć wyższe dawki
Leki hamujące wchłanianie chole- sterolu w jelicie	Rosuwastatyna 5-40 mg	Wydalana niezmieniona mały udział CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↑ 5x LPV/r, ↑ DRV/r	Zaczynać od małych dawek max. 20mg	Zaczynać od małych dawek
	Simwastatyna 10-40 mg	CYP3A4	↑↑ z PI ↓ 60% EFV	Przeciwwskazana	Rozważyć wyższe dawki
	Ezetymib 10 mg	Glukuronizacja	Nie są znane interakcje z lekami ARV	10mg/d	10 mg/d

3. Nadciśnienie tętnicze

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób zakażonych HIV jest wyższa niż w ogólnej populacji (21% vs 16%).

Patogeneza nadciśnienia tętniczego u osób zakażonych HIV

1. Następstwo powikłań naczyniowych zakażenia HIV.
2. Naczyniowe i metaboliczne skutki leczenia ARV. Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem rozwija się po 5 latach cART i zwykle nie jest obserwowane w ciągu dwóch pierwszych lat.

Tabela 5. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg PTK i ESH

<i>Kategoria</i>	<i>RRs skurczowe (mmHg)</i>		<i>RRr</i>
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie stopnia 1	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie stopnia 2	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie stopnia 3	>180	i/lub	>110
Izolowane nadciśnienie skurczowe (1,2,3 stopnia)	>=140	i	<90

Nadciśnienie prawdziwie odporne

Nadciśnienie, w którym nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości, pomimo modyfikacji stylu życia i odpowiedniego stosowania diuretyku i 2 innych leków hipotensyjnych należących do różnych grup

Diagnostyka: poza standardowymi badaniami (BMI, RR, EKG, funkcja nerek, elektrolity, glikemia, gospodarka lipidowa, USG nerek, RTG klatki piersiowej itp.) podkreśla się:

1. Znaczenie samodzielnych pomiarów ciśnienia poza gabinetem lekarskim oraz całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego
2. Konieczność określenia powikłań narządowych w celu doprecyzowania oceny RSN (albuminuria, cIMT, zmiany na dnie oka)

3. Nadciśnienie prawdziwie odporne – wskazana diagnostyka wtórnych przyczyn nadciśnienia, szczególnie OBS, pierwotnego hiperaldosteronizmu, depresji, powikłań narządowych nadciśnienia

Wskazanie do leczenia farmakologicznego: $RRs \geq 140$ lub $RRr \geq 90$ mmHg (szczególnie, gdy $RSN \geq 20\%$)

Cel leczenia nadciśnienia tętniczego – osiągnięcie pożądanych wartości, wybór leku jest mniej ważny (tab.1)

U pacjentów zakażonych HIV wybór leków przeciwnadciśnieniowych jest podobny jak w ogólnej populacji, najważniejsze różnice dotyczą ograniczeń związanych z interakcjami lekowymi: wszystkie PI mogą podwyższać stężenie pochodnych dihidropirydyny, przeciwwskazane jest jednoczesowe stosowanie diltiazemu i abakawiru.

Najnowsze istotne zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej (ESH/ESC 2013)

Docelowe wartości ciśnienia w szczególnych grupach pacjentów:

- $RRr < 85$ mmHg chorzy na cukrzycę
- $RRs < 130$ mmHg chorzy na przewlekłą chorobą nerek, z jawnym białkomoczem
- $RRs < 150$ mmHg u osób w wieku podeszłym i bardzo podeszłym (do rozważenia $RRs < 140$ u osób w wieku podeszłym bez dodatkowych czynników RSN)

Modyfikacja stylu życia: zmniejszenie spożycia soli do 5-6 g/d, BMI < 25 kg/m² i obwodu talii < 88 cm u kobiet i < 102 cm u mężczyzn.

U chorych na nadciśnienie tętnicze z dużym lub bardzo dużym RSN lub z bardzo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego terapię można rozpocząć od skojarzenia leków.

Diuretyki, β -adrenolityki, blokery kanału wapniowego, ACEI i ARB są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, w monoterapii, oraz w leczeniu skojarzonym.

W leczeniu skojarzonym preferowane połączenia 2 leków: ACEI (lub ARB) i diuretyk tiazydowy, ACEI (lub ARB) i bloker kanału wapniowego, diuretyk tiazydowy i bloker kanału wapniowego.

Można preferować preparaty złożone, ponieważ poprawia to przestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Nie należy łączyć leków hamujących układ RA.

Piśmiennictwo

1. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK: Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–2512
2. Bergersen BM.: Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs*. 2006;66(15):1971-87
3. D:A:D Study Group, Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008, 26; 371(9622): 1417-1426
4. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol*. 2010, 26;2(3):53-7
5. W. Kwiatkowska, B. Knysz, J. Drelichowska-Durawa, M. Czarnecki, J. Gąsiorowski, E. Biłyk, M. Karczewski, W. Witkiewicz Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients, "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej". *Postepy Hig Med Dosw*, 2011, 65,770-783
6. Perk J., De Backer G, Gohlke H. i wsp.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, *European Heart Journal* (2012) 33, 1635-1701, <http://www.heartscore.org>
7. EACS European AIDS Clinical Society – Guidelines, Version 7.02, June 2014, <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>
8. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med. J*, 2011, 5,49-63
9. Kwiatkowska W, Knysz B, Arczyńska K, Drelichowska J, Czarnecki M, Gąsiorowski J, Karczewski M, Witkiewicz W. Peripheral Arterial Disease and Ankle-Brachial Index Abnormalities in Young and Middle-Aged HIV-Positive Patients in Lower Silesia, Poland; *PlosOne* 2014, 9(12): e113857. doi:10.1371/journal.pone.0113857 "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej"
10. Dubé MP(1), Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ; Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Inf Dis* 2003, 37, 613-27

Rekomendacje dotyczące chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV

U pacjentów nie leczonych cART badanie moczu na obecność białka oraz ocena kreatyniny i eGFR (tą samą metodą) 1× w roku. Co najmniej dwukrotnie w ciągu roku należy wykonać te badania u osób ze zwiększonym ryzykiem chorób nerek tzn.:

- rasy czarnej
- chorobami nerek w rodzinie
- z koinfekcją HCV lub HBV
- z cukrzycą (+ ocena albuminurii 1× w roku)
- z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami sercowo- naczyniowym
- z CD4 <200 kom/mm³, z wiramią HIV >4000 kopii/ml
- stosujących leki potencjalnie nefrotoksyczne.

Zalecane jest wykonywanie badania ogólnego moczu, stężenia kreatyniny oraz oceny eGFR przy włączeniu cART i przy każdej zmianie schematu. U pacjentów leczonych ARV monitorowanie czynności nerek zgodnie z charakterystyką produktów, jednak nie rzadziej niż 2 razy w roku. U osób ze zwiększonym ryzykiem chorób nerek przyjmujących cART wskazana ocena co najmniej 3-4 razy w roku.

Unikać stosowania TDF razem z innymi lekami potencjalnie nefrotoksycznymi.

Przy wystąpieniu zaburzeń nerkowych wskazane jest wykonanie szerszego panelu: stężenie fosforanów, potasu, stężenie glukozy w surowicy i w moczu, białko w moczu, stosunek albumin (białka)/kreatyniny w moczu, ocena trendu eGFR, USG układu moczowego, przegląd leków stosowanych przez chorego bez recepty.

Zalecaną metodą oceny eGFR jest CKD-EPI (www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).

Dla dostosowania dawek leków do obniżonej funkcji nerek stosuje się klirens kreatyniny (równanie Cockcrofta-Gaulta)

Rozpoznanie HIVAN lub innego zespołu zależnego od zakażenia HIV, nefropatii cukrzycowej, czy wtórnych nefropatii (HBV, HCV) powinno być powodem do włączenia cART.

U pacjentów leczonych IDV, ATV, DRV wskazane jest zwiększenie podaży płynów. W razie podejrzenia kamicy nerkowej zalecane jest wykonanie badania ogólnego moczu i USG j. brzusznej. W przypadku rozpoznania kamicy należy rozważyć zmianę schematu.

Dla pacjentów z $\geq 1+$ w teście paskowym należy wykonać ocenę stosunek białka (mg) do kreatyniny (g) w porannej próbce moczu lub ocenę wydalania białka w dobowej zbiórce moczu. W przypadku stwierdzenia u pacjenta utrzymującego się białkomoczu wykonanie USG układu moczowego i ew. biopsji nerki (nefrolog).

Kierowanie pacjentów do poradni nefrologicznej gdy:

- nieznany lub niepewny powód pogarszające się funkcji nerek (potrzebna biopsja)
- obniżenie eGFR $>25\%$ wartości wyjściowej i <60 ml/min/1,75 m²
- białkomocz powyżej 1000 mg/dobę lub albuminuria powyżej 300 mg/dobę
- krwimocz z towarzyszącym białkomoczem lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) najkorzystniejsze jest utrzymanie RR $<140/90$ mm Hg. U pacjentów z CKD i cukrzycą utrzymanie RR <130 mm Hg (120-130 rozkurczowe <80 mm Hg). Należy unikać RR <120 mm Hg. Lekami z wyboru są inhibitory ACE i blokery AT1. Zaleca się kontrolę kaliemii oraz eGFR na początku leczenia tymi lekami lub po zwiększeniu dawki.

Profilaktyka choroby sercowo-naczyniowej u osób z CKD: U pacjentów zakażonych HIV z przewlekłą chorobą nerek (bez rozwiniętej schyłkowej niewydolności nerek) wskazane jest leczenie statynami według zasad obowiązujących dla pacjentów z najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do rozważenia jest również włączenie kwasu acetylosalicylowego 75-100 mg/dobę, w grupie pacjentów bez zwiększonego ryzyka krwawień.

U pacjentów, u których planowana jest dializoterapia, wskazane jest przed jej rozpoczęciem, wykonanie przetoki tętniczo-żylniej. Stosowanie wkłucia centralnego do dializoterapii jest obarczone dużym ryzykiem zakażeń i nie jest zalecane.

Kwalifikowanie do przeszczepu nerki po spełnieniu następujących kryteriów:

- CD4 >200 komórek/ μ l
- niewykrywalna wiremia HIV (przez co najmniej 3 miesiące przed transplantacją)

Kryteria dyskwalifikujące z przeszczepu nerki:

- aktualna choroba oportunistyczna lub nowotworowa
- w wywiadzie: PML, przewlekłej kryptosporydiozy, postać trzewna mięsaka Kaposiego, chłoniak mózgu
- zdekompensowana marskość wątroby (ewentualnie równoczesowy przeszczep nerki i wątroby)

Współistniejące zakażenie HCV formalnie nie jest przeciwwskazaniem, ale po przeszczepie nerki szybciej prowadzi do marskości i dekompensacji wątroby, a przez to pogarsza rokowanie dla pacjenta. Pacjenci planowani do zabiegu przeszczepienia nerki lub po jego wykonaniu (jeśli jest to tylko możliwe), powinni otrzymywać schemat ARV oparty na RAL lub DTG (bez interakcji z lekami immunosupresyjnymi) lub ewentualnie NNRTI (z odpowiednim dostosowaniem dawek leków). Niewskazane są inhibitory proteazy.

Tabela 1. Dawkowanie leków ARV w niewydolności nerek (wg DHHS)

<i>Nazwa leku</i>	<i>Dawka zwykła</i>	<i>Dawkowanie w niewydolności nerek</i>
ABC		bez zmian
FTC	200 mg 1×/dz. (kaps.) lub 240 mg (24 ml) 1×/dz. (roztwór)	kk ml/min kapsułki roztwór 30-49 200 mg co 48 godz. 120 mg co 24 godz. 15-29 200 mg co 72 godz. 80 mg co 24 godz. < 15 lub D 200 mg co 96 godz. 60 mg co 24 godz. W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
3TC	300 mg 1×/dz. lub 150 mg 2×/dz.	kk ml/min dawka 30-49 150 mg 1×/dz. 15-29 1× 150 mg, potem 100 mg co 24 godz. 5-14 1× 150 mg, potem 50 mg co 24 godz. <5 lub D 1× 50 mg, potem 25 mg co 24 godz. W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
TDF	300 mg 1×/dz.	kk ml/min dawka 30-49 300mg co 48 godz. 10-29 300 mg 2×/tydz. <10 bez D nie zalecane Na dializach 300 mg co 7 dni W dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
ZDV	300 mg 2×/dz.	kk ml/min dawka <15 lub D 100 mg 3×/dz. lub 300 mg 1×/dz.
FTC+TDF	1 tabl. 1×/dz.	kk ml/min dawka 30-49 1 tabl. co 48 godz. <30 niezalecane

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
EFV		bez zmian
EFV+FTC+TDF	1 tabl. 1× dz.	Niezalecana u pacjentów z $kk < 50$ ml/min. Podać leki pojedynczo i dostosować dawki TDF i FTC do kk .
ETR		bez zmian
NVP	200 mg 2×/dz. IR 400 mg 1×/dz. XR	Na dializach dawki nieustalone
RPV		bez zmian
RPV+FTC+TDF	1 tabl. 1×/dz.	Niezalecana u pacjentów z $kk < 50$ ml/min. Podać leki pojedynczo i dostosować dawki TDF i FTC do kk .
LPV		Na dializach nie podawać 1×/dz.
DRV FPV IDV RTV SQV TPV		bez zmian
ATV	ATV 300+RTV 100 mg 1×/dz.	Bez zmian dla pacjentów niewymagających dializ. Dotychczas nie leczeni ARV, na dializach ATV 300 mg + RTV 100 mg 1×/dz. Pacjenci wcześniej leczeni ARV na dializach – niezalecane
RAL		bez zmian
EVG+COBI+TDF +FTC	1 tabl. 1×/dz.	Nie rozpoczynać leczenia przy $kk < 70$ ml/min U leczonych odstawić przy $kk < 50$ ml/min
DTG		Bez zmian
ENF		bez zmian
MVC	Różne dawki zależnie od podawanych równocześnie leków	$kk < 30$ ml/min lub dializy Tylko bez równoczesnego stosowania leków silnie hamujących lub stymulujących CYP3A 300 mg 2×/dz. (150 mg 2×/dz. przy hipotonii ortostatycznej)

kk – klirens kreatyniny (wg Cockcrofta-Gaulta)

D – dializy

Piśmiennictwo

1. EACS guidelines. Version 7.1 November 2014. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
2. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov;59(9): e96-138
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
4. Gagneux-Brunon A, Delanaye P, Maillard N, et al. Performance of creatinine and cystatin C-based glomerular filtration rate estimating equations in a European HIV-positive cohort. *AIDS* 2013; 27:1573-81
5. Norman SP, Kommareddi M, Kaul DR.: Update on kidney transplantation in HIV-infected recipients.: *AIDS Rev*. 2012 14 (3): 195-207
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45.
7. Mitchell D, Krishnasami Z, Allon M. Catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3185-8
8. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.: Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585
9. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2012;156:570-81
10. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:263-75.

Choroby kości u zakażonych HIV: Osteopenia, Osteoporoza, Osteomalacja, Osteonekroza, Deficyt witaminy D

Tabela 1. Choroby kości: Diagnostyka i leczenie

<i>Zaburzenia kostne określenie</i>	<i>Charakterystyka Czynniki ryzyka</i>	<i>Diagnostyka</i>	<i>Leczenie</i>
<p>Osteoporoza – uogólniona choroba szkieletu polegająca na zmniejszeniu BMD i upośledzeniu jej mikroarchitektury prowadzących do zwiększonego ryzyka złamań, przy BMD T-score równym lub niższym 2,5</p> <p>Osteopenia – obniżenie masy kostnej stanowiące zagrożenie osteoporozą przy BMD T-score pomiędzy -1 a -2,5</p>	<p>Zazwyczaj asymptomatyczne do czasu wystąpienia złamań</p> <p>Czynniki ryzyka: wiek, płeć, przebyte złamania niskoenergetyczne, złamania biodra u rodziców, używki, nieleczona nadczynność tarczycy, hipogonadyzm lub przedwczesna menopauza, zespół złego wychłaniania, przewlekłe niedożywienie, przewlekłe choroby wątroby, leczenie glikokortykosteroidami</p>	<p>Kalkulator FRAX dla osób >40r.ż (rozważyć zakażenie HIV jako wtórną przyczynę osteoporozy)</p> <p>DEXA u pacjentów z co najmniej 1 z dużych czynników ryzyka złamań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 5 mg prednizonu przez > 3 miesiące). Rtg kręgosłupa lędźwiowego i piersiowego lub VFA 	<p>Bisfosfoniany (Alendronian 70 mg/tydz. doustnie lub Risendronian 35 mg/tydz. doustnie lub lbandronian 150 mg/miesiąc doustnie lub 3 mg co 3 miesiące dożylnie)</p> <p>+Wapń i wit. D</p> <p>HTZ</p> <p>SERM</p>

Zaburzenia kostne określenie	Charakterystyka Czynniki ryzyka	Diagnostyka	Leczenie
Osteomalacja – upośledzenie mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości	Uogólnione bóle kostne, osłabienie mięśni szczególnie proksymalnych Czynniki ryzyka: niedobory dietetyczne, unikanie ekspozycji na słońce, otyłość, przewlekła choroba nerek, niektóre leki antyretrowirusowe: EFV, PI	wit. D w surowicy Wapń i fosforany w surowicy i moczu PTH	Suplementacja wit.D i wapnia w razie niedoboru
Osteonekroza – jąłowa martwica kości spowodowana zawałem nasady kostnienia kości długich	Bóle okostawowe ustępujące po odpoczynku, ograniczenie zakresu ruchów w stawach Czynniki ryzyka: Niska liczba CD4 Steroidoterapia Nadużywanie alko- holu/narkotyków Hiperlipidemia	MRI / Rtg kości	Zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe Chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach

Tabela 2. 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	5000 – 10 000	-
10-20 ng/ml	25-50 nmol/l	średni	2000 – 3000	-
20-30 ng/ml	50-75 nmol/l	lekki	2000 – 3000	-
30-80 ng/ml	75-200 nmol/l	stężenie optymalne	-	800 – 1000
> 100 ng/ml	> 250 nmol/l	stężenie toksyczne	-	-

Stężenie 25(OH)D₃ we krwi należy określić w momencie diagnozy zakażenia HIV oraz powtarzać badanie w razie występowania czynników ryzyka jej niedoboru. Przy stwierdzeniu niedoboru zaleca się stosowanie leczniczych dawek wit. D od jednego do trzech miesięcy łącznie z podawaniem preparatów wapnia 1-1,2 g/dobę. Po osiągnięciu optymalnego stężenia należy zmniejszyć dawkę wit. D do podtrzymującej pod kontrolą stężenia wapnia i PTH w surowicy.

Piśmiennictwo

1. Brown TT, Quaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006, 17:2165-2174
2. Dobrzańska A i wsp. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Pol Merk Lek* 2010, 164:130-131
3. 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
4. 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
5. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV Infected Adults in Europe 2014 v 7.1. Prevention and management of non infectious co-morbidities in HIV
6. McComersesey 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
7. Brown TT, Hoy J i wsp. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 21 in press

Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS

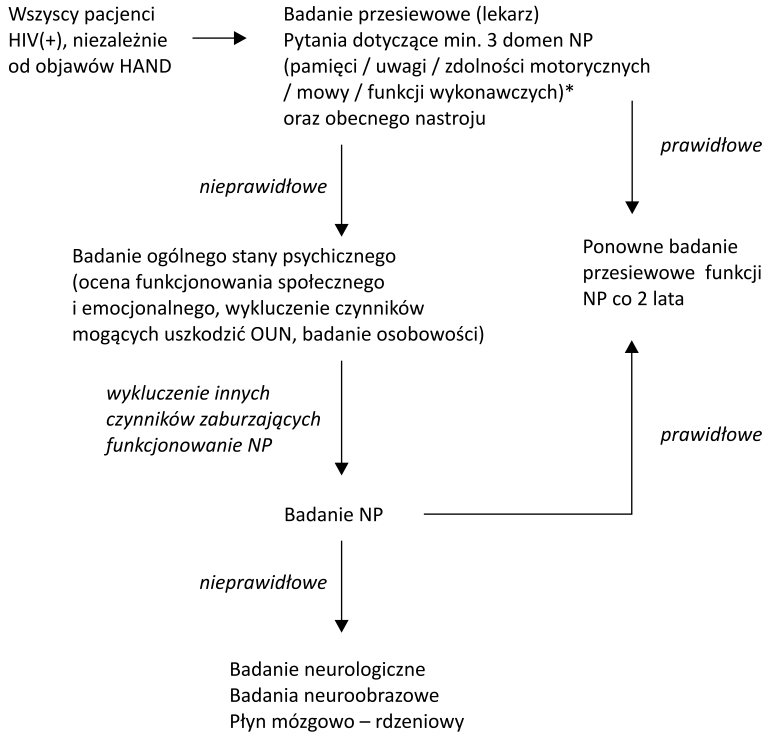
W celu usystematyzowania dysfunkcji neuropsychologicznych, stworzono klasyfikację HAND, która rozdziela na trzech poziomach rodzaj i głębokość zaburzeń funkcji poznawczych i wykonawczych (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka HIV Associated Neurocognitive Disorders (HAND), wg A. Antinori (2007)

<i>ANI</i>	<i>MND</i>	<i>HAD</i>
Lekkie deficyty NP w co najmniej dwóch domenach NP (-1SD) Zachowane radzenia sobie w codziennych czynnościach	Trudności NP w więcej niż dwóch domenach NP (-1SD) Zaburzenia NP wpływają w lekkim stopniu na funkcjonowanie w życiu codziennym pacjenta	Głębokie zaburzenia (-2SD) w co najmniej dwóch domenach NP Wyraźne zaburzenia NP utrudniające codzienne funkcjonowanie pacjenta

U pacjentów z przewlekłą infekcją HIV poza zaburzeniami poznawczymi wyraźnie objawiają się zaburzenia emocjonalne i behawioralne, takie jak: podwyższony poziom lęku i depresyjności, drażliwość, niepokój, apatia, zwiększona podatność na stres, itp.

Ryc. 1. Diagnoza zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów z infekcją HIV, algorytm diagnostyczny



* Przykładowe pytania dotyczące domen NP: Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że trudniej niż dotychczas jest zapamiętać lub przypomnieć sobie jakieś informacje/ daty/ sprawy? Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że trudniej jest Panu/Pani skoncentrować się na wykonywanym zadaniu niż dotychczas? Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że wykonuje Pan/Pani codzienne czynności wolniej niż dotychczas? Czy zauważył Pan/Pani, że częściej niż dotychczas brakuje Pan/Pani słów do wyrażenia swoich myśli lub że dane słowo jest „na końcu języka”? Czy zauważył Pan/Pani lub ktoś w Pana/Pani otoczeniu, że męczą się Pan/Pani szybciej niż dotychczas?

Konieczne jest stosowanie badań neuropsychologicznych u dzieci zakażonych HIV, ponieważ niedojrzałe struktury mózgowie są bardziej podatne na zmiany i nieprawidłowy rozwój psychiczny.

Opieka psychologiczna u pacjentów z zaburzeniami NP

Sukcesem terapeutycznym w rehabilitacji nie jest uzyskanie przez pacjenta lepszych wyników w testach NP w badaniu kontrolnym, lecz osiągnięcie stabilności, która daje odzwierciedlenie w jakości życia i codziennym funkcjonowaniu pacjenta po treningu NP. W ramach treningu NP lekarz może zalecić pacjentowi wykonywanie prostych ćwiczeń aktywujących różne obszary mózgu odpowiedzialne za poszczególne domeny NP. Przykładowe ćwiczenia NP:

- Zapamiętywanie jak największej ilości wiadomości przekazywanych w serwisie informacyjnym, np. usłyszanych w radio lub TV
- Zapamiętywanie tekstów piosenek / wierszy / rymowanek / kawałów
- Nauka języków obcych
- Krzyżówki / rebusy / labirynty / gry planszowe
- Drobne prace manualne, np. szydełkowanie, krojenie, prace gospodarcze
- Sport: bieganie, ruchy naprzemienne, wspinaczka, rower, itp.

Ważne, aby ćwiczenia były wykonywane regularnie i starannie, po kilka powtórzeń. Można starać się wykonywać dane czynności w jak najkrótszym czasie, zapisując pomiary w ramach samoobserwacji.

Rekomendacje PTN AIDS dotyczące profilaktyki, diagnozowania i leczenia zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów z HIV/AIDS – 2015

1. Opieka nad pacjentem z zaburzeniami neuropsychologicznymi powinna obejmować:
 - redukcję czynników wpływających na zaburzenia intelektualne (alkohol, leki, narkotyki)
 - odpowiednie reżimy terapeutyczne ARV
 - diagnostykę neuropsychologiczną
 - farmakoterapię zaburzeń w OUN
 - psychoterapię i/lub trening poznawczy
2. Zaburzenia neuropsychologiczne powinien diagnozować psycholog kliniczny przy pomocy testów neuropsychologicznych
 - konieczny jest dostęp do konsultacji psychologicznych i psychiatrycznych
 - udział psychologa klinicznego jako członka zespołu leczącego
3. Przy wyborze odpowiednich schematów ARV należy uwzględnić:
 - przenikanie leku do OUN
 - działania niepożądane (szczególnie związane z objawami neuropsychologicznymi)
 - interakcje ARV z lekami o działaniu psychoaktywnym
 - dodatkowe czynniki – inne leki przyjmowane na stałe, alkohol, narkotyki
 - współpracę z psychologiem

4. U pacjentów z HAND należy okresowo wykonywać diagnostykę różnicową:

- MRI, fMRI
- Badanie neurologiczne
- Badanie psychiatryczne
- Płyn mózgowo-rdzeniowy

Piśmiennictwo

1. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol.* 2007; 27:86-92.
2. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorders. *Inf Dis.* 2013; 13(11): 976-986
3. Evans J.J. Basic concepts and principles of neuropsychological assessment, [w:] P.W. Halligan, U. Kischka, J.C. Marshall (red.). *Handbook of Clinical Neuropsychology.* New York: Oxford University Press, 2003; 15-26.

Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych zdecydowanie wzrasta po zakażeniu HIV – udowodniono iż jest ono 2-10 razy wyższe niż w populacji ogólnej [1]. Depresja i zaburzenia lękowe to najczęstsze zaburzenia psychiczne u osób HIV(+). Ryzyko ich wystąpienia jest około 2-3 krotnie wyższe w porównaniu do populacji ogólnej. Zaburzenia lękowe obserwuje się u około 40-72% pacjentów HIV(+), natomiast zaburzenia depresyjne u 20-40% pacjentów HIV(+), a nawet do 70% u pacjentów z ko-infekcją HCV. U ok. 50% pacjentów HIV(+) zaburzenia lękowe współwystępują z depresją.

1. Czynniki ryzyka rozwoju najczęstszych zaburzeń psychicznych u osób zakażonych HIV

A. Czynniki nie związane bezpośrednio z zakażeniem HIV:

- obciążenia rodzinne
- wcześniejsze epizody depresyjne lub zaburzenia lękowe
- wiek, zwłaszcza okres dorastania i wiek podeszły
- płęć żeńska
- niski poziom edukacji
- bezrobocie, problemy zawodowe
- problemy rodzinne, brak stałego partnera seksualnego, samotność

- uzależnienie od alkoholu, papierosów, narkotyków, leków i innych używek
- brak ubezpieczenia zdrowotnego
- odrzucenie społeczne, stygmatyzacja
- inne współistniejące choroby np. neurologiczne, ko-infekcje

B. Czynniki związane bezpośrednio z zakażeniem HIV:

- wiadomość o zakażeniu HIV
- zakażenie HIV traktowane jako choroba przewlekła, nieuleczalna, wymagająca bezterminowego leczenia
- niska liczba limfocytów CD4
- wykrywalna wiremia HIV w surowicy
- choroby wskaźnikowe AIDS
- działanie niepożądane leków, np. EFV, RAL, IFN- α , steroidy [4].

2. Postępowanie w zaburzeniach depresyjnych u osób zakażonych HIV

W celu rozpoznania epizodu depresyjnego stosuje się kryteria ICD-10 według, których przez minimum 2 tygodnie u pacjenta muszą wystąpić minimum dwa z następujących trzech objawów:

1. obniżenie nastroju w stopniu wyraźnie nieprawidłowym dla danej osoby, utrzymujące się przez większą część dnia, w zasadzie nie podlegające wpływowi wydarzeń zewnętrznych
2. utrata zainteresowań lub zadowolenia w zakresie aktywności, które zwykle sprawiają przyjemność
3. zmniejszona energia lub zwiększona męczliwość.

Dodatkowo muszą wystąpić objawy z poniższej listy, dopełniając łączną liczbę objawów do co najmniej czterech (łagodny epizod), sześciu (umiarkowany epizod) lub ośmiu (ciężki epizod):

1. spadek zaufania lub szacunku do siebie
2. nieracjonalne poczucie wyrzutów sumienia lub nadmiernej nieuzasadnionej winy
3. nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie albo jakiegokolwiek zachowania samobójcze
4. skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia się albo jej przejawy takie jak niezdecydowanie lub wahanie się
5. zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej w postaci pobudzenia lub zahamowania

6. zaburzenia snu wszelkiego typu
7. zmiany łaknienia z odpowiednią zmianą wagi.

W codziennej opiece nad pacjentem zakażonym HIV zaleca się stosowanie dwóch krótkich ustnych pytań pozwalających na szybkie ukierunkowanie diagnozy w kierunku zaburzeń depresyjnych:

1. **Czy w czasie ostatniego miesiąca czuł/a się Pan/Pani źle z powodu uczucia przygnębienia, beznadziei, smutku?**
2. **Czy w czasie ostatniego miesiąca nie odczuwał/a Pan/Pani przyjemności lub zainteresowania czynnościami, które zazwyczaj sprawiały Panu/Pani przyjemność?**

Pytania te można zadawać pacjentowi na każdej kontrolnej wizycie. Po uzyskaniu odpowiedzi pozytywnych zaleca się skierowanie pacjenta do specjalisty psychiatry w celu dalszego postępowania diagnostyczno-leczniczego.

W leczeniu epizodu depresyjnego stosuje się psychoterapię oraz leczenie farmakologiczne. W zależności od nasilenia objawów depresyjnych psycho- i farmakoterapię można stosować oddzielnie lub łącznie, przy czym połączenie obu technik charakteryzuje się większą skutecznością.

W przypadku farmakoterapii należy pamiętać o licznych działaniach niepożądanych i interakcjach pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi. W związku z tym, u osób zakażonych HIV, leczenie przeciwdepresyjne rozpoczyna się w mniejszych dawkach niż w populacji ogólnej (średnio połowę dawki wprowadzającej). Kolejne wizyty kontrolne zaleca się w odstępach 2-4 tygodniowych aby monitorować wystąpienie klinicznych lub laboratoryjnych działań niepożądanych i ewentualnie modyfikować dawki stosowanych leków.

W leczeniu depresji, lekami pierwszego wyboru u osób zakażonych HIV, podobnie jak w populacji ogólnej, są SSRI.

3. Postępowanie w zaburzeniach lękowych u osób zakażonych HIV

Najczęstsze zaburzenia lękowe diagnozowane u osób zakażonych HIV to:

1. **Zaburzenia w postaci fobii** – np. agorafobia – znaczna obawa przejawiana w co najmniej dwóch sytuacjach (lub ich unikanie): tłum, miejsca publiczne, samotne podróżowanie, podróżowanie z dala od domu. W wymienionych sytuacjach występują ogólne objawy wzbudzenia autonomicznego oraz psychiczne lub somatyczne objawy lęku.

2. **Zaburzenia lękowe z napadami lęku (lęk paniczny)** – atak lęku nie jest związany z określoną sytuacją lub przedmiotem; zaczyna się nagle; trwa kilka minut; towarzyszą mu nasilone objawy wegetatywne (np. uczucie kołatania serca, wzmożona potliwość, uczucie duszności, ból w klatce piersiowej, strach przed śmiercią, zawroty głowy itp.)
3. **Zaburzenie lękowe uogólnione** – co najmniej 6-miesięczny okres nasilonego napięcia, martwienia się i odczuwania obaw dotyczących codziennych wydarzeń i trudności, zaburzenia koncentracji uwagi, napięciowe dolegliwości bólowe, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu.
4. **Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne** – charakteryzujące się nawracającymi, uporczywymi myślami natrętnymi lub/oraz czynnościami przymusowymi, którym pacjent próbuje się przeciwstawić.
5. **Zaburzenia adaptacyjne** – początek objawów pojawia się w okresie 1 miesiąca od narażenia na rozpoznawalny stresor psychospołeczny np. informacja o zakażeniu HIV. Mogą mieć różną postać kliniczną np. łagodny stan depresyjny, reakcje lękowe, lękowo-depresyjne.

Rozpoznanie i kwalifikacja zaburzeń lękowych, podobnie jak zaburzeń depresyjnych, opiera się na kwalifikacji ICD-10, w której wyróżniono liczne grupy objawów psychicznych i somatycznych towarzyszących uczuciu lęku.

W leczeniu zaburzeń lękowych największą skuteczność ma połączenie psycho- i farmakoterapii. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwdepresyjne, głównie SSRI. W ostrych stanach, przez pierwsze tygodnie stosowania SSRI, stosuje się również benzodiazepiny, w celu zmniejszenia komponenty lękowej i zaburzeń snu do czasu osiągnięcia pełnego działania leku przeciwdepresyjnego. Benzodiazepiny należy jednak stosować jak najkrócej z powodu wysokiego ryzyka uzależnienia i hepatotoksyczności (u osób z ciężkimi uszkodzeniami wątroby zalecany jest lorazepam).

Podsumowanie

Prawidłowa diagnoza i właściwe leczenie zaburzeń psychicznych ma kluczowe znaczenie w kompleksowej opiece nad osobami zakażonymi HIV. Główne zalety utrzymania pacjentów w dobrym zdrowiu psychicznym to:

- poprawa jakości życia – osobistego i zawodowego
- poprawa adherencji – lepsza kontrola zakażenia HIV
- zmniejszenie śmiertelności
- zmniejszenie nadużywania substancji psychoaktywnych/alkoholu
- poprawa rokowania w wielu schorzeniach somatycznych.

Piśmiennictwo

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al.: Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM IV disorders from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:617–627.
2. http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf
3. John Hopkins HIV Guide Management of HIV infection and its complications 2012 Edition. Edited by Joel E. Gallant and Paul A. Pham.
4. Carvalho A, Baril JG, Crouzat F, et al. Recognizing cognitive and psychiatric changes in the post-highly active antiretroviral therapy era. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012;23(4):209-215.
5. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10 – Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne “Vesalius” Instytut Psychiatrii i Neurologii Kraków – Warszawa 1998.
6. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: Cross sectional study. *BMJ* 2003;327:1144-6.
7. Whooley M, Avins A, Miranda J, Browner W. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-45.
8. Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, et al. Treating Depression Within the HIV “Medical Home”: A Guided Algorithm for Antidepressant Management by HIV Clinicians. *AIDS PATIENT CARE and STDs* Volume 26, Number 11, 2012.
9. Clucas C, Sibley E, Harding R, Liu L, Catalan J, Sherr L. A systematic review of Interventions for anxiety in people with HIV. *Psychology, Health & Medicine* Vol. 16, No. 5, October 2011, 528–547.

M

Opieka paliatywna

Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad pacjentami zakażonymi ludzkim wirusem niedoboru odporności

1. Opieka paliatywna

Opieka paliatywna oznacza wszechstronną aktywną opiekę nad chorym, uwzględniającą objawy i potrzeby fizyczne, psychiczne, społeczne oraz duchowe. Prowadzona w ramach hospicjów domowych oraz poradni medycyny paliatywnej nie wyklucza dalszej opieki w poradniach specjalistycznych, w tym w poradni nabytych niedoborów odporności. Opieka hospicyjna nad chorym zakażonym HIV w stadium AIDS może stanowić uzupełnienie terapii przeciwwirusowej. Ogólne wytyczne dotyczące opieki paliatywnej nad pacjentami z AIDS zostały zdefiniowane przez WHO oraz UNAIDS w 2000 roku.

2. Najczęstsze dolegliwości

2.1. Ból

Ból u chorych zakażonych HIV może być spowodowany zakażeniem HIV, leczeniem antyretrowirusowym oraz chorobami współistniejącymi. W leczeniu bólu w przebiegu HIV/AIDS obowiązują zasady Światowej Organizacji Zdrowia opracowane do terapii bólu u pacjentów z chorobą nowotworową. Klasyczna drabina analgetyczna WHO obejmuje trzy stopnie, odpowiadające lekom o rosnącym potencjale przeciwbólo-

wym, tj. nieopiodowym lekiem przeciwbólowym, tzw. słabym opioidom oraz silnym opioidom. Dostępne preparaty zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 1. Nieopiodowe leki przeciwbólowe najczęściej stosowane w Polsce

Lek	Wybrane Postać	Zalecane dawkowanie:
Paracetamol	Tabl. (0,5), roztwór doustny (0,1/ml), syrop (0,12/5 ml), czopki (0,5), forma doustna (0,5; 1,0)	3× 1 g lub 0,5 g co 4 godz., skuteczny w bólach receptorowych oraz w mniejszym stopniu neuropatycznych.
Ketoprofen	Tabl. retard (0,1)	2× 100 mg, skuteczny w bólach receptorowych, szczególnie kostnych.
Ibuprofen	Tabl. (0,2; 0,4), zawiesina 0,2/5 ml	200-400 mg co 6 godz., skuteczny głównie w bólach receptorowych, zwłaszcza kostnych.
Metamizol	Tabl. (0,5), czopki (0,75), amp (1,0/2 ml; 2,5/5 ml)	3× 0,5-1 g, lek szczególnie skuteczny w bólach trzewnych (kolki).

Tabela 2. Słabe opioidy dostępne w Polsce

Lek	Postać	Zalecone dawkowanie
Tramadol	Krople doustne (100 mg/1ml), kaps (0,05), tabl. retard (0,05-0,2), czopki, amp (0,05/1 ml; 0,1/2 ml), preparaty złożone z paracetamolem (paracetamol 0,325/tramadol 0,0375)	Początkowo krople: 10-40 kr. co 4 godz., z przerwą nocną (dawkę wieczorną można zwiększyć o 50%), następnie (po wymiarceczkowaniu skutecznej dawki) preparaty retard od 50 do 200 mg co 12 godz.
Kodeina	Tabl. złożone z paracetamolem- tabl. musujące (paracetamol 0,5/kodeina 0,02-0,03)	1-2 tabl. co 6 godz.
Dihydrokodeina	Tabl. retard (0,6; 0,9; 1,2)	2× 60 – 240 mg/dz.

Silne opioidy

Zalecane jest aby w miarę możliwości leczenie z wykorzystaniem silnych opioidów było prowadzone przy współpracy z Poradnią Leczenia Bólu, dotyczy to zwłaszcza pacjentów mających w wywiadzie nadużywanie substancji psychoaktywnych.

Leczenie należy rozpocząć od preparatów doustnych, a w przypadku złej współpracy lub zaburzeń połykania – przejście na formę przezskórną (plastry buprenorfiny/fentanylu) lub podskórną (tramadol/morfina).

Tabela 3. Silne opioidy dostępne w Polsce

<i>Lek</i>	<i>Postać</i>	<i>Zalecane dawkowanie</i>
Morfina	Tabl. (0,02), tabl. retard (0,01-0,2), amp. (0,01/1 ml; 0,02/1 ml)	Od dawki 10 mg co 8-12 godz. – zwiększanie dawki pod kontrolą efektu i tolerancji leczenia.
Oksykodon	Tabl. retard (0,005-0,08), płyn, amp.	Od dawki 5 mg – co 8-12 h.
Fentanyl	Plastry przezskórne (12-100 µg/godz.), tabl. podpoliczkowe (100-800 µg), preparaty donosowe (50-400 µg)	Od dawki 12 µg/godz. – zmiana plastra co 72 godz.
Buprenorfina	Plastry przezskórne (35-70 µg/godz.), tabl. podjęzykowe (0,2; 0,4)	Od ½ plastra 35 µg/godz. do maks. 140 µg/godz.- zmiana plastra co 96 godz.
Metadon	Syrop (1 mg/1 ml)	Od 3 mg co 8 godz. – stopniowe zwiększanie dawki pod kontrolą efektu, nie częściej niż co 5-7 dni (długi okres półtrwania).

Tabela 4. Równoważniki dawek silnych opioidów – potencjał przeciwbólowy (wartości przybliżone).

<i>Morfina doustna</i>	<i>Morfina podskórna i dożylna</i>	<i>Fentanyl – plastry</i>	<i>Buprenorfina- plastry</i>	<i>Oksykodon doustny</i>
60 mg/dz.	20 mg/dz.	25 µg/godz.	35 µg/godz.	40 mg/dz.

2.2. Neuropatia obwodowa oraz ból neuropatyczny

Neuropatia obwodowa jest jednym z najczęstszych zaburzeń u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV, zwłaszcza w trakcie cART (20-60%). Jatrogena neuropatia występuje zwłaszcza u osób, które w przeszłości przeszły terapię z wykorzystaniem NRTIs, np. didanozyny, zalcytabiny a zwłaszcza stawudyny. Pierwszymi dolegliwościami są zaburzenia czucia w obrębie dystalnych części kończyn dolnych, a następnie pojawiające się mrowienie, drętwienie z dokuczliwym kłująco-piekącym bólem. Z czasem obejmują one coraz bardziej proksymalne części kończyn dolnych, a następnie kończyny górne. Zmiany mają charakter symetryczny. Leki stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego obejmują substancje przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne oraz opioidy.

Preparaty stosowane w terapii bólu neuropatycznego, dostępne w Polsce:

Gabapentyna kaps. – dawkowanie należy rozpocząć od niskich dawek (3× 100 mg), następnie dawkę zwiększać co 3-5 dni o 100 mg na dawkę (do maksymalnie 3× 600 mg).

Pregabalina kaps. – dawkowanie od 75 mg – 2×/dz., następnie po 5 dniach wzrost do 150 mg – 2×/dz.

2.3 Wyniszczenie/Kacheksja

Lekiem o potwierdzonej skuteczności jest octan megestrolu. Dawkowanie jest podobne jak u chorych z chorobą nowotworową (10-20ml 1×/dz.). Jednym z działań niepożądanych jest zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej.

Piśmiennictwo

1. UNAIDS, *AIDS: Palliative care*. Technical updates. 2000: UNAIDS Best practice collection.
2. Schutz S.G., Robinson-Papp J.: *HIV-related neuropathy: current perspectives*. HIV AIDS (Auckl). 2013, 5, 243-251.
3. Ruiz Garcia V., Lopez-Briz E., Carbonell Sanchis R., Gonzalez Perales J.L. i wsp.: *Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2013, 3, CD004310.

N

**Program
polityki zdrowotnej**

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

Wprowadzenie

Ujednolicone i zintegrowane leczenie antyretrowirusowe (ARV) wraz z diagnostyką monitorującą terapię HAART jest prowadzone od 2001 roku, w ramach Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia 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 placówkami medycznymi, na bazie których działają ośrodki referencyjne leczące pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce, wybranymi w konkursie na realizatorów Programu zdrowotnego.

1. Polityka Państwa w zakresie HIV/AIDS

Opieka nad osobami żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS, a także nad ich rodzinami stanowi trzeci ważny cel strategii Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV i Zwalczenia AIDS – Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15.02.2011 roku (Dz. U. Nr 44, poz. 227).

Celem Programu polityki zdrowotnej 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.

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

Zgodnie z założeniami aktualnego Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia 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.

Pacjenci mają prawo wyboru ośrodka leczącego i mogą go w ciągu roku zmieniać

Programem leczenia antyretrowirusowego (ARV) objęte są wszystkie osoby zakażone HIV i chore na AIDS spełniające kryteria medyczne, które są obywatelami Polski oraz inne osoby pod warunkiem, że podlegają obowiązkowi ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce albo ubezpieczają się dobrowolnie (*w Narodowym Funduszu Zdrowia, na podstawie pisemnego wniosku, pod warunkiem posiadania miejsca zamieszkania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*), w tym również kobiety w ciąży zakażone HIV oraz noworodki urodzone przez matki zakażone HIV. Leczeniem objęci są również pacjenci przebywający w zakładach penitencjarnych (*umowa z Centralnym Zarządem Służby Więziennej*), jako kontynuacja leczenia przed pobytem w zakładzie penitencjarnym lub włączani do terapii ARV w trakcie odbywania kary pozbawienia wolności.

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

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

2. Realizacja Programu Leczenia ARV

Rok 2015 jest piętnastym rokiem realizacji Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia, koordynowanym przez Krajowe Centrum ds. AIDS. Na dzień 31 grudnia 2014 r. Program był realizowany w 21 szpitalach/zakładach opieki zdrowotnej na bazie oraz w jednostkach medycznych podległych Centralnemu Zarządowi Służby Więziennej – oddzielna umowa zbiorcza.

Tabela 1. Ośrodki referencyjne leczące osoby żyjące z HIV i chore na AIDS na dzień 31 grudnia 2014 r.

<i>Lp.</i>	<i>Nazwa placówki – adres</i>	<i>Telefony</i>
1	Poradnia Profilaktyczno-Lecnicza 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 WUM 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 Zespól 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. Sz wajcarska 3, 61-285 Poznań	(61) 87 39 000, 873 93 76
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. Krasińskiego 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. Podróżnicza 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

Programem leczenia ARV na dzień 31 grudnia 2014 r. objęte były wszystkie osoby HIV/AIDS spełniające kryteria medyczne: ogółem 7881 pacjentów w tym 112 dzieci (do 18 roku życia).

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

Lp.	Data	Liczba pacjentów leczonych ARV	Roczny wzrost liczby pacjentów leczonych ARV, w stosunku do roku poprzedzającego, liczony w procentach
1	31 grudnia 2010	4897	10,44%
2	31 grudnia 2011	5606	14,47%
3	31 grudnia 2012	6297	12,33%
4	31 grudnia 2013	7110	12,91%
5	31 grudnia 2014	7881	9,78%

W 2014 roku włączono do terapii ARV w ramach Programu Leczenia ARV: 1073 pacjentów. Poziom CD4 przy rozpoczęciu terapii ARV w 2014 roku:

- 0 – 200 = 349 pacjentów (32,49%)
- 201 – 350 = 281 pacjentów (26,16%)
- 351 – 500 = 282 pacjentów (26,26%)
- Ponad 500 = 161 pacjentów (15,00%)

Tabela 3. Grupy wiekowe u leczonych ARV (na 31 grudnia 2014 r. = 7881 pacjentów)

Wiek	Kobiety*	Mężczyźni	Razem
0 – 18	60 – 53,57% *	52	112
19 – 30	177 – 19,84% *	715	892
31 – 40	711 – 22,63% *	2431	3142
41 – 50	523 – 21,61% *	1897	2420
50 +	236 – 17,95%*	1079	1315

* procentowo w danej grupie

3. Leczenie antyretrowirusowe dzieci

Aktualnie jest leczonych ARV **112 dzieci** (dane na 31 grudnia 2014 r.) zakażonych HIV i chorych na AIDS, w ramach Programu leczeniem ARV.

W roku 2014, w ramach Programu profilaktyki zakażeń wertykalnych, leczeniem ARV zostało objętych **41 kobiet ciężarnych zakażonych HIV**. Odnotowano 37 porodów kobiet zakażonych HIV (*jedno poronienie i pozostałe 3 kobiety – planowane terminy porodu w 2015 r.*). Leki antyretrowirusowe w ramach profilaktyki zakażeń wertykalnych otrzymało **37 noworodków**.

4. Przerwy w terapii antyretrowirusowej

W 2014 roku w ramach prowadzonego Programu leczenia antyretrowirusowego terapia HAART została przerwana u 503 osób. Przyczyny przerywania terapii:

- A. Zgon pacjenta leczonego ARV w ramach Programu: **123 osób**
- B. Wyłączenia (przerwanie leczenia) z terapii ARV: **380 osób**

5. Profilaktyka zakażeń HIV pozazawodowych – wypadkowych

W 2014 r. wdrożono leczenie antyretrowirusowe w profilaktyce zakażeń poekspozycyjnych pozazawodowych wypadkowych u: **242 pacjentów**.

Wykaz skrótów

ABI	ang. <i>ankle brachial index</i> – współczynnik kostka/ramię
ACEI	ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> – inhibitor konwertazy angiotensyny
ACV	acyklowir
ANI	ang. <i>asymptomatic neurocognitive impairment</i> – bezobjawowe zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
ARB	ang. <i>angiotensin II receptor blocker</i> – bloker receptora angiotensynowego
ARV	antyretrowirusowe
bad. hist.-pat.	badanie histopatologiczne
BAL	płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości
CAC	ang. <i>coronary artery calcium</i> – uwapnienie tętnic wieńcowych
cART	skojarzona terapia antyretrowirusowa
CHSN	choroby sercowo-naczyniowe
ciMT	ang. <i>carotid intima media thickness</i> – kompleks błona wewnętrzna środkowa tętnic szyjnych
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CKD-EPI	ang. <i>chronic kidney disease – Epidemiology Collaboration</i>
CT	tomografia komputerowa
DEXA	Densytometria dwuwiązkowa
DHHS	Department of Health and Human Services
dT, DT	szczepionka przeciw błonicy i tężcowi
dTap, DTaP	szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (acelularna)
eGFR	szacunkowe przesączanie kłębuszkowe
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ETB	etambutol
FMD	ang. <i>flow-mediated dilatation</i>

GCV	gancyklowir
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HAD	ang. <i>HIV-associated dementia</i> – demencja związana z HIV
HAND	ang. <i>HIV Associated Neurocognitive Disorders</i> – zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – cholesterol HDL
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b
HIVAN	nefropatia związana z zakażeniem HIV
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego
HSV-1	wirus opryszczki ludzkiej typ 1
HSV-2	wirus opryszczki ludzkiej typ 2
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICD-10	międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób
IDSA/HIVMA	ang. <i>Infectious Diseases Society of America/HIV Medicine Association</i>
IFN-α	interferon alfa
IGRA	testy oceniające produkcję interferonu γ
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – upośledzenie tolerancji glukozy
im.	domięśniowo
INH	izoniazyd, hydrazyd kwasu izonikotynowego
InI	inhibitory integrazy
InI	inhibitory integrazy
iv.	dożylnie
IVDU	osoby przyjmujące dożylnie narkotyczne środki odurzające
K	kobiety
<i>K. pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
Kalkulator FRAX	kalkulator ryzyka złamania
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
kom.	komórek
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i> .
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – cholesterol LDL
LP	punkcja lędźwiowa

M	mężczyźni
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
m.c.	masa ciała
Min.	minimum
MND	ang. <i>Mild Neurocognitive Disorders</i> – łagodne zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
MRI	badanie rezonansu magnetycznego
MSM	osoby o orientacji homoseksualne płci męskiej
NNRTI	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
nonHDL	cholesterol nie HDL
NOP	niepożądany odczyn poszczenienny
NP	neuropsychologiczne
NRTI	nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. jiroveci</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
p. m-r.	płyn mózgowo rdzeniowy
p.o.	doustnie
PCP	Pneumocystozowe zapalenie płuc
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
PCV-13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom,
PEG-rHuMGDF	pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów
PI	inhibitory proteazy
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PPSV-23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom
PTH	parathormon
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PWV	ang. <i>pulse wave velocity</i>
PZA	pyrazynamid
RA	ang. <i>renin angiotensin</i> – renina angiotensyna (system)
RFB	rifabutyna
rHuTPO	rekombinowana ludzka trombopoetyna
RMP	rifampicyna
Rozp.	rozpoznanie
RRr	ciśnienie tętnicze rozkurczowe

RRs	ciśnienie tętnicze skurczowe
RSN	ryzyko sercowo-naczyniowe
Rtg	badanie radiologiczne
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SERM	selektywne modulatory receptora estrogenowego.
SM	streptomycyna
SSRI	ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
TBC	gruźlica
TC	ang. <i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
TG	ang. <i>triglycerides</i> – triglicerydy
TK	tomografia komputerowa
TMP-SMX	trimetoprim i sulfametoksazol
UNAIDS	Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS
VFA	ang. <i>Vertebral Fracture Assessment</i> – densytometryczna oceny złamań kręgosłupa
VZV	wirus ospy wietrznej i półpaśca
wałACV	wałacyklowir
wałGCV	wałgancyklowir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WZW A	wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
zap. o. m-rdz	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZRI	zespół rekonstrukcji immunologicznej

Wykaz autorów

Agnieszka Adamek

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
ab.adamek@wp.pl

Magdalena Ankiersztejn-Bartczak

Fundacja Edukacji Społecznej
ul. Sewerynow 4/100, 00-331 Warszawa
fes@op.pl

Dorota Bander

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

Grażyna Barańkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
gbaralkiewicz@wp.pl

Elżbieta Bąkowska

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

Marek Beniowski

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

Monika Bociąga-Jasik

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

Maciej Bura

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
ola_kielb@wp.pl

Michał Chojnicki

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
mchojnicki@gmail.com

Grażyna Cholewińska

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

Marcin Czarnecki

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

Marcin Dręczewski

Klinika Chorób Zakaźnych GUMed
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
mdreczewski@gmail.com

Sabina Dobosz

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

Tomasz Dyda

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

Ewa Firląg-Burkacka

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
burkacka@poczta.onet.pl

Jacek Gąsiorowski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
jacekpawelgasiorski@gmail.com

Jadwiga Gizińska

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

Edyta Grąbczewska

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

Anna Grzeszczuk

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

Andrzej Horban

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

Małgorzata Ingłot

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

Elżbieta Jabłonowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kniażewicza 1/5, 91-347 Łódź
elajablonowska@gmail.com

Maria Jankowska

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

Juliusz Kamerys

Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniazewicza 1/5, 91-347 Łódź

Brygida Knysz

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
51-149 Wrocław ul. Koszarowa 5
brygida.knysz@gmail.com

Aldona Kot

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

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
os. Rusa 25A, 61-245 Poznań
olalemieszek@op.pl

Arleta Kowala-Piaskowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
arletakp1@wp.pl

Justyna D. Kowalska

Poradnia Profilaktyczno-Lecnicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jdkowalska@gmail.com

Joanna Kozłowska

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie - Oddział X
01-201 Warszawa ul. Wolska 37
askak1@o2.pl

Joanna Kubicka

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

Wiesława Kwiatkowska

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

Małgorzata Lemańska

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

Magdalena Leszczyszyn-Pynka

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

Andrzej Lipniacki

Zakład Epidemiologii
Narodowy Instytut Leków
Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa
lipand@cls.edu.pl

Łukasz Łapiński

Ośrodek Profilaktyczno-Lecznicy Chorób Zakaźnych i Terapii Uzależnień
Wrocławskie Centrum Zdrowia SPZOZ
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław
luklap@onet.eu

Liliana Majkowska

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

Ewa Małolepsza

Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5 91-347 Łódź
emalolepsza@tlen.pl

Tomasz Mikula

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych WUM
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
01-201 Warszawa ul. Wolska 37
mikula@zakazny.pl, tomasz.mikula6@wp.pl

Magdalena Marczyńska

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

Iwona Mozer-Lisewska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
iwonalisewska@poczta.onet.pl

Elżbieta Mularska

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

Anita Olczak

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

Agnieszka Ołdakowska

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

Urszula Ołdakowska-Jedynak

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
urszula.oldakowska@wum.edu.pl

Miłosz Parczewski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
mparzewski@yahoo.co.uk

Regina B. Podlasińska

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

Jolanta Popielska

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

Piotr Pulik

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

Sławomir Pynka

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

Violetta Ratajczak-Stefańska

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

Błażej Rozpłochowski

Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań

Weronika Rymer

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

Ewa Siwak

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

Janusz J. Stańczak

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

Grzegorz P. Stańczak

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

Magdalena M. Suchacz

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie - Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
m.dabrowska@op.pl

Michał Suchacz

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
m.suchacz@op.pl

Małgorzata Szczepańska-Putz

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
szczepanskputz@gmail.com

Bartosz Szetela

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

Bogna Szymańska

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
01-201 Warszawa ul. Wolska 37
bogna.szymanska@gmail.com

Aleksandra Szymczak

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

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
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
awiercinska@gmail.pl

Kamila Wójcik

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

Beata Zawada

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

Piotr Ząbek

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