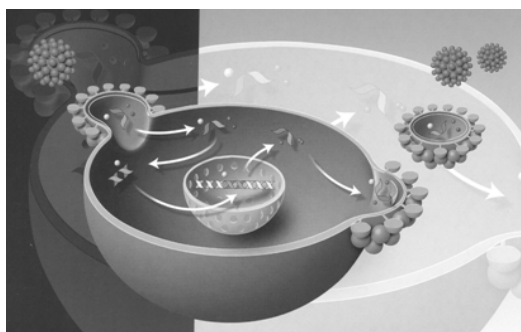


ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ZAKAŻONYMI HIV

ZALECENIA PTN AIDS 2021



redakcja wydania 2021:

Miłosz Parczewski
Elżbieta Jabłonowska
Magdalena Witak-Jędra

ISBN 978-83-955552-6-8

copyright © by:
Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
Warszawa–Szczecin 2021



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

kontakt:
**Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych**
ul. Arkońska 4 (Budynek J)
71-455 Szczecin

tel./fax. 91 813 9342

realizacja:
Agencja Wydawnicza EkoPress
tel. 601 311 838

Szanowni Państwo, Drogie Koleżanki i Koledzy

Pandemia COVID-19 dokonała rewolucji w naszym życiu zawodowym, skutkując przewróceniem do góry nogami nie tylko praktyki związanej z diagnostyką i leczeniem zakażeń HIV, ale również wszystkich chorób zakaźnych. Większość specjalistów chorób zakaźnych pozostaje zaangażowana do walki z pandemią, co przełożyło się na zmniejszenie możliwości pracy na rzecz osób żyjących z HIV/AIDS; między innymi zmniejszył się dostęp do diagnostyki, poradnictwa oraz opieki specjalistycznej. Nie wiemy, jakie będą skutki nałożenia się dwóch pandemii- zakażeń SARS CoV-2 na infekcje HIV.

Właśnie ze względu na pandemię COVID-19 zalecenia Zaleceń Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS w roku 2020 były uaktualnione tylko kosmetycznie. Dla równowagi, w bieżącej wersji dla roku 2021 dokonano licznych zmian, również uwzględniających zakażenie SARS CoV-2 włączając kluczowe jego aspekty wpływające na zasady opieki osób żyjących z HIV/AIDS. Bieżące uaktualnienie jest owocem wirtualnej, choć równie ciężkiej jak zazwyczaj, pracy grona ekspertów i specjalistów Towarzystwa. Za poświęcony czas wszystkim Państwu bardzo gorąco dziękuję, bo wiem że nie było łatwo na znalezienie chwili czasu dla tego zadania.

Kluczowe zmiany jak co roku obejmują rekomendacje wprowadzania leczenia antyretrowirusowego. Istotnie uaktualniono również zasady leczenia kobiet w ciąży i planujących ciążę, wprowadzono zmiany w rozdziałach dotyczących zespołu rekonstrukcji immunologicznej, mykobakterioz i profilaktyki poekspozycyjnej. Rekomendacje odnoszą się również do danych na temat przyrostu masy ciała po lekach ARV czy niewydolności serca.

Serdecznie dziękuję ekspertom zaangażowanym w pracę, a także zespołowi redakcyjnemu, w szczególności: **dr hab. n. med. Elżbiecie Jabłonowskiej**, **dr n. med. Annie Urbańskiej**.

Szczególnie gorąco pragnę podziękować nieocenionej sekretarz Towarzystwa, **dr n. med. Magdalenie Witak-Jędrze**, już tradycyjnie nieocenionej przy koordynacji i weryfikacji zaleceń.

Chciałbym również podkreślić, że zbiór rekomendacji jest ewoluującą rokrocznie wieloletnią pracą zbiorową. Z tego powodu chciałbym ponownie wyrazić podziękowania dla zespołów redakcyjnych poprzednich edycji – listę nazwisk publikujemy na pierwszych stronach wytycznych.

Z życzeniami zdrowia dla wszystkich Państwa

Prezes PTN AIDS

Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski

Redaktorzy poprzednich wydań

Monika **Bociąga-Jasik**

Grażyna **Cholewińska**

Andrzej **Horban**

Małgorzata **Inglot**

Elżbieta **Jabłonowska**

Brygida **Knysz**

Elżbieta **Mularska**

Miłosz **Parczewski**

Regina **Podlasin**

Aleksandra **Szymczak**

Alicja **Wiercińska-Drapało**

Magdalena **Witak-Jędra**

Spis treści

A. Diagnostyka

1. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia 10
2. Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1 22
3. Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV 26
4. Nadzór epidemiologiczny nad HIV/AIDS 31

B. Profilaktyka

5. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV 38
6. Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV 43
7. Postępowanie po ekspozycjach seksualnych u dzieci i młodzieży 49
8. Zasady opieki nad parami o niezgodnym statusie serologicznym HIV – pary HIV(+)/HIV(-) 53

C. Leczenie antyretrowirusowe

9. Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego i działania niepożądane leków 58
10. Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego 67
11. Leczenie antyretrowirusowe – zmiana w przypadku nieskuteczności wirusologicznej. Dual-terapia w optymalizacji leczenia ARV 71
12. Leczenie antyretrowirusowe u kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży 76
13. Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej 84
14. Przyrost masy ciała a terapia antyretrowirusowa 90
15. Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności nerek 94
16. Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby 96
17. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób zakażonych HIV. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne 98
18. Przygotowanie pacjentów do rozpoczynania terapii antyretrowirusowej i pomoc w dokładnym przyjmowaniu leków (adherencja) 102
19. Terapia antyretrowirusowa u osób z zaburzeniami połykania 106

D. Zakażenie HIV u dzieci

20. Zakażenie HIV u dzieci 116
 - 20A. Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV 116
 - 20B. Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci 121
 - 20C. Leczenie dzieci zakażonych HIV 124
 - 20D. Monitorowanie w czasie terapii ARV 127
 - 20E. Konfakcje HI/HBV i HIV/HCV u dzieci 129
 - 20F. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych 133

20G. Postępowanie z noworodkiem po ekspozycji wertykalnej w przypadku wybranych chorób przenoszonych drogą płciową	135
20H. Zapobieganie działaniom niepożądanym cART u dzieci	140
20I. Program szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV	141
20J. Nastolatki i młodzi dorośli wertykalnie zakażeni HIV – przekazywanie z opieki pediatrycznej do opieki dla dorosłych.....	143

E. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV i medycyna podróży

21. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV	148
22. Medycyna podróży	155

F. Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa

23. Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa	166
--	-----

G. Zakażenia oportunistyczne

24. Zakażenia bakteryjne.....	174
25. Zakażenia grzybicze	181
26. Zakażenia wirusowe	190
27. Mykobakteriozy	203
28. Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV	218

H. Koinfekcje HIV/HBV/HCV

29. Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HBV/HIV	228
30. Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HCV/HIV	230

I. Choroby przenoszone drogą płciową

31. Choroby przenoszone drogą płciową	237
31A. Kiła	237
31B. Wirus brodawczaka ludzkiego (<i>Human papillomavirus</i> – HPV)	242
31C. Rzeżączka – <i>Gonorrhoea</i>	244
31D. Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej – <i>Nongonococcal urethritis</i> (NGU)	247
31E. Ziarniniak limfatyczny – lymphogranuloma Vegenerum (LGV)	249
31F. Ziarniniak pachwin – Granuloma Inguinale	250
31G. Mięczak zakaźny – <i>Molluscum contagiosum</i>	251
31H. Profilaktyka poekspozycyjna w przypadku zakażeń przenoszonych drogą płciową ...	251

J. Nowotwory

32. Nowotwory definiujące AIDS	254
33. Nowotwory niedefiniujące AIDS	262
34. Rak odbytu i pozostałe HPV-zależne choroby odbytu u osób zakażonych	280

K. Choroby współistniejące

35. Zakażenie SARS-CoV-2 u osób żyjących z HIV	284
36. Zaburzenia hematologiczne u osób zakażonych HIV	293
37. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV	310
38. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby u osób zakażonych HIV	317
39. Przeszczep narządowy u osoby zakażonej HIV – zasady kwalifikacji i postępowanie potransplantacyjne	323
40. Zakażenie HIV w populacji starzejącej się – zalecenia PTN AIDS	335
41. Zdrowie seksualne osób żyjących z HIV. Profilaktyka transmisji HIV podczas opieki nad osobami seropozytywnymi	340
42. Kobieta żyjąca z HIV	344
43. Mężczyzna żyjący z HIV	356
44. Postępowanie dietetyczne u osób zakażonych HIV	366
45. Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV	373
46. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV	383
47. Choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV	395
48. Choroby kości u zakażonych HIV: osteoporoza, osteomalacja, osteonekroza. Deficyt witaminy D	404
49. Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS	411
50. Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób zakażonych HIV	417
51. Działania zmierzające do zaprzestania palenia	421
52. Standardy opieki medycznej i psychoterapeutycznej dla pacjenta z infekcją HIV, uzależnionego od środków psychoaktywnych	423
53. Opieka psychologiczna u pacjentów z HIV/AIDS	437

L. Opieka paliatywna

54. Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad pacjentami zakażonymi ludzkim wirusem niedoboru odporności	444
---	-----

M. Program polityki zdrowotnej

55. Program polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”	460
--	-----

N. Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV

56. Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV.....	468
Wykaz skrótów	481
Wykaz autorów	487

vacat

A

Diagnostyka

Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia

Wprowadzenie

Do końca grudnia 2019 roku w Polsce zarejestrowano 25 544 przypadki zakażenia HIV. Faktycznie zakażonych osób żyjących z HIV w Polsce może być jednak około 20 000. Przyczyny tej rozbieżności są różnorodne, wskazują jednak na pilną konieczność ujednoczenia i poprawienia funkcjonowania systemu nadzoru epidemiologicznego, a także bliskiej współpracy między klinicystami i instytucjami prowadzącymi nadzór epidemiologiczny. Osoby nieświadome swego zakażenia stanowią przyczynę większości nowych zakażeń, które dotyczą przede wszystkim osób w wieku 20-40 lat, mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM), a także kobiet i mężczyzn heteroseksualnych (również w stałych związkach).

Największy odsetek osób nieświadomych zakażenia HIV notowany jest wśród MSM. Choć średni czas od zakażenia HIV do jego rozpoznania w tej grupie to 2-4 lata, to w przypadku MSM o szczególnie dużej częstości podejmowania ryzykownych zachowań (m.in. kontakty seksualne pod wpływem stymulantów tzw. chemseks) do jego dalszej transmisji dochodzi już w ciągu 6-24 miesięcy od pierwotnego zakażenia. Wśród osób zakażonych HIV drogą kontaktów heteroseksualnych obserwujemy z kolei bardzo późne rozpoznania już w zaawansowanej immunosupresji, co zdecydowanie pogarsza rokowanie. Wczesne zdiagnozowanie zakażenia HIV i rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej ogranicza transmisję HIV, a pacjentowi umożliwia życie w zdrowiu.

W porównaniu do krajów UE w polskich placówkach opieki zdrowotnej nadal wykonywanych jest najmniej badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV (1/10 średniej europejskiej).

1.1. Zalecane modele testowania

1.1.1. Testowanie w placówkach medycznych

Dotyczy zarówno lekarzy jak i lekarzy dentyków, zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych (w tym izby przyjęć).

Schemat diagnostyczny – patrz punkt 1.2.5.

1.1.1.1. Powszechnie badania przesiewowe

Z każdym pacjentem powyżej 15. roku życia (brak górnej granicy wiekowej) należy przeprowadzić rozmowę na temat 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 należy przeprowadzić w zależności od wskazań indywidualnych, a jej zakres i modalność (spotkanie w gabinecie, teleporada) dopasować do aktualnej sytuacji epidemiologicznej SARS-CoV-2. W przypadku stwierdzenia ryzyka nabycia któregoś z wymienionych zakażeń, należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę (dla HIV patrz punkt 1.2). Skrócony schemat takiej rozmowy, którą można również stosować w postaci ankiety, zamieszczono w Dodatku 1.

Schemat rozmowy z osobą żyjącą z HIV lub z osobą wymagającą wsparcia psychologicznego – patrz rozdział 41.

W przypadku osób zgłaszających częste ryzykowne zachowania, rozmowę taką i ewentualne badanie należy powtarzać co 3 miesiące. Badanie w kierunku zakażenia HIV, jak każde inne badanie, może odbyć się po wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody¹ (nie jest wymagana zgoda pisemna). Pacjentom tym należy zaproponować profilaktykę przedekspozycyjną czyli PrEP – patrz rozdział 5.

1.1.1.2. Diagnostyka indywidualna zależna od sytuacji klinicznej

Wykonanie badania w kierunku zakażenia HIV należy rozważyć w przypadku każdej choroby przebiegającej nietypowo, nie poddającej się leczeniu lub nawracającej, a także w stanach i sytuacjach klinicznych wymienionych w tabeli 1 na końcu rozdziału. Badanie w kierunku zakażenia HIV, jak każde inne badanie, może odbyć się po wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody² (nie jest wymagana zgoda pisemna).

1.1.2. Badania przesiewowe w populacjach kluczowych

Z uwagi na duży odsetek niewykrytych zakażeń HIV wśród MSM i narastającą epidemię kiły jak i ostrych zakażeń HCV, zaleca się, aby osoby często podejmujące ryzykowne zachowania seksualne (w tym chemseks), wykonywały badania w kierunku HIV i innych zakażeń przenoszonych drogą seksualną i drogą krwi co 3 miesiące.

W celu zmniejszenia barier w dostępie do diagnostyki HIV, całą procedurę laboratoryjną można wykonać z jednego pobrania krwi. Lekarz stawiający ostatecznie rozpoznanie zakażenia HIV musi zweryfikować poprawność procedury i ewentualnie uzupełnić ją o brakujące badania.

Pacjentom tym należy zaproponować również profilaktykę przedekspozycyjną czyli PrEP – patrz rozdział 5.

1.1.2.1. Punkty konsultacyjno-diagnostyczne (PKD)

Zaleca się tworzenie, wspieranie i rozwój sieci punktów konsultacyjno-diagnostycznych skierowanych do osób podejmujących zachowania o większym niż populacyjne ryzyko zakażenia HIV. Sieć

¹ 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 sam pacjent.

² 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 sam pacjent.

taka powinna być jak największa, a diagnostyka bezpłatna i anonimowa. Badanie powinno być zawsze poprzedzone rozmową okofotestową – opis w dalszej części rozdziału.

W ramach sieci należy umożliwić również prowadzenie jak najszerzej diagnostyki i leczenia innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, dostęp do wsparcia psychologicznego dla osób z nowo rozpoznany zakażeniem HIV, osób oczekujących na wynik badania, które są w dużym stresie i osób często podejmujących zachowania ryzykowne, a także współpracę z lekarzami innych specjalności (m.in. specjalista chorób zakaźnych, dermatolog-wenerolog, ginekolog, proktolog).

W celu uproszczenia diagnostyki, całą procedurę laboratoryjną można wykonać z jednego pobrania krwi. Lekarz stawiający ostatecznie rozpoznanie zakażenia HIV poza PKD musi zweryfikować poprawność procedury i ewentualnie uzupełnić ją o brakujące badania.

1.1.2.2. Kluby, check-pointy itp.

W celu ułatwienia dostępu do badań wykrywających zakażenie HIV zaleca się ich prowadzenie bezpośrednio w miejscach przebywania i spotykania się osób z populacji kluczowych (m.in. mężczyźni mających kontakty seksualne z mężczyznami, osób świadczących usługi seksualne, osób używających narkotyków). Z uwagi na specyfikę tych miejsc (np. kluby, ulica itp.) zaleca się korzystanie z testów nie wymagających kontaktu z materiałem zakaźnym (np. testy polegające na wykonaniu wymazu z jamy ustnej), a całą procedurę można skrócić jedynie do wykonania jednego szybkiego testu przesiewowego. Klientowi należy bezwzględnie wyjaśnić znaczenie wyniku badania oraz sposób jego interpretacji, a w przypadku wątpliwości i zawsze po uzyskaniu wyniku reaktywnego klienta należy skierować do odpowiedniej poradni lub punktu konsultacyjno-diagnostycznego w celu dokończenia diagnostyki.

1.1.2.3. Testy do samodzielnego użytku domowego

W związku z dużym odsetkiem osób nieświadomych zakażenia HIV w grupach kluczowych (patrz wyżej) i różnego rodzaju barierami w dostępie do badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV, zaleca się wprowadzenie do sprzedaży aptecznej testów do samodzielnego wykonania w warunkach domowych.

Testy te powinny cechować się wysoką czułością i specyficznością, posiadać certyfikat CE, być przeznaczone do samodzielnego użycia przez pacjentów, zawierać instrukcję użycia wraz z wyjaśnieniem sposobu interpretacji wyniku badania (m.in. okno serologiczne/diagnostyczne), a także zawierać informację, gdzie należy się zgłosić, w razie uzyskania wyniku reaktywnego (adresy punktów konsultacyjno-diagnostycznych, strona internetowa Krajowego Centrum ds. AIDS). Ulotka powinna zawierać wyraźną informację, że reaktywny wynik przesiewowy nie oznacza zakażenia i wymaga dalszej diagnostyki w PKD lub u lekarza. Zaleca się ponadto, aby szersze informacje i odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania dostępne były również na stronie internetowej producenta (adres strony www w ulotce). Najlepszym rodzajem wsparcia w przypadku tego rodzaju diagnostyki jest całodobowa infolinia telefoniczna lub internetowa.

1.2. Diagnostyka laboratoryjna zakażenia HIV i zalecane testy

1.2.1. Testy przesiewowe

W ramach laboratoryjnej diagnostyki zakażenia HIV zaleca się stosowanie testów serologicznych tzw. IV generacji, które umożliwiają wykrycie antygenu p24 HIV (po 2 tygodniach od zakażenia) oraz przeciwciał anti-HIV 1/2 (po 4-12 tygodniach od zakażenia). Obecnie nie zaleca się stosowania w laboratoryjnych badaniach przesiewowych testów tzw. III generacji (z wyjątkiem tzw. szyb-

kich testów), bowiem pozwalają one na wykrycie jedynie przeciwciał anty-HIV 1/2 (okno diagnostyczne 12 tygodni).

Ujemny wynik testu przesiewowego 4. generacji pozwala zakończyć diagnostykę po 6 tygodniach od ekspozycji (około 99% prawdopodobieństwo uzyskania wyniku dodatniego). Diagnostyka zakażenia HIV u pacjentów stosujących profilaktykę przedekspozycyjną – patrz rozdział 5. Diagnostyka zakażenia HIV w przypadku stosowania profilaktyki poekspozycyjnej – patrz rozdział 6.

1.2.2. Szybkie testy anty-HIV w diagnostyce zakażenia HIV

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

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

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

W przypadku wyniku reaktywnego szybkiego testu należy wykonać testy laboratoryjne zgodnie z algorytmem opisanym w punkcie 1.2.5 (rycina).

1.2.3. Ograniczenia testów

Ujemny wyniki testu nie wyklucza możliwości zakażenia HIV:

- jeśli w badanej próbce stężenie przeciwciał anty-HIV jest małe z powodu ich nie wytworzenia przez organizm 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, niezwykle rzadko),
- 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.

Reaktywny wynik badania przesiewowego nie zawsze świadczy o zakażeniu HIV. Do czynników mogących negatywnie wpływać na wynik testu (zwiększać ryzyko wystąpienia wyników fałszywie dodatnich) 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), a także pomylenie próbek krwi.

1.2.4. Testy potwierdzenia

Jako że dodatnia wartość predykcyjna (prawdopodobieństwo, że dodatni wynik jest rzeczywiście dodatni) pojedynczego serologicznego testu przesiewowego w kraju o prevalencji HIV takiej jak w Polsce wynosi mniej niż 50% zaleca się, aby schemat diagnostyki zakażenia HIV uwzględniał tzw. testy potwierdzenia. Test potwierdzenia nie może być zlecany i wykonywany jako pierwszy i jedyny.

Testy potwierdzenia powinny umożliwiać identyfikację przeciwciał specyficznych dla HIV-1 i HIV-2 oraz rozróżnienie zakażenia HIV-1 od HIV-2. Wynik powinien zawierać informacje o wykrytych przeciwciałach, a także o wszystkich przeciwciałach wchodzących w spektrum diagnostyczne zastosowanego testu.

Zakażenie HIV można również rozpoznać w oparciu o wynik badania HIV-1 RNA, pamiętając o warunkach rejestracyjnych testu. Badanie HIV-RNA jest szczególnie wartościowe w wybranych sytuacjach klinicznych (m.in. podejrzenie ostrej choroby retrowirusowej/wczesnego zakażenia HIV, pilna konieczność rozpoczęcia terapii z powodu AIDS, poród). W późniejszym okresie tak postawione rozpoznanie należy potwierdzić badaniami serologicznymi zgodnie z zamieszczonym niżej schematem w celu wykluczenia zakażenia HIV-2.

1.2.5. Schemat diagnostyki zakażenia HIV

Schemat diagnostyki zakażenia HIV obejmuje wykonanie dwóch różnych testów w dwóch próbkach krwi uzyskanych od pacjenta. Drugie pobranie krwi w celu weryfikacji pacjenta może nastąpić zarówno przed wykonaniem testu potwierdzenia jak i po nim. Dzięki takiemu rozwiązaniu diagnostyka jest prosta, szybka i tania, wymaga jednak dobrej komunikacji między osobą zlecającą badanie (lekarz, doradca, pacjent), laboratorium i lekarzem stawiającym ostateczne rozpoznanie.

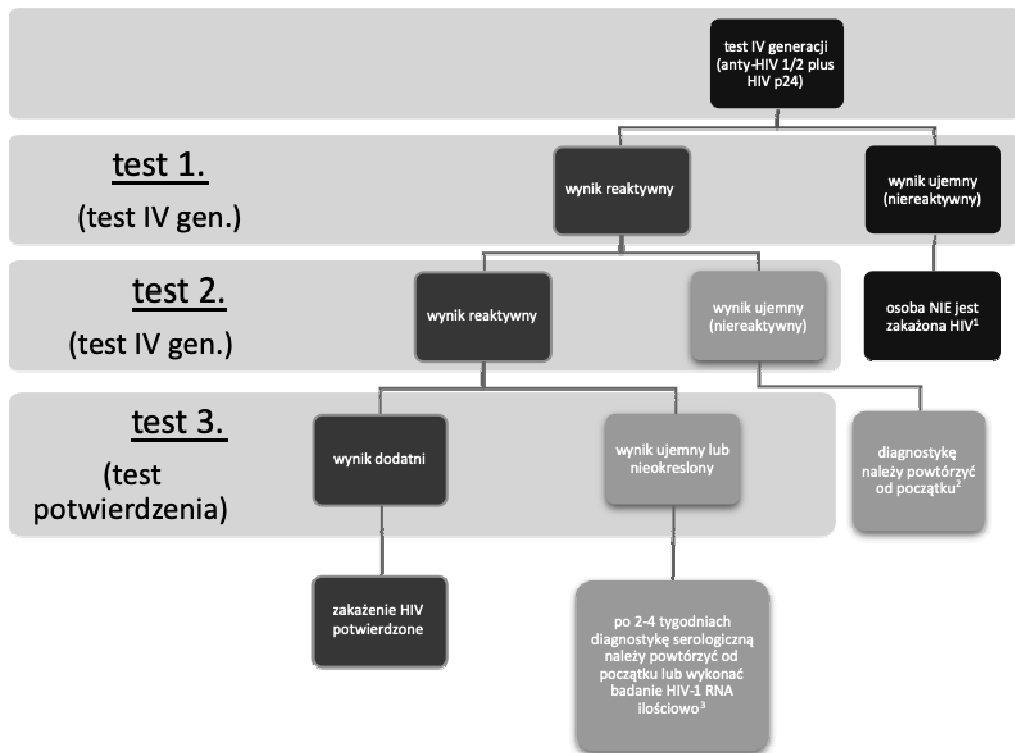
1.2.6. Rozpoznanie zakażenia HIV

W celu zmniejszenia barier w dostępie do diagnostyki HIV, całą procedurę laboratoryjną można wykonać z jednego pobrania krwi. Lekarz stawiający ostatecznie rozpoznanie zakażenia HIV musi zweryfikować poprawność procedury i ewentualnie uzupełnić ją o brakujące badania.

Wynik reaktywny testu przesiewowego (test 1.) wymaga powtórzenia badania (test 2.). Jeśli drugi wynik również jest reaktywny, to w celu wykluczenia wyniku fałszywie dodatniego, konieczna jest weryfikacja testem 3. czyli tzw. testem potwierdzenia (np. Western blot, INNO LIA). Jeśli wynik testu potwierdzenia również jest dodatni, a do wykonania testów 2. i 3. wykorzystano próbkę krwi z drugiego pobrania, diagnostykę można zakończyć i rozpoznać zakażenie HIV. Jeżeli natomiast do wykonania testów 1., 2. i 3. wykorzystano tę samą próbkę krwi, wówczas przed postawieniem rozpoznania zakażenia HIV, w celu zweryfikowania ewentualnego pomylenia próbek, należy wykonać test przesiewowy lub HIV-RNA z nowego pobrania.

Rozpoznanie zakażenia HIV stawia lekarz, który powinien zweryfikować prawidłowość zrealizowanych procedur i ewentualnie uzupełnić brakujące badania. W tym celu musi dysponować wynikami wszystkich wykonanych testów, które laboratorium powinno mu przekazać. Jedynie na podstawie zgodnych reaktywnych (dodatnich) wyników testów przesiewowych i testu potwierdzenia można rozpoznać zakażenie HIV.

Rycina 1. Schemat diagnostyki zakażenia HIV



¹ jeśli od ostatniego ryzykownego kontaktu upłynęło 6 tygodni i nie był stosowany PEP lub PrEP (patrz podpunkt 1.2.1).

² wynik diagnostyki nieokreślony – należy uwzględnić możliwość uzyskania wyników fałszywie ujemnego, fałszywie dodatniego lub pomylenia próbek krwi. Konieczne powtórzenie diagnostyki od początku.

³ wynik diagnostyki nieokreślony – należy wziąć pod uwagę wynik fałszywie ujemny lub bardzo wczesną fazę zakażenia HIV. W przypadku podejrzenia wczesnej fazy zakażenia HIV, pacjenta należy pilnie skierować do specjalistycznej poradni profilaktyczno-leczniczej w celu wykonania HIV-1 RNA ilościowo i jak najszybszego rozpoczęcia leczenia.

Diagnostykę zakażenia HIV kończy ujemny wynik testu przesiewowego wykonanego po upływie 6 tygodni od potencjalnego narażenia (w przypadku stosowania PEP lub PrEP po 8 tygodniach od ostatniego narażenia) lub dodatni testu potwierdzenia. Ujemny lub nieokreślony wynik testu potwierdzenia wymagają powtórzenia całej diagnostyki zgodnie ze schematem, mogą być jednak wydane pacjentowi.

W przypadku podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej lub wątpliwości diagnostycznych pacjenta należy skierować do poradni profilaktyczno-leczniczej w celu jak najszybszego wyjaśnienia stanu klinicznego i ewentualnie wdrożenia leczenia. PTN AIDS rekomenduje, aby w przypadku podejrzenia zakażenia HIV skierowanie do poradni profilaktyczno-leczniczej nie było wymagane.

1.3. Rozmowa okołotestowa

Zakres tematów poruszanych podczas rozmowy powinien być dopasowany do wiedzy i potrzeb klienta/pacjenta, a także miejsca i przyczyn wykonywania badania

1.3.1. Rozmowa przed testem

- Należy wyjaśnić przyczyny badania i dlaczego podejrzewa się zakażenie HIV.
- Należy uzyskać zgodę na badanie. Pacjent ma prawo odmówić poddania się badaniu. Nie może być z tego powodu dyskryminowany w jakikolwiek sposób (np. zaprzestanie dalszej diagnostyki).
- Należy wyjaśnić całą procedurę testowania.
- Należy poinformować pacjenta, że o ile diagnostyka zakażenia HIV może być przeprowadzona anonimowo (na skierowaniu należy wówczas podać jedynie inicjały pacjenta, rok urodzenia, płeć, województwo, powiat 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.

Jeśli do ekspozycji doszło w ciągu 48-72 godzin przed zgłoszeniem się na badanie, pacjenta należy skierować do poradni specjalistycznej w celu ewentualnego wdrożenia profilaktyki poekspozycyjnej (patrz rozdział: Profilaktyka poekspozycyjna).

1.3.2. Rozmowa po teście – wynik dodatni

- Wynik należy wydać pacjentowi bez zbędnej zwłoki i dać mu chwilę na oswojenie się z nim.
- Należy zweryfikować dane pacjenta i wyjaśnić informacje zawarte w wyniku badania.
- Należy odpowiedzieć na pytania pacjenta.
- 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).
- Należy przypomnieć o zasadach bezpieczniejszego seksu, w tym również o konieczności stosowania prezerwatywy z partnerami/partnerkami zakażonymi HIV w celu uniknięcia nadkażenia, a także stosowaniu własnego sprzętu do iniekcji.
- Należy skierować pacjenta do poradni/kliniki specjalistycznej lub do oddziału dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS (patrz podpunkt 1.4).

1.3.3. Rozmowa po teście – wynik ujemny

- Należy wydać wynik bez zbędnej zwłoki.
- Należy omówić wynik i ewentualnie przypomnieć o konieczności powtórzenia badania (jeśli było ono wykonane w okresie okna serologicznego – patrz wyżej).
- Należy odpowiedzieć na pytania pacjenta.
- Należy przypomnieć o zasadach bezpieczniejszego seksu oraz unikania ryzykownych zachowań, w tym dzielenia się sprzętem do iniekcji.

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

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

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

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

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

1.5. Podsumowanie

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

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

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

Polskie Towarzystwo Naukowe zaleca również zróżnicowanie modeli diagnostycznych (lekarze, PKD, laboratoria, kluby, „*check-pointy*”) zakażenia HIV i innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (również HBV i HCV) tak, aby jak najwięcej osób mogło w komfortowy dla siebie sposób wykonać badanie, zawsze jednak w połączeniu z poradnictwem okołotestowym.

Tabela 1. Stany i sytuacje kliniczne stanowiące wskazanie do wykonania badania w kierunku zakażenia HIV

Ginekologia	Pulmonologia
<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawracająca drożdżycy pochwy • Zakażenia przenoszone drogą płciową • Inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy • Dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia • Zakażenie HPV 	<ul style="list-style-type: none"> • Mykobakteriozy płucne lub rozsiane • Nawracające bakteryjne zapalenia płuc • Śródmiąższowe zapalenia płuc • Zapalenie płuc o niejasnej etiologii • Drożdżycy tchawicy i/lub oskrzeli • Aspergiloza
Dermatologia	Choroby wewnętrzne
<p>Zakażenia przenoszone drogą płciową</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łojotokowe zapalenie skóry • Nawracająca drożdżycy jamy ustnej • Półpasiec • Mięsak Kaposiego • Nowotwory skóry 	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka o niejasnej etiologii • Utrata masy ciała o niejasnej etiologii • Trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii • Drożdżycy przełyku i żołądka • Biegunka przewlekła • Zapalenie jelit o niejasnej etiologii • Nawracające bakteryjne zapalenie płuc • Śródmiąższowe zapalenie płuc • Lymfadenopatie • Zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia
Neurologia	Choroby zakaźne
<p>Pojedyncze ropnie mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurotoksoplazmoza • Encefalopatia o niejasnej etiologii • PML • Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • Postępujące otępienie • Polineuropatia • Chłoniak pierwotny mózgu • Zespół Guillain-Barre • Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego 	<ul style="list-style-type: none"> • 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	Pediatrya/Neonatologia
<p>Chłoniaki niezziarnicze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak/dysplazja nabłonkowa odbytu/szyjki macicy • Rak płuc • Nasieniak (seminoma) • Ziarnica złośliwa • Choroba Castelmanna • Lymfopatie niejasnego pochodzenia • Małopłytkowość, neutropenia, limfopenia 	<p>Wszystkie noworodki urodzone przez matki, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia • Ciężkie zakażenia bakteryjne • Nawracająca kandydoza jamy ustnej • Pneumocystodoza • Gruźlica • Zakażenie cytomegalowirusowe • Śródmiąższowe zapalenie płuc

Onkologia/hematologia	Pediatria/Neonatologia
	<ul style="list-style-type: none"> • Nawracające bakteryjne zapalenie płuc • Encefalopatia niejasnego pochodzenia • Upośledzenie rozwoju psycho-ruchowego • Lymfadenopatie niejasnego pochodzenia • Małopłytkowość • Zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej
Okulistyka	Laryngologia
<p>Zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (CMV, HSV, toksoplazmozowe i inne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatie niejasnego pochodzenia • Pólpasiec nawracający 	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie ślinianek o niejasnej etiologii • Nowotwory okolicy głowy i szyi • Grzybica jamy ustnej, przełyku lub krtani • Lymfadenopatia niejasnego pochodzenia
Stomatologia	Nefrologia/Urologia
<ul style="list-style-type: none"> • Nawracająca drożdżycza jamy ustnej i przełyku • Zmiany dysplastyczne błony śluzowej jamy ustnej • Zakażenie HPV • Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej nawracające • Zakażenia przenoszone drogą płciową • Chłoniak Burkitta • Mięsak Kaposiego • Leukoplakia włochata 	<p>Nefropatie kłębuszkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroby przenoszone drogą płciową • Brodawczak pęcherza moczowego • Nasieniak (seminoma)
Endokrynologia	
<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia endokrynologiczne o niejasnej etiologii 	

Dodatek 1. Krótka rozmowa lekarska z pacjentem na temat życia seksualnego

Pytania te zadają każdemu pacjentowi, niezależnie od wieku czy faktu bycia w związku. Zdrowie seksualne jest równie ważne jak zdrowie fizyczne i psychiczne, a pytania te mają pomóc jak najlepiej zaopiekować się Panem/Panią. Oczywiście są one całkowicie poufne.

1. Czy współżyje Pan/i z mężczyznami/kobietami/z kobietami i mężczyznami?
2. Czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy miał/a Pan/i kontakty seksualne?
3. W ciągu ostatnich 12 miesięcy z iloma partnerami miał/a Pan/i kontakty seksualne i jakie?
Seks oralny = kontakt ust z pochwą/sromem, penisem lub odbytem
Seks analny = wprowadzenie penisa do odbytu
Seks dopochwowy = wprowadzenie penisa do pochwy
4. Czy kiedykolwiek badał/a się Pan/i na HIV, chłamydiozę, rzeżączkę, kiłę, opryszczkę?
5. Czy chciałby/aby Pan/i abyśmy zajmowali się regularnie Pana/i zdrowiem seksualnym? Jeśli nie, to dlaczego?

Przed końcem wizyty chciałbym przedyskutować tematy, które mogą pomóc Panu/i uchronić się przed zakażeniami przenoszonymi drogą płciową, w tym HIV. Czy chciałby/aby Pan/i porozmawiać o:

- prezerwatywach,
- antykoncepcji,
- poprawie komunikacji z partnerem/ką,
- regularnych badaniach kontrolnych,
- abstynencji seksualnej,
- inne np. PEP, PrEP.

Piśmiennictwo

1. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020-2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.
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. et al.: Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. *PLoS ONE* 5(7): e11581. doi:10.1371/journal.pone.0011581
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services 2015. Geneva: WHO; 2015
12. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Available at <http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447>. Published June 27, 2014.
13. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 10.1. London: EACS; 2020
14. Guidelines on HIV testing services, HIV self-testing and partner notification. Supplement to consolidated guidelines on HIV testing services 2015. Geneva: WHO; 2016
15. Mabileau G., Del Amo J., Rützel K. et al. Effectiveness and Cost-effectiveness of HIV Screening Strategies Across Europe. CROI 2017, Abstract 1028
16. Rosińska Magdalena. Epidemiologia HIV w Polsce – statystyki po liftingu. Gdynia 9-10.11.2018 HIV na mapie potrzeb zdrowotnych Polski.
17. Rosińska Magdalena. Sytuacja zakażeń HIV w populacjach kluczowych i jej powiązanie ze strategią 90-90-90. Warszawa 26.11.2018 XXV Konferencja „Człowiek żyjący z HIV w rodzinie i społeczeństwie.”
18. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Witak-Jędra M, Szetela B, Gąsiorowski J, Knysz B, et al. (2017) Expanding HIV-1 subtype B transmission networks among men who have sex with men in Poland. *PLoS ONE* 12(2): e0172473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172473>
19. Delaney K, Hanson D, Masciotra S, Ethridge S, Wesolowski L, Owen S. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):53-59. doi: 10.1093/cid/ciw666.

Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1

Wprowadzenie

Zalecana diagnostyka molekularna zakażeń HIV-1 obejmuje:

- ocenę jakościową RNA HIV-1,
- ocenę ilościową wirerii,
- oznaczanie oporności wirusa na leki,
- oznaczanie subtypu,
- oznaczanie tropizmu.

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

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

2.1. Oznaczenie HIV RNA

Do oznaczeń jakościowych i ilościowych zaleca się używanie testów w technologii PCR czasu rzeczywistego (PCR, RT-PCR). Wykazują one liczne zalety:

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

2.2. Jakościowe oznaczenie RNA HIV-1

Można rozważyć stosowanie testów jakościowych u osób:

- po ekspozycji, z podejrzeniem wczesnej fazy zakażenia, przed serokonwersją,

- u osób z możliwą serokonwersją późną – np. u pacjentów z niedoborami odporności o innej, niż zakażenie HIV przyczynie,
- u pacjentów z dwukrotnym dodatnim wynikiem testu przesiewowego i jednoczesnym niejednoznacznym lub ujemnym wynikiem testu Western blot,
- 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, powinien być, po spodziewanym czasie serokonwersji, potwierdzony testem Western-blot; w przypadku diagnostyki noworodków i niemowlaków należy uwzględnić czas zanikania przeciwciał odmatczynych (do 18 miesięcy).

2.3. Ilościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zalecamy stosowanie testów oznaczających poziom wirerii w grupach:

1. Pacjentów z nowowykrytym zakażeniem – wynik przedstawia wyjściową wiramię 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, po wdrożeniu leczenia antyretrowirusowego, 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. Wynik oznaczenia <20-40 kopii/mL (poniżej dolnego poziomu policzalności testu) oznacza wykrywalną wiramię HIV, ale niemożliwą do dokładnego przeliczenia wynikającą z ograniczeń technologicznych metody.

Zalecamy, zgodnie z rekomendacjami grupy ekspertów, działającej pod auspicjami Krajowego Centrum ds. AIDS, oraz z wytycznymi DHHS USA, stosowanie genetycznych testów jakościowych i ilościowych do wykrywania i potwierdzania zakażenia przed serokonwersją.

2.4. Ilościowe oznaczanie wirerii HIV-2

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

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

Zalecamy stosowanie testów genetycznych wykorzystujących technologię sekwencjonowania.

Zalecamy badanie wrażliwości na leki w grupach:

1. Pacjentów nieleczonych:

- przy noworozpoznanym zakażeniu – wyniki uzyskane w tej grupie opisują lekooporność przenoszoną.

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

W przypadku szybkiego rozpoczęcia leczenia 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.

- 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, jeśli wiremia HIV była wykrywalna.

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,
- rozważyć, w szczególnych sytuacjach, kontynuację leczenia 3TC lub FTC w przypadku wykrycia mutacji M184V/I.

Niewykrycie wariantów opornych przy niepowodzeniu wirusowym może być wynikiem:

- niskiej adherencji,
- udziału opornych populacji wirusa poniżej 20% wszystkich szczepów,
- niedostatecznej wiedzy o zależnościach pomiędzy mutacjami a obserwowaną klinicznie opornością,
- obecności mutacji modyfikujących wrażliwość na leki, zlokalizowanych poza analizowanymi regionami genomu,
- kompartmentalizacji wariantów opornych (np. obecności wariantów z mutacjami tylko w PMR)
- zbyt długim czasem pomiędzy przerwaniem leczenia a zleceniem oznaczenia lekooporności,
- błędów laboratoryjnego.

Rutynowym oznaczeniem jest identyfikacja mutacji warunkujących oporność w regionach kodujących odwrotną transkryptazę (dla leków z grupy NNRTIs i NRTIs) oraz proteazę (dla PIs). Rozsze-

rzeniem diagnostyki oporności na leki jest analiza regionu kodującego integrazę (dla grupy INSTIs) – jest to oddzielne badanie, które powinno być dodatkowo zlecone przez klinicystę.

Oznaczenie mutacji w regionie kodującym integrazę zalecamy:

- w przypadku wirusowego niepowodzenia leczenia schematem zawierającym inhibitor integrazy,
- przed leczeniem, przy podejrzeniu możliwej transmisji wariantów opornych na inhibitory integrazy.

2.6. Identyfikacja subtypu

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

2.7. Oznaczenie tropizmu

Możliwe jest występowanie subpopulacji HIV-1 o tropizmie CXCR4 (X4), CCR5 (R5), subpopulacji mieszanych X4/R5 (*dual*) – wykorzystujących dowolny z tych koreceptorów. Do oznaczenia tropizmu zalecamy technikę sekwencjonowania regionu kodującego 35 aminokwasowy fragment pętli V3 glikoproteiny 120. 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 oznaczenie tropizmu wyłącznie przed 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 10.1, October 2020
2. Instrukcja do ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System v2.0
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, rekomendacje Department of Health and Human Services, December, 2019
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, rekomendacje Department of Health and Human Services, April, 2020
6. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020, rekomendacje International Antiviral Society-USA Panel
7. 2019 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1, Wensing et al., *Top Antivir Med.* 2019 Sep; 27(3): 111-121
8. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel, Günthard et al., *Clin Infect Dis.* 2019 Jan 7;68(2):177-187
9. <https://hivdb.stanford.edu/> Stanford University HIV Drug Resistance Database

Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV

Wstęp

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

Identyfikacja określonych dotychczas markerów związanych z metabolizmem leków antyretrowirusowych, opiera się głównie na wykrywaniu zmian pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphisms – SNPs*), ale zastosowanie ma również rekonstrukcja haplotypów złożonych z wariantów HLA, badanie zmienności mitochondrialnego DNA, czy identyfikacja kilku sprzężonych ze sobą wariantów genetycznych. Ich wpływ praktyczny przekłada się na częstość występowania działań niepożądanych cART oraz odpowiedź na terapię antyretrowirusową [3]. Ważnym zagadnieniem jest również badanie zmienności genetycznej gospodarza i jej wpływu na podatność i progresję zakażenia HIV. Warianty genetyczne związane z modyfikacją podatności gospodarza na zakażenie HIV i wystąpienie AIDS są związane z układem HLA, cytokinami, chemokinami oraz receptorami chemokin lub cytokin [4-6]. Mogą one zwiększać lub zmniejszać podatność na zakażenie danego osobnika HIV (zapobiegać lub ułatwiać zakażenie), ograniczać replikację wirusa, opóźniać lub przyspieszać wystąpienie klinicznych objawów AIDS [7]. Efekt wywierany przez dany allel może zależeć od badanej populacji i rasy [5].

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

- efekt fenotypowy (np. występowanie działania niepożądanego) danego markera genetycznego musi być silny i udokumentowany rzetelnymi, powtarzalnymi badaniami naukowymi,
- muszą istnieć jasne wytyczne dotyczące techniki testowania laboratoryjnego, interpretacji testu,
- test farmakogenetyczny musi być dostępny finansowo [8].

3.1. Zmienność genetyczna gospodarza a leczenie antyretrowirusowe

Aktualnie jeden wariant – **HLA B*5701** w związku z nadwrażliwością na abakawir jest stosowany w praktyce klinicznej. Reakcje nadwrażliwości na abakawir (ang. *Abacavir-hypersensitivity reaction ABC-HSR*) były obserwowane u około 8% osób zakażonych HIV rasy kaukaskiej po zastosowaniu leku, manifestując się wysypką, gorączką, kaszlem, dusznościami, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub ogólnym osłabieniem [9]. Odstawienie leku powoduje szybkie ustąpienie objawów nadwrażliwości, natomiast ponowne włączenie może skutkować gwałtowną reakcją anafilaktyczną ze wstrząsem [10]. Badanie związku reakcji nadwrażliwości na abakawir z czynnikami genetycznymi zainicjowały w 2002 roku dwa niezależne zespoły badawcze, a został on potwierdzony w kilku retrospektywnych i prospektywnych próbach klinicznych [11-14]. Oznaczenie **HLA B*5701** pozwoliło na znaczące obniżenie częstości reakcji nadwrażliwości po włączeniu abakawiru, z dodatnią wartością prognostyczną testu na poziomie 61,2% i ujemną wartością prognostyczną 95,5%, czułością dla ABC-HSR obserwowanych klinicznie na poziomie 44%, i specyficznością 96 % [13]. Częstość występowania allelu **HLA B*5701** wśród osób zakażonych HIV w Polsce wynosi 4,7% [15].

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.

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

- **UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 a hiperbilirubinemia.** Allel *28 jest związany ze zmniejszeniem efektywności glukuronizacji bilirubiny i występowaniem zespołu Gilberta. Genetyczną przyczyną tego zaburzenia jest zmiana ilości powtórzeń w regionie *TATA box* promotora genu UDP-glukuronozylotransferazy [$A(TA)^7TAA$], co skutkuje jego zmniejszoną aktywnością i zmniejszeniem aktywności enzymu. Wariant ten jest związany z występowaniem hiperbilirubinemii podczas leczenia ATV i IDV [16].
- **Mutacja G516T genu CYP2B6, a neurotoksyczność EFV.** Allel T516 jest związany z wyższymi stężeniami EFV w surowicy (>6000 ng/mL) przy zastosowaniu standartowego dawkowania oraz wyższą częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia snu, rozdrażnienie). Po redukcji dawki (do 400 mg lub 200 mg) u osób posiadających allel T516 obserwowano zachowanie wirusologicznej i klinicznej skuteczności leczenia przy zmniejszeniu objawów niepożądanych. Obecność allelu T516 jest również związana z wolniejszą eliminacją leku [17].
- **Wariant ABCB1 (MDR1) C3435T, a skuteczność terapii antyretrowirusowej.** Wariant T3435 jest związany ze zmniejszeniem aktywności glikoproteiny p w jelicie, ale jego wpływ na farmakokinetykę leków nie jest jednoznacznie udowodniony, natomiast obserwowano szybszą odbudowę populacji limfocytów CD4 po włączeniu EFV i NVP u homozygot T3435. Ponadto

u homozygot *ABCB1* T3435 obserwuje się mniejszą częstość niepowodzeń wirusologicznych oraz zmniejszoną częstość występowania mutacji warunkujących lekooporność na NNRTI, a genotyp *ABCB1* 3435 CC został powiązany z większą częstością niepowodzeń wirusologicznych [18].

Oznaczanie wariantów IL28B (rs12979860) dla osób z koinfekcją HIV/HCV

- Oznaczenie wariantów IL28B (**rs12979860**) powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z koinfekcją HIV/HCV u których będzie wdrażane leczenie pegylowanym interferonem [19].
- W przypadku kwalifikacji do terapii DAA bez pegylowanego interfeonu gamma, oznaczenie wariantów IL28B nie jest zalecane.

3.2. Warianty genetyczne modyfikujące podatność na zakażenie HIV i jego progresję

Szereg wariantów genetycznych została powiązana z podatnością na zakażenie HIV oraz progresją tego zakażenia. Do najważniejszych należą:

- Warianty HLA

Allele HLA związane z mniejszą podatnością na zakażenie HIV to między innymi HLA II DRB1*01 i supergenotyp A2-A*6802, HLA-Bw4-80I, KIR3DL1, HLA B35 [20], DRB1*1501 i DRB1*13 (*1301–3) (ochrona przed transmisją perinatalną) [21]. Wśród osób z HLA-B*57 obserwuje się większe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli immunologicznej [22-23].

- Warianty genów chemokin i ich ligandów

Zmienność genetyczna związana z układem receptor chemokinowy – ligand i opornością na zakażenie HIV może dotyczyć zwiększenia stężenia chemokiny (ligandu) w surowicy, skutkując z jednej strony współzawodnictwem z wirusem o wiązanie z receptorem, a z drugiej zmniejszeniem ilości dostępnego receptora na powierzchni komórki (internalizacja), modyfikacji ilości dostępnych koreceptorów na powierzchni komórki w wyniku zmiany aktywności części promotorowej genu kodującego dany koreceptor, czy też mutacji w części kodującej genu i w efekcie syntezą niefunkcjonalnego białka, co samo w sobie uniemożliwia połączenie wirusa z komórką [24]. Wpływ na progresję zakażenia HIV został udowodniony dla następujących wariantów: delecja 32 par zasad w części kodującej *CCR5* ($\Delta 32$ *CCR5*), liczby powtórzeń genu *CCL3L1*, oraz następujących wariantów pojedynczego nukleotydu: *A190G CCR2*, *G744A CX3CR*, *C838T CX3CR1* [23-25]. Ponadto istnieją doniesienia opisujące zmniejszoną podatność na zakażenie HIV-1 u homozygot $\Delta 32/\Delta 32$ *CCR5* i heterozygot $\Delta 32/wt$ [28-30]. Należy jednak pamiętać, o możliwości zakażenia wariantami HIV-1 o tropizmie do koreceptora *CXCR4*.

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

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

Piśmiennictwo

1. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec;4(12):937-47
2. Cholewińska G. Pharmacogenetics in HIV Clinical Practice. *HIV & AIDS rev.* 2007; 7(2):9-14
3. Haas DW. Pharmacogenomics and HIV therapeutics. *J Infect Dis.* 2005 May 1;191(9):1397-400
4. Anastassopoulou CG, Kostrikis LG. The impact of human allelic variation on HIV-1 disease. *Current HIV Research* 1: 185-203 2003
5. Donfack J, Buchinsky FJ, Post C, Ehrlich GD. Human susceptibility to viral infection: the search for HIV-protective alleles among Africans by means of genome-wide studies. *Aids Research and Human Retroviruses* 22: 925-930, 2006
6. Vasilescu A, Heath SC, Ivanova R, Hendel H, Do H, Mazoyer A, Khadivpour E, Goutalier FX, Khalili K, Rappaport J, Lathrop GM, Matsuda F, Zagury J-F. Genomic analysis of Th1–Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes and Immunity* 4: 441-449, 2003
7. Marmor M, Hertzmark K, Thomas SM, Halkitis PN, Vogler M. Resistance to HIV Infection. *Journal of Urban Health* 83 (1): 5-17, 2006
8. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):103-5
9. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H: Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001; 23: 1603-14
10. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D: Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 30: 1419-20
11. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, 2002, 359, 1121-2
12. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32
13. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A. PREDICT-1 Study Team: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79
14. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 99-102
15. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, Urbańska A, Fuksińska K, Bander D, Boroń-Kaczmarek A. Introduction of pharmacogenetic screening for the HLA B*5701 variant in Polish HIV infected patients – short communication. *HIV Med* 2010 May; 11(5):345-8
16. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, Drechsler H, Bernasconi E, Rickenbach M, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis.* 2005 Oct 15;192(8):1381-6
17. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, Fujimoto K, Sato I, Ueda M, Horiba M, Hamaguchi M, Yamamoto M, Takata N, Kimura A, Koike T, Gejyo F, Matsushita S, Shirasaka T, Kimura S, Oka S. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 1;45(9):1230-7
18. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, Wilkinson GR, Clifford DB, D'Aquila RT, De Gruttola V, Pollard RB, Merigan TC, Hirsch MS, George AL Jr, Donahue JP, Kim RB. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis.* 2005, 1;192(11):1931-42
19. Tanuma, J., V. M. Quang, et al. (2014). "Low prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 during 2008-2012 antiretroviral therapy scaling up in Southern Vietnam." *Journal of acquired immune deficiency syndromes*
20. Rowland-Jones S, Sutton J AY, Dong T, Gotch F, McAdam S, Whitby D, Sabally S, Gallimore A, Corrah T, Takiguchi M, Schultz T, McMichael M, H W. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Medicine* 1: 59-64, 1995

21. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, Oyugi J, Njagi E, Gaur LK, Brunham RC, Wade J, Luscher MA, Krausa P, Rowland-Jones S, Ngugi E, Bwayo JJ, FA P. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases* 181: 1581-9, 2000
22. 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
23. Leszczyszyn-Pynka, M., B. Aksak-Was, et al. (2015). "Protective Effect of HLA-B*5701 and HLA-C -35 Genetic Variants in HIV-Positive Caucasians from Northern Poland." *PLoS one* 10(6):e0127867
24. 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
25. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part two *Ann Intern Med* 134 (10): 978-976, 2001
26. Faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneensberghe C, Genin E, Autran B, Delfraissy JF, McDermott DH, Murphy PM, Debre P, Theodorou I, Combadiere C. Rapid progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX3CR1. *Science* 287(5461):2274-7, 2000
27. Tang J, Shelton B, Makhatadze NJ, Zhang Y, Schaen M, Louie LG, Goedert JJ, Seaberg EC, Margolick JB, Mellors J, Kaslow RA. Distribution of chemokine receptor CCR2 and CCR5 genotypes and their relative contribution to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion, early HIV-1 RNA concentration in plasma, and later disease progression. *J Virol* 76(2):662-72, 2002
28. 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
29. 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
30. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Kaczmarczyk M, Adler G, Binczak-Kuleta A, Loniewska B, Boron-Kaczmarek A, Ciechanowicz A. Sequence variants of chemokine receptor genes and susceptibility to HIV-1 infection. *J Appl Genet*. 2009; 50(2):159-66

Nadzór epidemiologiczny nad HIV/AIDS

Wprowadzenie

Monitorowanie sytuacji epidemiologicznej zakażenia HIV stanowi istotny element planowania i ewaluacji profilaktyki oraz systemu opieki nad osobami zakażonymi, włączając w to program leczenia. Poprawa jakości dostępnych danych jest więc ważna zarówno z punktu widzenia osób odpowiedzialnych za planowanie systemu ochrony zdrowia w zakresie HIV, epidemiologów, jak i lekarzy klinicystów. Zbierane dane powinny umożliwić identyfikację zmian w epidemii HIV oraz ocenę w jakim stopniu wdrażane interwencje odpowiadają na te zmiany. W szczególności poza wskaźnikiem nowych rozpoznań niezbędne informacje obejmują zapadalność HIV (występowanie nowych zakażeń) ogółem, ale także zapadalność w populacjach kluczowych, w tym wśród imigrantów, oraz dane niezbędne do monitorowania kontinuum opieki (liczba osób żyjących z HIV, liczba rozpoznanych zakażeń, liczba objętych opieką, liczba leczonych antyretrowirusowo oraz liczba osób z supresją wirerii).

Nadzór epidemiologiczny w Polsce, podobnie jak w całej Europie, opiera się na zgłoszeniach nowo wykrytych przypadków zakażenia HIV. Obecny system zgłaszania stosowany w Polsce nie wyklucza jednak możliwości multiplikowania przypadków ze względu na brak indywidualnego identyfikatora w około 30-40% zgłoszeń. Brak identyfikatora ogranicza również możliwość weryfikacji i/lub łączenia danych pochodzących z kilku źródeł. Dodatkowo, obowiązek zgłaszania zgonów dotyczy jedynie zgonów bezpośrednio z powodu zakażenia HIV, które w badaniach europejskich szacuje się na ok. 30% wszystkich zgonów osób żyjących z HIV [1]. W konsekwencji nie tylko istnieją trudności w oszacowaniu całkowitej liczby osób żyjących z HIV w Polsce, ale także nie jest znana ostateczna liczba osób żyjących z HIV, u których rozpoznano zakażenie. Ponadto, pomimo istnienia baz danych klinicznych, określenie, czy wszystkie osoby z zakażeniem HIV korzystają z opieki specjalistycznej i leczenia antyretrowirusowego, nie jest możliwe. Z kolei istniejące badania w tym zakresie wskazują na wysoki odsetek nierozpoznanych przypadków (np. 60% wśród MSM [2]). Szacuje się także, że nawet do 40% osób z rozpoznaniem zakażenia HIV może nie zgłaszać się do opieki specjalistycznej, tym samym nie korzysta z szeroko dostępnego leczenia antyretrowirusowego [3], podczas gdy w krajach Europy zachodniej szacuje się, że ponad 75% osób z wykrytym zakażeniem HIV trafia do poradni specjalistycznych [4,5]. W konsekwencji dochodzi do naturalnego przebiegu zakażenia i zgłaszania się pacjentów do opieki medycznej dopiero w zaawansowanym stadium choroby (ang. „late presenters”). W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby późnych rozpoznań w Polsce, pomimo poprawiającej się dostępności do testowania w kierunku HIV [6,7].

Tymczasem wczesne rozpoznanie zakażenia HIV, terminowe włączenie leczenia i opieka specjalistyczna przez całe życie to kluczowe elementy strategii WHO, której celem jest zakończenie epidemii HIV [8].

Prowadzone działania prewencyjne mają na celu redukcję zapadalności HIV. Wskaźnik nowych rozpoznań nie jest wystarczający do wykazania wzrostu lub spadku zapadalności HIV ze względu na jego wrażliwość na wzorce testowania. Oszacowanie zapadalności wymaga zastosowania modelowania matematycznego wykorzystującego dostępne dane obserwacyjne. W celu harmonizacji oszacowań w krajach europejskich Europejskie Centrum ds. Monitorowania Chorób (ECDC) opracowało narzędzie, które na podstawie danych z rutynowego nadzoru epidemiologicznego (standard Europejskiej bazy danych) pozwala oszacować zapadalność HIV, a także liczbę osób żyjących z HIV oraz odsetek nierozpoznanych przypadków [9].

Na sytuację epidemiologiczną HIV istotny wpływ mają nasilające się w ostatnich latach migracje. Szacuje się, że ok. 37% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków HIV w Europie to zakażenia wśród imigrantów [10]. W Polsce problem ten był do niedawna marginalny z uwagi na niewielką migrację do naszego kraju. Obecnie jednak sytuacja ta może ulec zmianie zwłaszcza ze względu na znaczącą migrację zarobkową z Ukrainy. Szacuje się, że w całym 2015 r. w Polsce pracowało (legalnie i nie w pełni legalnie) około 1 mln obywateli Ukrainy [11].

Monitorowanie sytuacji epidemiologicznej znajduje się zarówno w kompetencjach krajowych, jak i wspólnoty europejskiej, a współdziałanie krajów w tym zakresie jest regulowane szeregiem przepisów Unii Europejskiej ([12] i wynikające z niej przepisy). Dlatego istotne jest wypracowywanie standardów w zakresie nadzoru epidemiologicznego będących w zgodzie ze standardami ECDC oraz WHO, co pozwoli m.in. na wykorzystanie opracowanych przez te instytucje narzędzi.

W związku z powyższym PTN AIDS zaleca następujące elementy jako kluczowe dla nadzoru epidemiologicznego HIV w Polsce:

- Zastosowanie skutecznej identyfikacji zgłoszeń
- Zgłaszanie nowych przypadków zakażenia HIV drogą elektroniczną
- Łączenie informacji z różnych źródeł w miarę możliwości dostępnych w ramach regulacji o ochronie danych osobowych
- Opracowanie zakresu informacji niezbędnych do monitorowania kontinuum opieki nad osobami żyjącymi z HIV w Polsce oraz wpływu migracji na epidemiologię HIV w Polsce
- Pełna transparentność w opracowaniu oszacowań krajowych i ich wykorzystaniu w krajowym i międzynarodowym monitoringu.

4.1. Identyfikacja zgłoszeń

Zgłoszenia dokonywane przez różne podmioty powinny umożliwiać identyfikację tego samego przypadku przy zachowaniu anonimowości osoby, której dotyczą.

1. Zgłoszenia powinny być dokonywane przy pomocy następującego identyfikatora:
Inicjały + Data urodzenia + płeć + ostatnia cyfra PESEL
2. Dodatkowo z uwagi na diagnozowanie znaczącej liczby zakażeń HIV w Punktach Konsultacyjno-Diagnostycznych (PKD) oraz rozkodowywanie, na prośbę pacjenta, dodatknych wyników badań, zaleca się stosowanie przez PKD powyższego identyfikatora na zleceniu do laboratorium oraz w prowadzonej bazie danych dotyczących klientów PKD.

3. Powyższe zalecenie nie może jednak ograniczać możliwości anonimowego wykonania badania. Zaleca się opracowanie metod korekty statystycznej oszacowań w celu eliminacji wpływu duplikacji zgłoszeń.

4.2. Sposób zgłaszania nowych przypadków i postępowania ze zgłoszeniami

1. Zgłoszeń dokonują kierownicy laboratoriów (dodatni wynik badania testem potwierdzenia) oraz lekarze diagnozujący HIV/AIDS lub orzekający zgon osoby z rozpoznaniem zakażeniem HIV. Według obecnie obowiązujących przepisów zgłoszeniu podlega zgon bezpośrednio z powodu zakażenia HIV. Wobec rosnącego udziału chorób nie związanych z AIDS wśród przyczyn zgonów osób żyjących z HIV zaleca się zgłaszanie wszystkich zgonów osób żyjących z HIV.
2. Preferowanym sposobem dokonywania zgłoszeń jest elektroniczne zgłoszenie przez kierownika laboratorium lub lekarza bezpośrednio do bazy danych. Obecne przepisy umożliwiają zgłoszenia w formie elektronicznej, system elektroniczny nie jest jeszcze jednak w pełni wdrożony [14].
3. Obecne przepisy wymagają od lekarza i kierownika laboratorium dokonania zgłoszenia w ciągu 24h od postawienia rozpoznania, w momencie, gdy brak jest np. wyników badań CD4. Zaleca się odpowiednie dostosowanie tego przepisu.
4. Dodatkowe informacje (kliniczne lub epidemiologiczne) objęte przepisami o zgłaszaniu, nieuzupełnione podczas pierwszego zgłoszenia, mogą zostać uzupełnione przez odpowiednią stację sanitarno-epidemiologiczną na podstawie ustaleń z lekarzem bądź konsultantem Punktu Konsultacyjno-Diagnostycznego (PKD), którzy mieli bezpośredni kontakt z pacjentem. Stacje sanitarno-epidemiologiczne nie przeprowadzają wywiadu bezpośrednio z pacjentem.

4.3. Łączenie informacji z dostępnych źródeł danych

Zaleca się pozyskiwanie informacji z dostępnych źródeł (baz danych) poprzez linkowanie na podstawie wspólnego identyfikatora. Pozwoliłoby to na włączenie informacji przekazywanej przez kierowników laboratoriów (zgłoszenia dodatnich wyników badań potwierdzających zakażenie HIV), lekarzy (zgłoszenia rozpoznania HIV/AIDS i zgonu, akty zgonu) z danymi zbieranymi przez konsultantów PKD oraz danymi programowymi, zbieranymi w celu monitorowania programu leczenia antyretrowirusowego.

Możliwe do wykorzystania istniejące bazy danych to:

- rejestr zgłoszeń nadzoru epidemiologicznego (nowe rozpoznania HIV/AIDS) prowadzony przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
- baza monitoringowa programu leczenia antyretrowirusowego (baza dystrybucji leków prowadzona przez Krajowe Centrum ds. AIDS i/lub baza NFZ dotycząca programu lekowego)
- baza danych klientów PKD
- baza zgonów (GUS)
- baza osób korzystających z opieki medycznej finansowanej ze środków publicznych (NFZ)

Zaleca się analizę prawnych i technicznych możliwości łączenia baz do celów poprawy nadzoru epidemiologicznego, zwłaszcza w kontekście zmian wynikających z Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (RODO).

4.4. Zakres zbieranych informacji i wykorzystanie danych

Zakres zbieranych informacji powinien umożliwiać monitorowanie zapadalności, importu zakażeń oraz nadzór nad kontynuacją opieki specjalistycznej nad osobami żyjącymi z HIV w Polsce. PTN AIDS zaleca szczegółową analizę zakresu niezbędnych informacji, wraz z celem ich zbierania i ewentualnym źródłem danych w Polsce, mając na uwadze istniejące już systemy zbierania danych. Jednocześnie PTN AIDS zaleca zwiększenie dostępu do danych zbieranych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Dane anonimowe (bez identyfikatora) powinny być w formie surowej dostępne dla planowania działań prewencyjnych, określania potrzeb w zakresie opieki medycznej i leczenia, analiz ekonomicznych oraz do celów badawczych. Umożliwi to budowany obecnie portal EpiBaza [15].

Z uwagi na funkcjonowanie oszacowań w przestrzeni publicznej (podstawa dla wdrażania programów zdrowotnych / polityki zdrowotnej; strony internetowe instytucji krajowych i międzynarodowych itp.) zaleca się przyjęcie transparentnego procesu opracowywania i udostępniania oszacowań z uwzględnieniem instytucji przekazujących dane do organizacji międzynarodowych. Proces ten powinien obejmować publikację metodologii, z uwzględnieniem źródeł danych oraz bieżących oszacowań na ogólnie dostępnych stronach instytucji publicznych, najlepiej w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo

1. Smith CJ et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241-8
2. Rosinska M, Gwiazda P, De Angelis D, Presanis AM. Bayesian evidence synthesis to estimate HIV prevalence in men who have sex with men in Poland at the end of 2009. *Epidemiol Infect*. 2016 Apr;144(6):1175-91
3. Ankiersztejn-Bartczak M, Firląg-Burkacka E, Czeszko-Paprocka H, Kubicka J, Cybula A, Horban A, Kowalska JD. Factors responsible for incomplete linkage to care after HIV diagnosis: preliminary results from the Test and Keep in Care (TAK) project. *HIV Med*. 2015 Feb;16(2):88-94
4. Oliva J, Malo C, Fernández A, Izquierdo A, Marcos H i wsp. Linkage to care among new human immunodeficiency virus diagnoses in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014
5. Raymond A, Hill A, Pozniak A. Large disparities in HIV treatment cascades between eight European and high-income countries – analysis of break points. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19507
6. HIV and AIDS in Poland in 2013. Niedźwiedzka-Stadnik M, Pielacha M, Rosińska M. *Przegl Epidemiol*. 2015; 69(2):267-72, 381-4
7. Szulzyk T, Bekiesz W, Grzeszczuk A, Flisiak R. Delayed HIV disease diagnosis, despite multiple hospitalizations--case report. *Pol Merkur Lekarski*. 2014 Mar;36(213):200-2
8. WHO. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Maj 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164716/1/9789241508759_eng.pdf?ua=1&ua=1
9. ECDC HIV modelling tool [software application]. Version 1.2.2 Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/Pages/hiv-modelling-tool.aspx> – See more at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/Pages/hiv-modelling-tool.aspx#sthash.0jg1YpOc.dpuf>
10. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2016
11. Chmielewska I, Dobroczycki G, Puzyńkiewicz J. Nowa fala migracji obywateli Ukrainy do Polski. Obserwator finansowy, 2016. <https://www.obserwatorfinansowy.pl/tematyka/makroekonomia/nowa-fala-migracji-obywateli-ukrainy-do-polski/>
12. Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community

13. Smith CJ, Ryom L, Weber R i wsp. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8
14. Centrum Systemów Informacyjnych w Ochronie Zdrowia. SMZ-System Monitorowania Zagrożeń. <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
15. NIZP-PZH. Projekt „EpiBaza – Udostępnienie zasobów Ogólnopolskiego Systemu Nadzoru Epidemiologicznego i Środowiskowego nad Bezpieczeństwem Ludności”. <http://www.pzh.gov.pl/projekt-epibaza-udostepnienie-zasobow-ogolnopolskiego-systemu-nadzoru-epidemiologicznego-i-srodowiskowego-nad-bezpieczenstwem-ludnosci/>

vacat

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.

Profilaktyka przedekspozycyjna cechuje się wysoką skutecznością i powinna być stosowana w skojarzeniu z szeroką i regularną diagnostyką przesiewową HIV, wczesnym leczeniem wszystkich zakażonych HIV, diagnostyką i terapią innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, a także promocją profilaktyki barierowej i innych metod redukcji szkód. Takie skojarzone działania, uwzględniające PrEP, stanowią jedyny sposób zmniejszenia liczby nowych zakażeń w populacjach kluczowych.

Z tego powodu zalecamy aby wraz z wymienionymi wyżej działaniami PrEP stanowiła element skojarzonej profilaktyki promowanej przez Ministerstwo Zdrowia i Samorządy.

5.1. Wskazania do PrEP

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

- mają kontakty seksualne bez prezerwatywy z osobami potencjalnie zakażonymi HIV (osoby o nieznanym statusie serologicznym, osoby HIV(+) z wykrywalną wiremią),
- stosowały profilaktykę poekspozycyjną (PEP) po kontakcie seksualnym w ciągu ostatniego roku,
- chorowały na choroby przenoszone drogą kontaktów seksualnych w ciągu ostatniego roku,
- mają kontakty seksualne pod wpływem substancji psychoaktywnych,
- używają narkotyków dożylnie,
- świadczą usługi seksualne.

5.2. Zasady rozpoczynania PrEP

5.2.1. Przed rozpoczęciem PrEP należy:

- ocenić wskazania do profilaktyki według powyższych wytycznych,
- omówić zasady PrEP, a także ryzyko zakażenia HIV, HBV, HCV i innymi STI,

- wykluczyć zakażenie HIV (brak objawów świeżego zakażenia, brak istotnej ekspozycji w ciągu ostatniego miesiąca, ujemny wynik testu anty-HIV/p24 z ostatniego tygodnia – badanie nie powinno być anonimowe, chyba że lekarz może zidentyfikować pacjenta),
- oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy,
- zwrócić uwagę na adherencję (omówienie znaczenia i metod ułatwiających regularne przyjmowanie leku),
- wykluczyć zakażenie HBV (osoba szczepiona – anty-HBs dodatni, osoba nieszczepiona – HBsAg ujemny), do weryfikacji ewentualnie anty-HBc total,
- wypisać receptę na TDF/FTC – kolejna wizyta za 1 miesiąc w celu wykluczenia świeżego zakażenia HIV.

Ponadto zaleca się:

- zaszczepić pacjenta przeciw HBV (silne zalecenie), HAV (opcjonalnie), HPV (opcjonalnie),
- przeprowadzić diagnostykę i/lub leczenie STI (kiła, HCV, rzeżączka, chlamydia) (silne zalecenie):
 - serologia kiły,
 - serologia HCV,
 - badanie molekularne (PCR) wykrywające Chlamydia trachomatis i Neisseria gonorrhoeae (wymazy z gardła, odbytu i cewki moczowej, zamiast wymazu z cewki moczowej można wykorzystać mocznik¹). Diagnostykę zaleca się co 3-6 miesięcy lub według wskazań indywidualnych.
- wykonać aktualne badania laboratoryjne: kreatynina (eGFR), morfologia krwi, badanie ogólne moczu,
- podpisać z pacjentem świadomą zgodę z podkreśleniem świadomości ryzyka zakażenia HIV i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową mimo stosowania PrEP.

5.2.2. Dawkowanie PrEP

W PrEP powinien być stosowany dizoproksyl tenofowiru [300mg] w skojarzeniu z emtrycytabiną [200 mg] przyjmowane jako 1 tabletkę jeden raz dziennie z posiłkiem w schemacie ciągłym.

Dane z badań klinicznych wskazują, że ochronę dla receptywnych kontaktów analnych osiąga się po 7 dniach, natomiast dla receptywnych kontaktów dopochwowych i dożylnego używania narkotyków po 20 dniach. W przypadku MSM PrEP ciągły można rozpocząć od 2 tabl. na 2-24h przed stosunkiem uzyskując już ochronę, a następnie kontynuować 1 tabl. 1x dziennie.

W przypadku braku akceptacji ciągłego sposobu dawkowania przez pacjenta MSM można zaproponować profilaktykę doraźną* (2 tabl. TDF/FTC na 2-24h przed stosunkiem, następnie 1 tabl. TDF/FTC 24h po pierwszej dawce, a następnie 1 tabl. TDF/FTC 48 h po pierwszej dawce; nie należy przekraczać dawki 7 tabletek tygodniowo; lek należy przyjmować z posiłkiem). Skuteczność profilaktyki doraźnej wymaga dalszego potwierdzenia.

* dawkowanie nie zarejestrowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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

¹ Niekiedy, zwłaszcza w przypadku pacjentów podejmujących zachowania ryzykowne poza Polską, należy rozważyć rozszerzenie diagnostyki o badanie PCR w kierunku Mycoplasma genitalium.

Szczegóły związane z odrębnością prowadzenia PrEP u kobiet omówiono w rozdziale 8.

5.2.3. Przejście z PEP na PrEP

- Osoby stosujące PEP i kwalifikujące się do PrEP powinny zostać do niego zakwalifikowane bez zbędnej zwłoki.
- Rozpoczęcie PrEP powinno nastąpić niezwłocznie po zakończeniu przyjmowania leków w ramach PEP i uzyskaniu pierwszego ujemnego wyniku anty-HIV/p24 z uwagi na brak danych wskazujących na istotne klinicznie opóźnienie serokonwersji anty-HIV/p24 podczas przyjmowania leków antyretrowirusowych i dużą skuteczność PEP.
- Dalsze monitorowanie anty-HIV/p24 po 4 i 8 tygodniach od zakończenia PEP, następnie raz na 3 miesiące.

5.3. 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 (pierwsza wizyta po 1 miesiącu).

Wizyta po 1. miesiącu

- wykluczenie zakażenia HIV (brak objawów świeżego zakażenia, anty-HIV/p24)
- wywiad w kierunku innych STI, ewentualnie diagnostyka,
- badania laboratoryjne: kreatynina/eGFR,
- wypisanie recepty na TDF/FTC – następna wizyta maksymalnie za 3 miesiące.

Następne wizyty (nie rzadziej niż co 3 miesiące)

- wykluczenie zakażenia HIV (brak objawów świeżego zakażenia, anty-HIV/p24),
- wywiad w zakresie HCV, STI (diagnostyka i/lub leczenie – zalecane wykonywanie RPR lub VDRL, a także PCR w kierunku chlamydiozy i rzeżączki bezobjawowej² co 3-6 miesięcy lub według wskazań indywidualnych),
- kreatynina/eGFR, mocz – badanie ogólne,
- wypisanie recepty na TDF/FTC – kolejne wizyty nie rzadziej niż co 3 miesiące.

1x w roku

- morfologia, kreatynina, badanie ogólne moczu, ocena ryzyka złamań.

Podczas każdej wizyty należy również przeprowadzić szczegółową ocenę adherencji.

Celem optymalizacji adherencji podczas pierwszej wizyty zaleca się:

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

² Niekiedy, zwłaszcza w przypadku pacjentów podejmujących zachowania ryzykowne poza Polską, należy rozważyć rozszerzenie diagnostyki o badanie PCR w kierunku *Mycoplasma genitalium*.

wanych niezależnie innych środków zapobiegania zakażeniom (prezerwatywy, bezpieczniejsze techniki seksualne itp.).

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

5.4. Zakończenie PrEP

PrEP należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się istotne ryzyko nabycia zakażenia HIV. Brak jest badań określających czas, przez który po ostatnim ryzykownym zachowaniu należy kontynuować PrEP. Nie zostały również wypracowane jednoznaczne zalecenia w tym zakresie, zaleca się jednak przyjmowanie TDF/FTC 1 tabletką 1x dziennie jeszcze przez minimum 2 dni po ostatnim ryzykownym kontakcie.

W przypadku zakończenia PrEP, należy:

- wykluczyć zakażenie HIV (anty-HIV/p24 ostatni raz 8 tygodni po zakończeniu PrEP),
- przeprowadzić diagnostykę i ewentualnie leczenie STI/HCV,
- oznaczyć kreatyninę/eGFR, morfologię krwi i wykonać badanie ogólne moczu,
- wykonać badanie DXA wg wskazań indywidualnych,
- przypomnieć zasady bezpieczniejszego seksu, udzielić wsparcia w zakresie ustalenia innych metod profilaktyki.

W przypadku laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia i/lub rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej zaleca się rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w rozdziale Rozpoczynanie leczenia ARV.

5.5. PrEP a SARS-CoV-2

5.5.1. PrEP a ryzyko zakażenia SARS-CoV-2

Obecnie brak jest danych wskazujących aby stosowanie FTC/TDF lub FTC/TAF chroniło przed zakażeniem SARS-CoV-2. Kolejne badania oceniające ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w trakcie przyjmowania PrEP są w toku.

Podczas wizyt należy omówić z pacjentem drogi przenoszenia się SARS-CoV-2 i metody profilaktyki, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień, metod barierowych i zasad dystansu społecznego.

5.5.2. Zapewnienie dostępu do PrEP w trakcie epidemii SARS-CoV-2

W celu zapewnienia nieprzerwanego dostępu do PrEP zaleca się aby, poza wizytami w poradni, umożliwić zdalny dostęp do lekarza z możliwością wypisania recepty na kontynuację PrEP w oparciu o wyniki wykonane przez pacjenta samodzielnie.

W przypadku wizyty pierwszorazowej, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań medycznych, zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie PrEP, bez konieczności zgłaszania się na wizytę kontrolną.

Powyższe dotyczy również sytuacji pozaepidemicznych np. trudności w zgłoszeniu się na wizytę z innych przyczyn.

Piśmiennictwo

1. Baeten J.M., Donnell D., Ndase P. i wsp.: Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399-410
2. Van Damme L., Corneli A., Ahmed K. i wsp.: Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367:411-22
3. Grant R.M., Lama J.R., Anderson P.L.: 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 i wsp.: Optimal Uses of Antiretrovirals for Prevention in HIV-1 Serodiscordant Heterosexual Couples in South Africa: A Modelling Study. *PLoS Med* 8(11): e1001123
5. Molina J.M., Capitant C., Charreau I. i wsp.: On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. CROI 2015, Abstract 23LB
6. Paltiel AD i wsp.: HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48(6):806-815
7. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. World Health Organization, lipiec 2012; ISBN 978 92 4 150388 4
8. European AIDS Clinical Society Guidelines, Version 9.1, October 2018
9. Molina J. M., Capitant C., Spire B. i wsp.: ANRS IPERGAY Study Group: On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373, 2237-2246
10. Patterson K.B., Prince H.A., Kraft E. i wsp.: Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci. Transl. Med.*, 2011, 3, 112
11. McCormack S., Dunn D. T., Desai M. i wsp.: Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*, 2016, 387, 53-60
12. Golub S., Pena S., Boonrai K. i wsp.: STI Data From Community-Based PrEP Implementation Suggest Changes to CDC Guidelines. CROI 2017, Abstract 869
13. Montano M., Dombrowski J., Barbee L. i wsp.: Changes in sexual behaviour and STI diagnoses among MSM using PrEP in Seattle, WA. CROI 2017, Abstract 979

Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV

Skróty: HBcAb: przeciwciała anti-HBc; HBsAg: antygen s HBV; HBsAb: przeciwciała anti-HBs; HCVAb: przeciwciała anti-HCV; HIVAb: przeciwciała anti-HIV; HIVAg: antygen HIV (antygen p24); II: inhibitory integrazy; NRTI: inhibitory odwrotnej transkryptazy; PEP: profilaktyka poekspozycyjna; PI: inhibitory proteazy; PrEP: przedekspozycyjna farmakologiczna profilaktyka HIV; STD: choroby przenoszone drogą płciową

6.1. Postępowanie nieswoiste

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

* Jeżeli osoba będąca źródłem ekspozycji jest przytomna, powinna wyrazić 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.

6.2. Badania ekspozowanego i pacjenta źródłowego na wizycie kwalifikującej do profilaktyki

Tabela 1.

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

6.3. Profilaktyka zakażenia HIV

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

<i>Status źródła</i> <i>Rodzaj ekspozycji</i>	<i>Źródło HIV(+)</i>	<i>Źródło o nieznanym statusie</i>	<i>Źródło nieznanne</i>	<i>Źródło HIV(-)</i>
PRZEZSKÓRNA	zalecane	profilaktyka niezalecana lub do rozważenia jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana (zwłaszcza jeśli narzędzie było wystawione na czynniki środowiska zewnętrznego) lub do rozważenia jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana
ZACHLAPANIE	zalecane	profilaktyka niezalecana lub do rozważenia jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana lub do rozważenia jeśli źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana

Czas rozpoczęcia profilaktyki – jak najszybciej (najlepiej do 4 godzin), maksymalnie **do 48 godzin**, jedynie w wyjątkowych przypadkach ekspozycji seksualnych wysokiego ryzyka – do 72 godzin.
Czas trwania leczenia: 28 dni.

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(+) z wykrywalną wiremią	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

* Dotyczy osób niestosujących PrEP, lub ze suboptymalną adherencją

**Jeśli pacjent źródłowy jest leczony antyretrowirusowo, to należy rozpocząć PEP i oznaczyć wiremią HIV. Jeśli wiremnia jest niewykrywalna to można odstawić leki zastosowane w profilaktyce u osoby ekspozowanej.

U osób które z powodu ekspozycji seksualnych mają wdrażany PEP i mają wskazania kwalifikujące do PrEP powinny rozpocząć niezwłocznie PrEP po zakończeniu PEP.

W profilaktyce stosuje się schematy 3-lekowe: 2 NRTI+PI/b lub 2 NRTI+InSTI (połączenie leków wymienionych w tabeli 4. w kolumnie „NRTI” z lekami z kolumny „PI lub InSTI”).

Tabela 4. Schematy lekowe

<i>NRTI</i>	<i>PI lub InSTI</i>	<i>Uwagi</i>
Zestawienia pierwszego wyboru		W przypadku ekspozycji seksualnych – preferowany schemat z TDF/FTC Schemat z RAL preferowany zwłaszcza w przypadku interakcji z lekami stosowanymi przez ekspozowanego z innych powodów oraz w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów proteazy. DTG nie stosować u kobiet w wieku prokreacyjnym niestosujących antykoncepcji.
TDF/FTC lub TAF/FTC (1× dz)	RAL (2× dz), lub DRV/b (1× dz)	
Zestawienia alternatywne		W przypadku potwierdzonej lub możliwej lekooporności HIV u źródła na wymienione leki, lub przeciwwskazań u osoby ekspozowanej do ich stosowania można zastosować schemat z zastosowaniem innych niż wymienione leków antyretrowirusowych.
3TC (2× dz) + TDF (1× dz)	LPV/r (2xdz), lub DTG (1xdz), lub BIC (1xdz)	

Tabela 5. Monitorowanie

<i>Monitorowanie</i>	<i>Badanie diagnostyczne/ rodzaj testu</i>	<i>Czas wykonania</i>
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ARV	Morfologia krwi, amino- transferazy, kreatynina*, 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	po 4 i 8 tygodniach od ekspozycji W przypadku wykluczenia na wizyciowej ryzyka transmisji HIV w czasie ekspozycji, monito- rowanie w kierunku tego zakażenia nie jest zalecane.

* W zależności od stosowanych leków

6.4. Profilaktyka zakażenia HBV

Tabela 6. Kwalifikacja do profilaktyki HBV

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

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

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

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

@ miano oznaczone kiedykolwiek po szczepieniu (potwierdzenie odpowiedzi poszczepiennej)

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 j.m. do 48 godzin, w przypadku partnerów osób z ostrym WZW B – do 14 dni; Hepatect CP 0,16-0,2 ml/kh mc – w ciągu 24-72 godzin; Uman Big \geq 500 j.m. w zależności od stopnia ekspozycji, jak najszybciej od ekspozycji, najlepiej w ciągu 24-72 godzin)

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.

6.5. Zagadnienia dodatkowe

Tabela 7.

<i>Problem kliniczny</i>	<i>Uwagi</i>	<i>Postępowanie</i>
Zakażenie HCV	Brak swoistej profilaktyki. Monitorowanie w przypadkach: <ul style="list-style-type: none">• po ekspozycji przezskórnej, zachłapaniu błon śluzowych lub skórze uszkodzonej materiałem zakaźnym• po ekspozycji seksualnej, gdy pacjent źródłowy HCV(+) lub jego status jest nieznan, ale prawdopodobieństwo zakażenia HCV wyższe w porównaniu do populacji ogólnej Polski	HCV-RNA i ALT po 4 tygodniach 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
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

Piśmiennictwo

1. EACS. Guidelines Version 10.1. Oct 2020. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf
2. Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. Clin Infect Dis. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S170-6
3. CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recommendations and Reports. 2001, Vol. 50, R11, pp. 1-42

4. CDC. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States. *MMWR Recommendations and reports*. styczeń 21, 2005, Vol. 54, RR02, pp. 1-20
5. CDC. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR*. 59, 2005, Vols. No. RR-9
6. DeHaan E. Post-Exposure Prophylaxis (PEP) to Prevent HIV Infection [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2020
7. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford Gw. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002835. doi: 10.1002/14651858.CD002835.pub3
8. Johnson KA, Chen MJ, Kohn R, Sachdev D, Bacon O, Lee S, Cohen SE. Acute HIV at the time of initiation of Pre or Post Exposure Prophylaxis: Impact on drug-resistance and clinical outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021 Jan 28. doi: 10.1097/QAI.0000000000002638
9. Bañó M, Morén C, Barroso S, Juárez DL, Guitart-Mampel M, González-Casacuberta I, Canto-Santos J, Lozano E, León A, Pedrol E, Miró Ò, Tobías E, Mallolas J, Rojas JF, Cardellach F, Martínez E, Garrabou G. Mitochondrial Toxicogenomics for Antiretroviral Management: HIV Post-exposure Prophylaxis in Uninfected Patients. *Front Genet*. 2020 May 26;11:497. doi: 10.3389/fgene.2020.00497
10. Perrillo RP, Campbell CR, Strang S, et al. Immune globulin and hepatitis B immune globulin. Prophylactic measures for intimate contacts exposed to acute type B hepatitis. *Arch Intern Med* 1984;144(1):81-85
11. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-10):1-19
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gammma anty-HBs
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hepatect CP
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uman Big
15. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021. *Dz.Urz.Min. Zdr.* 2020.117

Postępowanie po ekspozycjach seksualnych u dzieci i młodzieży

Wykorzystanie seksualne małoletniego uregulowane zostało w art. 200 Kodeksu karnego (Dz.U. 2017.2204 t.j.). Przepis ten penalizuje zachowanie sprawcy polegające na obcowaniu płciowym z osobą poniżej 15 roku życia (bez względu na jej wolę), dopuszczenie się wobec niej innej czynności seksualnej lub doprowadzenie jej do poddania się takim czynnościom albo do ich wykonania. Uzasadnieniem dla powyższej regulacji jest przekonanie o braku zdolności do rozpoznania znaczenia czynu sprawcy oraz pokierowania swoim działaniem przez małoletniego, jego nadmierna ufność, zależność, podatność na sugestię, a celem prewencja przed demoralizacją oraz ochrona prawidłowego rozwoju psychicznego i fizycznego dzieci i młodzieży. Niezależnie od tego, osoba poniżej 15 roku życia nie ma zdolności do czynności prawnych ani prawa do samodecydowania w zakresie swojej seksualności. Z kolei w § 3 art. 197 k.k. uregulowane zostało przestępstwo zgwałcenia. Warunkiem przyjęcia takiej kwalifikacji jest doprowadzenie innej osoby do obcowania płciowego lub poddania jej innej czynności seksualnej z użyciem przemocy, groźby bezprawnej lub podstępem. Jednym z typów kwalifikowanych tego przestępstwa jest zgwałcenie małoletniego poniżej 15 lat, co wiąże się z podwyższeniem dolnej granicy wymiaru kary dla sprawcy. Obydwa przestępstwa ścigane są z urzędu. Co ważne, zgodnie z art. 240 k.k., istnieje prawny obowiązek denuncjacji (oznaczający karalność niezawiadomienia o przestępstwie), w przypadku uzyskania wiarygodnej wiadomości o karalnym przygotowaniu, usiłowaniu lub dokonaniu czynu zabronionego określonego zarówno w art. 197 § 3, jak i 200 k.k. Obowiązek ten dotyczy także personelu medycznego i uchyla tajemnicę medyczną.

Postępowanie z małoletnim pacjentem wykorzystywanym seksualnie wymaga szczególnego zaangażowania ze strony personelu medycznego. Zarówno zbieranie wywiadu, jak i badanie fizykalne, powinno odbywać się w warunkach umożliwiających zachowanie pełnej intymności i komfortu dla pacjenta, w najkrótszym możliwym czasie od zdarzenia, przez doświadczonego lekarza, w obecności opiekuna prawnego lub faktycznego, w sposób budzący zaufanie. Zasadą w tego typu przypadkach jest współpraca lekarza pediatry przede wszystkim ze specjalistami ginekologii, chirurgii, medycyny sądowej, psychologami, ale także organami procesowymi. Niezwykle ważne z punktu widzenia postępowania jest sporządzenie dokumentacji medycznej, bogatej w szczegóły dotyczące okoliczności zdarzenia, dokładny opis obrażeń ciała oraz podjęte czynności diagnostyczno-terapeutyczne.

Zasady postępowania po ekspozycji seksualnej:

1. Zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego pacjenta (przeszłości chorobowej, jak i samego zdarzenia). Jeśli to możliwe – odnotowanie danych o osobie sprawcy. Kluczowy jest dokładny opis dotyczący ekspozycji seksualnej (czas i miejsce zdarzenia, rodzaj ekspozycji – rodzaj stosunku seksualnego, stosowanie środków zabezpieczających przed ciążą i chorobami przenoszonymi drogą seksaulną, obecność wytrysku, możliwość naniesienia na ciało i ubranie innych wydzielin i śladów biologicznych; obrażenia ciała, z uwzględnieniem naruszenia ciągłości skóry i błon śluzowych; czynności doknane przez ofiarę po zdarzeniu, w tym umycie się, postępowanie z ubraniami, bielizną, korzystanie z pomocy medycznej; dane o ewentualnych wcześniejszych aktywnościach seksualnych, badaniach ginekologicznych).
2. Na lekarzu spoczywa obowiązek złożenia zawiadomienia o podejrzeniu popełnieniu przestępstwa zgwałcenia lub wykorzystywania seksualnego, ewentualnie upewnienie się, że zdarzenie zostało już zgłoszone Policji. Fakt zgłoszenia lub potwierdzenia zgłoszenia musi zostać odnotowany w dokumentacji.
3. Odnotowanie w dokumentacji medycznej wszelkich podjętych czynności diagnostyczno-terapeutycznych oraz konsultacji specjalistycznych.
4. Skierowanie ofiary na obdukcję (do specjalisty medycyny sądowej) oraz konsultację do ginekologa/chirurga dziecięcego/proktologa lub urologa (w celu badania oraz podjęcia decyzji o ewentualnym zastosowaniu antykoncepcji postkoitalnej), współpraca z policją w zabezpieczeniu śladów biologicznych, w sytuacji nagłej zabezpieczenie materiału przydatnego w identyfikacji sprawcy, jeśli nie zostało to zrobione wcześniej (m. in. odzieży, wymazów – wymazówka do badań PCR – z pochwy, odbytu, wymazów spod paznokci). Ubrania należy umieścić w papierowej torbie, opisać i przekazać policji.
5. Wykonanie u ofiary przemocy seksualnej zestawu badań:
 - morfologia krwi, aktywność aminotransferaz, stężenie kreatyniny, inne wg uznania
 - przeciwciała anti-HBc total
 - antygen HBs
 - u osób szczepionych p/ciała anti-HBs
 - przeciwciała anti-HCV
 - przeciwciała anti-HIV (HIV Ag/HIV Ab)
 - badania w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową: *Treponema pallidum* (serologia), *Chlamydia trachomatis* (test antygenowy/PCR), *Neisseria gonorrhoeae* (posiew, preparat bezpośredni) i *Trichomonas vaginalis* (preparat bezpośredni).
6. Ocena ryzyka związanego z potencjalnym narażeniem na zakażenie HBV i zakażenie łaseczką tężca.

Należy sprawdzić w książeczce zdrowia dziecka i odnotować w historii choroby daty szczepień przeciwko WZW typu B oraz przeciwko tężcowi; jeśli szczepienia nie zostały zrealizowane zgodnie z rekomendowanym schematem, należy podać uzupełniające lub przypominające dawki szczepionek. Jeśli w ocenie lekarza ryzyko zakażenia WZW B i tężcem jest wysokie – należy rozważyć podanie immunoglobulin zgodnie w wytycznymi (patrz rozdział *Profilaktyka po ekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV*).

Schematy szczepień jak w rozdziale *Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV*.

7. Włączenie profilaktyki lekami antyretrowirusowymi

Ogólne zasady włączenia profilaktyki poekspozycyjnej pozostają takie same jak u osób dorosłych. Zostały one szczegółowo opisane w rozdziale wytycznych PTN AIDS *Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV*.

Leki w profilaktyce poekspozycyjnej podawane są przez **28 dni**.

W przypadku nastolatki należy zawsze rozważyć wykonanie testu ciążowego przed włączeniem profilaktyki antyretrowirusowej.

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

Tabela 1. Schematy lekowe zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej u dzieci

Dzieci do 12 r.ż.	Nastolatki od wieku 12 r.ż.
Zaleca się stosowanie leków w tabletkach lub gdy dzieci nie połykają tabletek – w syropach. Rekomendowany schemat: AZT+3TC+LPV/r (w razie dostępności raltegraviru: 3TC+AZT+RAL) Dawkowanie: 1. Zydowudyna: dawka 9 mg/kg co 12 godz. (max 300 mg 2× dz) 2. Lamiwudyna: dawka 4 mg/kg co 12 godz. (max 150 mg 2× dz) 3. Lopinawir/rytonawir: dawka Lopinawir 10 mg /kg/ rytonawir: 2,5 mg / kg co 12 godz. (max 400/100 mg 2× dz)	W profilaktyce poekspozycyjnej u nastolatków stosuje się takie same leki jak u dorosłych. Przy stosowaniu leków jednotabletkowych należy pamiętać o ograniczeniach dotyczących masy ciała.

8. Profilaktyka zakażeń bakteryjnych i pierwotniakowych przenoszonych drogą płciową.

Należy rozważyć leki przeciwdrobnoustrojowe, schematy ich stosowania w profilaktyce zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Profilaktyka zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową

	Dzieci do 12 r.ż.	Dzieci powyżej 12 r.ż.
Cetriakson i.m. jednorazowo (<i>N. gonorrhoeae</i>) Metronidazol p.o. jednorazowo (<i>T. vaginalis</i>) Azytromycyna p.o. jednorazowo (<i>Ch. trachomatis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i>)	125 mg 20-30 mg/kg mc 10 mg/kg mc	250 mg 2 g 1 g
Alternatywnie dla ceftriaksonu można zastosować: Cefotaksym i.m. jednorazowo Cefiksım p.o. jednorazowo	25 mg/kg mc 8 mg/kg mc	500 mg 400 mg
Alternatywnie dla metronidazolu można zastosować: Tynidazol p.o. jednorazowo	50-60 mg/mc	2 g
W przypadku nietolerancji/alergii na azytromycynę: Doxycyklina p.o. przez 7 dni (<i>Ch. trachomatis</i>)	-	100 mg co 12 h

9. Jeśli w ocenie lekarza istnieje ryzyko, że w wyniku zgwałcenia mogło dojść do zapłodnienia, należy rozważyć zastosowanie tabletki postkoitalnej za zgodą przedstawiciela ustawowego.
10. Zaleca się rozpoczęcie szczepień przeciw HPV u nieszczepionych wcześniej ofiar zgwałcenia- Pierwsza dawka szczepionki powinna być podana w najkrótszym możliwym czasie od zdarzenia, kolejne zgodnie z odpowiednim dla wieku schematem zalecanym przez producenta.
11. Zaplanowanie kolejnych wizyt pacjenta odbywa się według takiego samego schematu jak u osób dorosłych, opisanego w rozdziale wytycznych PTN AIDS *Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV*.

Piśmiennictwo

1. New York State Department of Health AIDS Institute. HIV Prophylaxis Following Occupational Exposure. Albany, NY: NYSDOH AI; 2004. Available at: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/post-exposure-prophylaxis/hiv-prophylaxis-following-occupational-exposure>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50(RR11):1-42
3. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/14/2015
4. Postępowanie w przypadku ekspozycji pracowników służby zdrowia na HBV, HCV i HIV Aktualne wytyczne Centers for Disease Control and Prevention, Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis; E.M. Beltrami, F. Alvarado-Ramy, S.E. Critchley, A.L. Panlilio, D.M. Cardo, W.A. Bower, M.J. Alter, J.E. Kaplan, B. Lushniak, D.K. Henderson, K.A. Struble, A. Macher, Morbidity and Mortality Weekly Report, 2001; 50 (No. RR-11): 1-52
5. Program Szczepień Ochronnych na rok 2019
6. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm> page last updated: January 25, 2017
7. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/sexual-assault.htm> page last updated: January 25, 2017
8. Seksualne wykorzystanie dzieci w świetle polskiego kodeksu karnego, M. Filar, Dziecko krzywdzone-teoria, badania, praktyka, 2002 Nr 1
9. Hubert Myśliwiec, Zgwałcenie pedofilskie i kazirodcze – charakterystyka nowych kwalifikowanych typów zgwałcenia, Czasopismo Prawa Karnego i Nauk Penalnych, 2010, nr 3, s. 73-100
10. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Non-occupational Exposure to HIV– United States, 2016 <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>
11. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines <https://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>
12. Sexual Assault and Abuse and STDs <https://www.cdc.gov/std/tg2015/sexual-assault.htm?fbclid=IwAR30I9Ky1LQVjjXysi6beHcvxlJspjKA0Clad12phNDqJqFaoWAsnuvng>

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

Wprowadzenie

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

8.1. Profilaktyka zakażenia HIV drogą kontaktów seksualnych

Istotnym elementem profilaktyki przeniesienia zakażenia HIV na partnera/kę HIV(-) jest rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego u osoby HIV(+). Pacjenci, którzy mają partnerów HIV(-) powinni być poinformowani, że:

- podstawowym warunkiem skuteczności ART jako profilaktyki zakażenia HIV jest jego regularne przyjmowanie
- leczenie ARV nie wyklucza konieczności stosowania zasad bezpiecznego seksu
- wystąpienie jakiegokolwiek choroby przenoszonej drogą płciową obniża skuteczność ART jako profilaktyki
- u osób rozpoczynających ART obniżenie ryzyka następuje dopiero po 6 miesiącach od uzyskania skuteczności wirusowej leczenia (oznaczenia wirēmii HIV <50 kopii/ml krwi).

8.2. Profilaktyka przedekspozycyjna w parach HIV(+)/HIV(-)

Zgodnie z ogólnymi zasadami profilaktyka przedekspozycyjna (PrEP) powinna być oferowana w ramach profilaktyki skojarzonej osobom HIV(-) jeżeli występuje znaczne ryzyko zakażenia HIV. W parach o niezgodnym statusie serologicznym wskazania do zastosowania PrEP u partnera/ki HIV(-) pozostają takie same, jak dla innych populacji (patrz rozdział 5). W chwili obecnej brak jednoznacznych dowodów na korzyści ze stosowania PrEP u partnera/ki HIV(-) w sytuacji kiedy partner/ka HIV(+) jest na skutecznej terapii ART (HIV RNA <50 kopii/ml) od co najmniej 6 miesięcy.

Istniejące dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają zasadność stosowanie PrEP u kobiet w ciąży i karmiących piersią, u których utrzymuje się znaczne ryzyko zakażenia HIV. Jednakże, zgodnie z zaleceniami WHO 2017, zastosowanie takiej profilaktyki wymaga prowadzenia czynnego nadzoru nad matką (zarówno w okresie ciąży, jak i karmienia piersią) oraz nad noworodkiem.

8.3. 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.

8.4. Prokreacja

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

Warunki wstępne:

- rozmowa na temat planów prokreacyjnych pary powinna odbywać się w obecności obojga partnerów
- należy zmierzać do uzyskania pełnej supresji replikacji HIV u partnera/ki HIV(+) przed podjęciem działań prokreacyjnych
- należy poinformować parę, że żadna z dostępnych metod nie zapewnia całkowitego zabezpieczenia przed zakażeniem HIV
- u mężczyzny HIV(+) przed podjęciem działań prokreacyjnych należy zalecić wykonanie badania ogólnego nasienia w celu wykluczenia niepotrzebnego narażenia partnerki HIV(-) na ryzyko zakażenia
- w przypadku braku pełnej supresji replikacji HIV u partnera/ki HIV(+) lub braku pełnej adhezencji do leczenia należy zaproponować zastosowanie profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP) oraz poinformować o możliwości stosowania profilaktyki poekspozycyjnej (PEP)
- parę należy przebadać w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, a u kobiety należy wykonać badanie cytologiczne nie wcześniej niż 6 miesięcy przed podjęciem prób prokreacji.

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

- rozpocząć u partnera/ki HIV(+) leczenie ART z potwierdzeniem skuteczności przed wdrożeniem planu prokreacyjnego
- poinformować, że w przypadku skutecznego leczenia ART przez partnera/kę HIV(+) możliwe jest współżycie bez prezerwatywy w okresie płodnym

- poinformować o możliwości zastosowania alternatywnych metod wspomaganego rozrodu w celu ograniczenia ryzyka zakażenia HIV (inseminacja lub zapłodnienie *in vitro*, z zastosowaniem techniki płukania nasienia*)
- poinformować o możliwości stosowania PrEP przez partnera/kę HIV(-) w ramach działań prokreacyjnych, w przypadku kiedy partner HIV(+) nie jest na skutecznej terapii ART (HIV RNA \geq 50 kopii/ml lub mniej niż 6 m-cy od potwierdzenia skuteczności ART u pacjentów rozpoczynających terapię).

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

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

Tabela 1. Indywidualne dopasowanie metody prokreacyjnej

	Kobieta HIV+	Kobieta HIV-
Mężczyzna HIV(+) na skutecznej terapii ARV	Kontakty seksualne bez zabezpieczenia	Kontakty seksualne bez zabezpieczenia (w okresie płodnym)
Mężczyzna HIV(+) dotychczas nie leczony ART lub leczony nieskutecznie	Kontakty seksualne bez zabezpieczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Inseminacja • Zapłodnienie <i>in vitro</i>** • PrEP technika płukania nasienia (sperm washing) jak w procedurach dla par HIV(-)* nie jest zalecane wykonywanie badań PCR poszukujących HIV RNA lub HIV DNA w materiale uzyskanym z w/w procedury
Mężczyzna HIV(-)	<ul style="list-style-type: none"> • Samodzielna inseminacja • Inseminacja • Zapłodnienie <i>in vitro</i>** • PrEP 	Kontakty seksualne bez zabezpieczenia

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

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

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. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T i wsp. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316(2):171-81

3. 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. Kwiecień 2012. Dostępny: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/>
4. Guidelines on HIV self-testing and partner notification. Supplement to consolidated guidelines on HIV testing services. WHO 2016. Dostępny: <http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv-self-testing-guidelines/en/>
5. WHO Technical Brief. Preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of PrEP. July 2017. Dostępny: <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/prep-preventing-hiv-during-pregnancy/en/>
6. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS*. 2017;31(2):213-232
7. 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
8. Lipniacki A. Bezpieczna sztuczna inseminacja w grupie niezgodnych serologicznie par (mężczyzna HIV+, kobieta HIV-). *Kontra* 2013;3(57):3-4
9. 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
10. Cohan D, Weber S, Goldschmidt R. Safer conception options for HIV-serodiscordant couples. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):e21
11. Anglemyer A, Rutherford GW, Egger M i wsp. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(8): CD0009153
12. EACS guidelines. Version 9.0 Październik 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
13. 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. 26 Października 2016. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>
14. Cresswell F, Waters L, Briggs E i wsp. UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015. *Intern J STD AIDS* 2016;27:713-738
15. Hoffman RM, Jaycocks A, Vardavas R i wsp. Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners. *J Infect Dis* 2015; 212(10):1534-43
16. Grzeszczuk J, Wroblewska A, Firlag-Burkacka E, Kowalska JD. The characteristics of HIV serodiscordant couples consulted at the HIV Out-Patient Clinic in Warsaw. *HIV AIDS Rev* 2017;16:58-60



C

Leczenie antyretrowirusowe

Klasy leków antyretrowirusowych.

Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego

9.1. Grupy leków stosowanych w leczeniu ARV

- nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NRTI (Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors)
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – NNRTI (Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
- inhibitory proteazy – PI (Protease inhibitors)
- inhibitory fuzji – FI (Fusion inhibitors)
- inhibitory integrazy – InSTI (Integrase inhibitors)
- inhibitory koreceptora CCR-5 (CCR-5 inhibitors)
- inhibitory wiązania – AI (Attachment inhibitors)
- przeciwciała monoklonalne – MAB (Monoclonal antibodies).

Leki ARV mogą być podawane doustnie, paraenteralnie włączając krótko i długodziałające preparaty iniekcyjne

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

W celu poprawy właściwości farmakokinetycznych niektórych inhibitorów proteazy oraz inhibitorów integrazy, stosowane są preparaty wzmacniające – rytonawir (r) oraz kobicystat (COBI). Zarejestrowane są również preparaty złożone składające się z dwóch NRTI: AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC, TAF/FTC, dwóch NRTI i jednego NNRTI: TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV, TAF/FTC/RPV, TDF/3TC/DOR, dwóch NRTI i jednego InSTI: ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/EVG/COBI, TDF/FTC/EVG/COBI, TAF/FTC/BIC oraz dwóch NRTI z PI: TAF/FTC/DRV/COBI. Zarejestrowano również długodziałające preparaty iniekcyjne – cabotegrawir i rilpiwiryna oraz przedstawiciela nowej klasy leków – fostemsawir.

Tabela 1. Zarejestrowane i aktualnie stosowane InSTI w Polsce leki antyretrowirusowe i ich symbole

<i>NRTI</i>	<i>NNRTI</i>	<i>PI</i>	<i>FI</i>	<i>InSTI</i>	<i>Inhibitory koreceptora CCR-5</i>	<i>AI</i>	<i>MAB</i>
Abakawir (ABC)	Efawirenz (EFV)	Atazanawir (ATV)	Enfuwirtyd (ENF)	Raltegrawir (RAL)	Marawirok (MVC)	Fostemsawir (FOS)	Ibalizumab
Emtrycytabina (FTC)	Etrawiryina (ETV)	Darunawir (DRV)		Elwitegrawir (EVG)			
Lamiwudyna (3TC)	Newirapina (NVP)	Lopinawir (LPV/r)		Dolutegrawir (DTG)			
Dizoproksyl tenofowiru (TDF)	Rylpiwiryna (RPV)	Ritonawir (r) [#]		Biktegrawir (BIC)			
Alafenamid tenofowiru (TAF)	Dorawiryina (DOR)	Sakwinawir (SQV)		Kabotegrawir (CAB)			
Azydotymidyna/zydowudyna (AZT)							

[#] Lek stosowany wyłącznie jako preparat wzmacniający

Wybór opcji terapeutycznej – pierwszy zestaw cART

Wszystkie zalecane pierwszorazowe schematy leczenia zawierają dwa NRTI w połączeniu z: inhibitorem integrazy (InSTI, NNRTI lub PI wzmacnianym rytonawirem (r)/kobicystatem (COBI). Pod uwagę są brane jedynie leki zatwierdzone przez EMEA.

Najistotniejsze przy wyborze pierwszego schematu leczenia ARV jest jego skuteczność, tzn. zapewnienie długotrwałej supresji replikacji HIV. Dodatkowo wybierając schemat pierwszorazowy należy wziąć pod uwagę: choroby współistniejące (np. choroby wątroby, nerek), możliwe interakcje lekowe, styl życia pacjenta, potencjał do utrzymania adherencji do terapii oraz zwrócić uwagę na profil lekooporności. Wybór schematu leczenia powinien być zawsze indywidualizowany. Dla uproszczenia leczenia rekomendowane są preparaty złożone. Tabele 2 i 3 zawierają zalecane schematy dla stosowania u pacjentów dotychczas nieleczonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość stosowania wybranych preparatów do szybkiego włączenia („rapid start”), po pobraniu ale bez oczekiwania na wyniki badań podstawowych, wirusologicznych (poziom wirerii HIV), immunologicznych (liczba limfocytów CD4 i CD8) oraz genotypowania. Do takiego leczenia mogą być stosowane trójlekowe skojarzenia zawierające InSTI z wysoką bariera genetyczną lub wzmacniane PI. W przypadku podejrzenia kryptokokozy, cytomegalii lub gruźlicy terapia „rapid” nie jest rekomendowana.

TDF ma ograniczenia w stosowaniu w przypadku:

- występowania zaburzeń metabolizmu kostnego (patrz rozdział 48)
- przewlekłej choroby nerek lub zwiększonego ryzyka jej wystąpienia (patrz rozdział 47)
- stosowania leków potencjalnie zaburzających czynność nerek
- pacjentów w wieku ≥ 50 r.ż.

Tabela 2. Zalecane schematy (pierwszego wyboru) leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo

Schemat terapii			Uwagi
Schematy zawierające NRTI w skojarzeniu z InSTI			
ABC/3TC 1x1/d	+	DTG 1x1/d	Jeśli HLA B5701 ujemne
TDF/FTC 1x1/d	+		#
TAF/FTC 1x1/d	+		TAF/FTC 25 mg/200 mg #
ABC/3TC/DTG 1x/d			Jeśli HLA B5701 ujemne
TDF/FTC 1x1/d	+	RAL 2x1 a 400 mg lub 1x2 a 600 mg	
TAF/FTC 1x1/d			TAF/FTC 25 mg/200 mg
TAF/FTC/BIC 1x1/d #			
3TC/DTG 1x/d			Jeśli HIV-RNA < 500 000 c/ml
Schematy zawierające dwa NRTI w skojarzeniu z NNRTI			
TDF/FTC 1x1/d	+	DOR	#
TAF/FTC 1x1/d	+		TAF/FTC 25 mg/200 mg #
TDF/3TC/DOR 1x1/d			
Schematy zawierające dwa NRTI w skojarzeniu z PI			
TDF/FTC 1x1/d	+	DRV(800 mg) 1x1 d. + r(100 mg) 1x1 d. lub DRV/r (800/100 mg) 1x/d lub DRV/COBI 1x/d	#
TAF/FTC 1x1/d	+		TAF/FTC 10 mg/200 mg #
TAF/FTC/DRV/COBI 1x1/d			

Użycie znaku "/" oznacza preparat złożony, w przypadku braku podania dawki poszczególnych składników preparatu dostępna jest tylko jedna koformulacja. Wszystkie rekomendowane połączenia zawierające RPV, COBI lub r powinny być przyjmowane z posiłkiem

preparaty które mogą być włączane bez użycia HIV-1 RNA, populacji limfocytów i testów genotypowych („rapid therapy”). Wybór preparatów do stosowania w terapii „rapid” na podstawie opinii ekspertów PTN AIDS.

W przypadku włączenia TDF jako rapid therapy konieczne oznaczenie eGFR w ciągu 4 tygodni przed jego włączeniem.

Tabela 3. Schematy leczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych antyretrowirusowo zalecane w szczególnych sytuacjach klinicznych (schematy drugiego wyboru). Wszystkie rekomendowane połączenia zawierające RPV, COBI lub r powinny być przyjmowane z posiłkiem

Schemat terapii		Uwagi
Schematy zawierające PI/r lub PI/COBI:		
ABC/3TC 1x1/d + DRV(800 mg) 1x1 d. + r(100 mg) 1x1 d. lub DRV/r (800/100 mg) 1x/d lub DRV/COBI 1x/d		Jeśli HLA B5701 ujemne
Do stosowania w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI(ABC/3TC 1x1/d lub TDF/FTC 1x1/d lub TAF/FTC 1x1/d lub TDF 1x1/d + 3TC (150 mg) 2x1/d. lub 3TC (300 mg) 1x1/d):		
ATV/COBI 1x1/d		
LPV/r 1x4/d/ lub 2x2/d		Sumaryczna dawka LPV/r: 400/100 mg 2x/d. lub 800/200 mg 1x/d
ATV/r 1x1/d		

<i>Schemat terapii</i>	<i>Uwagi</i>
Schematy zawierające NNRTI	
Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI (ABC/3TC 1×1/d lub TDF/FTC 1×1/d lub TAF/FTC 1×1/d lub d lub TDF 1×1/d + 3TC (150 mg) 2×1/d. lub 3TC (300 mg) 1×1/d)	
RPV	Do stosowania wyłącznie gdy HIV-RNA <100 000 kopii/ml i limfocyty CD4 >200 kom/ul
EFV 1×1/d	
Schematy zawierające InSTI	
TAF/FTC/EVG/COBI 1×1/d	
ABC/3TC 1×1/d + RAL 2×1 a 400 mg lub RAL 1×2 a 600 mg	Jeśli HLA B5701 ujemne
Inne połączenia	
RAL (400 mg) 2×1/d + DRV(800 mg) 1×1/d + r (100 mg) 1×1/d	Leczenie czterolekowe może być rozważane w przypadku konieczności szybkiego obniżenia poziomu wirerii HIV 3TC: 1×2/d a 150 mg lub 1×1/d a 300 mg
LPV/r 1×1/d +3TC (300 mg) 1×/d	
DRV (800 mg) 1×1/d + r (100 mg) 1×1/d + DTG 1×1/d	

9.2. Wybór terapii do rozpoczęcia cART

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

9.2.1. Wybór leków NRTI

- PTN AIDS rekomenduje do rozpoczęcia leczenia połączenie TAF/FTC, ABC/3TC lub TDF/FTC. Rozpoczęcie leczenia ABC nie jest zalecane u pacjentów z wyjściowym poziomem HIV RNA powyżej 100 tys. kopii/ml, za wyjątkiem połączenia ABC/3TC/DTG [1, 2]. Badania kliniczne wykazały, że 25 mg TAF i 300 mg TDF mają podobnie silne działanie przeciwwirusowe [3].
- Preparaty zawierające TAF nie są rekomendowane przy eGFR < 30 mL/min.
- ABC jest przeciwwskazany u osób posiadających allel HLA B*5701, który należy oznaczyć przed wdrożeniem leczenia tym lekiem. Nawet w przypadku niestwierdzenia obecności allelu HLA B*5701 jest obowiązkowe wyjaśnienie pacjentowi objawów reakcji nadwrażliwości ze względu na potencjalne zagrożenie dla życia związane z tym działaniem niepożądanym. ABC może mieć potencjalny związek z występowaniem zawałów serca [4,5].
- Istnieje związek ze stosowaniem TDF a nefrotoksycznością oraz odwapnieniem kości (na przykład mniejszy spadek wartości BMD w grupie pacjentów leczonych TDF/FTC/EVG/COBI w porównaniu z grupą ATV/RTV+ TDF/FTC) [6,7], podczas gdy leczenie z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru ogranicza występowanie tych powikłań [8]. Badania kliniczne wykazały potencjalnie niższe ryzyko nerkowych i kostnych działań niepożądanych w przypadku stosowania TAF w porównaniu do TDF, gdyż stężenie tenofowiru w surowicy po zastosowaniu TAF wynosi około jedną dziesiątą stężenia osiąganego przez TDF, przy jednoczesnym około 7-krotnie wyższych wewnątrzkomórkowych stężeniach tenofowiru i niższych stężeniach w nerkach i kościach. W opublikowanej w 2018 roku metaanalizie 11 randomizowanych badań klinicz-

nych bezpośrednio porównujących TDF z TAF w stosowanych połączeniach trójlekowych obserwowano, iż u osób otrzymujących TDF w połączeniu z preparatami wzmacniającymi (r lub COBI) spadki gęstości kości są większe, z wyższą częstością występowania złamań i zmian/przerwania terapii z powodu powikłań kostnych i nerkowych). Z drugiej strony nie było istotnych różnic dotyczących bezpieczeństwa TDF a TAF stosowanych w schematach terapeutycznych nie zawierających preparatów wzmacniających. U osób stosujących schematy zawierające TAF obserwowano wyższe poziomy trójglicerydów, cholesterolu LDL i HDL w porównaniu z grupami leczonymi z zastosowaniem TDF, aczkolwiek stosunek wartości całkowitego cholesterolu do HDL (TC:HDL) był podobny [10,11].

9.2.2. Wybór PI

- Za stosowaniem inhibitorów proteazy wspomaganym rytonawirem przemawiają liczne dane dotyczące skuteczności i wysoka bariera genetyczna (rzadkie występowanie niepowodzenia wirusowego leczenia związanego z selekcją oporności). Dotychczasowe badania porównujące stosowania zalecanych PI/r wykazały podobną ich skuteczność z różnym profilem tolerancji leczenia. Badania historyczne dotyczyły porównania LPV/r z ATV/r (CASTLE) [12], DRV/r (ARTEMIS) [13], FVP/r (KLEN) [14], SQV/r (GEMINI) [15] – za wyjątkiem FVP/r uzyskano poprawę tolerancji leczenia zarówno w zakresie profilu lipidowego, jak i tolerancji ze strony przewodu pokarmowego.
- Ze względu na ilość działań niepożądanych i tolerancję leczenia jako lek preferowany z tej grupy do rozpoczynania leczenia PTN AIDS rekomenduje złożenia zawierające DRV/r lub DRV/COBI. Zarejestrowane jest jednotabletkowe połączenie 2NRTI – FTC/TAF z DRV/COBI, które wykazało się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w zakresie nefrotoksyczności i wpływu na układ kostny [11]. U osób stosujących DRV należy zwrócić szczególną uwagę na wywiad w kierunku uczulenia na sulfonamidy ze względu na ryzyko alergii krzyżowej.
- Połączenia zawierające wzmacniacze ATV, LPV oraz DRV w połączeniach z abakwirem mogą być wdrażane wyłącznie jako terapie alternatywne.

9.2.3. Wybór NNRTI

- Stosowanie NNRTI jest związane wysoką skutecznością leczenia oraz korzystnym profilem metabolicznym w przypadku stosowania RPV i DOR. Preparaty z grupy NNRTI są zarejestrowane do leczenia zakażeń HIV-1.
- Wadą terapii opartych na NNRTI jest niska bariera genetyczna, oporność krzyżowa pomiędzy NNRTIs pierwszej generacji, oraz możliwość ich stosowania wyłącznie przy udowodnieniu pełnej wrażliwości genotypowej na leki. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia lekami z tej grupy konieczne jest wykonanie genotypowania (sekwencjonowania HIV) ze względu na możliwość wystąpienia pierwotnej (obecnej przed leczeniem) lekooporności na tą klasę leków.
- Aktualnie rekomendowanymi preparatami u pacjentów nieleczonych jest DOR.
- Dorawiryna (DOR) nie posiada ograniczenia stosowania związanego z wirusiem HIV przed leczeniem, może być przyjmowany niezależnie od posiłków oraz w skojarzeniu z preparatami zubożniającymi sok żołądkowy – zarówno inhibitorami H2 jak i pompy protonowej. Badania w zakresie skuteczności wykazały podobną skuteczność DOR w porównaniu z DRV+r lub EFV (w skojarzeniu z 2 preparatami NRTI) [16,17]. Dorawiryna może być stosowana zarówno jako preparat złożony TDF/3TC/DOR jak w skojarzeniu z innymi dwoma preparatami z grupy NRTI. Dane wskazują na wyższą barierę lekooporności dla tego leku w porównaniu z innymi NNRTI. Niewielki wzrost masy ciała pacjentów przy zastosowaniu dorawiryny wydaje się być dodatko istotnym elementem w terapii uwzględniającej RRV.

- W złożeniach alternatywnych można stosować NVP, EFV lub RPV. NVP ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych reakcji alergicznych i ciężkiej hepatotoksyczności należy stosować ze szczególną ostrożnością u kobiet z CD4 >250 kom/mm³ oraz mężczyzn z CD4 >400 kom/mm³. Ze względu na niską barierę genetyczną, korzystnym wyborem jest stosowanie NVP o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę (NVP 1× dz). Z kolei stosowanie EFV ma udowodniony związek z ryzykiem zachowań samobójczych szczególnie u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie [18].
- RPV nie powinna być stosowana w leczeniu pacjentów z HIV RNA >100 000 kopii/ml i zaleca się jej przyjmowanie z pełnowartościowym posiłkiem. W przypadku stosowania RPV z antagonistami H2 powinny być one stosowane minimum 12 godzin przed lub 4 godziny po zastosowaniu leku, preparatu nie można łączyć z inhibitorami pompy protonowej.

9.2.4. Wybór InSTI

- Zalety leków z tej grupy to wysoka skuteczność i szybsze obniżenie replikacji wirusa w porównaniu z NNRTI i PI, niskie ryzyko zaburzeń metabolicznych, potencjalnie mała ilość interakcji lekowych, przekładające się na wysokie bezpieczeństwo terapii lekami z tej grupy. Obecnie zarejestrowane są cztery leki z tej klasy: DTG, EVG, RAL, BIC. Niektóre wady leków z tej grupy to niska bariera genetyczna w przypadku EVG,RAL, dodatkową wadą RAL było stosowanie leku 2 razy na dobę.
- Obecnie zarejestrowana jest RAL tabletkowa do stosowania 1×/dobę w dawce 1200 mg, która może być stosowana do rozpoczynania leczenia ARV.
- Wszystkie preparaty z tej grupy posiadają ograniczenie związane z jednoczesnym przyjmowaniem preparatów wapnia, glinu i magnezu. Należy zwrócić szczególną uwagę na przeciwwskazanie związane ze stosowaniem DTG u kobiet planujących ciążę (patrz rozdział 12).
- Zarejestrowane jednotabletkowe preparaty złożone do stosowania jako terapia pierwszego wyboru to: ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/BIC oraz 3TC/DTV
- TAF/FTC/BIC jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez potwierdzonych mutacji lekooporności na związanej z opornością na klasę InSTI lub inne składniki preparatów. Jest to opcja terapeutyczną łączącą inhibitor integrazy o wysokiej barierze genetycznej, alafenamid tenofoviru, nie wymagający stosowania leku wzmacniającego. TAF/FTC/BIC był porównywany z ABC/3TC/DTG u osób dotychczas nieleczonych i charakteryzuje się podobną skutecznością wirusową i profilem bezpieczeństwa [25].
- W przypadku terapii dwulekowej z zastosowaniem DTG+3TC skuteczność u pacjentów dotychczas nieleczonych była podobna jak DTG + TDF/FTC niezależnie od poziomu wirēmii HIV-1 przed leczeniem przy korzystnym profilu kostnym i nerkowym [28]. DTG+3TC nie może być stosowane u pacjentów z dodatnim antygenem HBs. Przed zastosowaniem tego połączenia należy wykonać badanie lekooporności.
- DTG w połączeniu z dwoma NRTI stosowany raz na dobę, charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością leczenia [21]. W przypadku zestawów zawierających DRV/r+2NRTI oraz EFV+2NRTI w porównaniu z DTG+2NRTI wykazano wyższą skuteczność i tolerancję leczenia zestawów zawierających DTG [22,23]. Należy zauważyć, że w badaniach obserwacyjnych wykazano wyższy odsetek występowania zaburzeń o charakterze neuropsychiatrycznym prowadzących do zaprzestania leczenia u pacjentów podczas 12 miesięcy stosowania DTG niż u pacjentów stosujących inne InSTI. Należy zwrócić szczególną uwagę na te grupy pacjentów w związku z blisko trzy razy większym odsetkiem przerwania leczenia z przyczyn neuropsychiatrycznych w grupie kobiet i osób starszych niż

u pozostałych badanych. Istotne jest także zwrócenie uwagi na zwiększone występowanie tych zdarzeń podczas jednoczesnego stosowania ABC [24].

- Aktualnie ukazało się wiele doniesień związanych ze wzrostem masy ciała po zastosowaniu inhibitorów integrazy nowszych generacji (DTG i BIC) szczególnie w złożeniach zawierających TAF (patrz rozdział 14).
- TDF/FTC/EVG/COBI jest rekomendowany jako złożenie alternatywne; nie jest rekomendowany do rozpoczynania leczenia przy eGFR < 90 mL/min, [15,19,20]. Preparat ten jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) bez potwierdzonych mutacji lekooporności na związanej z opornością na klasę InSTI lub inne składniki preparatów.

9.3. Inne schematy zalecane w szczególnych sytuacjach klinicznych

Schematy alternatywne uwzględniają dodatkowo kolejne leki z grupy InSTI i możliwość leczenia w terapii pierwszorazowej bez zastosowania NRTI. Zastosowanie DRV/r w połączeniu z RAL jest opcją leczenia dla pacjentów z wyjściowym poziomem limfocytów CD4 powyżej 200 komórek/mm³ i z wiramią HIV RNA poniżej 100000 kopii/ml – wyniki badania NEAT 001 [26], pozwalając na potencjalne zmniejszenie ryzyka uszkodzenia układu kostnego i nerek.

Kolejną możliwością leczenia jest połączenie LPV/r +3TC w leczeniu początkowym, jednakże ze względu na niewielkie doświadczenia w tego typu leczeniu (jedno randomizowane badanie) [27] wymaga ono długofalowych obserwacji. Zastosowanie preparatów zawierających ABC w połączeniu z RAL, DRV mogą być rozważone jako terapie alternatywne.

Piśmiennictwo

1. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2230-2240.
2. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999).* 2015;70(5):515-519. doi:10.1097/QAI.0000000000000790
3. Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to That of Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:5909-5916
4. 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>
5. 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
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
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
8. Galant J, Daar E, Raffi F, Switching Tenofovir DF to Tenofovir Alfenamide in Virologically Suppressed Adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections., February 22-25 Boston, Massachusetts

9. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad.* 2018 Apr 1;4(2):72-79
10. Gallant J, Orkin C, Molina JM, et al. Week 48 results of AMBER: A phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment (ART)-naive HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen (STR) of darunavir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat (DRV/c) plus emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF). 16th European AIDS Conference. October 25-27, 2017. Milan. Abstract P58/2
11. Orkin, C., et al. (2018). "Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial." *Lancet HIV* 5(1): e23-e34
12. 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-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(3):323-332
13. 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-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14(1):49-59
14. 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
15. Walmsley S, Awhingsanon 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
16. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, Lai MT, Xu X, Rodgers A, Lupinacci L, Kumar S, Sklar P, Nguyen BY, Hanna GJ, Hwang C; DRIVE-FORWARD Study Group. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018 May;5(5):e211-e220. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3. Epub 2018 Mar 25. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial
17. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, Kaplan R, Lupinacci L, Rodgers A, Xu X, Lin G, Kumar S, Sklar P, Nguyen BY, Hanna GJ, Hwang C, Martin EA; DRIVE-AHEAD Study Group. *Clin Infect Dis.* 2019 Feb 1;68(4):535-544. doi: 10.1093/cid/ciy540
18. Arenas-Pinto A, Grund B, Sharma S, Martinez E, Cummins N, Fox J, Klingman KL, Sedlacek D, Collins S, Flynn PM, Chasanov WM, Kedem E, Katlama C, Sierra-Madero J, Afonso C, Brouwers P, Cooper DA; Risk of Suicidal Behavior With Use of Efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial. *INSIGHT START study group. Clin Infect Dis.* 2018 Jul 18;67(3):420-429. doi: 10.1093/cid/ciy051
19. 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
20. 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-naive HIV-1-infected patients. *Journal of the International AIDS Society.* 2012;15(6):18219
21. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive 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
22. 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). Paper presented at: 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Sep 9-12, 2012, San Francisco
23. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, Kulagin V, Givens N, de Oliveira CF, Brennan C; FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV.*

2015 Apr;2(4):e127-36. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2. Epub 2015 Mar 10. Erratum in: *Lancet HIV*. 2015 Apr;2(4):e126

24. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszcyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2831-2834. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001279
25. Gallant J, Lazzarin A, Mills A et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 2063–2072
26. Raffi F, Babiker AG, Richert L, 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
27. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial Abstract 84LB
28. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man C, Currie A, Underwood M, Tenorio AR, Pappa K, Wynne B, Fettiplace A, Gartland M, Aboud M, Smith K; Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. GEMINI Study Team. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0. Epub 2018 Nov

Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego

Wprowadzenie

Rekomendacje PTN AIDS 2021 dotyczące monitorowania i rozpoczęcia leczenia cART są uaktualnioną wersją wytycznych wydawanych cyklicznie od roku 2006[1,2] W opracowaniu wytycznych uwzględniono obowiązujące rekomendacje: European AIDS Clinical Society (EACS) [3], Department of Health and Human Service (DHHS) – USA [4], International AIDS Society (IAS) – USA [5], WHO [6] oraz najnowsze dane z piśmiennictwa.

10.1. Objęcie opieką specjalistyczną-wstępna ocena stanu zdrowia pacjenta

Pacjenci zakażeni HIV lub z podejrzeniem zakażenia powinni zostać skierowani do ośrodka specjalistycznego. W przypadku braku potwierdzenia zakażenia (wykonano tylko test przesiewowy) lub braku wyniku badania, konieczne jest powtórzenie badań zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. W czasie pierwszych wizyt pacjenta w ośrodku specjalistycznym konieczna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia. W tabeli 1 wymieniono podstawowe badania i zalecenia, które powinny być wykonane podczas pierwszych wizyt w poradni specjalistycznej.

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

-
1. Potwierdzenie obecności przeciwciał antyHIV, test Western Blot lub odpowiednik (u osób, u których badania te nie zostały wykonane, pacjent nie posiada wyniku lub procedura samego badania nie została wykonana w sposób prawidłowy).
 2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym BMI (Body Mass Index), RR, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (skala Framingham).
 3. Badania laboratoryjne:
 - HLA B5701
 - liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8[@]
 - wiremia HIV (VL – viral load HIV-RNA)[@]
 - lekooporność, subtyp HIV[@]
 - morfologia krwi[@]
 - ALT, ALP, GGTP, glukoza, lipidy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy), kreatynina, klirens kreatyniny lub eGFR[@]
 - badania serologiczne w kierunku kiły (VDRL), toksoplazmozy, HAV, HBV, HCV (PCR HCV RNA), VZV*
 - mocz – badanie ogólne.[@]
 - Badnia w kierunku chlamydii i rzeżączki w osób aktywnych seksualnie (opcjonalnie)
 4. Badanie ginekologiczne, test na obecność HPV (opcjonalnie)[#]
 5. Test IGRA (opcjonalnie)
 6. RTG płuc lub TK płuc.

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

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

@ Wykonanie w/w badań nie jest warunkiem koniecznym do wdrożenia leczenia, ale powinny być one pobrane w trakcie pierwszych wizyt w poradni przed rozpoczęciem cART

10.2. Okresowa ocena stanu zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem cART

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

Tabela 2. Badania, które zaleca się wykonać u pacjentów nieleczonych cART

Co 6 miesięcy:
1. badanie podmiotowe i przedmiotowe
2. badania laboratoryjne:
• liczba limfocytów CD4, CD8, CD4/CD8
• wiremia HIV
• morfologia krwi, ALT, kreatynina, eGFR
• badanie ogólne moczu,
• USG jamy brzusznej lub KT jamy brzusznej u chorych z marskością wątroby.
Co 6-12 MIESIĘCY W ZALEŻNOŚCI OD POTRZEB:
1. lipidy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy),
2. badania serologiczne w kierunku kiły
3. badania serologiczne w kierunku toksoplazmozy, HBV, HCV – jeżeli wcześniej były negatywne, u kobiet: badanie ginekologiczne z cytologią.

10.3. Rozpoczęcie 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 wiremii HIV zwiększa się ryzyko wystąpienia chorób definiujących AIDS jak i nie związanych z AIDS np. niektóre nowotwory. Dlatego konieczne jest odpowiednio wczesne rozpoczęcie cART.

PTN AIDS zaleca rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego w optymalnie krótkim czasie u wszystkich osób zakażonych HIV.

Wczesne rozpoczęcie leczenia cART umożliwia ponadto utrzymanie właściwej opieki nad pacjentem i zmniejsza ryzyko rozpoczęcia leczenia w zaawansowanym okresie zakażenia HIV.

Odroczenie leczenia jest celowe jedynie w przypadku, kiedy pacjent nie jest gotowy do przyjmowania leków antyretrowirusowych, a brak adherencji może spowodować szybki rozwój lekooporności.

Wybór prawidłowego leczenia i jego dalsze monitorowanie wymaga aktualnych badań przed włączeniem optymalnej terapii. Badania, które powinny być wykonane u zakażonych HIV bezpośrednio przed włączeniem leczenia antyretrowirusowego zostały przedstawione w tabeli 1.

10.4. 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. W zależności od indywidualnych potrzeb badanie serologiczne w kierunku kiły i innych STI.

W ocenie wyników laboratoryjnych należy pamiętać, że istotną zmianą liczby limfocytów CD4 są dwa odchylenia standardowe pomiędzy dwoma testami wynosi 30% ich bezwzględnej wartości. W przypadku zmian procentowych liczby limfocytów CD4 poziom zmiany istotnej statystycznie wynosi 3%. Wzrost liczby limfocytów CD4, pomimo pełnej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie,

może być zmienny. W przypadku pełnej supresji wirerii, kiedy liczba limfocytów znacząco przekroczy wartości służące do oceny ryzyka infekcji oportunistycznych pomiary ich wartości mogą być wykonywane rzadziej niż oznaczenia wirerii HIV.

Tabela 3. Badania laboratoryjne zalecane po włączeniu leków antyretrowirusowych

Po 4-8 tyg.	wiremia HIV-Badania laboratoryjne oceniające dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności zastosowanego zestawu leków ARV
1x 3-6 mies.	liczba limfocytów CD4, CD8* wiremia HIV-morfologia, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, eGFR, lipidy, glukoza, badanie ogólne moczu
Nie rzadziej niż 12 mies.	HBV, HCV – jeżeli były negatywne USG jamy brzusznej (u pacjentów z koinfekcją HCV/HBV) kobiety: badanie ginekologiczne
Niepowodzenie leczenia	lekooporność (genotypowanie)

*po ustabilizowaniu stanu immunologicznego co 6-12 mies.

Splenektomia lub koinfekcja HTLV-1 mogą powodować podwyższenie liczby 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 liczby limfocytów CD4/CD8 w celu oceny i monitorowania skuteczności leczenia W przypadku oceny poziomu wirerii HIV istotna statystycznie zmianą jest 0,5 log₁₀ kopii/ml.

Podsumowanie

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

Piśmiennictwo

1. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki medycznej nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2019;ISBN 978-83-948074-1-2
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. 10.1.0, October 2020
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Department of Health and Human Service (DHHS), (Last updated March Feb 24 2021, 2021)
5. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 2020; 324(16):1651-1669
6. WHO (2021),Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiviral initiation and monitoring. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>
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

Leczenie antyretrowirusowe – zmiana w przypadku nieskuteczności wirusologicznej. Dual-terapia w optymalizacji leczenia ARV

Terapię ARV należy zmienić natychmiast w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zagrażających życiu.

Powodem zmiany terapii ARV może być:

- Nieskuteczność terapii.
- Uniknięcie krótkoterminowej toksyczności (działania niepożądane, interakcje lekowe, planowana ciąża).
- Uniknięcie długoterminowej toksyczności (wystąpienie chorób układu krążenia, metabolicznych i innych).
- Poprawa adherencji.
- Uproszczenie terapii np.: zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek i preparatów, na życzenie pacjenta.
- Obniżenie kosztów terapii.

Ocenę skuteczności terapii, a także możliwych działań niepożądanych należy przeprowadzić poraz pierwszy po 4-8 tygodniach.

Terapia ARV powinna być optymalizowana pod względem genotypowej lekowrażliwości z uwzględnieniem wszystkich dotychczasowych wyników lekooporności.

Definicja skutecznej terapii ARV u osób u których zmieniono terapię jest taka sama jak przy rozpoczynaniu terapii:

- Terapia skuteczna wirusologicznie oznacza osiągnięcie HIV RNA <50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia. U pacjentów, u których z początkową wiremią HIV RNA > 100 000 – 500 000 kopii/mL oczekiwany czas osiągnięcia pełnej supresji wirusologicznej może być dłuższy niż 6 miesięcy.

Definicja nieskutecznej terapii ARV:

- Terapia jest nieskuteczna wirusologicznie, gdy wiremia HIV RNA wynosi > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia

lub

- Wiremia HIV RNA wynosi > 50 kopii/ml w 2 kolejnych oznaczeniach wykonanych co 4-6 tygodni po osiągnięciu pełnej supresji wirusologicznej.

Przy HIV RNA > 50 kopii/ml niezbędna jest ocena:

- **Adherencji**
- **Interakcji lekowych** oraz żywieniowych.
- **Obecności mutacji** przy HIV RNA > 200 kopii/ml lub niższym w zależności od dostępnych metod.

W ocenie adherencji należy uwzględnić następujące czynniki:

- Choroby współistniejące.
- Nadużywanie substancji psychoaktywnych.
- Wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne, które mogły być wywołane brakiem adherencji.
- Działania niepożądane stosowanej terapii.

11.1. Zmiana terapii antyretrowirusowej – część szczegółowa

1. Podobnie jak wybór pierwszej terapii, zmiana schematu terapeutycznego powinna opierać się na indywidualnej ocenie i być dostosowana do potrzeb i możliwości pacjenta.
2. Zmiana terapii na preparaty jednodawkowe u pacjentów leczonych skutecznie HIV RNA < 50 kopii/ml może przynieść poprawę adherencji.
3. Nie jest zalecane rozdzielanie terapii jednodawkowej na poszczególne składniki preparatu.

Zmiana terapii antyretrowirusowej może dotyczyć:

1. *Pacjentów skutecznie leczonych ARV*

U pacjentów przyjmujących PI/b zamiana preparatu z tej grupy na NNRTI lub InSTI może być korzystna ze względu na lepszy profil metaboliczny.

Zmiana terapii na leki długo działające w iniekcjach może być korzystna dla pacjentów z różnych powodów, obejmujących lecz nieograniczających się tylko do zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, ujawnienia statusu zakażenia HIV lub stygmatyzacji związanej z codziennym przyjmowaniem leków doustnych oraz w celu poprawy jakości życia.

U pacjentów leczonych skutecznie można skorzystać z modułu ułatwiającego wybór nowej terapii: **HIV SWITCH DECISION TOOL: Expert Guidance on Switching ART in Virologically Suppressed Patients** – clinicaloptions.com/HIVSwitch.

2. *Pacjentów nieskutecznie leczonych ARV*

- Nowy schemat terapii powinien zawierać minimum 2, a najlepiej 3 aktywne leki ARV. Jeśli dostępne są mniej niż 2 aktywne leki ARV należy rozważyć odłożenie zmiany terapii, z wyjątkiem pacjentów z liczbą limfocytów CD4 < 100 kom/ μ l lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego. W tej grupie pacjentów celem terapii jest utrzymanie częściowej supresji HIV RNA (> 1 log).

- Niezależnie od obecności mutacji lekooporności, w przypadku nieskuteczności wirusowej nowy schemat powinien zawierać leki o wysokiej barierze genetycznej (PI/b, DTG, BIC). W przypadku preparatów złożonych zawierających leki z tej grupy należy zwrócić szczególną uwagę na lekowrażliwość wszystkich preparatów zawartych w kombinacji.
 - W przypadku obecności mutacji M184V/I należy, w szczególnych sytuacjach, rozważyć kontynuację leczenia 3TC lub FTC, ponieważ mutacja ta zmniejsza aktywność replikacyjną HIV.
 - Przy ograniczonych możliwościach terapeutycznych należy rozważyć terapie eksperymentalne, nowe leki lub będące w trakcie badań klinicznych unikając funkcjonalnej monoterapii (jednego aktywnego leku ARV). Obecnie nowo zarejestrowanymi lekami, które mogą być stosowane w tej sytuacji są ibalizumab i fostemsavir.
 - Jeżeli możliwe jest zastosowanie wielu opcji terapeutycznych należy brać pod uwagę łatwość przyjmowania, ryzyko rozwoju toksyczności, interakcje międzylekowe oraz przyszłe terapie ratunkowe.
 - Jeżeli terapia zawiera leki z grupy NNRTI (EFV, DOR lub ETV) to po jej zamianie na zestaw bez NNRTI, należy uwzględnić możliwość interakcji lekowych, gdyż stężenie leków NNRTI utrzymuje się w organizmie przez 1-3 tygodni po zakończeniu ich przyjmowania.
 - Nie jest zalecana zmiana leczenia na INSTI o niskiej barierze genetycznej lub niewzmacnianych inhibitorów proteazy (z powodu ryzyka zarchiwizowanej lekooporności).
3. *Pozostałe zasady zmian terapii*
- Jeżeli zakładamy zmianę terapii ze stosowanego TDF, TAF lub 3TC na inny lek konieczne jest sprawdzenie statusu zakażenia HBV.
 - Należy unikać odstawiania TDF, TAF lub 3TC u osób z zakażeniem HBV, gdyż może to doprowadzić do zaostrzenia tego zakażenia.
 - Przy zmianie terapii na TAF ważne jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń lipidowych. Patrz rozdział o działaniach niepożądanych leków ARV.

W trakcie trwania zakażenia tropizmem HIV może ulegać zmianie, dlatego zastosowanie nowej terapii z użyciem antagonisty receptora CCR5 powinno być zawsze poprzedzone wykonaniem testu tropizmu HIV.

11.2. Monoterapia preparatami ARV

Nie jest rekomendowana w żadnej sytuacji klinicznej.

11.3. Terapia dwulekowa

Terapia dwulekowa może być stosowana po uwzględnieniu historii leczenia, skuteczności wirusologicznej i wyników lekooporności. Dopuszcza się stosowanie wymienionych poniżej schematów w terapii dwulekowej:

- 3TC+ATV/b
- 3TC+DRV/b
- 3TC+DTG
- DTG+RPV
- RPV+DRV/b
- DTG+DRV/b

Terapia dwulekowa nie powinna być stosowana u pacjentów zakażonych HBV.

11.4. Terapia niezalecane

- Terapia 2-lekowa np.: 1 NRTI+1 NNRTI, 2 PI/b
- 1 NRTI+1 PI
- 1 NRTI+RAL
- 2 NRTIs
- 3 NRTIs
- MVC+RAL
- MVC+PI/b
- RAL+ATV/b
- Terapia przerywana

Piśmiennictwo

1. EACS Guidelines 10.1 – https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/hhs-adults-and-adolescents-antiretroviral-guidelines-panel>
3. Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Firląg Burkacka E, Wójcik-Cichy K, Piątek A, Cielniak I, Horban A. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *PLoS One*. 2019 Jan 17;14(1):e0210476. doi: 10.1371/journal.pone.0210476. PMID: 30653541; PMCID: PMC6336297
4. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020;382:1112-1123
4. Orkin C, Arasteh K, Hernández-Mora MG, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382:1124-1135
5. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2017;74(2):193-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753684>
6. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, et al. Phase III SWORD 1&2: Switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 weeks. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017; Seattle, WA. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/phase-iii-sword-12-switch-dtgrpv-maintains-virologic-suppression-through-48-wks>
7. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV-1-infected adults. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2017;74(2):193-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753684>
8. Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017; Seattle, WA. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/pathways-resistance-subjects-failing-dolutegravir-monotherapy>
9. Elias B Chahine. (2021) Fostemsavir: The first oral attachment inhibitor for treatment of HIV-1 infection. *American Journal of Health-System Pharmacy* 78:5, 376-388
10. Max Lataillade, Jacob P Lalezari, Michael Kozal, Judith A Aberg, Gilles Pialoux, Pedro Cahn, Melanie Thompson, Jean-Michel Molina, Santiago Moreno, Beatriz Grinsztejn, Ricardo S Diaz, Antonella Castagna, Princy N Kumar, Gulam H Latiff, Edwin De Jesus, Marcia Wang, Shiven Chabria, Margaret Gartland, Amy Pierce, Peter Ackerman, Cyril Llamoso. (2020) Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT E study. *The Lancet HIV* 7:11, e740-e751

11. Rizza SA, Bhatia R, Zeuli J, Temesgen Z. Ibalizumab for the treatment of multidrug-resistant HIV-1 infection. *Drugs Today (Barc)*. 2019 Jan;55(1):25-34. doi: 10.1358/dot.2019.55.1.2895651. PMID: 30740610
12. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, Stephens JL, Stellbrink HJ, Wohl D, Maggiolo F, Thompson MA, Podzamczar D, Hagins D, Flamm JA, Brinson C, Clarke A, Huang H, Acosta R, Brainard DM, Collins SE, Martin H; GS-US-380-1489; GS-US-380-1490 study investigators. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020 Jun;7(6):e389-e400. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30099-0. PMID: 32504574

Leczenie antyretrowirusowe u kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży

Wprowadzenie

Według danych WHO i UNAIDS kobiety stanowią ponad 50% osób żyjących z HIV na świecie i ponad 60% osób młodych [1]. Dzięki profilaktyce stosowanej u kobiet ciężarnych liczba zakażeń HIV wśród dzieci na świecie w 2017 r. spadła o 35% w porównaniu z rokiem 2010. UNAIDS szacuje, że w 2017 roku 82% (61-95%) kobiet ciężarnych zakażonych HIV miało dostęp do leczenia antyretrowirusowego mającego na celu profilaktykę transmisji wertykalnej HIV [2]. W Polsce dostępność takiej profilaktyki zapewniona jest każdej kobiecie ciężarnej zakażonej HIV posiadającej obywatelstwo polskie, niezależnie od jej statusu ubezpieczenia.

Zgodnie z ostatnim raportem ECDC stale notuje się wzrost zachorowań na HIV wśród kobiet w Europie, a większość kobiet u których rozpoznano zakażenie HIV jest w wieku rozrodczym [4]. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia w Polsce największą liczbę zakażeń notuje się w przedziale wiekowym 20-29 lat, a więc w okresie prokreacji [2]. W latach 1985-2016 w Polsce zarejestrowano ponad 220 zakażeń HIV u dzieci, prawie wszystkie są wynikiem braku rozpoznania zakażenia HIV u matki [2]. W ponad 90% przypadków do zakażenia HIV u dzieci dochodzi w czasie ciąży, porodu i karmienia piersią. Objęcie kobiety zakażonej HIV specjalistyczną opieką i właściwym postępowaniem daje 99% szans urodzenia zdrowego dziecka. Dlatego kluczową procedurą dla prewencji transmisji wertykalnej zakażenia HIV jest systematyczne i konsekwentne prowadzenie testowania kobiet w ciąży, a w przypadku rozpoznania zakażenia HIV włączenie właściwego postępowania profilaktycznego.

Rekomendacje dla testowania HIV u kobiet w ciąży

W Polsce, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r., zalecane jest dwukrotne wykonanie testu w kierunku HIV u ciężarnej: do 10 tygodnia ciąży lub w chwili pierwszego zgłoszenia się oraz między 33 a 37 tygodniem ciąży [3]. Lekarz ma obowiązek zaproponować pacjentce badanie w kierunku zakażenia HIV, a odmowę odnotować w dokumentacji medycznej. Przedmiotowe badanie finansowane jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (w przypadku, gdy świadczeniodawca ma podpisaną umowę z NFZ). Optymalnym jest zalecenie testu HIV również partnerowi ciężarnej, biorąc pod uwagę że ryzyko zakażenia HIV kobiety w ciąży jest trzykrotnie wyższe w porównaniu do kobiet nie będących w ciąży [4].

Każda kobieta bez udokumentowanego badania w kierunku HIV powinna mieć wykonany test w trybie pilnym w okresie porodu. Dotyczy to również kobiet, które miały wykonany test jedynie w pierwszym trymestrze, szczególnie jeśli istniało ryzyko zakażenia HIV w czasie ciąży (np. czynne uzależnienie od substancji psychoaktywnych, wielu partnerów seksualnych, partner zakażony HIV, równoczesowe rozpoznanie choroby przenoszonej drogą płciową)[10].

Właściwa profilaktyka zmniejsza średnie ryzyko zakażenia HIV matka-dziecko z 25-30% do < 1% [5-7]. Ciężarna, u której rozpoznano zakażenie HIV w czasie ciąży powinna znaleźć się pod opieką specjalisty chorób zakaźnych z doświadczeniem w zakresie terapii antyretrowirusowej. Stwierdzenie zakażenia HIV u ciężarnej wymaga wdrożenia ART u kobiety, zabezpieczenia okresu porodu oraz właściwej profilaktyki lekowej noworodka. W zespole lekarskim powinien się zatem znaleźć: specjalista chorób zakaźnych, położnik, neonatolog i pediatra.

Współpraca tego zespołu powinna być precyzyjnie skoordynowana i zaplanowana w placówkach sprawujących opiekę nad ciężarną zakażoną HIV. Taka organizacja pozwala na zminimalizowanie zdarzeń przypadkowych zwiększających ryzyko transmisji wertykalnej HIV.

12.1. Rekomendacje dla okresu ciąży

Zasadniczym celem leczenia antyretrowirusowego w ciąży jest uzyskanie pełnej supresji wirerii HIV szczególnie w okresie porodu, kiedy ryzyko zakażenia jest największe i sięga 65-75%. Ryzyko zakażenia wewnątrzmacicznego wynosi 5-10% dzięki ochronnej fizycznej i immunologicznej roli łożyska, jako bariery między krążeniem matki i płodu. Ryzyko zakażenia noworodka podczas karmienia piersią u kobiet bez ART wynosi średnio 10%, ale wzrasta nawet do 40% jeśli czas karmienia przedłuża się powyżej 6 miesięcy. U kobiet pozostających na ART wynosi ono odpowiednio 3,54% po 6 miesiącach i 4,23% po 12 miesiącach karmienia piersią. [5-8].

Tabela 1. Leczenie antyretrowirusowe (ART) u kobiet w wieku rozrodczym i w ciąży – scenariusze postępowania

Cel leczenia ART	
Cel leczenia ciężarnej	Osiągnięcie niewykrywalnej wirerii HIV co najmniej w trzecim trymestrze ciąży, a szczególnie w okresie porodu.
Badanie lekooporności	Tak samo jak dla nie ciężarnych, przed rozpoczęciem leczenia i w przypadku niepowodzenia terapii
Scenariusze postępowania	
1. Kobieta planująca ciążę na terapii ART	Kontynuować ART pod warunkiem, że nie otrzymuje leków przeciwwskazanych w ciąży (patrz poniżej)
2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii ART.	Kontynuować ART pod warunkiem, że nie otrzymuje leków przeciwwskazanych w ciąży (patrz poniżej)
3. Kobieta zachodząca w ciążę dotychczas nie leczona ART.	Wysoce rekomendowane rozpoczęcie ART tak szybko jak to możliwe
4. Kobieta zachodząca w ciążę dotychczas nie leczona ART, której obserwacja rozpoczyna się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży	Rozpocząć ART natychmiast, rozważyć dodanie INSTI celem szybkiego obniżenia wirerii HIV.
5. Kobieta u której wireria HIV jest wykrywalna w trzecim trymestrze ciąży	5. Należy zoptymalizować leczenie ART, wykonać test oporności i rozważyć zmianę na lub dodanie INSTI (RAL lub DTG), jeśli nie otrzymuje leku tej klasy, celem uzyskania szybkiego spadku HIV RNA

W standardzie postępowania z ciężarną zakażoną HIV należy odnieść się do podstawowych informacji klinicznych. Są nimi: stan zaawansowania zakażenia kobiety, dotychczasowe leczenie antyretrowirusowe lub jego brak oraz zaawansowanie ciąży. W odniesieniu do tych informacji należy przyjąć odpowiedni schemat postępowania, Tabela 1.

12.1.1. Kobieta ciężarna dotychczas nieleczona ART

Zaleca się włączenie terapii ART u każdej dotychczas nieleczonej ciężarnej zakażonej HIV tak szybko, jak to jest możliwe [9].

Wskazania do rozpoczęcia ART dotyczące stanu zdrowia samej ciężarnej nie różnią się od ogólnych wskazań do rozpoczęcia terapii u osób zakażonych HIV. Badanie lekooporności u ciężarnej wskazane jest przed włączeniem leczenia lub w przypadku niepowodzenia leczenia, podobnie jak pacjentów „naiwnych” (nigdy nie leczonych), Tabela 1.

Przy doborze terapii ART należy kierować się dostępnymi danymi na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków antyretrowirusowych dla płodu i matki, uwzględniając także zmieniające się właściwości farmakokinetyczne w poszczególnych okresach ciąży (Tabela 2). Ze względu na stwierdzenie wyższego ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu (ryzyko obecnie szacowane jest na 2 przypadki na 1000 urodzeń) nie zaleca się rozpoczynania leczenia DTG przed 8 tygodniem ciąży [25]. Dane dostępne z randomizowanego badania klinicznego IMPAACT/VESTED pozwalają natomiast na uznanie TAF za bezpieczną opcję terapeutyczną u kobiet w ciąży, z zastrzeżeniem, że do badań tych rekrutowano kobiety po 14 tygodniu ciąży [26]. W przypadku późnego rozpoznania zakażenia HIV u ciężarnej należy wdrożyć leczenie z inhibitorem integrazy w celu osiągnięcia szybkiej supresji wirerii HIV [9, 10, 11].

Tabela 2. Leczenie ART rekomendowane w ciąży

Leki ART rekomendowane w ciąży		
TDF/FTC +	DRV/r 600mg/100 mg 2× dziennie	
TAF/FTC* (10 mg/200 mg) +		* Po 14 tyg. ciąży
ABC/3TC +		
TDF/FTC +	DTG 50 mg 1× dziennie**	
TAF/FTC* (25 mg/200 mg) +		* Po 14 tyg. ciąży
ABC/3TC +		** Po 8 tyg. ciąży
TDF/FTC +	RAL 400 mg 2× dziennie	
TAF/FTC* (25 mg/200 mg) +		* Po 14 tyg. ciąży
ABC/3TC +		
TDF/FTC +	RPV 25 mg 1× dziennie***	
TAF/FTC* (25 mg/200 mg) +		*Po 14 tyg. ciąży
ABC/3TC +		*** nie jest lekiem pierwszego wyboru

12.1.2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii ART

Priorytetem u kobiety, która zachodzi w ciążę w trakcie skutecznego leczenia ART jest utrzymanie jego efektywności i tolerancji. Należy zweryfikować schemat leczenia, tak aby nie zawierał leków o suboptymalnym profilu terapeutycznym, a więc przede wszystkim leków boostowanych kobicystatem (Tabela 3). Nie jest wymagane wyeliminowanie ze schematu terapeutycznego DTG jeżeli stwierdzenie ciąży następuje po 8 tygodniu [25]. Nie ma konieczności modyfikacji leczenia TAF u kobiety wcześniej przyjmującej ten lek w schemacie ART. Przy zmianie terapii należy uwzględnić historię skuteczności i tolerancji wcześniejszych opcji terapeutycznych.

Tabela 3. Leczenie ART nie rekomendowane w ciąży

<i>Leki ART nie rekomendowane do stosowania w ciąży</i>	
BIC DOR RAL 600 mg 1× 2 tbl. dziennie	Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży
Terapia dwulekowa	Brak danych dotyczących skuteczności stosowania w ciąży
TAF	Do 14 tygodnia ciąży
DTG	Do 8 tygodnia ciąży
Kobicystat	Ze względu na suboptymalne stężenia w drugim i trzecim trymestrze ciąży kobicystat nie jest zalecanym boosterem do stosowania w ciąży

12.1.3. Monitorowanie leczenia antyretrowirusowego w ciąży

Każda ciężarna zakażona HIV, leczona ART powinna być ściśle monitorowana w odniesieniu do potencjalnych działań ubocznych terapii oraz co dwa miesiące w zakresie poziomu wirerii HIV i limfocytów CD4+.

Ryzyko transmisji zakażenia koreluje z poziomem wirerii HIV, dlatego fundamentalne znaczenie przy rozpoczynaniu leczenia ART w ciąży ma osiągnięcie pełnej i szybkiej supresji HIV RNA. Wskazane jest oznaczenie wirerii po 2 i 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co miesiąc aż do osiągnięcia i utrzymania HIV RNA < 50 kopii/ml.

W trakcie leczenia ART w czasie ciąży istnieje wyższe ryzyko występowania działań niepożądanych, niż u kobiet z zakażeniem HIV leczonych ART i nie będących w ciąży. Dlatego istotne jest także monitorowanie wybranych parametrów laboratoryjnych [13-15].

W ramach monitorowania toksyczności leczenia antyretrowirusowego w ciąży należy:

- systematycznie kontrolować aktywność transaminaz celem oceny potencjalnej hepatotoksyczności, szczególnie przy koinfekcjach HCV i HBV
- wprowadzić kontrolę poziomu kwasu mlekowego warunkującą wczesne wykrycie kwasicy mleczanowej, której ryzyko wystąpienia jest wyższe przy stosowaniu ART w ciąży
- zwiększyć kontrolę glikemii u kobiet leczonych w schemacie ART inhibitorami proteazy
- zwrócić szczególną uwagę na poziom hemoglobiny w sytuacjach wymagających zastosowania AZT

12.1.4. Szczególne aspekty profilaktyki transmisji wertykalnej HIV

Jeśli u kobiety ciężarnej leczonej ART nie osiągnięto pełnej supresji HIV RNA lub leczenie przestało być skuteczne w czasie ciąży to należy:

- przeanalizować adherencję, w tym także aspekty tolerancji leczenia, która mogła ulec zmianie w ciąży
- zweryfikować, czy leki stosowane w ciąży mają odpowiednie właściwości farmakokinetyczne (np. stężenie leków wzmacnianych kobicystatem, może obniżyć się po pierwszym trymestrze)
- bezwzględnie wykonać badanie lekooporności
- oznaczyć tropizm HIV
- zintensyfikować leczenie lub zmienić schemat leczenia, tak aby zawierał RAL lub DTG.

W sytuacjach szczególnie trudnych terapii związanych z wielolekoopornością podejmowano próby leczenia inhibitorami wejścia. Enfuwirtyd (ENF) i marawirok nie przechodzą przez łożysko i należą do kategorii B FDA, ich zastosowanie w ciąży może mieć miejsce tylko w sytuacjach wyjątkowych. Opisywano także niepowodzenia takiej profilaktyki [8,15].

W przypadku koinfekcji HBV w ciąży TDF/FTC lub TAF/FTC są rekomendowane jako „back bone” z wyboru w terapii ART, z zastrzeżeniem ograniczenia do rozpoczynania leczenia TAF po 14 tygodniu ciąży [26]. Entekawir nie powinien być stosowany w ciąży [8].

W koinfekcji HCV w odniesieniu do zarejestrowanych leków przeciwwirusowych generalnie brak lub ograniczone są dane dotyczące stosowania tych leków w ciąży. Zaobserwowano też ich niewielką teratogenność w badaniach na zwierzętach. Nie zaleca się leczenia zakażenia HCV w ciąży. Optymalnym jest wyleczenie zakażenia HCV przed podjęciem planów prokreacyjnych lub odroczenie terapii HCV na okres po ciąży [8,15,16]. Należy podkreślić, że zakażenie HCV jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet zakażonych HIV na leczeniu antyretrowirusowym [17].

W przypadku konieczności przerwania ART w ciąży, np. z powodu uporczywych lub niepowściągliwych wymiotów, zasadą jest przerwanie wszystkich leków jednocześnie i wdrożenie ponownie jednocześnie. Istnieją doniesienia, które mówią, że po przerwaniu terapii w ciąży ponowne osiągnięcie supresji HIV RNA jest trudniejsze i ryzyko transmisji zakażenia większe [8,18].

12.2. Rekomendacje dla okresu porodu

Przypadkowość miejsca porodu niesie za sobą ryzyko niedopełnienia wszystkich zalecanych procedur. Dlatego PTN AIDS rekomenduje nawiązanie stałej współpracy z ośrodkami polegającej na wspólnym prowadzeniu ciężarnej i noworodka przez specjalistów położnictwa i ginekologii, chorób zakaźnych oraz neonatologa i pediatry. Z racji specyfiki epidemii HIV w Polsce poród u kobiety z HIV jest zjawiskiem sporadycznym w codziennej praktyce ginekologów-położników i neonatologów. Dlatego zasadnym jest prowadzenie szkoleń w zakresie obowiązujących procedur dla personelu medycznego obejmującego opieką ciężarną zakażoną HIV, okres porodu i dziecko.

Współpraca specjalistów, sprawny obieg informacji, opracowanie planu 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 prawidłowej profilaktyki zakażenia matka-dziecko.

Pacjentka przekazywana do porodu powinna mieć wydany pakiet porodowy zawierający:

- informację o schemacie i wynikach leczenia ART

- dane kontaktowe do ośrodka prowadzącego leczenie ART oraz do ośrodka specjalistycznego prowadzącego konsultacje w zakresie profilaktyki i diagnostyki noworodka
- informację o najbliższym punkcie wydawania leków do porodu oraz profilaktyki noworodka

12.2.1. Wybór sposobu rozwiązania ciąży

Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS (EACS) zaleca rozwiązanie ciąży drogą porodu naturalnego przy wirerii HIV <50 kopii/ml oznaczonej w 34-36 tygodniu ciąży oraz rozwiązanie elektywnym cięciem cesarskim po ukończonym 38 tygodniu ciąży, przy wirerii HIV >50 kopii/ml oznaczonej najpóźniej w 34-36 tygodniu ciąży [9]. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) oraz BHIVA zaleca elektywne cięcie cesarskie przy wirerii \geq 400 kopii/ml w 36 tygodniu ciąży oraz rozważenie cięcia przy wirerii 50-399 kopii/ml w 36 tygodniu ciąży [19,20].

Należy podkreślić, że nie ma bezpiecznego poziomu wirerii ze względu na różne nieprzewidywalne czynniki mogące zwiększać ryzyko zakażenia dziecka, takie jak poród przedwczesny czy pęknięcie pęcherza płodowego.

Biorąc to pod uwagę PTN AIDS zaleca poród siłami natury u kobiety zakażonej HIV jedynie w sytuacji kiedy ciężarna w czasie ciąży otrzymywała nieprzerwanie leczenie ART oraz w okresie 34-36 tygodnia ciąży miała wiramię HIV < 50 kopii/ml.

Tabela 4. Poród i karmienie piersią

Poród i karmienie piersią	
Dożylnie podanie AZT podczas porodu	Stosować tylko jeśli HIV RNA >50 kopii/ml w 34-36 tygodniu ciąży
Cięcie cesarskie (elektywne) po 38 tyg. ciąży	Zalecane jeśli HIV RNA >50 kopii/ml w 34-36 tygodniu ciąży
Karmienie piersią	Nie jest zalecane. Jeśli kobieta mimo zaleceń lekarskich decyduje się na karmienie piersią powinna otrzymać niezbędną pomoc i wsparcie ze strony personelu medycznego w celu zminimalizowania ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Wskazana jest ścisła obserwacja kliniczna, ocena adherencji do ART, monitorowanie HIV RNA matki oraz kontrola HIV RNA u dziecka

Wszelkie sytuacje niestandardowe w trakcie porodu, takie jak indukcja porodu z powodów położniczych, odpłynięcie wód powyżej czterech godzin, poród przedwczesny nie stanowią wskazania do podawania AZT w trakcie porodu.

Rekomendacje do cięcia cesarskiego ze wskazań położniczych u kobiet z wiramię HIV <50 kopii/ml są takie same jak dla kobiet niezakażonych HIV.

Ciężarną, u której rozpoznanie zakażenia HIV było postawione bardzo późno (bez możliwości oceny wirerii HIV) lub w okresie porodu należy traktować jak chorą z wysoką wiramię i rozwiązać ciążę cięciem cesarskim. [5-7]

Pacjentka z ciążą po terminie (>42 tygodnia ciąży) i niewykrywalną wiramię HIV podlega regulacjom położniczym jak w przypadku pacjentek niezakażonych.

12.2.2. Karmienie piersią

Karmienie piersią niezależnie od poziomu wirerii HIV i statusu leczenia ART matki nie jest zalecane. Kobiety z zakażeniem HIV powinny uzyskać informację na ten temat już podczas pierwszej wizyty u lekarza chorób zakaźnych po stwierdzeniu ciąży. Jeżeli kobieta zakażona HIV przychyliła się do decyzji o zahamowaniu laktacji należy w oddziale położniczym z wyboru stosować kabergolinę, jako substancję o preferowany profil bezpieczeństwa i tolerancji w porównaniu do bromokryptyny [9,21].

Jeśli kobieta zakażona HIV mimo zaleceń lekarskich decyduje się na karmienie piersią powinna otrzymać niezbędną pomoc i wsparcie ze strony personelu medycznego w celu zminimalizowania ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Wskazana jest ścisła obserwacja kliniczna, ocena adherencji do ART, monitorowanie HIV RNA matki oraz kontrola HIV RNA u dziecka [9].

Jeżeli sytuacja diagnostyczna dotycząca zakażenia HIV rozpoznanego u matki w okresie porodu jest niejednoznaczna (np. reaktywny wynik testu szybkiego i brak testu potwierdzenia Western blot) karmienie piersią należy odroczyć do czasu wyjaśnienia statusu HIV matki. W sytuacji tej należy jednak podtrzymać laktację u matki i można przywrócić karmienie piersią po wykluczeniu zakażenia HIV [10].

12.2.3. Profilaktyka poekspozycyjna u noworodka

Liczba leków stosowanych w profilaktyce u noworodka zależy od skuteczności ART u matki oraz od ewentualnych czynników ryzyka w okresie porodu takich jak: odejście wód płodowych ponad 4 godziny przed urodzeniem dziecka, stosowanie kleszczy położniczych, próżniociągu, wykonanie amniocentezy [18]. 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. Zasady stosowania profilaktyki poekspozycyjnej u noworodka zostały omówione w rozdziale 20.

Piśmiennictwo

1. UNAIDS. FACT SHEET – WORLD AIDS DAY 2019. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej Dz.U. 2018 poz. 1756
4. K.A. Thomson, J. Hughes, J.M. Baeten i wsp. Increased Risk of HIV Acquisition Among Women Throughout Pregnancy and During the Postpartum Period: A Prospective Per-Coital-Act Analysis Among Women With HIV-Infected Partners. *J Infect Dis.* 2018 Jun 5;218(1):16-25. doi: 10.1093/infdis/jiy113.
5. T. Niemiec, J. Kotarski, S. Radowski i wsp. Rekomendacje zespołu ekspertów PTG w zakresie zapobiegania perinatalnej transmisji HIV. *Ginekol Pol* 2009, 80, 59-62
6. P.A. Volberding, M.A. Sande, J. Lange i wsp. *Global HIV/AIDS Medicine.* Saunders Elsevier 2008: 497-510
7. M. Marczyńska. Zakażenie HIV u dzieci: odrębności kliniczne i terapeutyczne, profilaktyka zakażeń wertykalnych, opieka medyczna nad dzieckiem zakażonym HIV. [w]: W.Halota, J.Juszczak i wsp. *HIV/AIDS podręcznik dla lekarzy i studentów.* Termedia, Poznań 2006:85-86
8. Vocks-Hauck M. HIV and Pregnancy. Therapy for mothers and prophylaxis for neonates. [W:] C. Hoffmann, J.K. Rockstroh *HIV 2015/2016.* Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2015/2016: 531-546
9. European AIDS Clinical Society. Guidelines version 10.1. October 2020. <https://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. January 17, 2020 <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0>
11. C. Waitt, C. Orrell, S. Walimbwa i wsp. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DolPHIN-1 study). *PLoS Med.* 2019 Sep 20;16(9): e1002895
12. E.M. Connor, R.S. Sperling, R. Gelber i wsp. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med.* 1994; 331:1173-80
13. IJ Snijedewind, Smit Cgotfried MH I wsp. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antyretroviral therapy. *J infect* 2011. Dec 23 Epub ahead
14. P. El Beitune, G. Duarte, M.C. Fos i wsp. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 59-63
15. D. Jaworsky, C. Thompson, M.H. Yudin i wsp. Use of newer antiretrovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15: 677-80
16. A.M. Spera, T.K. Eldin, G. Tosone, R. Orlando. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J. Hepatol.* 2016;8:557
17. J.D. Kowalska, K. Nowicka, A. Wroblewska E. Firląg-Burkacka, M. Marczyńska. A current HCV infection may increase the risk of preterm birth among HIV-positive women. *Sex Transm Infect.* 2020 Feb 18. pii: sextrans-2019-054324. doi: 10.1136/sextrans-2019-054324
18. L. Galli, D. Puliti, E. Chiappini i wsp. 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
19. M. Wielgoś, D. Bomba-Opoń, G.H. Breborowicz i wsp. Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding cesarean sections. *Ginekol.Pol.*2018;89(11):644-657
20. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2019 second interim update). <https://www.bhiva.org/pregnancy-guidelines>
21. K.J. Tulloch, P. Dodin, F. Tremblay-Racine i wsp. Cabergoline: a review of its use in the inhibition of lactation for women living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2019 Jun; 22(6): e25322
22. J. Warszawski, R. Tubiana, J. Le Chenadec i wsp. Mother-to-child-transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289-99
23. K.England, C. Thorne. 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
24. S. Bispo, L. Chikhungu, N. Rollins i wsp. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systemic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2017 Feb 22;20(1):21251. doi: 10.7448/IAS.20.1.21251
25. Zash R et al. *AIDS* 2020 virtual. 6–10 July 2020. Oral late breaker abstract OAXLB0102. <https://cattendee.abstractsonline.com/meeting/9289/presentation/3500>
26. S. Lockman, S. Brummel, L. Ziemba et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10281):1276-1292

Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

Działania niepożądane leków ARV przedstawiają zestawienia tabelaryczne na kolejnych stronach.

13.1. NRTI

	<i>Skóra</i>	<i>Przewód pokarmowy</i>	<i>Wątroba*</i>	<i>Układ krążenia</i>	<i>Układ mięśniowy i kostny</i>	<i>Układ nerwowy</i>	<i>Tkanka tłuszczowa</i>	<i>Metaboliczne</i>	<i>Nerki</i>	<i>Inne</i>
ABC	Wysypka, Rumień wielopostaciowy, Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności Biegunka		ChNS, Zawał mięśnia sercowego	↑ CPK		Lipoatrofia			Zespół nadwrażliwości (zależny od HLA B* 5701), Limfopenia
AZT	Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności	Stłuszczenie	Kardiomiopatia (rzadko)	Miopatia/ Rabdomioliza		Lipoatrofia	Kwasica mleczanowa, dyslipidemia	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	Niedokrwistość, Neutropenia, Leukopenia, Małopłytkowość, Pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego, Hirsutyzm, Owrzodzenia śluzówek
3TC	Hiperpigmentacja skóry i paznokci						Lipoatrofia			
FTC	Hiperpigmentacja skóry i paznokci									
TDF	Wysypka				↓ BMD Osteomalacja, Miopatia				↓ GFR Zespół Fanconiego (stosowanie PI zwiększa ryzyko)	Hipofosfatemia, Hipokalemia
TAF	Wysypka	Nudności, Biegunka				Bóle, zawroty głowy, Niezwyczajne sny		Dyslipidemia Możliwy związek z wzrostem masy ciała zwłaszcza w połączeniu z DTG		Niedokrwistość, Zmęczenie

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

13.2. NNRTI

	<i>Skóra</i>	<i>Przewód pokarmowy</i>	<i>Wątroba*</i>	<i>Układ krążenia</i>	<i>Układ mięśniowy i kostny</i>	<i>Układ nerwowy</i>	<i>Tkanka tłuszczowa</i>	<i>Metaboliczne</i>	<i>Nerki</i>	<i>Inne</i>
EFV	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyjna nekroliza naskórka, Reakcja fotoalergiczna	Nudności, biegunka	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	Nudności, biegunka	Zapalenie wątroby			Neuropatia obwodowa Ból głowy, zaburzenia snu	Lipodystrofia	Hiperglikemia, Cukrzyca, Dyslipidemia (↑ TC, ↑ LDL)		DRESS**, Małopłytkowość, Niedokrwistość, Ginekomastia
NVP	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyjna nekroliza naskórka	Nudności, wymioty, ból brzucha	Zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby			Ból głowy			ONN w przebiegu DRESS**	Zespół nadwrażliwości (zależny od CD4 i płci), DRESS**, Granulocytopenia, Niedokrwistość
RPV	Wysypka	Nudności, wymioty, ból brzucha	Zapalenie wątroby			Zaburzenia snu, Depresja, Bóle głowy, zawroty głowy		Dyslipidemia		Granulocytopenia, Niedokrwistość, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy
DOR	Wysypka kropkowa	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha	Zapalenie wątroby		Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bóle głowy, zawroty głowy, senność				Zwiększenia aktywności lipazy

* 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

13.3. 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		Lipodystrofia	Hiperglikemia, Cukrzyca, Dyslipidemia (niezbyt często)	↓ GFR Kamica nerkowa	
DRV	Wysypka	Nudności, Biegunka				Ból głowy, neuropatie obwodowe	Lipodystrofia	Cukrzyca, Dyslipidemia (↑ TC, ↑ TG)	Kamica nerkowa	Niedokrwistość, Małopłytkowość, Leukopenia (niezbyt często), Zaburzenia erekcji, Ginekomastia
LPV	Wysypka	Nudności, Biegunka (częsty objaw)		ChNS, zawał serca, blok AV			Lipodystrofia	Dyslipidemia (↑ TC, ↑ TG), Cukrzyca, Hiperglikemia	↓ 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 piciowego

* 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

13.4. InI

	<i>Skóra</i>	<i>Przewód pokarmowy</i>	<i>Wątroba*</i>	<i>Układ krążenia</i>	<i>Układ mięśniowy i kostny</i>	<i>Układ nerwowy</i>	<i>Tkanka tłuszczowa</i>	<i>Metaboliczne</i>	<i>Nerki</i>	<i>Inne</i>
RAL	Wysypka	Nudności				Bóle głowy Zaburzenia snu				Niedokrwistość z niedoboru żelaza, Neutropenia, Małopłytkowość (niezbyt często)
EVG	Wysypka		Hiperbilirubinemia, Wzrost aktywności aminotransferaz (EVG/COBI)		Mioaptia, Rabdomioliza, ↑ CPK	Bóle głowy, Zawroty głowy, Niezwykłe sny			↑ kreatyniny **	Neutropenia, Niedokrwistość, hipofosfatemia **
DTG	Wysypka, Świąd	Nudności, Biegunka			↑ CPK	Bóle głowy, Zawroty głowy, Bezsenność, Dziwaczne sny, Obniżony nastrój	Możliwy związek z wzrostem z masy ciała zwłaszcza w połączeniu z TAF			
BIC	Świąd, Wybroczyny, Wysypka	Nudności, Ból w nadbrzuszu	Hiperbilirubinemia			Bóle głowy, Zawroty głowy, Zaburzenia snu, Obniżony nastrój	Możliwy związek z wzrostem masy ciała			

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

** wzrost 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)

13.5. Inhibitory fuzji

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

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

13.6. Inhibitory CCR5

	<i>Skóra</i>	<i>Przewód pokarmowy</i>	<i>Wątroba*</i>	<i>Układ krążenia</i>	<i>Układ mięśniowy i kostny</i>	<i>Układ nerwowy</i>	<i>Tkanka tłuszczowa</i>	<i>Metaboliczne</i>	<i>Nerki</i>	<i>Inne</i>
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

Przyrost masy ciała a terapia antyretrowirusowa

Wprowadzenie

Tkanka tłuszczowa odgrywa bardzo ważną rolę, nie tylko jako magazyn energii, ale także jako narząd endokryny, regulujących szereg procesów zachodzących w naszym organizmie. Biała tkanka tłuszczowa wpływa m.in. na metabolizm glukozy i lipidów. Ponadto bierze udział w procesie angiogenezy, fibrylizacji, krzepnięcia, wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego, reguluje apetyt oraz napięcie ściany naczyń. Adipocyty produkują szereg kluczowych dla organizmu adipokin i cytokin, w tym m.in.: adiponektynę, leptynę, resistynę, wisfatynę, apelinę, TNF-alfa, MCP-1 oraz czynnik RBP-4 [1-3].

Należy pamiętać, że wzrost masy ciała doprowadza nie tylko do zwiększenia objętości adipocytów. Otyłość prowadzi do rozwoju w obrębie tkanki tłuszczowej przewlekłego procesu zapalnego, którego konsekwencją jest m.in. wzrost wydzielania w miejsce adipokin cytokin prozapalnych, takich jak: TNF-alfa, IL-6, czy tlenek azotu (NO). W konsekwencji zwiększa się ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, insulinooporności, dyslipidemii, chorób wątroby [1,4]. Otyłość wiąże się także z częstszym występowaniem niektórych schorzeń nowotworowych [4,5].

Powikłania metaboliczne, w tym zmiany w funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej od lat towarzyszą terapii antyretrowirusowej, a lipodystrofia i lipoatrofia stanowiły bardzo poważne powikłania w początkowej erze leczenia. W chwili obecnej stanowią one problem marginalny, a zmiany w dystrybucji tkanki tłuszczowej mogą być uwidocznione na podstawie badań radiologicznych np. rezonansu magnetycznego (MRI). Warto jednak pamiętać, że badania dotyczące patogenyzy lipodystrofii wykazały, że sam HIV wpływa na funkcjonowanie adipocytów, a badania tkanki tłuszczowej pobranej od pacjentów nie leczonych ARV wykazały występowanie w niej szeregu zmian, m.in. obniżenie mtDNA, zmniejszenie ekspresji genów kodujących białka mitochondrialne, czy zmniejszenie ekspresji czynników transkrypcyjnych kontrolujących różnicowanie adipocytów (PPRA- γ) [6-8].

Prowadząc leczenie antyretrowirusowe musimy pamiętać, że otyłość w grupie pacjentów zakażonych HIV jest częstsza niż w populacji ogólnej, a jej patogenyza jest niewątpliwie złożona. Obejmuje czynniki związane z pacjentem takie jak: rasa, płeć, predyspozycje genetyczne, choroby współistniejące, przyjmowane leki, palenie papierosów, alkohol, narkotyki. Nie bez znaczenia są również

czynniki środowiskowe oraz dieta i aktywność fizyczna [9,10]. W ostatnim okresie coraz częściej pojawiają się doniesienia wskazujące, że niektóre z współcześnie stosowanych leków ARV mogą wpływać na tkankę tłuszczową i powodować wzrost masy ciała pacjentów zakażonych HIV, który obserwowany jest zwłaszcza w ciągu pierwszych 12 mc od rozpoczęcia leczenia [11,12].

Inhibitory integrazy a przyrost masy ciała

Przyrost masy ciała najczęściej obserwowany jest przy stosowaniu schematów cART zawierających inhibitor integrazy, głównie dolutegrawir (DTG) lub biktęgrawir (BIC), w mniejszym stopniu elwitegrawir/c (EVG/c); zarówno u pacjentów rozpoczynających leczenie, jak i po przestawieniu na schemat z InSTI (inhibitory integrazy). Efekt widoczny jest szczególnie przy połączeniu DTG z TAF (alafenamid tenofowiru). Zwiększenie masy ciała ponad 10% wartości wyjściowej dotyczy kilkunastu procent pacjentów leczonych InSTI. Ryzyko przyrostu masy ciała jest większe u kobiet, pacjentów powyżej 60 rż. oraz osób rasy czarnej [11,13].

Patomechanizm jest nieznan, rozważa się kilka przyczyn, m. in. zaburzenia metabolizmu tkanki tłuszczowej, zmiany w mikrobiomie jelitowym, ponadto częstsze zaburzenia neuropsychiatryczne oraz stosowanie leków przeciwdepresyjnych, powodujących wzrost masy ciała. Dotychczasowe dane są jednak niespójne. Nie ustalono również wpływu przyrostu masy ciała w trakcie leczenia InSTI na ryzyko rozwoju przewlekłych zaburzeń metabolicznych i powikłań sercowo-naczyniowych [11–14].

Alafenamid tenofowiru (TAF) a przyrost masy ciała

Liczne badania wskazują, że w porównaniu do innych leków z grupy NRTI (nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) zastosowanie TAF powoduje większy wzrost BMI, poziomu cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL cholesterolu. Dotyczy to zarówno osób rozpoczynających leczenie, jak i osób zmieniających schemat leczenia [15–18]. Nie jest znany mechanizm powodujący podwyższenie BMI oraz [wzrost stężenia różnych frakcji cholesterolu po zmianie z TDF (disoprosyl tenofowiru) na TAF]. Nie wiadomo również, jakie są konsekwencje kliniczne obserwowanych zmian. Niektórzy badacze podkreślają korzystny wpływ TDF na parametry lipidowe oraz BMI, który mógłby tłumaczyć obserwowane zmiany po zmodyfikowaniu terapii z TDF na TAF [14,19].

Należy pamiętać, że wzrost BMI może zależeć od wielu czynników. W badaniu Advance wzrost masy ciała zależał nie tylko od stosowanych leków antyretrowirusowych, ale również płci, rasy jak również wyjściowej masy ciała [18]. Wiadomo również, że u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami odporności, którzy rozpoczynają terapię ARV z niskim BMI i niską liczbą limfocytów CD4, w trakcie leczenia ARV obserwuje się wzrost BMI skojarzony z poprawą stanu klinicznego chorego. Dlatego bardzo ciekawe są wyniki dużego badania obserwacyjnego RESPOND przedstawiane na CROI 2021 [20]. Autorzy porównywali wpływ poszczególnych leków antyretrowirusowych na BMI w odniesieniu do 3TC. Największe ryzyko wzrostu BMI zaobserwowano u osób otrzymujących jednocześnie TAF i DTG. Autorzy ponadto wyodrębnili grupę osób rozpoczynających leczenie antyretrowirusowe z liczbą limfocytów CD4>350 kom/uł. W tej grupie badanej stosowanie DTG wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wzrostu BMI, czego nie stwierdzono przy stosowaniu TAF. W innym badaniu nie zaobserwowano, aby wzrost BMI rok po zmianie leczenia na TAF wiązał się ze zwiększeniem odsetka osób z cukrzycą, dyslipidemią czy nadciśnieniem w porównaniu do grupy kontrolnej nie otrzymującej TAF. Może więc nie sam przyrost masy ciała, ale rodzaj tkanki tłuszczowej, jak również jej rozmieszczenie może decydować o długoterminowym ryzyku sercowo-

naczyniowym. Jednak w badaniu Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) ryzyko sercowo-naczyniowe u osób rozpoczynających leczenie ARV z prawidłowym BMI zwiększało się wraz ze wzrostem masy ciała w trakcie leczenia antyretrowirusowego, natomiast ryzyko cukrzycy zależało od przyrostu masy ciała bez względu na jej wyjściową wartość (21).

Podsumowanie

Największy wzrost BMI obserwowany jest u pacjentów otrzymujących jednocześnie TAF i inhibitory integrazy i to właśnie ta grupa chorych wymaga szczególnej uwagi. Jednak nie u wszystkich osób stosujących TAF i inhibitory integrazy dochodzi do nadwagi czy otyłości. Potrzebne są więc badania, które sprecyzują czynniki ryzyka, jak również ustosunkują się do długoterminowych konsekwencji zdrowotnych wzrostu BMI i obserwowanych zmian w parametrach lipidowych.

W chwili obecnej zalecamy:

1. Prowadzenie regularnych pomiarów masy ciała, obwodu brzucha, oceny BMI.
2. Przeprowadzenie pomiarów antropometrycznych przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej i odnotowanie ich w dokumentacji pacjenta.
3. Monitorowanie pomiarów w trakcie prowadzenia leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem pierwszych 12 mc.
4. Uwzględnienie, że u osób o atletycznej budowie ciała lub z sarkopenią wartość BMI może nie odzwierciedlać ilości tkanki tłuszczowej.
5. Leczenie schorzeń współistniejących (m.in. zaburzeń endokrynologicznych, uzależnienia od alkoholu, nikotynizm, dyslipidemii).
6. U osób z BMI > 24 kg/m² wprowadzenie postępowania dietetycznego oraz zwiększenie aktywności fizycznej.
7. Jeśli wystąpienie otyłości jest powiązane czasowo ze stosowaniem InSTI i TAF, a modyfikacja stylu życia jest nieskuteczna rozważyć zmianę zestawu leków ARV.
8. Farmakoterapia, a w szczególnych sytuacjach leczenie chirurgiczne może być rozpoczęte przy nieskuteczności powyższych interwencji i prowadzone przez osoby zajmujące się profesjonalnie tym zagadnieniem.
9. W trakcie leczenia farmakologicznego konieczne jest uwzględnienie interakcji lekowych (22).

Piśmiennictwo

1. Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon T. Addressing the perfect storm: Biomarkers in obesity and pathophysiology of cardiometabolic risk. Vol. 64, *Clinical Chemistry*. 2018
2. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. Vol. 60, *Journal of Lipid Research*. 2019
3. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster MT. Adipose tissue: An endocrine organ playing a role in metabolic regulation. Vol. 26, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016
4. de Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, di Renzo L. Why primary obesity is a disease? Vol. 17, *Journal of Translational Medicine*. 2019
5. Modzelewska P, Chludzińska S, Lewko J, Reszeć J. The influence of leptin on the process of carcinogenesis. *Współczesna Onkologia*. 2019;23(2)
6. Bociaga-Jasik M, Kieć-Wilk B, Kalinowska-Nowak A, Mach T, Garlicki A. Lipodystrofia i zaburzenia metaboliczne jako powikłanie terapii antyretrowirusowej. Vol. 67, *Przegląd Lekarski*. 2010

7. Giralt M, Domingo P, Guallar JP, Rodríguez De La Concepción ML, Alegre M, Domingo JC, et al. HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which contributes to HIV-1/HAART-associated lipodystrophy. *Antiviral Therapy*. 2006;11(6)
8. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Lipodystrophy in HIV 1-infected patients: Lessons for obesity research. Vol. 31, *International Journal of Obesity*. 2007
9. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2020;17(2)
10. Erlandson KM, Lake JE. Fat Matters: Understanding the Role of Adipose Tissue in Health in HIV Infection. Vol. 13, *Current HIV/AIDS Reports*. 2016
11. Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. Vol. 33, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020
12. Lahiri CD, Xu Y, Wang K, Alvarez JA, Sheth AN, O'Halloran J, et al. Weight and Body Mass Index Change After Switching to Integrase Inhibitors or Tenofovir Alafenamide Among Women Living with HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021
13. W.D.F. V, M. M, S. S, L. F, N. M, M. M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(9)
14. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6)
15. Kauppinen KJ, Kivelä P, Sutinen J. Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting. *AIDS Patient Care and STDs*. 2019;33(12)
16. Shah S, Hindley L, Hill A. Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain? *Drugs*. 2021;81(3)
17. Lagoutte-Renosi J, Flammang M, Chirouze C, Beck-Wirth G, Bozon F, Brunel A-S, et al. Real-Life Impact on Lipid Profile of a Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected Patients. *Current HIV Research*. 2020;19(1)
18. Lacey A, Savinelli S, Barco EA, Macken A, Cotter AG, Sheehan G, et al. Investigating the effect of antiretroviral switch to tenofovir alafenamide on lipid profiles in people living with HIV. *AIDS (London, England)*. 2020;34(8)
19. McComsey GA. Weight Change in Suppressed People with HIV (PWH) Switched from Either Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) or Abacavir (ABC) to Tenofovir Alafenamide (TAF). In *IDWeek*; 2020
20. Levin J. Association between newer antiretrovirals and increase in body mass index in respond. In *Boston*; 2021
21. Krikke M, Hoogeveen R, Hoepelman A, Visseren F, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: Comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D: A: D) risk prediction models. *HIV Medicine*. 2016;17(4)
22. Cope RJ, Fischetti BS, Kavanagh RK, Lepa TM, Sorbera MA. Safety and Efficacy of Weight-Loss Pharmacotherapy in Persons Living with HIV: A Review of the Literature and Potential Drug-Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. Vol. 39, *Pharmacotherapy*. 2019

Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności nerek

Tabela 1. Dawkowanie leków ARV w niewydolności nerek (wg DHHS i charakterystyk produktów leczniczych)

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
ABC		bez zmian
FTC	200 mg 1× dz (kaps) lub 240 mg (24 ml) 1× dz (roztwór)	eGFR ml/min kapsułki roztwór 30-49 200 mg co 48 g 120 mg co 24 g 15-29 200 mg co 72 g 80 mg co 24 g < 15 lub D 200 mg co 96 g 60 mg co 24 g w dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
3TC	300 mg 1× dz lub 150 mg 2× dz	eGFR 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	eGFR ml/min dawka 30-49 300 mg co 48 g 10-29 300 mg 2× w tygodniu <10 bez D nie zalecane na dializach 300 mg co 7 dni w dniu dializy dawkę podawać po zabiegu
FTC+TDF	1 tabl 1× dz	eGFR ml/min dawka 30-49 1 tabl co 48 g <30 niezalecane
FTC+TAF	1 tabl 1× dz	niezalecana u pacjentów z eGFR <30 ml/min
EFV		bez zmian
EFV+FTC+TDF	1 tabl 1× dz	niezalecana u pacjentów z eGFR <50 ml/min. Podać leki pojedynczo i dostosować dawki TDF i FTC do eGFR
DOR		bez zmian, brak danych u osób dializowanych
DOR+3TC+TDF		niezalecana u pacjentów z eGFR <50 ml/min

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
ETR		bez zmian
NVP	200 mg 2× dz IR 400 mg 1× dz XR	bez zmian, brak danych u osób dializowanych
RPV		bez zmian
RPV+FTC+TDF	1 tabl 1× dz	niezalecana u pacjentów z eGFR <50 ml/min
RPV+FTC+TAF	1 tabl. 1× dz	niezalecana u pacjentów z eGFR <30 ml/min
ATV	ATV 300+RTV 100 mg 1× dz	bez zmian dla pacjentów niewymagających dializ, na dializach: • dotychczas nie leczenia ARV: ATV 300 mg + RTV 100 mg 1× dz • przeleczeni – niezalecane
ATV/cobi DRV/cobi	1 tabl 1× dz	nie zalecane rozpoczęcie przy eGFR <70 ml/mln jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków wymaga dostosowania dawki na podstawie eGFR, z TDF nie zalecany przy eGFR <70 ml/mln
DRV RTV SQV		bez zmian
LPV	2× 1 tabl. 2× dz lub 4 tabl. 1× dz	Na dializach nie podawać 1xdz
BIC+FTC+TAF		niezalecana u pacjentów z eGFR <30 ml/min
DTG		bez zmian
DTG+RPV		bez zmian, wzmożone monitorowanie przy <30 ml/min
DTG+3TC		niezalecana u pacjentów z eGFR <50 ml/min
EVG/cobi+TDF +FTC	1 tabl 1× dz	nie rozpoczynać leczenia przy eGFR <70 ml/min, u leczonych odstawić przy eGFR <50 ml/min
EVG/cobi+TAF +FTC	1 tabl 1× dz	nie stosować przy eGFR < 30 ml/min
CAB+RPV		bez zmian, ostrożnie gdy D
ENF		bez zmian
RAL		bez zmian
MVC	Różne dawki zależnie od podawanych równocześnie leków	eGFR < 30 ml/min lub D tylko bez równoczesnego stosowania leków silnie hamujących lub stymulujących CYP3A 300 mg 2× dz (150 mg 2× dz przy hipotonii ortostatycznej)
IBA		bez zmian
FOS		bez zmian

D – dializy

Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby

<i>Lek</i>	<i>Dawkowanie</i>
<i>NRTI/NtRTI*</i>	
ABC	Child-Pugh A: 200 mg 2× dz. (roztwór doustny) Child-Pugh B i C – przeciwwskazany
FTC	Bez zmian
3TC	Bez zmian
TDF	Bez zmian
TAF	Bez zmian
TDF (TAF)/FTC	Bez zmian
<i>NNRTI</i>	
EFV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
TDF/FTC/EFV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
ETV	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
NVP	Child-Pugh B i C: przeciwwskazana
RPV (w tym preparaty złożone z RPV)	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
<i>PI</i>	
ATV	Child-Pugh B: 300 mg 1× dz.; niezalecane wzmocnienie rytonawirem Child-Pugh C: niezalecany
ATV/COBI	Child-Pugh A: bez zmian Child-Pugh B i C: niezalecany
DRV	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: niezalecany
DRV/COBI (w tym preparaty złożone z DRV/COBI)	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: niezalecany
LPV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
SQV	Child-Pugh A i B: bez zmian, stosować z ostrożnością

Lek	Dawkowanie
	Child-Pugh C: przeciwwskazany
INSTI	
RAL	Bez zmian
EVG/COBI/FTC/TDF (TAF)	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
DTG	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
BIC/FTC/TAF	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
Inne	
ENF	Bez zmian
MVC	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 10.1, October 2020
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

17.1. Rozpoznanie ZRI

W rozpoznaniu ZRI należy rozważyć

1. związek czasowy między rozpoczęciem ART 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 ART,
3. szybki spadek wirerii HIV w wyniku skutecznej terapii o $1 \log_{10}$ w ciągu 3 miesięcy,
4. wzrost liczby limfocytów T CD4 (o co najmniej $25 \text{ kom}/\mu\text{l mm}^3$), lecz nie jest to warunek konieczny,
5. pojawienie się reakcji skórnej na antygeny,
6. wykluczenie innych przyczyn objawów (oporność na ART i leczenie przyczynowe, toksyczność leków, synergistyczne reakcje lekowe, pojawienie się nowej choroby).

17.2. Definicja ZRI

ZRI jest związany z rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego. Może manifestować się jako:

1. tzw. reakcja paradoksalna – nasilenie istniejących przed wdrożeniem ART objawów: po przejściowej poprawie w wyniku stosowanego leczenia ZO następuje nawrót choroby, rozwijają się nowe objawy lub dochodzi do pogorszenia stanu pacjenta. Tę postać ZRI obserwuje się jej wystąpienie w ciągu kilku – kilkunastu dni od wdrożenia ART.
2. tzw. „unmasking” – ujawnienie dotychczas nieobserwowanych u pacjenta objawów, które przed włączeniem ART miały subkliniczny przebieg. Obserwuje się jej wystąpienie nawet do kilku miesięcy od wdrożenia ART.

W przebiegu ZRI można stwierdzić następujące zmiany w obrazie klinicznym i w wynikach badań dodatkowych:

- ZO, które przybiera obraz zlokalizowanej choroby (np. węzły chłonne, wątroba, śledziona)
- znacznie nasiloną reakcją zapalną (gorączka, bolesność zmiany)
- nietypowa reakcja zapalna (ziarniniaki, ropnie, martwica, okołonaczyniowe nacieki limfocytarne)
- pogorszenie funkcji narządu albo nasilenie zmian istniejących wcześniej, które uległy regresji (po wykluczeniu toksyczności, lekooporności i innych nowych chorób)
- Spadek wartości HIV-RNA w osoczu > 1 log kopii/ml
- wzrost liczby limfocytów T CD4 we krwi po zastosowaniu ART
- pojawienie się lub poprawa odpowiedzi immunologicznej na swoiste antygeny, np. odpowiedź DTH na antygeny prątków
- spontaniczne ustępowanie choroby, bez stosowania antybiotyko-, chemioterapii.

Czynniki predysponujące do rozwoju ZRI

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

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej mogą:

1. Być odpowiedzią na zakażenie wywołane przez np.: prątki gruźlicy, MAC, CMV, JCV, HSV-1, HSV-2, VZV, HCV, HBV, HEV, *Pneumocystis jirovecii*, *Microsporidium*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Leishmania*
2. Przebiegać jako:
 - a. choroba przypominająca sarkoidozę
 - b. choroby autoimmunologiczne np. łysienie plackowate, choroba Gravesa, toczeń, RZS, zapalenie wielomięśniowe, reakcje hiperergiczne
 - c. nowotwory np.: KS, choroba Castlemana (HHV8), chłoniaki nieziarnicze (EBV).

17.3. Diagnostyka różnicowa

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

17.4. Zasady postępowania w ZRI dotyczące rozpoczęcia ART oraz stosowania innych leków

Prowadzenie ZRI wymaga indywidualizacji rodzaju terapii i czasu jej trwania.

1. Włączenie ART 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, krypto-

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

2. Odroczenie ART

Należy rozważyć w przypadku niektórych ZO: m.in. gruźlicy, kryptokokozy OUN, choroby cytomegalowirusowej, pneumocystodozy. Wielu ekspertów zaleca rozpoczęcie ART w czasie od 2-4 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia ZO.

- a. gruźlica (w tym zajęcie OUN): liczba limfocytów T CD4 < 50 kom/ μ l – zaleca się wdrożenie ART do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia przeciwgruźliczego. U osób z liczbą limfocytów T CD4 \geq 50 kom/ μ l ART należy rozpocząć po 8 tygodniach leczenia gruźlicy.
- b. kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: niezależnie od liczby limfocytów T CD4 – odroczyć ART na 4 tygodnie
- c. choroba cytomegalowirusowa: niezależnie od liczby limfocytów T CD4 – odroczyć ART na 2 tygodnie

3. Czasowe przerwanie ART 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 ART.

4. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Zaleca się w przypadkach ZRI o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu.

5. Stosowanie kortykosteroidów w leczeniu ZRI

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

W przypadku gruźlicy-ZRI: rekomenduje się stosowanie kortykosteroidów np. prednizon w dawce 1-2 mg/kg m.c. przez 1-2 tygodnie, później stopniowe obniżanie dawki.

PML: metyloprednizolon 1 g/dobę iv przez 3-5 dni lub deksametazon 0,3 mg/kg/dobę iv przez 3-5 dni), następnie stosowanie leku doustnie i stopniowe obniżanie dawki.

6. Stosowanie kortykosteroidów w profilaktyce ZRI

U pacjentów z niską liczbą limfocytów T CD4 (< 100 kom/ μ l) leczonych z powodu gruźlicy, którzy rozpoczęli ART, zastosowanie profilaktycznie kortykosteroidów może zapobiec wystąpieniu reakcji paradoksalnej w przebiegu ZRI.

Piśmiennictwo

1. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615-27
2. EACS Guidelines 10.1 2020
3. 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]
4. Battegay M, Drechsler H. Clinical spectrum of the immune restoration inflammatory syndrome. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2006; (1),56-61
5. 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.
6. Robertson JC, Fichtenbaum CJ. Diagnosis and Management of Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients. www.iasusa.org/cow, 2005
7. Sheikh V, Dersimonian R, Richterman AG, Porter BO, Natarajan V, Burbelo PD, Rupert A, Santich BH, Kardava L, Mican JM, Moir S, Sereti I. Graves' disease as immune reconstitution disease in HIV-positive patients is associated with naive and primary thymic emigrant CD4(+) T-cell recovery. *AIDS*. 2014;28(1):31-9
8. Meintjes G., Stek C., Blumenthal L. i wsp. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(20), 1915-1925

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

18.1. Przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej

Wielu polskich pacjentów w dalszym ciągu dowiaduje się o swoim zakażeniu w niewłaściwy sposób, bez przekazania im podstawowych informacji dotyczących rokowania, możliwości leczenia, życia z HIV [1]. W świadomości niektórych osób zakażenie HIV równoznaczne jest z AIDS, a AIDS ze śmiercią. Wielu pacjentów nie wie, że stosowanie leków ARV zapobiega zachorowaniom na infekcje oportunistyczne i niektóre nowotwory, jak i zgonom spowodowanym zakażeniem HIV. Nadal zdarza się, że wśród pacjentów krąży wiele mitów dotyczących tej terapii, które sprawiają, że ludzie z rozpoznaniem niedawno zakażenia HIV boją się rozpocząć leczenie, które będzie musiało być kontynuowane do końca życia [2]. Jednakże coraz powszechniejsza świadomość, że skuteczne leczenie nie tylko przedłuży życie, ale również chroni partnerów seksualnych przed zakażeniem, powoduje większą otwartość na szybkie włączenie terapii antyretrowirusowej.

Dokładność stosowania się do zaleceń terapeutycznych jest większa wówczas, kiedy pacjent odczuwa dokuczliwe objawy choroby. Ale w przypadku HIV włączenie leczenia zalecane jest u pacjentów, którzy znajdują się w bezobjawowym stadium, możliwie szybko po rozpoznaniu zakażenia. Dolegliwości zaczynają się często dopiero po rozpoczęciu przyjmowania leków. Pacjent musi wiedzieć, że przerywanie leczenia nie jest sposobem na złagodzenie np. nudności, wymiotów, bo wrócą po ponownym rozpoczęciu przyjmowania leków. Musi wiedzieć, że wczesne objawy niepożądane często zmniejszają się i ustępują wraz z czasem trwania terapii [3].

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

Zanim zostaną włączone leki pacjent powinien dowiedzieć się o:

- różnicy między HIV a AIDS,
- skuteczności leków antyretrowirusowych, ale i o powodowanych przez nie objawach ubocznych (wczesnych i późnych), sposobach ich unikania, radzenia sobie z nimi, o objawach, których pojawienie się powinno skłonić do jak najszybszego zgłoszenia się do lekarza,

- sposobach monitorowania skuteczności leczenia – co to jest wiremia, komórki CD4, oporność na leki,
- konieczności przyjmowania leków we właściwych dawkach, z zachowaniem zalecanych odstępów między poszczególnymi dawkami leków, ale także o tym, dlaczego jest to takie ważne,
- korzyściach wynikających z dokładnego stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków.

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

18.2. Pomoc lekarza we właściwym przyjmowaniu leków antyretrowirusowych

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

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

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

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

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

Pomoc we współpracy może także doświadczenie lekarza leczącego oraz wzajemne relacje lekarz-pacjent [4]. Warto podkreślić, że nie jest możliwe przewidzenie stopnia dokładności stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków nawet u osób przyjmujących narkotyki [5] lub nadużywających alkoholu [6].

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

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

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

Często pojawiają się banalne przeszkody:

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

Kolejnymi przeszkodami w stosowaniu się do zaleceń mogą być:

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

Stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków jest znacząco utrudnione w sytuacji, kiedy informacja o zakażeniu została przekazana nieprofesjonalnie, pacjent nie pogodził się z zakażeniem (wypieranie), nie posiada podstawowych informacji o HIV/AIDS, nie ma zaufania do lekarza leczącego i nie ma przekonania o skuteczności leków.

Ważne jest, by wspierać, a nie obwiniać pacjentów. Wśród lekarzy występować może tendencja do skupiania się na czynnikach związanych z pacjentem i uznawaniem ich za przyczyny problemów z dokładnym przyjmowaniem leków ARV, a niedostrzeganie bądź lekceważenie czynników związanych z lekarzem leczącym i systemem opieki medycznej [7].

18.4. Zasady, które mogą wspomóc adherencję pacjentów

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

- Pacjent powinien wiedzieć, w ogólnych zarysach, dlaczego stosowanie się do zaleceń jest takie ważne. Celowym jest powtarzanie takich rozmów, nie tylko przy rozpoczynaniu lub zmianie terapii, ale także podczas rutynowych wizyt.
- Pacjent powinien dowiedzieć się od lekarza z jakimi objawami ubocznymi może mieć do czynienia i co może zrobić, jeśli się pojawią.
 - niepokojący może być dla pacjentów szybki wzrost wagi ciała u nieleczonych wcześniej pacjentów krótko po rozpoczęciu terapii inhibitorami integrazy, takimi jak DTG i BIC [8].
- Zwłaszcza na początku terapii, kiedy poziom wirerii spada, a liczba CD4 rośnie, powinno się informować pacjenta o jej skuteczności, ale informowanie pacjenta o przebiegu leczenia jest równie ważne później [9].
- Wskazane jest zwrócenie baczniejszej uwagi na młodych pacjentów, którzy przechodzą spod opieki pediatrów do lekarzy leczących osoby dorosłe[10].

Piśmiennictwo

1. Rogowska-Szadkowska D, Knysz B, Gąsiorowski J. Jak przekazywana jest wiadomość o pozytywnym wyniku testu na HIV – doświadczenia polskich pacjentów. *Wiad Lek* 2006;59:216-9
2. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz S, Ołtarzewska AM, Sawicka-Powierza J. Which factors hinder the decision of Polish HIV-positive patients to take up antiretroviral therapy? *AIDS Care* 2009;21:280-3
3. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO, Geneva, 2003
4. Martini M, Recchia E, Nasta P, et al. Illicit drug use: can it predict adherence to antiretroviral therapy? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(6):585-7
5. Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, Simoni JM. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:180-202
6. Murri R, Antinori A, Mmassari A, et al, for the AdICoNA Study Group. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:158-162
7. Ruderman SA, Crane HM, Nance RM, et al. Weight gain following ART initiation in ART-naïve people living with HIV in the current treatment era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;86(3):339-343
8. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497
9. Hoffmann C, J Rockstroh, BS Kamps. HIV Medicine 2005. www.HIVMedicine.com
10. Kowalska JD, Popielska J, Wroblewska A, et al. Both improvement and worsening of adherence to antiretroviral treatment can be expected while transitioning HIV-positive adolescents to adult health care. *Infect Dis.* 2019; 51(6):463-465

Terapia antyretrowirusowa u osób z zaburzeniami połykania

Niektórzy pacjenci zakażeni HIV, z różnych przyczyn np. pacjenci nieprzytomni, po udarze, z perforacją przełyku, nie są w stanie przyjąć zalecanej im terapii ARV w formie tabletek czy kapsułek. Pewnym rozwiązaniem w takich sytuacjach jest rozkruszanie tabletek lub wysypywanie zawartości kapsułek i dodawanie leku ARV do niewielkiej ilości wody, innego płynu lub pożywienia. Pamiętać należy jednak, że tak podany lek ARV może mieć zmienione właściwości farmakokinetyczne, stąd też przed rozkruszeniem tabletki lub wysypaniem zawartości kapsułki, należy zapoznać się danymi uzasadniającymi takie postępowanie. W praktyce dane te mogą pochodzić:

- z charakterystyki produktu leczniczego (badania rejestracyjne);
- z badań farmakokinetycznych leku (często na zdrowych ochotnikach);
- z opisanych w literaturze przypadków kiedy podanie leku było konieczne;
- z analizy właściwości fizykochemicznych i farmakokinetycznych leku nierozdrobnionego (dane o najmniejszej wiarygodności).

Należy zaznaczyć, że w ramach możliwości, należy unikać podawania rozkruszonych tabletek czy też otwierania kapsułek i zamiast tego używać komercyjnie dostępnych roztworów danego leku ARV, jako że właściwości farmakokinetyczne tychże są bardziej przewidywalne. W sytuacjach, w których wskazane jest podanie leku ARV w formie rozkruszonej tabletki lub wysypywania zawartości kapsułki, poniższe tabelki mogą pomóc w podjęciu decyzji czy takie postępowanie jest zasadne.

Tabela 1. Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
Abakawir (ABC)	Tabletki (300 mg) Roztwór (20 mg/ml)	TAK	-	ChPL ABC: „Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać tabletek, można je rozkruszyć i zmieszać z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.”
Emtrycytabina (FTC)	Kapsułki (200 mg) Roztwór (10 mg/ml)	-	TAK	ChPL FTC – brak informacji na temat otwierania kapsułki. W wytycznych EACS 2017 [1] dopuszcza się otwarcie kapsułki – zawartość rozpuścić w ≥30 ml wody i spożyć natychmiast.
Lamiwudyna (3TC)	Tabletki (150, 300 mg) Roztwór (10 mg/ml)	TAK	-	ChPL 3TC: „Pacjentom, którzy ewentualnie nie mogą połknąć tabletki, można ją rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.” Uwaga na podawanie z płynami zawierającymi sorbitol (zmniejsza stężenie 3TC) [2].
Tenofowir (TDF)	Tabletki (300 mg)	TAK	-	ChPL TDF: „Dla pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych, dostępny jest fumaran tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu. Jednak w wyjątkowych przypadkach TDF można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.” Granulat jest niedostępny w Polsce.
Azydotymidyna (AZT)	Kapsułki (100, 250 mg) Syrop (10 mg/ml). Roztwór do infuzji iv. (10 mg/ml)	-	TAK	ChPL ZDV: „Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułki, można ją otworzyć, a proszek dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu i podać natychmiast po przygotowaniu.”
Alafenamid tenofowiru/Emtrycytabina (TAF/FTC)	Tabletki (25/200 mg, 10/200 mg)	NIE	-	ChPL TAF/FTC: „Nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić.”

<i>Lek</i>	<i>Postać</i>	<i>Czy można kruszyć tabletki?</i>	<i>Czy można otwierać kapsułki?</i>	<i>Komentarz</i>
Tenofowir/ Emtrycytabina (TDF/FTC)	Tabletki (300/200 mg)	TAK	-	ChPL TDF/FTC: „Tabletki można rozkruszyć i zawiesić w ok. 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego, po czym natychmiast zażyć.”
Abakawir/ Lamiwudyna (ABC/3TC)	Tabletki (600/300 mg)	NIE	-	ChPL ABC/3TC – brak informacji na temat kruszenia tabletek.
Lamiwudyna/ Azydymidyna (3TC/AZT)	Tabletki (150/300 mg)	TAK	-	ChPL 3TC/ZDV: „Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu”.

Tabela 2. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)

<i>Lek</i>	<i>Postać</i>	<i>Czy można kruszyć tabletki?</i>	<i>Czy można otwierać kapsułki?</i>	<i>Komentarz</i>
Efawirenz (EFV)	Tabletki (600 mg) Kapsułki (50, 100, 200 mg) Roztwór (30 mg/ml)	TAK	TAK	ChPL EFV – brak informacji na temat kruszenia tabletek i otwierania kapsulek. Preferowane jest użycie kapsulek 200 mg – bioekwiwalencję (kapsułki połykane w całości vs. zawartość kapsulek wysypana do niewielkiej ilości pokarmu) udowodniono w badaniu Kaul et al. [3]. W tym celu: <ul style="list-style-type: none"> • zawartość kapsułki należy dodać do 1-2 łyżeczek do herbaty z płynem lub jedzeniem np. musem jabłkowym, galaretką winogronową, jogurtem, posiłkiem dla niemowląt w temperaturze pokojowej • może mieć gorzki smak • po zmieszaniu, zawartość łyżeczki należy spożyć jak najszybciej, maksymalnie w ciągu 30 min.

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
				<ul style="list-style-type: none"> • jeżeli EFV był zmieszany z jedzeniem lub posiłkiem dla niemowląt to do naczynia, w którym przygotowywano mieszankę należy dodać jeszcze dodatkowo 2 łyżeczki do herbaty danego jedzenia, dokładnie wymieszać i dać pacjentowi [2]. <p>Tabletki są trudne do rozpuszczenia (EFV nie rozpuszcza się w wodzie), brak badań porównujących farmakokinetykę całych vs. dzielonych tabletek [2].</p> <p>Roztwór ma niską biodostępność, w przypadku masy ciała > 40 kg należy zastosować 720 mg (24 ml) [1].</p>
Etrawiryna (ETV)	Tabletki (200 mg)	NIE	-	<p>ChPL ETV: „Pacjenci, którzy nie mogą połknąć tabletek w całości, mogą rozpuścić je w szklance wody.”</p> <p>W tym celu należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umieścić tabletkę (tabletki) w 5 ml (1 łyżeczka do herbaty) zimnej wody lub przynajmniej takiej ilości płynu by zakryć lek; • dobrze wymieszać, aż woda będzie miała mleczną barwę; • w razie potrzeby dodać więcej wody lub zamiennie soku pomarańczowego lub mleka (nie należy umieszczać tabletek w soku pomarańczowym lub mleku bez wcześniejszego rozpuszczenia w wodzie); • wypić niezwłocznie; • użytą szklankę należy kilkakrotnie przepłukać wodą, sokiem pomarańczowym lub mlekiem, a jej zawartość za każdym razem wypić, aby upewnić się, że cała dawka leku została przyjęta. • unikać stosowania ciepłych (>40°C) lub gazowanych napojów [2].
Newirapina (NVP)	Tabletki (200, 400 mg) Roztwór (10 mg/ml)	TAK	-	<p>ChPL NVP 200 mg: „Tabletek nie należy kruszyć ani przeżuwać”.</p> <p>ChPL NVP XR 400 mg: „Tabletki połykać w całości, nie przeżuwać, nie dzielić, nie kruszyć.”</p> <p>ChPL NVP Teva: „Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.”</p> <p>Wg Huesgen et al. [4], tabletki 200 mg można podzielić lub rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego jedzenia lub napoju, ale w takiej postaci muszą być natychmiast spożyte.</p>

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
				Według wytycznych EACS 2017 [1] rozkruszone tabletki najlepiej rozpuścić w wodzie. Utrata efektu przedłużonego uwalniania dotyczącego formuły 400 mg XR może prowadzić do subterapeutycznego poziomu leku u osób z masą ciała ≥ 90 kg – u takich osób zalecane jest dawkowanie 2x 200mg. Formę XR należy przyjmować w całości [2].
Rylpiwiryna (RPV)	Tabletki (25 mg)	NIE	-	ChPL RPV: „Tabletek nie należy żuć ani kruszyć.” Wg wytycznych EACS 2017 tabletek nie należy również rozpuszczać w płynach – RPV jest nierozpuszczalna w wodzie w szerokim zakresie pH [1].
Tenofowir/ Emtrycytabina/ Efawirenz (TDF/FTC/EFV)	Tabletki (300/200/600 mg)	NIE	-	ChPL TDF/FTC/EFV: „Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.” Wg Huesgen et al. [4], tabletek nie powinno się dzielić ani kruszyć. W jednym badaniu [5] stwierdzono, że TDF/FTC/EFV połykana w całości i rozpuszczona w wodzie nie są bioekwiwalentne.
Alafenamid tenofowiru/ Emtrycytabina/ Rylpiwiryna (TAF/FTC/RPV)	Tabletki (25/200/25 mg)	NIE	-	ChPL TAF/FTC/RPV: „Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki.” Wg Huesgen et al. [4], tabletek nie powinno się dzielić lub kruszyć.
Tenofowir/ Emtrycytabina/ Rylpiwiryna (TDF/FTC/RPV)	Tabletki (300/200/25 mg)	NIE	-	ChPL TDF/FTC/RPV: „Tabletki powlekanej nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić, ponieważ może to mieć wpływ na wchłanianie produktu”. Wg Huesgen et al. [4], tabletek nie powinno się dzielić lub kruszyć.

Tabela 3. Inhibitory proteazy (PIs)

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
Atazanawir (ATV)	Kapsułki (150, 200, 300 mg)	-	NIE	ChPL ATV: „Nie należy otwierać kapsułek”. Biodostępność kapsułki po otwarciu i wymieszaniu zawartości z ok. 100 gram musu jabłkowego u 7 zdrowych ochotników wynosiła 92% w stosunku do kapsułek połykanych w całości (przy dawkowaniu 2x 200 mg) [2, 4]. Kapsułki są trudne do otwierania [1].
Atazanawir/ Kobicystat (ATV/c)	Tabletki (300/150 mg)	NIE	-	ChPL ATV/c: „Nie należy kruszyć ani żuć tabletek.”
Darunawir (DRV)	Tabletki (75, 150, 400, 600, 800 mg) Roztwór (100 mg/ml)	TAK	-	ChPL DRV – brak informacji na temat kruszenia tabletek. Wg wytycznych EACS 2017 [1] – przyjmować z posiłkiem. Rozkruszone tabletki mogą być dodane do małej ilości półpłynnego jedzenia lub napoju, ale w takiej postaci muszą być spożyte natychmiast.
Darunawir/ Kobicystat (DRV/c)	Tabletki (800/150 mg)	NIE	-	ChPL DRV/c – brak informacji na temat kruszenia tabletek.
Lopinawir/ rytonawir (LPV/r)	Tabletki (200/50 mg) Roztwór (80/20 mg/ml)	NIE	-	ChPL LPV/r: „Tabletki nie należy żuć, łamać lub rozkruszać.” Nie rozcieńczać roztworu w wodzie (ryzyko wytrącenia się osadu). Aby zmniejszyć gorzki smak roztworu można rozcieńczyć w mleku czekoladowym [1,2].
Rytonawir (RTV)	Tabletki (100 mg) Roztwór (80 mg/ml)	NIE	-	ChPL RTV „Tabletek nie należy żuć, łamać ani rozkruszać.” Nie rozcieńczać roztworu – ryzyko wytrącenia się osadu [1,2].
Sakwinawir (SQV)	Tabletki (500 mg) Kapsułki (200 mg)	NIE	TAK	ChPL SQV – brak informacji na temat kruszenia tabletek. Wg Foisy et al. [2] twarde kapsułki można otworzyć, zawartość wysypać na jedzenie, syrop lub wodę (nieprzyjemny smak). Przyjmować z posiłkiem.

Tabela 4. Pozostałe leki antyretrowirusowe

<i>Lek</i>	<i>Postać</i>	<i>Czy można kruszyć tabletki?</i>	<i>Czy można otwierać kapsułki?</i>	<i>Komentarz</i>
Dolutegrawir (DTG)	Tabletki (50 mg)	TAK	-	ChPL DTG – brak informacji na temat kruszenia tabletek. Wg Huesgen et al. [4] i Foisy et al. [2], tabletki można podzielić lub rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego jedzenia lub napoju, ale w takiej postaci muszą być natychmiast spożyte. Opublikowano jednak 3 przypadki kliniczne, które sugerują, że stężenie DTG w postaci rozkruszonej może wiązać się z mniejszymi stężeniami we krwi, choć niekoniecznie z nieskutecznością wirusologiczną [6, 7, 8].
Marawirok (MVC)	Tabletki (150 mg, 300 mg)	TAK	-	ChPL MVC – brak informacji na temat kruszenia leków. Wg wytycznych EACS 2017 [1] oraz wg Foisy et al. [2] tabletki można podzielić lub rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego jedzenia lub napoju, ale w takiej postaci muszą być natychmiast spożyte.
Raltegrawir (RAL)	Tabletki (400 mg) Tabletki do żucia (25 mg, 100 mg)	TAK	-	ChPL RAL 400: „Tabletek nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić”, ale Sandkovsky et al. opisał jeden przypadek kliniczny, w którym ze względu na perforację przełyku RAL rozkruszano, rozpuszczano w niewielkiej ilości wody i podawano przez gastrostomię – uzyskano stężenia raltegrawiru porównywalne ze stężeniami w opublikowanych badaniach farmakokinetycznych [9]. Na podstawie tego przypadku EACS dopuszcza kruszenie tabletek z RAL [1].
Alafenamid tenofowiru / emtrycytabina / elwitegrawir / kobicystat (TAF/FTC / EVG/c)	Tabletki (10/200 / 150/150 mg)	NIE	-	ChPL TAF/FTC/EVG/c: „nie należy rozgryzać, kruszyć, ani dzielić tabletki”.
Dizoproksyl tenofowiru / emtrycytabina / elwitegrawir / kobicystat (TDF/FTC / EVG/c)	Tabletki (300/200 / 150/150 mg)	TAK	-	ChPL TDF/FTC/EVC/c: „Nie należy rozgryzać, kruszyć, ani dzielić tabletki”, ale udowodniono na zdrowych ochotnikach bioekwiwalencję tabletek połykanych w całości i kruszonych [1, 10].

<i>Lek</i>	<i>Postać</i>	<i>Czy można kruszyć tabletki?</i>	<i>Czy można otwierać kapsułki?</i>	<i>Komentarz</i>
Abakawir / lamiwudyna / dolutegrawir (ABC/3TC /DTG)	Tabletki (300/200 mg)	TAK	-	ChPL ABC/3TC/DTG – brak informacji na temat kruszenia leków. Wg wytycznych EACS 2017 [1] tabletki mogą być dzielone lub kruszone, a następnie dodane do niewielkiej ilości półpłynnego posiłku lub płynu, a następnie natychmiast spożyte. W jednym badaniu na zdrowych ochotnikach stwierdzono, że kruszenie tabletek z ABC/3TC/DTG nieznacznie zwiększa ekspozycję na DTG, co może być istotne przy dłuższym podawaniu [11].

Piśmiennictwo

1. The European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe Version 10.1 – October 2020.
2. Foisy M, AAHIVP, Northern Alberta Program, Royal Alexandra Hospital Site, Edmonton, Hughes C, AAHIVP, Northern Alberta Program, KEC Site, Edmonton, Alberta, Lamb S, Tseng A., AAHIVP, Toronto General Hospital. www.hivclinic.ca July 2017
3. Kaul S, Ji P, Lu M, Nguyen KL, Shangguan T, Grasela D. Bioavailability in healthy adults of efavirenz capsule contents mixed with a small amount of food. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(3):217-22
4. Huesgen E, DeSear KE, Egelund EF, Smith R, Max B, Janelle J. A HAART-breaking Review of Alternative Antiviral Administration: Practical Considerations with Crushing and Enteral Tube Scenarios. *Pharmacotherapy* 2016; 11 (36); 1145-1165
5. King J, McCall M, Cannella A, Markiewicz MA, James A, Hood CB, Acosta EP. A randomized crossover study to determine relative bioequivalence of tenofovir,emtricitabine, and efavirenz (Atripla) fixed-dose combination tablet compared with a compounded oral liquid formulation derived from the tablet. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(5):e130-2
6. Buscemi L. Virological suppression after use of crushed tenofovir-emtricitabine and dolutegravir tablets in a patient with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(15):1125-6
7. Turley SL, Fulco PP. Enteral Administration of Twice-Daily Dolutegravir and Rilpivirine as a Part of a Triple-Therapy Regimen in a Critically Ill Patient with HIV. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2017;16(2):117-119
8. Brooks KM, Garrett KL, Kuriakose SS, George JM, Balba G, Bailey B, Anderson M, Lane HC, Maldarelli F, Pau AK. Decreased Absorption of Dolutegravir and Tenofovir Disoproxil Fumarate, But Not Emtricitabine, in an HIV-Infected Patient Following Oral and Jejunostomy-Tube Administration. *Pharmacotherapy.* 2017;37(8):e82-e89
9. Sandkovsky U, Swindells S, Moore R, Acosta EP, Fletcher CV. Acceptable plasma concentrations of raltegravir and etravirine when administered by gastrostomy tube in a patient with advanced multidrug-resistant human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy.* 2012;32(2):142-7
10. Jongbloed-de Hoon M, Colbers A, Velthoven-Graafland K, Duisenberg-van Essenber M, Kruijssen M, Abbink E, van Crevel R, Burger D. Brief Report: Pharmacokinetics of Crushed Elvitegravir Combination Tablet Given With or Without Enteral Nutrition. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(5):571-574
11. Roskam-Kwint M, Bollen P, Colbers A, Duisenberg-van Essenber M, Harbers V, van Crevel Reinout, Burger DM. Crushing of dolutegravir combination tablets increases dolutegravir exposure. CROI 2017, abstract 429

D

Zakażenie HIV u dzieci

Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV

Obecnie w Polsce obowiązuje oferowanie wszystkim ciężarnym dwukrotnego testowania w kierunku HIV: w I i III trymestrze. Kobiety zakażone HIV obejmowane są opieką specjalistyczną, od początku ciąży leczone są antyretrowirusowo (ARV), noworodek od pierwszych godzin życia powinien otrzymać profilaktykę ARV i być objęty wczesną diagnostyką.

Skuteczna terapia antyretrowirusowa w czasie ciąży umożliwia poród siłami natury bez podawania rodzącej dożylniej zydowudyny (AZT). W przypadku utrzymującej się (niezależnie od wysokości) wykrywalnej wirerii u ciężarnej w trakcie porodu rodząca powinna otrzymać dożylną zydowudynę.

Termin Porodu

Poród o czasie jest najbardziej optymalny dla każdego dziecka. Wiedza o wyższym ryzyku transmisji w ostatnich 2 tygodniach ciąży (39 i 40 tydzień) stała się podstawą do podejmowania decyzji o wcześniejszym – z wyprzedzeniem tego okresu – planowaniu ukończenia ciąży cięciem cesarskim. Chcąc uniknąć porodów przedwczesnych określono, że najlepszym terminem wykonania cięcia cesarskiego jest 39. tydzień ciąży, to znaczy po dniu ukończenia 38 tygodnia ciąży, przed rozpoczęciem się porodu naturalnego. Skuteczna terapia antyretrowirusowa zmieniła podejście do wskazań do cięcia. Kobieta z wirrią HIV < 50 kopii/ml ze względu na fakt zakażenia HIV nie ma wskazań do ukończenia ciąży cięciem cesarskim i może rodzić siłami natury. Na podstawie obserwacji klinicznych opublikowano także, że w sytuacji gdy jest ona skutecznie leczona ryzyko transmisji nie wzrasta nawet gdy kobieta rodzi naturalnie powyżej 40 tygodnia ciąży. Nie ma wówczas wskazań do rozszerzania profilaktyki transmisji wertykalnej ani do indukcji porodu z powodu zakażenia HIV. Kobieta, która nie ma wskazań do planowego (elektynowego) cięcia cesarskiego z powodu zakażenia HIV powinna rodzić tak samo jak kobieta w ciąży fizjologicznej.

W sytuacji przedwczesnego odchodzenia wód płodowych (przed 37 tygodniem ciąży) u kobiety HIV (+) decyzja o terminie i rodzaju porodu powinna być podjęta zgodnie z najlepszą praktyką położniczą. Przy rozważaniu wskazań do cięcia cesarskiego należy uwzględnić poziom wirerii HIV u ciężarnej. Jeśli ze względu na wcześniactwo są wskazania do podania sterydów to należy je zastosować, zgodnie ze standardem, nie ma żadnych danych, które mówiłyby o innym postępowaniu w stosunku do kobiet zakażonych HIV.

Czynniki uznawane za zwiększające ryzyko transmisji wirusa z matki na dziecko tj. odejście wód płodowych na ponad 4 godziny przed urodzeniem dziecka oraz ukończenie porodu przy pomocy próżniociągu lub kleszczy położniczych w sytuacji gdy ciężarna jest skutecznie leczona nie wpływają na to ryzyko i wg ekspertów nie stanowią wskazania do rozszerzania profilaktyki u noworodka.

Postępowanie z noworodkiem matki HIV (+) jest inne niż z dzieckiem zdrowej kobiety i z porodu fizjologicznego.

Tabela 1.

<i>Postępowanie z noworodkiem z ciąży i porodu fizjologicznego</i>	<i>Postępowanie z noworodkiem matki HIV (+)</i>
nie myje się noworodka zapewnienie ≥ 2 godz. kontaktu noworodka z matką (skóra ze skórą) przystawienie noworodka do piersi (jeśli pozwala na to stan ogólny dziecka i matki) w 1. dobie ż. – szczepienie p/wzw B i BCG	umycie noworodka natychmiast po porodzie, odśluzowanie zaaspirowanej treści z górnych dróg oddechowych leki ARV w ciągu 4-48 godzin po porodzie, karmienie sztuczne; w 1. dobie ż. – szczepienie p/wzw B, przeciwwskazane szczepienie BCG

Postępowanie profilaktyczne u dziecka zależy przede wszystkim od historii matki (stopień zaawansowania zakażenia HIV u kobiety, jak długo i jak skutecznie jest leczona, czy nie ma wątpliwości dotyczących przestrzegania przez nią zaleceń lekarskich), czy dziecko urodziło się o czasie oraz czy i jakie były ewentualne komplikacje porodu. W zapobieganiu odmatczynemu zakażeniu HIV noworodek powinien otrzymać leki antyretrowirusowe nie później niż do 48 godziny życia, najlepiej w ciągu pierwszych 6 godzin życia.

Zasady postępowania podzielono na kolejne scenariusze:

1. Kobieta leczona przed ciążą, wirerii HIV z okresu najbliższego terminu porodu <50 kopii/ml

Poród o czasie, siłami natury, bez dodatkowych czynników ryzyka – noworodek powinien przez 4 tygodnie otrzymać zydowudynę (AZT) w syropie 4 mg (0,4 ml)/kg m.c. co 12 h, p.o. Jeśli dziecko ma przeciwwskazania do żywienia doustnego to stosowanie AZT należy rozpocząć drogą dożylną – 3 mg/kg m.c. co 12 h, i.v., a po rozpoczęciu normalnego żywienia przejść na podaż doustną. Noworodek powinien być karmiony sztucznie.

1a. W sytuacji gdy spełnione są wszystkie (4) punkty :

- kobieta była skutecznie leczona (VL HIV RNA <50 kopii/ml) \geq przez 10 tygodni i
- potwierdzają to 2 wyniki wirerii, oznaczanej w odstępie ≥ 4 tygodni oraz
- ostatnie oznaczenie VL HIV wykonano nie wcześniej niż w 36 tygodniu ciąży,
- poród był prawidłowy (bez powikłań)

noworodek może otrzymać AZT przez 2 tygodnie.

Retrowir w syropie 1 ml zawiera 10 mg zydowudyny. *Przed wypisaniem matki i dziecka z oddziału należy pokazać matce objętość leku do podania jednorazowej dawki (w strzykawce do dawkowania preparatu).*

Tabela 2. Dawkowanie AZT w profilaktyce transmisji wertykalnej u noworodków

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

2. Kobieta leczona ARV i w III trymestrze, w terminie najbliższym porodowi uzyskano spadek wiremii ale wiremii HIV utrzymuje się na poziomie > 50 kopii/ml i <400 kopii/ml

2a. Zgodnie z rekomendacjami PTN AIDS ciąża powinna być ukończona planowym cięciem cesarskim i wówczas noworodek otrzymuje profilaktycznie tylko zydowudynę przez 4 tygodnie.

2b. Jeśli rodząca zgłasza się w trakcie porodu fizjologicznego (o czasie) należy potraktować tę sytuację jako podwyższone ryzyko zakażenia dziecka i noworodek oprócz zydowudyny j/w powinien otrzymać **3 dawki newirapiny (NVP)**: 1. do 48 h życia, 2. po 48 h i 3. po 96 h od drugiej dawki.

Tak samo należy traktować sytuację gdy dziecko rodzi się przed terminem ale nie wcześniej niż po ukończeniu 32 tygodni ciąży i znany ostatni poziom wiremii HIV nie przekracza 400 kopii/ml.

Viramune w zawieszynie 1 ml zawiera 10 mg newirapiny (NVP).

Tabela 3. Schemat podawania NVP w profilaktyce transmisji wertykalnej HIV u noworodka

Waga urodzeniowa dziecka	Termin podania NVP	Dawka doustna
1,5-2 kg	w ciągu pierwszych 48 godzin życia	8 mg (0,8 ml)
	48 godzin od pierwszej dawki	8 mg (0,8 ml)
	96 godzin od drugiej dawki	8 mg (0,8 ml)
> 2 kg	w ciągu pierwszych 48 godzin życia	12 mg (1,2 ml)
	48 godzin od pierwszej dawki	12 mg (1,2 ml)
	96 godzin od drugiej dawki	12 mg (1,2 ml)

3. Kobieta leczona nieskutecznie i poziom wiremii HIV najbliższy terminowi porodu jest wyższy niż 400 kopii/ml lub ciężarna nie była leczona ARV = ryzyko transmisji wirusa z matki na dziecko jest wysokie

Najwyższe ryzyko dotyczy dzieci których matka uległa zakażeniu w czasie ciąży lub ma objawy wskazujące na ostrą chorobę retrowirusową lub AIDS.

Sytuacje bardzo wysokiego ryzyka:

- gdy w czasie ciąży stwierdzono serokonwersję HIV lub
- jeśli w III trymestrze lub okołoporodowo wynik testu anty-HIV jest dodatni i jest to jedyne badanie u matki, zwłaszcza gdy miała ona nowego (nie badanego w kierunku HIV) partnera na krótko przed zajściem w ciążę lub w czasie ciąży.

- jeśli w późno wykonanej diagnostyce (III trymestr lub okołoporodowo) wynik testu jest dodatni i kobieta ma objawy jakiegokolwiek choroby przenoszonej drogą płciową, ostrej choroby retrowirusowej lub AIDS.

U noworodka jak najszybciej po porodzie należy wykonać pierwsze badanie HIV RNA. Kolejne badanie powinno być wykonane w trakcie terapii wyprzedzającej (po 2 tygodniach). Diagnostykę zakażeń wertykalnych HIV i terapię noworodków a potem dalsze leczenie i jego monitorowanie prowadzą ośrodki specjalistyczne.

W sytuacji bardzo wysokiego ryzyka transmisji noworodek urodzony ≥ 34 tyg. ciąży powinien otrzymać terapię wyprzedzającą („presumptive therapy”).

Wcześnieiki od 32 do 34 tygodnia wieku płodowego powinny otrzymać AZT oraz 3 dawki NVP – j/w. Wcześnieiki urodzone przed 32 tygodniem ciąży mogą otrzymać wyłącznie zydowudynę, po konsultacji eksperta.

Presumptive therapy – leczenie wyprzedzające, przewidujące wertykalne zakażenie noworodka

Dawkowanie doustnych leków w terapii „presumptive” noworodka.

- **zydowudyna** doustnie 2× dziennie, co 12 godzin, w dawkach zależnych od wieku płodowego noworodka:
 - ≥ 34 do ukończenia 35 tygodni wieku płodowego: 2 mg/kg/12 h do ukończenia 14 dni, następnie do ukończenia 6 tygodnia życia 3 mg/kg m.c. /12 h i od wieku > 6 tygodni 12 mg/kg m.c./12 h
 - ≥ 35 tygodni: 4 mg/kg m.c./12 h p.o. przez 4 tygodnie, potem 12 mg/kg m.c. co 12 h
- **lamiwudyna**: 2 mg/kg m.c./12 h przez 4 tygodnie i po ukończeniu 4 tygodni życia 4 mg/kg m.c./12h
- **newirapina** (zawiesina) w dawkach terapeutycznych 2× dziennie od pierwszej doby;
 - wcześnieiki urodzone ≥ 34 tyg. i < 37 tyg. ciąży: 4 mg/kg m.c. /12 h przez pierwsze 7 dni życia, potem 6 mg/kg m.c./12 h do ukończenia wieku 4 tygodni i następnie, od ukończenia wieku 4 tygodni 200 mg/m²/12 h
 - noworodki urodzone ≥ 37 tygodni ciąży: 6 mg/kg m.c. co 12 h przez 4 tyg., następnie (jeśli na podstawie badań po urodzeniu lub w wieku 2 tygodni rozpoznano zakażenie HIV) 200 mg/m²/12 h

U niemowląt z rozpoznaniem zakażeniem HIV terapia „presumptive” kontynuowana jest wg standardowych zaleceń terapeutycznych dla dzieci w wieku ≥ 4 tygodni.

Gdy u noworodka w pierwszych godzinach życia oraz w wieku 2 tygodni nie wykryto materiału genetycznego wirusa tj. **VL HIV RNA nie wykryto = „not detected” (dotyczy wyłącznie sytuacji gdy wynik posiada jednoznaczny zapis „NIE WYKRYTO”)** po 4 tygodniach należy zakończyć leczenie „presumptive”. Kontynuuje się badania diagnostyczne w celu ostatecznego wykluczenia zakażenia HIV u dziecka.

W sytuacji gdy do czasu ukończenia 4 tygodni znany jest tylko jeden wynik z okresu okołoporodowego, nie otrzymano jeszcze wyniku badania wykonanego w wieku 2 tygodni lub nie wykonano tego badania należy jak najszybciej oznaczyć VL HIV i kontynuować „presumptive therapy” do 6 tygodni.

Niezależnie od szacowanego ryzyka transmisji wertykalnej HIV jeden lek, tylko zydowudynę, stosuje się w sytuacjach gdy:

- noworodek z jakichkolwiek powodów nie może być żywiony doustnie – AZT podaje się dożylnie
- wcześniakom urodzonym przed ukończeniem 32 tygodnia ciąży.

Decyzja o profilaktyce transmisji wertykalnej HIV w sytuacji skrajnego wcześniactwa wymaga konsultacji z ekspertem i **jest rozpatrywane indywidualnie**. Wydaje się, że granicą bezpieczeństwa jest 28 tygodni i waga urodzeniowa 1000 g. Istotny jest stan kliniczny dziecka, jego wydolność krążeniowo-oddechowa a także stwierdzenie dodatkowej infekcji.

Badania farmakokinetyki zydowudyny dotyczyły bardzo małej grupy wcześniaków, urodzonych między 26 a 30 tygodniem ciąży. AZT u wcześniaków w porównaniu z dziećmi urodzonymi o czasie jest wydalana wolniej, poziom leku w komórkach i we krwi jest wyższy, co oznacza, że trzeba uwzględnić możliwe działania toksyczne. Wcześniaki mają wyższe ryzyko wystąpienia niedokrwistość, neutropenii i kwasicy mleczanowej. Każdy przypadek musi być rozważony indywidualnie.

Szczepienia w oddziale noworodkowym

W 1 dobie życia należy dziecko zaszczepić przeciwko wzv B. Jeśli matka jest zakażona HIV i HBV dziecko należy równocześnie ze szczepieniem podać immunoglobulinę anty HBs (HBIG) (AI).

Dzieci matek HIV (+) w oddziale noworodkowym nie są szczepione przeciwko gruźlicy. Szczepienie to można wykonać dopiero po wykluczeniu zakażenia wertykalnego HIV (tj. ok. 5-6 miesiąca życia).

Karmienie noworodków matek HIV(+)

Karmienie piersią przez kobiety zakażone HIV jest przeciwwskazane. Od porodu należy farmakologicznie hamować laktację a dzieci są karmione mlekiem modyfikowanym.

Wyniki testów przesiewowych mogą być fałszywie dodatnie i nie stanowią podstawy do rozpoznania zakażenia. Do czasu uzyskania wyniku testu potwierdzenia u kobiety (western-blot) zaleca się karmienie sztuczne i ściąganie pokarmu, bez hamowania laktacji. Jeśli wynik testu potwierdzenia wyklucza zakażenie należy zakończyć profilaktykę u noworodka i powrócić do karmienia piersią. Gdy test western-blot potwierdza zakażenie HIV kobiety, rozpoczyna się leczenie noworodka i hamuje laktację u matki.

Piśmiennictwo

1. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines>. Last Updated April 14, 2020
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Last updated April 14, 2020.
3. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlineibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
4. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/antiretroviral-management-newborns-perinatal-hiv-exposure-or-hiv-infection?view=full> ; data wejścia 06.04.2021

Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci

Diagnostyka dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV polega na wykrywaniu materiału genetycznego wirusa we krwi dziecka. Matczne przeciwciała anty HIV przechodzą przez łożysko i zanikają między 6 a 18 miesiącem życia dziecka. U „late serorewersers” mogą być obecne nawet do ukończenia 2 lat (24 miesięcy). Z reguły w celu wykluczenia zakażenia w tej grupie dzieci (18-24 mies.ż) po stwierdzeniu obecności przeciwciał anty HIV wykonuje się badanie HIV RNA.

Zakażenie można wykluczyć na podstawie 2 lub więcej wyników badań wirusologicznych (HIV RNA PCR): pierwsze w wieku ≥ 1 mies., drugie w ≥ 4 miesiący lub 2 ujemnych wyników HIVAb z 2 odrębnych próbek krwi w wieku ≥ 6 miesięcy.

Ilość testów i termin ich wykonania (podobnie jak rodzaj profilaktyki) zależą od szacowanego ryzyka transmisji HIV z matki na dziecko.

Scenariusz I. Niskie ryzyko zakażenia dziecka – noworodek matki skutecznie leczonej (wiremia z okresu najbliższej terminu porodu < 50 kopii/ml) i profilaktycznie zalecono tylko AZT przez 4 tygodnie.

- Pierwsze badanie HIV RNA i CD4 – w wieku ≥ 30 dni
- Drugie badanie HIV RNA i CD4 w wieku 4 miesięcy.

Ujemne wyniki dwóch w/w testów HIV RNA wykluczają zakażenie wertykalne HIV u dziecka nie karmionego piersią.

Scenariusz II. Noworodek matki leczonej ARV i w III trymestrze, w terminie najbliższym porodu wiremia > 50 kopii/ml i < 400 kopii/ml

- Pierwsze badanie HIV RNA i CD4 w wieku 2 tyg.ż.
- Drugie badanie HIV RNA i CD4 – w 2 mies.ż. (6 tyg.ż.), tj. 2 tygodnie od zakończenia profilaktyki żywiodyną
- Trzecie badanie HIV RNA i CD4 w wieku 4 miesięcy.

Scenariusz III . Wysokie lub bardzo wysokie ryzyko transmisji HIV z matki na dziecko

- Pierwsze badanie HIV RNA i CD4 w pierwszych dobach życia, przed wypisaniem z oddziału noworodkowego
- Drugie badanie HIV RNA i CD4 w wieku 2 tygodni

Leczenie 3 lekami ARV kontynuują dzieci z potwierdzonym zakażeniem w 1. lub 2. badaniu i rozpoczynają w schemat monitorowania terapii.

- U dziecka otrzymującego 3 leki, u którego nie wykryto VL HIV RNA w pierwszych godzinach życia ani w wieku 2 tygodni kolejne badania należy wykonać 2 tygodnie po odstawieniu terapii wyprzedzającej
- Kolejne badanie HIV RNA i CD4 w wieku 4 miesięcy.

W sytuacji gdy matka zgłosiła się z dzieckiem później niż w ww. terminach ale przed ukończeniem 12 miesięcy to należy wykonać 2 badania HIV RNA w odstępie 2-4 tygodni.

U dzieci z wykluczonym zakażeniem wertykalnym na podstawie testów badania HIV-RNA należy skontrolować przeciwciała anty-HIV w wieku 18 miesięcy.

Diagnostyka niemowląt pozostających w opiece innej niż rodziców biologicznych i gdy brak informacji o statusie matki, przebiegu ciąży, porodu lub/i okresu noworodkowego.

Należy zbadać: przeciwciała anty-HIV, anty-HCV, HBsAg, VDRL, przeciwciała przeciwko *T. gondii*, oraz zalecić konsultacje: neurologiczną, okulistyczną ew. także badanie słuchu.

Dalsze postępowanie zależy od w/w wyników.

Jeśli zakażenie matki HIV wykryto później i pierwsze badanie wykonuje się u dziecka powyżej 1 roku życia to najpierw należy oznaczyć przeciwciała anty HIV (HIV Ab).

Jeśli nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-HIV to zakażenie HIV u dziecka jest wykluczone.

Jeśli HIV Ab (+) u dziecka w wieku >12 i <18 mies.ż to należy oznaczyć HIV RNA, gdy nie wykryto wirerii HIV powtórzyć badanie HIV RNA po 2-4 tygodniach. Kolejne badanie przeciwciał anty HIV należy wykonać po ukończeniu 18 miesięcy życia i jeśli nadal stwierdzane są przeciwciała anty HIV (i dwukrotnie nie stwierdzono HIV RNA) to powtarzamy badanie przeciwciał w wieku 24 miesięcy.

Nie opisano przypadku dziecka zakażonego wertykalnie i nie leczonego ARV z niewykrywalnym HIV RNA.

Badania u dzieci od 3 roku życia (tj. > 24 miesięcy)

Po ukończeniu przez dziecko 2 lat w celu rozpoznania /wykluczenia zakażenia oznacza się przeciwciała anty HIV testem IV generacji.

W sytuacji podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej należy wykonać badanie HIV RNA. [AII]

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

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

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

U dzieci zakażonych HIV po postawieniu rozpoznania i w ramach monitorowania leczenia ocenia się stopień zaawansowania (etap, stadium) choroby.

Obowiązuje klasyfikacja kliniczna i immunologiczna.

Tabela 1. Immunologiczna klasyfikacja zakażenia HIV u dzieci w zależności od wieku oraz wartości bezwzględnej i odsetka limfocytów CD4.

Stadium choroby	w wieku <1 rok		w wieku 1 rok < 6 lat		w wieku ≥6 lat	
	kom/mm ³	%	kom/mm ³	%	kom/mm ³	%
1	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	< 26	<500	<22	<200	<14%

Tabela 2. Kliniczna kwalifikacja zakażenia HIV u dzieci

A. łagodne objawy zakażenia
<p>≥2 objawy z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – limfadenopatia (≥0,5 cm co najmniej 2 lokalizacje lub obustronnie) – hepatosplenomegalia – powiększenie ślinianek przyusznych – atopowe/ łojotokowe zapalenie skóry – przetrwałe pleśniawki jamy ustnej i gardła – nawracające infekcje bakteryjne – stany gorączkowe – przewlekłe biegunki
B. Umiarkowane objawy
<ul style="list-style-type: none"> – niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia – nefropatia – zapalenie wątroby – kardiomiopatia – zapalenie płuc, sepsa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1×) – nawracająca / przewlekła biegunka – przewlekła (>2 miesiące) kandydoza jamy ustnej i gardła u dzieci >6 miesiąca życia – nawracające zakażenia HSV i VZV – limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc (LIP)
C. stany definiujące AIDS
<ul style="list-style-type: none"> – ≥2/rok poważne zakażenia bakteryjne (opon mózgowo-rdzeniowych, kości i stawów, sepsa, zapalenie płuc) – HIV – encefalopatia – zespół wyniszczenia – gruźlica – zakażenia oportunistyczne : PCP, CMV, kandydoza, kryptokokoza, mykobakteriozy

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Last updated April 14,2020
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infec-

- Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR 2014;63(No. RR-3):1-10.

20C

Magdalena **Marczyńska**

Leczenie dzieci zakażonych HIV

Leczenie ARV dzieci zakażonych wertykalnie należy rozpocząć jak najszybciej. Dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia odmatczywego od pierwszych godzin po urodzeniu otrzymują terapię empiryczną. Po potwierdzeniu infekcji HIV u niemowlęcia cART zalecane jest tak szybko jak to możliwe. **Wczesne rozpoczęcie leczenia** = w pierwszych 12 tygodniach życia dziecka wg CDC, a wg PENTA w pierwszym półroczu życia dziecka.

Wczesne skuteczne leczenie ogranicza rezerwar wirusa, daje nadzieję na funkcjonalne wyleczenie. Bardzo wczesna interwencja terapeutyczna powoduje, że dzieci nie wytwarzają przeciwciał anti-HIV, nie dochodzi do pełnej specyficznej odpowiedzi immunologicznej na antygen (Ag) wirusa. Nie dochodzi do aktywacji limfocytów CD8 i uwalniania cytokin. Funkcje limfocytów CD4 i CD8 (specyficznych w odpowiedzi na HIV) są zachowane, infekcja jest kontrolowana, progresja choroby (bardzo szybka w naturalnym przebiegu wertykalnego zakażenia HIV) zostaje spowolniona.

U dzieci, tak samo jak u dorosłych zaleca się rozpoczynanie terapii ARV jak najszybciej po postawieniu rozpoznania. cART może być opóźnione u dzieci z AIDS z ciężkimi zakażeniami tj. z gruźlicą lub kryptokokowym zapaleniem opon, wówczas leczenie zaczyna się od przyczynowego dla zakażeń oportunistycznych a potem (po ok. 2 tygodniach) rozpoczyna się cART.

Przed rozpoczęciem terapii ARV należy pobrać badania: poziom wirerii HIV, lekooporność, zbadać obecność HLA*B5701, liczba limfocytów CD4, CD8. Należy wytłumaczyć opiekunom dziecka zasady leczenia i ocenić ich możliwości realizacji zaleceń lekarskich. Współpraca z opiekunami dziecka jest warunkiem jego skutecznej terapii.

Dzieci dotychczas nie leczone powinny otrzymać terapię 3 lekową, której podstawę stanowią 2 nukleoz(t)ydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI/NtRTI) trzecim lekiem może być:

- inhibitor integrazy (InSTI) lub
- inhibitor proteazy (PI) wzmacniany ritonavirem (r) lub kobicystatem (COBI,c) lub
- nienukeozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTI)

Zmiany w terapii dzieci:

- U noworodków urodzonych z wysokim ryzykiem transmisji wertykalne od pierwszych godzin życia rozpoczyna się leczenie „presumptive” (przewidujące prawdopodobne zakażenie)

- Cobicystat (COBI, c) uzyskał akceptację FDA dla dzieci ≥ 12 lat, w związku z tym jest zalecany do wzmacniania atazanawiru (ATV/c) dla dzieci ważących ≥ 35 kg lub darunawiru (DRV/c) dla ważących ≥ 40 kg.
- Raltegrawir (RAL) jest preferowanym inhibitorem integrazy (InSTI) u dzieci od urodzenia (z masą ≥ 2 kg) do wieku < 3 lat.
- Dolutegrawir (DTG) jest preferowanym InSTI u dzieci od wieku 3 lat i z masą ciała ≥ 15 kg (EMA) lub ≥ 20 kg (CDC), może również być zastosowany u niemowląt.
- Od sierpnia 2020 dopuszczone i dostępne są tabletki rozpuszczalne dla dzieci w wieku od ukończenia 4 tygodni życia oraz ważących co najmniej 3 kg. Tabletki pediatryczne do sporządzania doustnej zawiesiny (Tivicay PD) produkowane są w dawce 5 mg. Mają one inną farmakokinetykę niż klasyczne tabletki Tivicay. Nie wolno ich stosować zamiennie ani mieszać równocześnie w celu podania dawki dobowej.
- Pierwszorazowy schemat terapii u nastolatków ≥ 12 lat z wyboru powinien być stosowany 1x dziennie, najlepiej jednotabletkowy.
- W zalecanej terapii dla nastolatków znalazł się, dotychczas nie zalecany < 18 lat, nowy inhibitor integrazy – Biktegrawir w tabletkach złożonych – FTC/TAF/BIC.
- Po osiągnięciu 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tunnera stosuje się leczenie jak u dorosłych, możliwe jest zastosowanie DTG/3TC.

Rekomendowane schematy terapii (I wyboru) dla dzieci

Zalecana **podstawa** terapii od urodzenia do ukończenia 12 lat to 2 NRTI .

NOWORODKI

pierwsze 14 dni życia: **AZT + 3TC + NVP**.

- **AZT** dawki terapeutyczne przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Dawkowanie AZT w terapii noworodka

Noworodek urodzony ≥ 35 tyg. ciąży	Przez 4 tygodnie: 4 mg/kg/12 h, p.o. od 29 doby życia 12 mg/kg m.c. co 12 h p.o.
Wcześnieak ≥ 34 i < 35 tyg. ciąży	2 mg/kg/12 h p.o. przez 2 tyg., potem 3 mg/kg/ 12 h p.o. do ukończenia 6 tyg. i od wieku 6 tygodni 12 mg/kg m.c./12 h p.o.

- **3TC** (dla dzieci urodzonych powyżej 32 tygodnia ciąży) 2 mg/kg co 12 h p.o. przez 4 tygodnie i od 29 dnia życia 4 mg/kg/12 h.
- **NVP**
 - dla wcześniaków urodzonych między 34 a 37 tyg. ciąży 4 mg/kg/12 h przez 1 tydzień, następnie 6 mg/kg/12 h do ukończenia 1 mies.
 - dla noworodków urodzonych o czasie (≥ 37 tyg. ciąży) 6 mg/kg/12 h od urodzenia do ukończenia 1 miesiąca, następnie 200 mg/m²/12 h.

pierwsze 14 dni życia i z masą ciała ≥ 2 kg AZT + 3TC + RAL

RAL w postaci do sporządzania zawiesiny w Polsce jest dostępny wyłącznie na import docelowy.

U dzieci w wieku > 14 dni (> 42 tygodni od ostatniej miesiączki matki) do ukończenia 1 mies.

możliwy także schemat: **AZT+3TC +LPV/r**

W wieku 1mies. ż – 3 lata

AZT+3TC (lub FTC) + LPV/r lub

AZT+3TC(FTC) + RAL lub

AZT+3TC(FTC) + DTG

Od wieku 3 miesięcy w miejsce AZT po oznaczeniu HLA B*5701 i uzyskaniu wyniku ujemnego można zastosować ABC.

AZT+ABC+3TC+NVP – zgodnie z zaleceniami ekspertów europejskich (PENTA) dzieci w pierwszych 3 latach życia z HIV-RNA >100 000 kopii/ml lub z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego

W wieku ≥ 3 lat

ABC (lub AZT) +3TC (lub FTC) + lub ≥ 25 kg TAF +FTC(3TC)+

<25 kg m.c. : raltegrawir (RAL)

atazanawir/ritonawir (ATV/r)

darunawir/ritonawir (DRV/r) (2 x /dobę) lub

≥15 kg: dolutegrawir (DTG, Tivicay)(EMA)/ ≥20 kg (CDC)

≥ 25 kg: dolutegrawir (DTG) lub elwitegrawir/cobicistat (EVG/c)

Nastolatki ≥ 12 lat i ≥ 25 kg oraz na etapie dojrzałości płciowej 1-3 wg skali Tunnera

- FTC/TAF/BIC lub
- ABC/ 3TC / DTG lub
- FTC/TAF/EVG/c lub
- FTC/TAF/DTG lub
- ≥ 35 kg ABC/3TC/ATV/c lub
- ≥40 kg ABC/3TC/DRV/c

≥ 12 lat i od 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tunnera leczenie jest takie samo jak dorosłych

Alternatywne schematy oraz kolejne schematy po zmianie terapii wymagają konsultacji ekspertów, oceny przyczyn niepowodzenia terapii pierwszego wyboru, oznaczenia lekooporności, uwzględnienia interakcji lekowych, działań niepożądanych, penetracji do OUN.

Schematy terapeutyczne po zmianie z powodu nieskuteczności lub w celu uproszczenia leczenia dobierane są indywidualnie, w zależności od dostępności leków i aktualnych zaleceń.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Last updated: April14,2020. <http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Last updated: Marchy 27, 2018; <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
3. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infec-

tion 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>

- Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection – United States, 2014. MMWR 2014;63(No. RR-3):1-10.

20D

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

Monitorowanie w czasie terapii ARV

<i>Czas leczenia</i>	<i>Monitorowanie przy rozpoczynaniu leczenia ARV</i>
Przed ARV „0”	CD4, HIV-RNA, oporność, HLA B5701, morfologia krwi z rozmazem, Na, K, bilirubina, ALT, AST, ALP, GGTP, glukoza, mocznik, kreatynina, lipidogram (CH, LDL-CH, HDL-CH, TG), diastaza w surowicy, mocz – badanie ogólne, ew. Fe/TIBC, CRP
Przed ew. na początku ART	MRI głowy, bad. neurologiczne, ocena psychologa, dno oczu DEXA, wit. D3, DZM (klirens kreatyniny, Ca i P (stężenie i wydalanie), mikroalbuminuria*); Stężenie Ca i P w surowicy USG j. brzusznej, EKG, RTG kl. piersiowej Serologia: CMV IgG, IgM, Toxopl.gondii IgG/ IgM, EBV IgM, IgG, anty-HSV IgG, IgM, anty HBc total, anty HCV; Hbs Ag, HCV-RNA

Po rozpoczęciu/zmianie cART po 2 tygodniach należy wykonać badania biochemiczne oceniające toksyczność leków. Wiremię HIV oznacza się po 4 tygodniach i potem co 3 mies. U dzieci, które mają bardzo wysoką wiremię przed rozpoczęciem terapii, zahamowanie replikacji HIV poniżej poziomu wykrywalności (<50 kopii/ml) następuje z reguły po > 6 miesiącach cART. Rekonstrukcja immunologiczna także trwa dłużej, u dzieci z głęboką immunosupresją w momencie rozpoznania następuje po około roku leczenia antyretrowirusowego. Po uzyskaniu efektu terapeutycznego dziecko skutecznie leczone, stabilne klinicznie i immunologicznie, z VL <50 kopii/ml utrzymującą się przez co najmniej 2 lata może mieć monitorowaną wiremię HIV i wartość limfocytów CD4 co 6 miesięcy. Nastolatki wymagają ponownie częstszych badań – co 3 miesiące.

<i>Czas leczenia</i>	<i>Monitorowanie w pierwszym roku leczenia ARV</i>
14 dni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og., CRP ocena psychologa
4 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og., CRP, HIV-RNA ocena psychologa
8 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og., CRP, ocena psychologa

<i>Czas leczenia</i>	<i>Monitorowanie w pierwszym roku leczenia ARV</i>
12 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og., lipidogram, CRP, CD4, CD8 (co 12 tyg.), HIV-RNA (co 12 tyg.) ocena psychologa
Co 4 – 6 (7) tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og.,

<i>Czas leczenia</i>	<i>Monitorowanie leczenia w kolejnych latach terapii</i>
Co 12 (13) tygodni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, diastaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og., CD4 ¹ , CD8 ¹ , HIV-RNA ¹ , ocena psychologa
Co 12 mies.	wit. D3, DZM [klirens kreatyniny, Ca i P (stężenie i wydalanie)], mikroalbuminuria, Stężenie Ca i P w surowicy, lipidogram ² ; USG j. brzusznej; Serologia: CMV IgG, IgM, Toxopl. gondii IgG/ IgM, EBV IgM, IgG, anty-HSV IgG, IgM, anty-HCV;
Co 2 lata	p/ciała anty-HBV DEXA ³ , EKG, dno oczu, bad. neurologiczne ⁴

¹ Po roku skutecznego leczenia badania: HIV-RNA 1 x/rok; CD4 co 6 mies. *

* u nastolatków (od 16 r.ż.) co 3 miesiące

² Lipidogram – gdy nieprawidłowości – co 6 miesięcy lub ze wskazań częścię

³ DEXA – gdy nieprawidłowości – co 1 rok

⁴ ocena neurologiczna w trakcie każdego badania przedmiotowego; ocena przez neurologa w wieku 1 roku (wcześniej w przypadku nieprawidłowości), następnie ocena specjalisty ze wskazań (decyzja pediatry i/lub neurologa).

Ryzyko progresji choroby zależy od wieku dziecka, skuteczności terapii i jej działań niepożądanych.

Nieskuteczność wirusologiczna – Jednorazowy wzrost wirerii > 50 kopii/ml oznacza najprawdopodobniej tzw. „błip”, po 2-4 tygodniach należy powtórzyć badanie. Powtarzalna wiremia u pacjenta, dotychczas skutecznie leczonego (HIV-RNA <50 kopii/ml) oznacza nieskuteczność wirusologiczną terapii. Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia u dziecka jest niewłaściwe podawanie leków przez jego opiekunów. Na przykład zdarza się, że rodzice wysyłają dzieci na wyjazdy szkolne nie informując nikogo o chorobie dziecka i w tym czasie dziecko z reguły przerywa terapię, może się to wiązać z ryzykiem oporności na leki.

Niepowodzenie immunologiczne oznacza nie uzyskanie powrotu wartości limfocytów CD4 do normy dla wieku lub wręcz obniżenie liczby/odsetka CD4 w trakcie leczenia antyretrowirusowego.

Niepowodzenie kliniczne obecnie zdarza się bardzo rzadko, oznacza progresję kliniczną (wg klasyfikacji CDC).

W ramach standardowego monitorowania dzieci są regularnie badane przez neurologa (niemowlęta co 3 mies., w wieku 1-3 lata co 6 miesięcy, powyżej 3 lat minimum 1 raz w roku) i podczas każdej wizyty kontrolnej konsultowane przez psychologa.

Piśmiennictwo

1. Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003, 362: 1605-1611. available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2018, *HIV Medicine.*, e1-142 <http://onlinelibrary.wiley.com/; doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
3. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Last updated: November 27, 2017. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Last updated March 28, 2018

20E

Maria **Pokorska-Śpiewak** • Magdalena **Marczyńska**

Koinfekcje HIV/HBV i HIV/HCV u dzieci

Każde dziecko z rozpoznaniem zakażeniem HIV powinno mieć wykonane badania w kierunku zakażeń HBV (HBsAg) i HCV (anty-HCV, u dzieci poniżej 18 miesiąca życia z ekspozycji odmatczynej – HCV RNA PCR dwukrotnie w odstępie 6-miesięcznym).

Koinfekcja HIV/HBV

Profilaktyka

Do współzakażenia HIV/HBV u dzieci dochodzi najczęściej drogą wertykalną. Noworodki matek zakażonych HBV powinny jak najszybciej po porodzie (w ciągu 12 godzin) otrzymać profilaktykę czynno-bierną (szczepienie i swoistą immunoglobulinę). Następnie należy kontynuować szczepienia według schematu 0, 1, 6 miesięcy. U dzieci z masą urodzeniową mniejszą niż 2000 g szczepienie przeciw HBV stosuje się w czterodawkowym schemacie 0, 1, 2, 12 miesięcy. Dzieci te powinny otrzymać w sumie 4 dawki szczepionki. U dzieci matek zakażonych HBV należy w 9. miesiącu życia dziecka skontrolować HBsAg, anty-HBs i anty-HBc IgG. W przypadku braku odpowiedzi na szczepienie (tj. miano przeciwciał po 4 tygodniach od szczepienia < 10 mIU/ml) należy podać dodatkową serię szczepienia w schemacie 0, 1, 6 miesięcy. Skuteczność szczepienia podstawowego przeciwko HBV u dzieci zakażonych HIV, leczonych ARV jest wysoka, ale niższa niż u dzieci zdrowych. Należy okresowo kontrolować u nich miano przeciwciał anty-HBs. Gdy po szczepieniach podstawowych stężenie przeciwciał anty HBs jest <10 j.m./l, zaleca się podanie dawki przypominającej

szczepionki i kontrolę miana przeciwciał po 4-8 tygodniach. Jeśli doszczepienie nie spowoduje wytworzenia ochronnego miana przeciwciał, należy kontynuować szczepienie w schemacie 0, 1, 6 miesięcy.

Wskazania do leczenia

Dzieci z koinfekcją HBV/HIV są zagrożone bardziej aktywną chorobą wątroby, szybszą progresją do marskości wątroby w porównaniu do dzieci z monoinfekcją HBV. Wskazania do leczenia przewlekłego zwz typu B u dzieci z koinfekcją HIV/HBV są identyczne jak w przypadku dzieci niezakażonych HIV i są następujące:

1. wykrywalna przez ponad 6 miesięcy replikacja HBV (HBV DNA > 10 000 – 100 000 IU/ml), niezależnie od obecności HBeAg i utrzymujące się podwyższone stężenie aminotransferaz (przynajmniej 2-krotnie powyżej górnej granicy normy) przez ponad 6 miesięcy, lub
2. przewlekłe zapalenie wątroby w badaniu histopatologicznym biopsatu wątroby.

U pacjentów bez aktywności martwiczo-zapalnej w wątrobie, w fazie immunotolerancji (dodatni HBeAg, prawidłowe aktywności aminotransferaz pomimo wykrywalnego HBV DNA) lub nieaktywnego nosicielstwa (HBeAg ujemny, prawidłowe aktywności aminotransferaz pomimo wykrywalnego HBV DNA) nie zaleca się leczenia przeciwko HBV.

Schematy leczenia

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV schemat cART powinien zawierać dwa leki skuteczne przeciwko HBV: dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF) z lamiwudyną (3TC) albo emtrycytabiną (FTC). W sytuacji gdy konieczna jest zmiana terapii antyretrowirusowej z powodu nieskuteczności wirusologicznej leczenia HIV, należy pozostawić jeden z NRTI aktywny wobec HBV i do nowego schematu dodać drugi lek przeciwko HBV (w dawce zalecanej dla HBV). Dawka lamiwudyny stosowana do leczenia zakażenia HIV jest wyższa niż w leczeniu zakażenia HBV u pacjentów pediatrycznych (dla HBV: 100 mg/dobę u dzieci powyżej 12 r.ż.; 3 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 100 mg/dobę u dzieci w wieku 2-11 lat), w związku z tym u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV należy stosować wyższe dawki w celu uniknięcia wytworzenia lekooporności HIV. Nie należy u tych pacjentów stosować dawek niższych, odpowiednich dla leczenia izolowanego zakażenia HBV, ze względu na ich nieskuteczność wobec HIV, ani nagle odstawiać lamiwudyny z powodu ryzyka zaostrzenia przewlekłego zwz B. U dziecka w pierwszych dwóch latach życia nie ma możliwości zastosowania 2 leków aktywnych wobec HBV. Po ukończeniu przez pacjenta 2 rż. należy jak najszybciej zmienić schemat cART dodając tenofowir. Jako bazę NRTI dziecko powinno otrzymać TDF oraz 3TC (lub FTC). W przypadku przeciwwskazań do leczenia tenofowirem, u dzieci wcześniej nieleczonych 3TC można do skutecznego schematu cART dołączyć entekawir (w dawce 0,5 mg/dobę u dzieci o masie ciała co najmniej 32,6 kg).

Ocena skuteczności leczenia

Parametrami, które świadczą o skuteczności terapii przewlekłego zwz typu B są: zmniejszenie aktywności martwiczo-zapalnej w wątrobie, normalizacja poziomu aminotransferaz, obniżenie poziomu HBV DNA, serokonwersja w układzie HBe. Czas trwania leczenia przeciwwirusowego HBV nie został określony, jednak biorąc pod uwagę fakt, że stosowane leki stanowią składową cART, leczenie należy kontynuować nawet w przypadku uzyskania serokonwersji w układzie HBe.

Monitorowanie terapii

U dzieci rozpoczynających leczenie HBV zaleca się monitorowanie poziomu aminotransferaz co 3-6 miesięcy. U dzieci, które jednocześnie zaczynają cART eksperci zalecają częstsze monitorowanie

poziomu aminotransferaz na początku leczenia, tj. raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące terapii ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS), manifestującego się m.in. podwyższeniem poziomu aminotransferaz w surowicy krwi. Monitorowanie skuteczności leczenia polega na oznaczaniu HBeAg, anti-HBe oraz wirerii HBV co 3-6 miesięcy (razem z kontrolą poziomu aminotransferaz). Lecząc dziecko z koinfekcją HIV/HBV należy kontrolować HBV DNA metodą PCR pamiętając o ryzyku oporności HBV na lamiwudynę. Zaleca się ponadto monitorowanie pacjentów z przewlekłym wzv B w kierunku raka wątrobowokomórkowego: co 6-12 miesięcy badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Dodatkowo, w miarę możliwości, należy raz w roku wykonać badanie elastograficzne wątroby w celu oceny włóknienia.

Koinfekcja HIV/HCV

Częstość występowania zakażenia HCV u dzieci zakażonych HIV szacuje się na 1,5 – 3,1%. Koinfekcja HIV/HCV u matki, ze względu na wyższą wiramię HCV RNA, zwiększa ryzyko transmisji wertykalnej HCV z 4-10% (monoinfekcja HCV) do 6-23% (koinfekcja HIV/HCV). Leczenie antyretrowirusowe u matki zmniejsza ryzyko przekazania dziecku także HCV. Częstość samoeliminacji HCV u dzieci wynosi 17-59% w pierwszych 5 latach życia, przy czym w przypadku dzieci z koinfekcją HIV/HCV odsetek ten może być niższy. U dzieci z koinfekcją HIV/HCV choroba wątroby może być bardziej zaawansowana w porównaniu do dzieci z monoinfekcją HCV, a 2-3% pacjentów rozwinię marskość wątroby w dzieciństwie. Zakażenie HCV nie wydaje się wpływać na przebieg zakażenia HIV. Dobra kontrola zakażenia HIV może mieć wpływ na wolniejszą progresję choroby wątroby zależną od HCV.

Leczenie

Zalecane jest możliwie jak najszybsze włączenie leczenia HCV w celu zahamowania progresji choroby wątroby wywoływanej przez przewlekłe wzv typu C. Obecnie wskazane jest wykorzystanie opcji terapeutycznych z użyciem terapii bezinterferonowych (direct acting antivirals, DAA). Terapia u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV jest identyczna jak w przypadku monoinfekcji HCV, przy czym konieczna jest weryfikacja ewentualnych interakcji lekowych z ART. Leczeniem powinny być objęte wszystkie dzieci dotychczas nieleczone oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii anty-HCV, niezależnie od genotypu HCV oraz stopnia włóknienia wątroby. Terapie DAA są zarejestrowane w Europie u dzieci powyżej 12 roku życia (tabela 1), ale ich stosowanie u pacjentów pediatrycznych nie jest ujęte w obowiązujących Programach lekowych Ministerstwa Zdrowia. U dzieci w wieku poniżej 12 lat obecnie w Polsce leczenie DAA nie jest możliwe. Należy dążyć do możliwie jak najszybszego rozpoczęcia leczenia DAA u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, np. w ramach prowadzonego w Polsce programu terapeutycznego *real-life* możliwego dzięki darowiźnie leku od producenta lub badań klinicznych. Kwalifikacja dziecka do leczenia DAA obejmuje wykonanie następujących badań: oznaczenie HCV RNA ilościową metodą PCR i genotypu HCV, morfologia krwi obwodowej, oznaczenie stężenia aminotransferaz, albumin, bilirubiny, wskaźnika protrombinowego, kreatyniny, HBsAg, anti-HBc total, badanie USG jamy brzusznej, badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby metodą elastograficzną (Fibroscan) lub badanie histopatologiczne bioptatu wątroby.

Monitorowanie terapii

Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia DAA obejmuje kontrole raz w miesiącu, w trakcie których oznacza się morfologię krwi obwodowej, stężenie aminotransferaz i bilirubiny. Na zakończenie leczenia dodatkowo oznacza się HCV RNA ilościową metodą PCR oraz wykonuje badanie

ultrasonograficzne jamy brzusznej. Miarą skuteczności leczenia jest uzyskanie *sustained viral response* (SVR), czyli niewykrywalny materiał genetyczny HCV (HCV RNA PCR) po 3 miesiącach od zakończenia leczenia. U pacjentów wyleczonych przeciwciała anty-HCV mogą się utrzymywać do końca życia i świadczą o przebyłym zakażeniu. Dzieci z zaawansowanym włóknieniem wątroby, w tym marskością, wymagają wykonania badania elastograficznego po 3 miesiącach od zakończenia leczenia, a następnie okresowej kontroli ultrasonograficznej co 3-6 miesięcy.

Tabela 1. Terapie bezinterferonowe dla dzieci powyżej 12 roku życia zakażonych HCV zarejestrowane w Europie

Lek	Genotyp HCV	Pacjent	Czas terapii (tygodnie)
Ledipaswir/ Sofosbuwir (LDV/SOF)	1	dotychczas nieleczony, bez marskości lub ze skompensowaną marskością; reterapia u chorych bez marskości	12
		reterapia u chorych z marskością	24
	4, 5, 6	dotychczas nieleczony lub reterapia, bez marskości lub ze skompensowaną marskością	12
Sofosbuwir z rybawiryną (SOF+RBV)	2	dotychczas nieleczony lub reterapia u chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością	12
	3		24
Glekaprewir/ Pibrentaswir (GLE/PIB)	1-6	dotychczas nieleczony bez marskości	8
		dotychczas nieleczony z marskością	12
	1, 2, 4-6	uprzednio leczony PegIFN+RBV, bez marskości	8
		uprzednio leczony PegIFN+RBV, z marskością	12
3	uprzednio leczony PegIFN+RBV, bez lub z marskością	16	

Koinfekcja HIV/HCV/HBV

Współzakażenie trzema wirusami HIV, HBV i HCV w praktyce występuje rzadko. U tych dzieci, zgodnie z aktualnymi zaleceniami, należy jak najwcześniej (w 1 roku życia) rozpocząć cART, monitorując funkcję wątroby. Terapię DAA należy włączyć możliwie jak najszybciej (zgodnie z rejestracją leków po ukończeniu przez dziecko 12 rż., lub wcześniej, off-label u dzieci powyżej 6 rż. z zaawansowanym włóknieniem wątroby, czyli > 7kPa w badaniu elastograficznym). Ze względu na ryzyko zagrażającej życiu reaktywacji HBV u pacjentów leczonych DAA, u każdego pacjenta kwalifikowanego do leczenia należy wykonać badanie HBsAg i anty-Hbc total. W przypadku dodatniego wyniku należy oznaczyć HBV DNA metodą PCR, a w trakcie terapii monitorować stężenie aminotransferaz co 2-4 tygodnie. W przypadku stwierdzenia wzrostu aktywności aminotransferaz w trakcie terapii DAA, należy ponownie oznaczyć HBV DNA. Dziecko z koinfekcją HIV/HBV/HCV powinno otrzymywać leki aktywne wobec HBV jako składową cART i leczenie to powinno być kontynuowane równoległe z terapią DAA. W przypadku pojawienia się wirerii HBV w trakcie leczenia DAA, należy włączyć dodatkowy lek aktywny przeciwko HBV (np. entekawir).

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/content-files/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. [accessed 15.06.2020]

2. 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 [accessed 15.06.2020]
3. The European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Coinfection with HIV and hepatitis C virus in 229 children and young adults living in Europe, *AIDS*, 2017, 31(1): 127-135
4. Halota W, Flisiak R, Juszczak J i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. *Zakażenia XXI wieku*. 2019;2(2):61-6

20F

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

Profilaktyka zakażeń oportunistycznych

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

PCP (zakażenie *Pneumocystis jiroveci*)

Profilaktykę PCP rozpoczyna się u wszystkich niemowląt wysokiego ryzyka transmisji wertykalnej od 5 tygodnia życia. Należy ją stosować do czasu wykluczenia zakażenia. Po otrzymaniu ujemnych wyników HIV RNA z 6-8 tygodnia życia (tj. 2-4 tyg. od zakończenia profilaktyki) można wstępnie wykluczyć zakażenie HIV. Jeśli równocześnie dziecko nie ma objawów związanych z zakażeniem HIV i ma prawidłową wartość limfocytów CD4, należy odstawić profilaktykę, kontynuując diagnostykę zakażenia HIV w 4-6 miesiącu życia.

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

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

W profilaktyce pierwotnej i wtórnej stosuje się kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol, TMP/SMX) doustnie przez 3 kolejne dni tygodnia w dawce TMP 150 mg/SMX 750 mg/m²/dobę

w 2 dawkach podzielonych. W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapsonę (u dzieci ≥ 1 miesiąca życia) 2 mg/kg/1× dziennie (max. 100 mg), lub 4 mg/kg 1× w tygodniu (max. 200 mg). W dalszej kolejności: atowaquon i pentamidyna (w nebulizacji dla dzieci starszych).

Zapobieganie gruźlicy

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

W sytuacji dodatniego MTx, po wykluczeniu gruźlicy, należy stosować chemioprofilaktykę: 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 (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 miesięcy.

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

Profilaktyka Mycobacterium avium complex (MAC)

Wskazania do profilaktyki pierwotnej MAC przedstawiono w tabeli.

Tabela 1. Wskazania do profilaktyki pierwotnej MAC

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

Stosuje się:

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

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

Profilaktyka Toxoplasma gondii

Pacjentów seronegatywnych należy uczulić na możliwość zakażenia pasożytem i nauczyć metod zapobiegania: unikanie spożywania surowego i niedogotowanego mięsa, mycie warzyw i owoców,

mycie rąk po kontakcie z kotem lub jego odchodami, używanie rękawiczek w czasie kontaktu z ziemią lub kocimi ekskrementami.

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

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

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

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

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

- <6 roku życia > 15%
- ≥6 lat > 200 kom/mm³.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Last updated November 27,2017; <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
2. Panel of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children, Last updated October 29, 2015, http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

20G

Konrad **Zawadka** • Jolanta **Popielska** •
Magdalena **Marczyńska**

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

Rzeżączka (1-4)

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

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

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

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

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

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

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

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

Kiła [4, 8-11]

Ryzyko kiły wrodzonej zależy od okresu ciąży (wzrasta z czasem jej trwania) oraz od postaci kiły u matki. Największe dotyczy kiły wczesnej pierwszego okresu (60-100%) i maleje do 8% w kile utajonej późnej. Możliwe jest także zakażenie okołoporodowe – przez kontakt ze zmianami skórno-śluzówkowymi w kanale rodym i okolicy krocza. Nie udowodniono transmisji zakażenia przez karmienie piersią.

Zakażenie wertykalne krętkiem bladym może doprowadzić do obumarcia płodu, porodu przedwczesnego, hipotrofii lub wystąpienia charakterystycznego zespołu objawów klinicznych.

Kiła wrodzona wczesna (rozpoznawana do ukończenia 2. roku życia).

U większości noworodków przebieg bezobjawowy (70 % dzieci w przypadku nielezionej kiły późnej u ciężarnej).

Objawy (rozwijają się zwykle w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia):

- Hepatosplenomegalia
- Sapka kiłowa
- Wysypka plamisto-grudkowa
- Uogólniona limfadenopatia
- Żółtaczką
- Porażenie rzekome Parrota
- Zajęcie OUN
- Niedokrwistość
- Zespół nerczycowy
- Niedożywienie

Kiła wrodzona późna (powyżej 2 r.ż) – objawy:

- Triada Hutchinsona
 - Zęby (siekanie) Hutchinsona – stępione i z wgłębieniami na powierzchni siecznej)
 - Śródmięzcowe zapalenie rogówki

- Głuchota wskutek uszkodzenia nerwu VIII
- Szablowate zniekształcenie kości podudzi
- Zniekształcenie zębów trzonowych w kształcie morwy
- Przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Zapalenie siatkówki i naczyńówki oka
- Nos siodełkowaty
- Uwypuklenie kości czołowych (czoło olimpijskie)
- Stawy Cluttona

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

W diagnostyce noworodka KONIECZNE JEST RÓWNOCZESNE badanie dziecka i matki.

Rekomendowane są tylko odczyny niekrętkowe, których miana korelują z aktywnością choroby (wyniki powinny być podawane ilościowo). Służą monitorowaniu aktywności choroby i skuteczności leczenia.

Postępowanie z noworodkiem jest uzależnione od:

- Objawów klinicznych u dziecka
- Wyników badań serologicznych u matki i dziecka
 - **Jednoczasowe** wykonanie badań u matki i dziecka
 - Pobranie z krwi dziecka (nie krwi pępowinowej!)
 - Uwaga: przeciwciała odmatczyne – zalecane wykonywanie wyłącznie odczynów niekrętkowych, np. VDRL, z określeniem miana.
- Leczenia zastosowanego u matki

Pewne rozpoznanie kiły wrodzonej jest możliwe po bezpośrednim stwierdzeniu *T.pallidum* badaniem w ciemnym polu mikroskopu świetlnego lub metodą PCR w łożysku, materiale autopsyjnym, zmianach skórno-śluzówkowych lub płynach ustrojowych dziecka.

Profilaktyka i leczenie kiły wrodzonej:

Wiek dziecka	Antybiotyki	Dawkowanie
≤ 7 doba życia (po urodzeniu)	penicylina krystaliczna i.v.	50 000 IU/kg/12h przez pierwsze 7 dni życia, następnie 50 000 IU/kg/8h do 10 dni leczenia włącznie
> 7 dobry życia	penicylina krystaliczna i.v.	50 000 IU/kg/8h przez 10 dni

Nawet jednodniowa przerwa w leczeniu oznacza konieczność powtórzenia całego kursu antybiotykoterapii.

Stosowanie antybiotyków (np. ampicyliny), wynikające z innych wskazań, u noworodka podejrzewanego o kiłę wrodzoną, nie zwalnia z leczenia penicyliną.

W przypadku, gdy niemożliwe jest podanie penicyliny krystalicznej, alternatywnie można zastosować ceftriaksone 50 mg/kg m.c. w jednorazowej dawce dobowej przez 10 dni (brak jednak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania i lekiem z wyboru pozostaje penicylina).

Możliwe scenariusze postępowania u noworodka:

1. **Pewne/bardzo prawdopodobne (A) /możliwe (B) rozpoznanie kiły:**

1A

- Objawy kiły wrodzonej u noworodka i/lub
- Dodatni wynik PCR lub wynik badania w ciemnym polu widzenia w płynach ustrojowych i/lub
- Miano VDRL >4× wyższe niż u matki

1B

- Bezobjawowy noworodek i/lub
- Miano VDRL ≤4× wartość u matki i/lub
- Brak pewności o prawidłowym leczeniu matki:
 - matka nie była leczona lub otrzymała niepełne leczenie
 - matka była leczona innym antybiotykiem niż penicylina lub
 - leczenie zakończono krócej, niż na 4 tygodnie przed porodem
 - brak dokumentacji potwierdzającej terapię

Pełna diagnostyka u noworodka:

- Badanie przedmiotowe
- Badania laboratoryjne:
 - morfologia krwi obwodowej (liczba krwinek białych, ich wzór odsetkowy, liczba płytek krwi)
 - aktywność aminotransferaz
 - badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (z oceną VDRL)
- Radiogramy klatki piersiowej i kości długich
 - Badanie dna oczu
 - Badanie słuchu

2. **Mało prawdopodobne rozpoznanie kiły:**

- Bezobjawowy noworodek
- VDRL ≤ 4-krotna wartość miana u matki
- Matka otrzymała właściwe leczenie, zakończone co najmniej 4 tygodnie przed porodem
- Brak objawów reinfekcji i nawrotu u matki

Noworodek nie wymaga dodatkowych badań.

Noworodek powinien otrzymać 10-dniowe leczenie penicyliną krystaliczną.

Można odstąpić od leczenia w przypadku:

- kiły wczesnej, gdy po leczeniu ↓ VDRL ≤ 4× lub
- kiły późnej, gdy miano to jest niskie i stabilne (tj. < 1:2).

Nie ma wskazań do diagnostyki i leczenia noworodka:

- Bezobjawowy noworodek
- VDRL ≤ 4-krotna wartość miana u matki
- Matka leczona przed ciążą

VDRL przed, w czasie ciąży oraz w okresie okołoporodowym niskie i stabilne (tj. <1:2)

Wówczas:

Dziecko wymaga oceny klinicznej i serologicznej do czasu negatywizacji odczynu VDRL.

W razie jakichkolwiek wątpliwości – włączenie 10-dniowego leczenia penicyliną

Monitorowanie

Ocena kliniczna i badanie VDRL w 3. mies.ż.

Jeśli ↓ miana VDRL – kolejna ocena w 6 mies.ż.

Przeciwciała biernie przeniesione zanikają:

1. Kardiolipinowe (VDRL) **do 6 m.ż.** – kontrola przeciwciał*
2. Krętkowe (FTA –abs, TPHA, TPPA) do 12-15 m.ż. – kontrola przeciwciał w 18 m.ż. dziecka**;

* Jeśli w 6 mies. ż. wynik VDRL jest dodatni i/lub wyższy niż w okresie noworodkowym obowiązuje pełna diagnostyka i leczenie dziecka

** Jeśli w 18 mies. ż utrzymują się dodatnie odczyny krętkowe, świadczy to o zakażeniu dziecka, obowiązuje pełna diagnostyka i leczenie dziecka

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

Pełna diagnostyka dziecka

10-dniowe leczenie penicyliną krystaliczną (50 000 IU/kg/dawkę 4-6× dziennie).

Kontrolne VDRL co 3 miesiące do czasu negatywizacji lub co najmniej 4-krotnego obniżenia się miana przeciwciał.*

* W przypadku wzrostu VDRL (2 badania w odstępie 2 tygodni) lub braku spadku miana <4-krotnie w stosunku do wyjściowego należy wykonać pełną diagnostykę u dziecka i zastosować penicylinę krystaliczną przez 10 dni, ocena VDRL po 12-18 miesiącach .

Jeśli dziecko ma zmiany zapalne w PMR – kontrolne nakłucia łędźwiowe co ok. 6 miesięcy do czasu normalizacji wyników. Utrzymywanie się zmian zapalnych lub (+) VDRL w PMR po 2. latach od leczenia świadczy o kile OUN.

Piśmiennictwo

1. Embree JE.: Gonococcal Infections. [in] CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein (ed.) Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, 2016, 504-511
2. Gonococcal Infections among Neonates. [in] Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2015, 66-68
3. Bignell C, Unemo M, Radcliffe C, Jensen JS et al. European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults, Int J STD, 2013, 24 (2): 85-92
4. Rozporządzenie M.Z. z 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem. Dz.U.2012, Poz.1100
5. Darville T.: Chlamydia Infections. [in] CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein (ed.) Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, 2016, 576-582
6. Chlamydial Infections among Neonates. [in] Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR, 2015, 58-60

7. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections, *Int J STD AIDS*, 2016, 27 (5): 333-348
8. Kollmann TR, Dobson SRM, Syphilis. [in] CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein. (ed.) Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Philadelphia, 2016, 512-543
9. Congenital Syphilis. [in] Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, *MMWR* 2015, 45-49
10. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R. European guideline on the management of syphilis, *J EADV*, 2014, 28 (12): 1581-1593
11. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29: 495-501

20H

Magdalena **Marczyńska**, Jolanta **Popielska**

Zapobieganie działaniom niepożądanym cART u dzieci

Obecnie stosuje się coraz częściej leki o wyższym profilu bezpieczeństwa wobec poznanych dotychczas działań niepożądanych. Brak jest długofalowej oceny pacjentów i możliwości przewidzenia nowych działań ubocznych. Działania niepożądane są nadal najczęstszą przyczyną zmiany lub przerwania terapii oraz złej adherencji. Obserwuje się je u < 10% leczonych cART.

Podczas stosowania inhibitorów integrazy (RAL, DTG, BIC) mogą wystąpić objawy neuropsychiatryczne oraz inne objawy ze strony OUN. Nadmierny przyrost masy ciała dzieci obserwuje się po DTG, BIC i TAF.

Zalecenia profilaktyczne i terapeutyczne w stosunku do przewidywanych i występujących działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego u dzieci nie uległy zmianie w stosunku do 2016 roku. Wszystkie działania niepożądane typowe dla poszczególnych leków są omówione w ich charakterystykach.

Najistotniejsze działania niepożądane przedstawiono w Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection w rozdziale Management of Medication Toxicity or Intolerance J1-J44.

Piśmiennictwo

1. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents In Pediatric Infection; Management of Medication Toxicity or Intolerance. Last updated November 27, 2017, K1-K47; <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PediatricGuidelines.pdf>
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacommet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, *HIV Medicine*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
3. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/pediatricguidelines.pdf>, last updated 12.02.2021. data wejścia 06.04.2021

Program szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV

Dzieci zakażone HIV szczepione są wg Indywidualnego Kalendarza Szczepień, opartego na obowiązującym w Polsce programie szczepień ochronnych i zgodnego z najnowszymi międzynarodowymi zaleceniami. Brak dokumentacji/historii szczepień oznacza konieczność realizacji programu od początku.

Tabela 1. Schemat szczepień ochronnych u dzieci zakażonych HIV

	<24h	2 m.ż	3-4 m.ż	5-6 m.ż	7 m.ż	8 m.ż	13-15 m.ż	16-18 m.ż	3 r.ż	6 r.ż	10 r.ż.	14 r.ż	19 r.ż.
wzw B	1	2			3								
DTaP		1	2	3				4		5		Tdap	Td
IPV			1	2				3		4			
Hib*		1	2	3				4					
Rotawirus*		1	2	(3)									
odra, świnka, rózyczka							1			2			
Grypa					1	2	i co rok						
Str. pneumoniae		1	2	3	PCV13		4						
Str. pneumoniae									PPSV23				
wzw A							1, 2						
ospa wietrzna							1, 2						
MenC/ACWY*			1, 2,				3						
MenB*			1,2,(3)				3(4)						
HPV											1,2,3		

Cyfy w tabeli oznaczają numer kolejnej dawki szczepionki.

* Liczba dawek oraz odstępy między nimi zależą od wieku dziecka w momencie rozpoczęcia szczepień i/lub zaleceń producenta.

Szczepienia ochronne

Gruźlica. U dzieci HIV (+) szczepienie BCG jest bezwzględnie przeciwwskazane.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B). Podstawowy cykl szczepień składa się z 3 dawek podawanych w schemacie 0, 1, 6 miesięcy. U dzieci z masą urodzeniową <2000 g szczepienie przeprowadza się w czterodawkowym schemacie 0, 1, 2, 12 miesięcy. W przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej wskazane jest jednorazowe przeprowadzenie powtórnego cyklu szczepień podwójną dawką, w przypadku spadku poziomu przeciwciał poniżej 10 mIU/ml podaje się dawkę przypominającą.

Błonica, tężec, krztusiec. Stosowane są szczepienia skojarzone: przeciwko tężcowi, błonicy, krztuścowi (aP, acelularny komponent krztuśca), poliomyelitis, H. influenzae typu B, wg schematu szczepień zalecanego przez producenta. Schemat szczepień jest taki jak dla dzieci zdrowych: obejmuje 3 dawki w pierwszym roku życia, dawkę uzupełniającą w 2 roku życia, kolejną w 6 roku życia, Tdap w 14 roku życia oraz Td w 19 roku życia. Dzieci, które otrzymały szczepionkę Td w 14 roku życia, należy zaszczepić Tdap w 19 roku życia (zamiast Td).

Poliomyelitis. Obecnie w Polsce stosowana jest jedynie nieżywa szczepionka przeciwko poliomyelitis (IPV). Schemat szczepień jest taki jak dla dzieci zdrowych.

Haemophilus influenzae typ b (Hib). Szczepienie rozpoczyna się w wieku 6 tygodni. Schemat szczepień jest taki jak dla dzieci zdrowych: obejmuje 3 dawki w pierwszym roku życia, następnie dawkę uzupełniającą w 2 roku życia. Dzieciom starszym, dotychczas nieszczepionym, należy podać 1 dawkę szczepionki.

Zakażenia rotawirusowe. Szczepienia są zalecane u niemowląt zakażonych HIV i dzieci matek HIV(+). Szczepienia rozpoczyna się powyżej 6 tygodnia życia, ostatnia dawka może być podana najpóźniej do wieku 24-26 tygodni, według zaleceń producenta.

Odra, świnka, różyczka. Jest to szczepionka żywa, którą można stosować jedynie u dzieci bez głębokiej immunosupresji. Szczepionkę stosuje się od drugiego roku życia, dawkę przypominającą podaje się w 6 roku życia (minimalny odstęp między szczepieniami wynosi 4 tygodnie). W przypadku braku odpowiedzi poszczepiennej można zastosować jedną dodatkową dawkę.

Grypa. Szczepienie szczepionką inaktywowaną jest zalecane u dzieci od 7 miesiąca życia i powtarzane corocznie, przed sezonem grypowym. Dzieci do 9 lat, które są szczepione przeciwko grypie po raz pierwszy w życiu, w danym sezonie otrzymują dwie dawki szczepionki w odstępie miesięcznym. Należy szczepić pozostałych domowników. Żywa szczepionka przeciwko grypie (LAIV) jest przeciwwskazana u pacjentów zakażonych HIV.

Streptococcus pneumoniae. U dzieci HIV(+) preferowana jest szczepionka skoniugowana 13-walentna, PCV13. Schemat szczepień PCV13 obejmuje 3 dawki w pierwszym półroczu i jedną dawkę w 2 roku życia. Szczepionka PPSV23 (23-walentna szczepionka polisacharydowa przeciwko pneumokokom) jest stosowana od 3 r.ż, nie wcześniej niż po 8 tygodniach od ostatniej dawki PCV. U dzieci starszych, dotychczas nieszczepionych przeciwko pneumokokom, należy najpierw podać szczepionkę PCV13.

Ospa wietrzna. Szczepienie (dwie dawki w odstępie 3 miesięcy) wykonuje się u dzieci bez głębokiego niedoboru odporności, po uwzględnieniu klasyfikacji klinicznej i poziomu wirerii HIV. Szczepić należy także zdrowych domowników, którzy nie chorowali na ospę wietrzną. U dzieci z głęboką immunosupresją po kontakcie z ospą wietrzną należy podać swoistą immunoglobulinę. Nie zaleca się równoczesnego szczepienia przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.

Neisseria meningitidis. Dzieci zakażone HIV są w grupie ryzyka inwazyjnej choroby meningokokowej. Szczepienia przeciwko meningokokom grupy C lub ACWY (ze względu na zmianę dysrybucji serotypów preferowana jest szczepionka czterowalentna) szczepionką skoniugowaną przeprowadza się u dzieci powyżej 6-8 tygodni życia, liczba dawek oraz odstępy między nimi zależą od wieku dziecka w chwili rozpoczęcia szczepień. U dzieci zaszczepionych wcześniej przeciwko meningokokom grupy C, jako dawkę przypominającą można zastosować szczepionkę czterowalentną ACWY.

Szczepienia przeciwko meningokokom grupy B przeprowadza się u dzieci po ukończeniu 2 miesięcy, liczba dawek oraz odstępy między nimi zależą od wieku dziecka w chwili rozpoczęcia szczepień.

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

HPV (human papilloma virus). Szczepienie u dziewcząt i chłopców zakażonych HIV w wieku powyżej 9 lat przeprowadza się schematem 3-dawkowym, preferowana jest szczepionka dziewięciowalentna HPV9.

Możliwości oceny odpowiedzi poszczepiennej

Najprostszym sposobem oceny skuteczności szczepień jest kontrola przeciwciał. Powszechnie dostępne jest oznaczanie przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B. Za ochronny poziom przeciwciał anty-HBs uznaje się obecnie wartość powyżej 10 mIU/ml.

W niektórych ośrodkach dodatkowo ocenia się skuteczność szczepień przeciwko odrze, tężcowi, HPV, ospie wietrznej, różyczce oraz bakteriom otoczkowym. Wiedza na temat odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów zakażonych HIV pozwala na modyfikację kalendarza szczepień w indywidualnych przypadkach i na zmiany w dotychczasowych schematach.

Piśmiennictwo

1. Program szczepień ochronnych na 2021 rok. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2020r., www.gis.gov.pl
2. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. PENTA Vaccines Group, PENTA Steering Committee and Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med.* 2012;13:333-336
3. Bamford A, Manno EC, Mellado MJ, Spoulu V, Marques L, Scherpbier H, Niehues T, Ołdakowska A, Rossi P, Palma P. Immunisation practices in centres caring for children with perinatally acquired HIV: A call for harmonization. *VACCINE*, 2016, 34 (46): 5587-5594
4. https://www.cdc.gov/vaccines_last updated Apr, 2021

20J

Magdalena **Marczyńska** • Małgorzata **Kruk** •
Justyna **Kowalska**

Nastolatki i młodzi dorośli wertykalnie zakażeni HIV – przekazywanie z opieki pediatrycznej do opieki dla dorosłych

Proces przekazywania pacjentów z opieki pediatrycznej do ośrodka dla dorosłych trwa kilka lat. Zgodnie z definicją jest to planowy, celowy proces przechodzenia z ośrodka skupionego nad dzieckiem do ośrodka opieki zdrowotnej dla dorosłych, rozwiązujący medyczne, psychospołeczne, edukacyjne i zawodowe potrzeby młodzieży i młodych dorosłych z chorobą przewlekłą.

Polski program przekazywania nastolatków z zakażeniem HIV został opracowany na podstawie wieloletnich doświadczeń we współpracy pomiędzy Kliniką Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego w Warszawie a Poradnią Profilaktyczno Leczniczą Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

Celem programu jest zachowanie ciągłości w specjalistycznej opiece medycznej oraz utrzymanie systematyczności w przyjmowaniu leczenia antyretrowirusowego przez pacjentów.

Terapia antyretrowirusowa i jej monitorowanie

Nastolatki gorzej realizują zalecenia lekarskie, ich „adherencja” jest niższa niż dzieci młodszych i osób dorosłych, Ponadto u pacjentów zakażonych HIV drogą wertykalną znacznie częściej obserwuje się występowanie mutacji warunkujących oporność na leki antyretrowirusowe. Dlatego też przy doborze lub ewentualnej zmianie leczenia antyretrowirusowego należy brać pod uwagę leki o wyższej barierze genetycznej i długim okresie półtrwania. W celu utrzymania właściwej adherencji do leczenia zaleca się schematy stosowane jeden raz dziennie i w miarę możliwości jedno-tabletkowe.

W związku z gorszą adherencją nastolatki wymagają ściślejszego nadzoru i monitorowania leczenia – od 16 roku życia aż do przekazania do opieki dla dorosłych badanie wirerii HIV należy wykonywać co 12 tygodni.

Proces przekazywania do opieki

Program przekazywania opieki zakłada 3 letnią współpracę obydwu ośrodków: pediatrycznego i dla dorosłych, aż do czasu całkowitego przejścia pacjenta do opieki dla dorosłych. Proces ten rozpoczyna się od 16 urodzin pacjenta i z reguły kończy w wieku 19 lat, rzadko trwa do wieku 20 lat lub jest krótszy i 18-latkę zmieniają już ośrodek. W czasie wspólnej opieki przygotowana jest dokumentacja pacjenta, uzupełniane ewentualne badania i szczepienia ochronne. Nastolatki i młodzi dorośli wertykalnie zakażeni HIV wymagają opieki multidyscyplinarnego zespołu lekarskiego (m in. specjalisty w dziedzinie leczenia ARV – pediatry i internisty, ginekologa, neurologa, nefrologa) oraz psychologa, psychoterapeuty, często także pomocy pracownika socjalnego. U dziewcząt należy zaplanować wstępną konsultację ginekologiczną jeszcze w trakcie opieki pediatrycznej lub najpóźniej przy przyjęciu do opieki dla dorosłych.

Warunkiem przekazania jest świadome uczestniczenie pacjenta w leczeniu już podczas opieki pediatrycznej tj. znajomość celów terapii antyretrowirusowej, samodzielne przygotowanie i przyjmowanie leków, uzgadnianie terminów wizyt kontrolnych, orientowanie się w ilości leków.

Terminy kolejnych badań należy uzgadniać z pacjentem, a nie jak dotychczas z jego opiekunami. Poza tym pacjent powinien sam zadawać pytania na temat swojego stanu zdrowia i zgłaszać dolegliwości.

Pierwsza wizyta po ukończeniu 16 lat oznacza początek procesu przekazywania opieki. Należy ustalić miejsce, gdzie będzie kontynuowane leczenie i nawiązać kontakt z ośrodkiem wskazanym przez nastolatka. Szczególnie ważną rolę na tym etapie opieki nad nastolatkiem jest regularny kontakt pacjenta z psychologiem. Wizyty kontrolne powinny umożliwiać równoległe kontakt z nowym ośrodkiem. Dobrym rozwiązaniem jest zaplanowanie z lekarzem przejmującym opiekę wizyt specjalistycznych np. u nefrologa, dermatologa, ginekologa w ośrodku dla dorosłych. Jeśli to możliwe, nastolatek powinien mieć możliwość wizyty u seksuologa. Z doświadczeń dotyczących nastolatków wiadomo, że z reguły nie informują oni swoich partnerów seksualnych o chorobie. Zapewnienie profesjonalnej edukacji seksualnej oraz nauka podejmowania świadomych decyzji zmniejsza ryzyko transmisji HIV wśród młodzieży.

Ostateczna decyzja o przejściu do opieki dla dorosłych podejmowana jest wspólnie. O terminie pierwszej wizyty w nowym ośrodku powinien być zawiadomiony także pediatra. Należy zapewnić możliwość utrzymania kontaktu pacjenta z psychologiem z ośrodka pediatrycznego przynajmniej we wstępnym okresie po zmianie. Zaleca się by lekarz dotychczas prowadzący lub psycholog przypomnieli pacjentowi o terminie pierwszej wizyty w nowym miejscu.

Ujawnianie informacji o zakażeniu HIV

W Polsce ujawnienie rozpoznania nadal następuje późno. Opiekunowie głównie z powodu obawy przed odrzuceniem oraz kłopotów z nie dochowaniem tajemnicy przez dziecko w grupie rówieśniczej rzadko akceptują ujawnienie rozpoznania przed ukończeniem przez nie 16 lat, kiedy zgodnie z prawem pacjent współuczestniczy w leczeniu i musi wyrazić na nie zgodę. Omawianie wyników badań, skuteczności leczenia pozwalają nastolatkowi uczestniczyć w terapii i podejmować wspólne decyzje, powinno to poprawić adherencję i przygotowuje pacjenta do samodzielnego leczenia w ośrodku dla dorosłych.

Z obserwacji wynika, że najlepszym wiekiem na ujawnienie rozpoznania jest 11 rok życia dziecka. Współpraca z psychologiem i jego konsultacje podczas każdej wizyty kontrolnej pomagają rodzicom/ opiekunom w podjęciu tej decyzji i w rozmowie z dzieckiem. Czasem nazwa choroby podawana jest w obecności lekarza lub psychologa.

Piśmiennictwo

1. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12217/pdf>
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Last updated November 27, 2017; 1-268. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf>

vacat

E

Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV i medycyna podróży

Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV

Ogólne zasady prowadzenia szczepień u osób HIV(+):

- Odstęp między podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje nie powinien być krótszy niż 4 tygodnie. Natomiast odstęp między różnymi szczepionkami niezawierającymi żywych drobnoustrojów lub między taką szczepionką a preparatem zawierającym żywe drobnoustroje jest dowolny. Wskazane jest jednak zachowanie niezbędnego odstępu w celu uniknięcia nałożenia się ewentualnego niepożądanego odczynu poszczepiennego na kolejne szczepienie. Odstęp między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki powinien być zgodny z zaleceniami producenta.
- Nie wolno podawać szczepionek żywych u osób, u których liczba limfocytów CD4 jest <200 kom/ μ l.
- **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 kom/ μ l (nie dotyczy szczepienia przeciw pneumokokom oraz grypie).

Tabela 1. Szczepienia rekomendowane

	<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>Liczba limfocytów CD4 [kom/μl]</i>	<i>Uwagi</i>
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	<p>schemat 2 dawkowy PCV13 i PPV23 w zależności od statusu immunologicznego i historii szczepień</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4+ > 200 kom/μl: I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach • CD4+ <200 kom/μl: I dawka: PCV13 II dawka: PPV23 po 8 tygodniach lub po wzroście CD4+ >200 kom/μl (bardziej zalecane) • osoby wcześniej szczepione przeciw pneumokokom szczepionką polisacharydową: jedna dawka PCV 13 nie wcześniej niż po roku od PPV23 	<p>po 5 latach, tylko PPV23</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 19-64 lata i >5 lat od pierwszej dawki PPV23: jedna dawka • wiek >65. r.ż.: podać dawkę przypominającą, nawet jeśli otrzymały 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.
Tęžec, Błonica (krztusiec) ^b	0-1-6(12) miesięcy (preparat dT)	Co 10 lat. Zalecany jako dawka przypominająca preparat z komponentą krztuścową: 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 błoniczy. Jedną z tych dawek można zamienić na preparat z komponentą krztuścową (dTap) w zależności od wskazań indywidualnych. Kobiety ciężarne szczepione > 10 lat wcześniej: dT w drugim lub trzecim trymestrze.

	<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>Liczba limfocytów CD4 [kom/μl]</i>	<i>Uwagi</i>
WZW A	preparat monowalentny: 1-6(12) miesięcy preparat dwuwalentny (przeciw HAV i HBV): 0-1-6 miesięcy schemat przyspieszony 0-7-21 dzień, 1 rok	Nie jest wymagana	>200 kom/ μ l	Szczepienie u wszystkich osób z ujemnym wynikiem oznaczenia anty-HAV total.
WZW B	0-1-6 miesięcy lub wg zaleceń producenta, schemat przyspieszony 0-7-21 dzień, 1 rok do rozważenia dawka 40 μ g	Wskazana ocena odpowiedzi poszczepiennej co najmniej miesiąc po ostatniej dawce szczepienia podstawowego, jeśli miano anty-HBs > 10 IU/ml – dawka przypominająca nie jest wymagana	>200 kom/ μ l	Osoby nieodpowiadające na szczepienie. Powtórzyć cykl szczepień pojedynczą lub podwójną dawką, ponownie ocenić miano anty-HBs. Jeśli osoba, która nie odpowiedziała na pierwotne szczepienie była szczepiona w okresie głębokiej immunosupresji – ponowny cykl szczepień po wzroście liczby limfocytów CD4 + > 200 kom/ μ l. Osoby z izolowanymi przeciwciałami anty-HBc, bez udokumentowanego przebycia 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.

	<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>Liczba limfocytów CD4 [kom/μl]</i>	<i>Uwagi</i>
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/ μ l	Preferowany preparat 4-walentny (szczepy 6/11/16/18) lub 9 walentny (szczepy 6/11/16/18/31/33/45/52/58). Zalecane szczepienie kobiet i mężczyzn do 45 r.ż. (szczepienia osób powyżej 26 r.ż. są poza wskazaniami rejestracyjnymi). Wskazane szczepienie kobiet po leczeniu zmian dysplastycznych CIN2+, choć skuteczność szczepienia u osób zakażonych HPV jest niepewna.

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

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

Tabela 2. Szczepienia ze wskazań indywidualnych

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

	Sposób immunizacji	Dawka przypominająca	UWAGI, Wskazania
Japońskie zapalenie mózgu	szczepienie podstawowe: dwie dawki w odstępie 28 dni; schemat przyspieszony 0-7 dzień	jedna dawka podana w okresie 12-24 miesięcy od szczepienia podstawowego	Zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów występowania japońskiego zapalenia mózgu na tych samych zasadach jak dla osób niezakażonych HIV (wyjazdy na dłuższy czas tj. pobyt powyżej 1 miesiąca, lub dla osób stale zamieszkujących rejony endemiczne, szczególnie podczas pory nasilonej transmisji wirusa japońskiego zapalenia mózgu. Należy rozważyć szczepienie u podróżnych planujących spędzenie dużej ilości czasu na zewnątrz lub w razie noclegów w warunkach, które nie pozwalają na skuteczną ochronę przed komarami oraz u osób, których plany podróży mogą zmienić się w jej trakcie).
Kleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • CD4 >400 kom/μl: schemat 3-dawkowy: 0-1/3 mies. – 5/12 mies • CD4 <400 kom./ml: schemat 4-dawkowy – dodatkowa dawka 1 miesiąc po podaniu dawki drugiej 	co 3-5 lat, jeżeli istnieją czynniki ryzyka zakażenia++	Zalecane osobom mieszkającym w rejonach występowania zagrożenia lub u osób często podróżujących do rejonów endemicznych w okresie żerowania kleszczy (od wiosny do jesieni): Skandynawia, kraje środkowej Europy, Rosja i inne byłe republiki Związku Radzieckiego, na których terenach występuje KZM, Mongolia. 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.
<i>N.meningitidis</i>	1 dawkę <u>u osób po splenektomii</u> schemat dwudawkowy: 0-2 mies.	1 dawka po 5 latach u osób, u których ryzyko infekcji pozostaje zwiększone (np. pobyt na terenach, gdzie występują epidemie choroby).	Zalecane stosowanie preparatów skoniugowanych. Osoby nieszczepione, <25 r.ż. lub szczególnie narażone na zakażenie (studenci mieszkający w akademikach, mikrobiolodzy narażeni na kontakt ze szczepami <i>Neisseria meningitidis</i> , żołnierze, osoby przed planowanym zabiegiem splenektomii lub po splenektomii) – <u>szczepionka monowalentna przeciw serotypowi C</u> Osoby podróżujące do krajów o wysokim ryzyku zakażenia (pas Afryki subsaharyjskiej, zwłaszcza podczas pory suchej od grudnia do czerwca,) – <u>preparat poliwalentny</u> (najlepiej czterowalentny A,C,Y,W135). Szczepienie obowiązkowe przed wyjazdem do Arabii Saudyjskiej – preparat czterowalentny A,C,Y,W135.
Odra, świnka, różyczka	schemat 2 dawkowy: miesiąc <u>kobiety w wieku rozrodczym</u> – oznaczenie przeciwciał przeciwróżyczkowych po	Nie przewiduje się.	Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/μl. Większe ryzyko wystąpienia NOP.

<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>UWAGI, Wskazania</i>
1.dawce – w przypadku ich pojawienia się wskazane zaprzestanie kontynuacji szczepienia		<p>Szczepienie do rozważenia u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • narażonych na zakażenie wirusem odry (np. podróżujących do krajów o wysokim współczynniku zapadalności), u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw odrze w klasie IgG • kobiet w wieku rozrodczym wrażliwym na zakażenie wirusem różyczki (nieobecne przeciwciała przeciw różyczkowe w klasie IgG) – zalecane podanie szczepionki monowaletnej; szczepienia nie wolno podawać w czasie ciąży, co najmniej przez 3 miesiące od podania szczepienia nie wolno zachodzić w ciążę.
polio	szczepienie podstawowe u osób wcześniej nieszczepionych: 2 dawki w odstępie 1-2 miesięcy	<p>jedna dawka co 10 lat</p> <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> <p>Zgodnie z tymczasowymi rekomendacjami WHO szczepienie może być obowiązkowe u podróżnych opuszczających kraje zagrożone występowaniem polio po pobycie > 4 tygodni (www.polioeradication.org).</p>
ospa wietrzna	2 dawki w odstępie 8 tygodni. Po 4-6 tygodniach od podania drugiej dawki zalecana jest ocena miana przeciwciał anty-VZV w klasie IgG	<p>Nie przewiduje się.</p> <p>Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/μl. Osoby z liczbą limfocytów CD4 między 200 a 400 kom/μl tylko gdy są skutecznie leczone antyretrowirusowo.</p> <p>Większe ryzyko wystąpienia NOP.</p> <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>

	<i>Sposób immunizacji</i>	<i>Dawka przypominająca</i>	<i>UWAGI, Wskazania</i>
wścieklizna	profilaktyka przedekspozycyjna; szczepienie podstawowe: 0-7-28(21) dzień; dawka uzupełniająca po roku profilaktyka poekspozycyjna – jak u osób HIV(-) w zależności od narażenia i historii szczepień	jedna dawka co 5 lat	Szczepienie podawane po narażeniu na zakażenie oraz profilaktycznie osobom narażonym zawodowo lub podróżującym do krajów o o dużym ryzyku wścieklizny, zwłaszcza gdy charakter podróży sprzyja ekspozycji, a w regionie docelowym nie istnieje możliwość zastosowania w ciągu 24 godzin profilaktyki poekspozycyjnej.
żółta gorączka	jedna dawka	Zgodnie z aktualnym stanowiskiem WHO szczepienie podstawowe osoby immunokompetentnej zapewnia odporność wieloletnią. Od 07.2016, zgodnie z aktualizacją przepisów WHO, szczepienia przypominające nie są wymagane. Zgodnie z zaleceniami ACIP osoby zakażone HIV powinny otrzymywać dawkę przypominającą co 10 lat w razie utrzymującego się ryzyka zakażenia.	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/ μ l), r.ż. i wyjeżdżających do krajów, w których występuje znaczne ryzyko zakażenia wirusem żółtej gorączki. Osobom niespełniającym ww. kryteriów należy odradzać podróż w rejon endemiczne dla żółtej gorączki. Kwalifikacja do szczepienia zależy od ryzyka zakażenia w regionie docelowym, ekspozycji w podróży i wymogów Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych WHO oraz lokalnego prawa wizowego. Jeżeli wskazania do szczepienia wynikają wyłącznie z przepisów sanitarnych, a nie z rzeczywistego narażenia na żółtą gorączkę u podróżnych zakażonych HIV należy wystawić w zaświadczeniu o zwolnieniu ze szczepienia dotyczące danej podróży. Wiek od 60 r.ż. należy do sytuacji wymagających szczególnej ostrożności przy kwalifikacji do szczepienia przeciwko żółtej gorączce ze względu na zwiększone ryzyko NOP, szczepienie zależy od analizy indywidualnego ryzyka zachorowania w podróży.

NOP – niepożądany odczyn poszczenienny

¹ osoby >6 r.ż.

Medycyna podróży

Wprowadzenie

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

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

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

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

22.2. Planowanie podróży [2,3,4,5]

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

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

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

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

22.3. Bezpieczeństwo podróży

Należy uwzględnić następujące czynniki:

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

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

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

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

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

1. Osoby rozpoczynające cART (ryzyko rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej podczas podróży) – zaleca się odroczenie podróży o przynajmniej 3-6 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii. [3]
2. osoby leczone antyretrowirusowo (możliwa upośledzona funkcja układu immunologicznego pomimo wysokiej liczby komórek T CD4). Zaleca się szczepienia ochronne najlepiej po upływie 3 miesięcy od trwałego wzrostu liczby limfocytów T CD4.

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

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

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

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

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

Farmakoprofilaktyka: Heparyny drobnocząsteczkowe

22.4.2. Zespół długu czasowego („Jet lag”)

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

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

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

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

22.4.3. Choroba lokomocyjna

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

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

Leczenie: leki antycholinergiczne i przeciwhistaminowe:

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

W przypadku uporczywych wymiotów rozważyć rezygnację z podróży.

22.4.4. Oparzenia słoneczne, wpływ wysokiej temperatury

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

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

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

22.4.5. Choroba wysokościowa

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

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

Fałszywe wyniki pomiarów glikemii glukometrem.

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

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

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

Tabela 1. Leki stosowane w profilaktyce choroby wysokogórskiej

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

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

22.4.6. Zagrożenia związane z nurkowaniem

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

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

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

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

ocenić status immunologiczny:

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

terapia ARV u nurka:

- nie nurkować przynajmniej przez 3 miesiące od rozpoczęcia/zmiany leczenia ARV z uwagi na ryzyko działań niepożądanych mogących imitować DCI
- w doborze schematu unikać leków, których działania niepożądane mogą imitować DCI: zaburzenia neurologiczne (EFV), kwasicę mleczanową
- nie jest znany wpływ zwiększonego ciśnienia na farmakokinetykę leków ARV

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

Profilaktyka swoista – szczepienia

Profilaktyka nieswoista – malaria, kryptosporydioza i inne zakażenia

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

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

W planowaniu szczepień związanych z podróżą należy uwzględnić:

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

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

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

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

22.5.1.2. Skuteczność szczepień [2,3,8]

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

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

Osoby w starszym wieku z niską liczbą limfocytów T CD4 podróżujące do rejonów o niskim ryzyku zakażenia powinny otrzymać zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepień żywymi szczepionkami, natomiast osoby młodsze, z liczbą limfocytów T CD4 >200 kom/ μ l podróżujące do rejonów o wysokim ryzyku zakażenia należy szczepić po uprzednim poinformowaniu o względnym ryzyku zakażenia i rozwoju działań niepożądanych.

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

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

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

U osób zakażonych HIV ryzyko inwazji *Plasmodium* oraz ryzyko rozwoju malarii o ciężkim przebiegu jest większe niż u osób niezakażonych. Ponadto malaria zwiększa wiremię HIV i wpływa na aktywację tego zakażenia. Do ciężkiego przebiegu malarii u kobiet zakażonych HIV szczególnie

predysponuje ciąża. Cięższy przebieg malarii u ciężarnych i zakażonych HIV dotyczy wszystkich kolejnych ciąż.

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

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

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

22.5.2.1. Interakcje leków przeciwmalarycznych z lekami antyretrowirusowymi [10]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wysypka: większość leków przeciwmalarycznych i część leków antyretrowirusowych

Kwasica mleczanowa: malaria, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy

Zapalenie wątroby: leki antyretrowirusowe, przeciwmalaryczne

Niewydolność nerek: malaria, zakażenie HIV, mikrosporydioza, tenofowir

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

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

22.5.3.1. Profilaktyka nieswoista:

Mycie rąk, picie wody butelkowanej fabrycznie, świeżo przegotowanej (do temperatury wrzenia) lub uzdatnionej pod względem mikrobiologicznie przy użyciu metod chemicznych, mechanicznych (filtry) bądź urządzeń bazujących na promieniowaniu UV (często nie ma pewności co do czystości wody pitnej), dokładne mycie warzyw i owoców „bezpieczną wodą” i spożywanie posiłków poddanych obróbce termicznej (świeżo przygotowanych),

Unikanie: pobytu na farmach zwierzęcych, kontaktu z kałem zwierząt domowych i hodowlanych, połykania wody podczas kąpieli w zbiornikach wodnych (kryptosporidium przeżywa w wodzie chlorowanej i słonej przez kilka dni), spożywania niepasteryzowanego mleka i produktów mlecznych, kostek lodu w napojach, spożywania napojów z dolaną wodą z kranu.

Spożywanie niepasteryzowanego mleka i produktów mlecznych może być przyczyną brucelozy, salmonellozy odzwierzęcej, gorączki Q, kleszczowego zapalenia mózgu.

Kąpiel w rzekach, jeziorach i innych zanieczyszczonych zbiornikach z połykaniem wody stwarza niebezpieczeństwo kryptosporidiozy, lambliozy, leptospirozy.

Spożywanie surowych, niemytych warzyw, picie zanieczyszczonej wody może prowadzić do rozwoju m.in. kryptosporidiozy, izosporozy, cyklosporozy, inwazji pełzakami czerwonej i *Dientamoeba fragilis*.

Przyczyną infekcji bakteryjnych, pierwotniakowych mogą być także kontakty seksualne. Zaleca się unikanie kontaktów oralno-analnych, stosowanie rękawic lateksowych podczas kontaktu palców z okolicą odbytu, pośladków i ud, częste mycie rąk i okolicy narządów płciowych wodą z mydłem. Takie zachowania mają na celu zapobieganie zarażeniu *C. parvum*, *Giardia* i *pełzakami czerwonej*, jak również wirusem zapalenia wątroby typu A, pałeczkami *Salmonella*, *Shigella*.

22.5.3.2. Profilaktyka swoista

U osób z zaawansowanym niedoborem odporności należy rozważyć w przypadku podróży związanej z ryzykiem biegunki stosowanie profilaktycznie ryfaksyminy.

22.5.3.3. Biegunka podróży

W razie wystąpienia objawów zakażenia przewodu pokarmowego w celu skrócenia czasu trwania objawów biegunki podróży zaleca się stosowanie azytromycyny lub ryfaksyminy jednocześnie z loperamidem. Możliwe jest stosowanie cyprofloksacyny, lecz należy podkreślić rozwój lekooporności *Campylobacter jejuni* na cyprofloksacynę.

Uwagi:

1. stosowanie inhibitorów pompy protonowej poprzez zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego ułatwia przenikanie tą drogą patogenów do dalszych odcinków przewodu pokarmowego
2. stosowanie leków hamujących perystaltykę przewodu pokarmowego wskazane w uzasadnionych przypadkach nasilonej biegunki i tylko doraźnie, w połączeniu z empiryczną antybiotykoterapią skraca czas trwania objawów biegunki podróży.

22.6. Badania po powrocie z tropiku

- badanie fizykalne
- morfologia z rozmazem (eozynofilia)
- badanie kału
- inne w zależności od badania podmiotowego i przedmiotowego

22.7. Restrykcje przy wjeździe do poszczególnych krajów dla osób zakażonych HIV

Aktualne informacje dotyczące restrykcji znajdują się na stronie www.hivtravel.org i są na bieżąco aktualizowane.

Podsumowanie

Łatwość przemieszczania się w odległe rejony świata, otwarcie granic i wejście do Unii Europejskiej umożliwiły obywatelom Polski, w tym również zakażonym HIV, podróżowanie. Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej i leczenie antyretrowirusowe są powodem pewnych odrębności dotyczących profilaktyki przed wyjazdem. Wymagają indywidualnego postępowania w odniesieniu do stanu immunologicznego, planowanej lub stosowanej cART, z uwzględnieniem specyfiki miejsca docelowego.

Piśmiennictwo

1. Rymer W, Knysz B, Gąsiorowski J. Leczenie zakażenia HIV. Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków pod red Andrzeja Gładysza, Continuo Wrocław 2007;83-98
2. Weitzel T. Traveling with HIV. Hoffmann C, Rockstroch J, eds. HIV 2010. Mewdizin Focus Verlag, 2010: 587-594
3. CDC Information for International Travel 2010. <http://wwwn.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx>, pobrano dn.: 01.05.2011
4. Prokopowicz D. Medycyna podróży w Choroby zakaźne i pasożytnicze pod red Janusza Cianciary i Jacka Juszczaka. Czelej Lublin 2007;150-158
5. Jong E, Sanford C, eds. The Travel and Tropical Medicine Manual, Saunders Elsevier 2008
6. Benton PJ, Glover MA. Diving medicine. Travel Medicine and Infectious Disease 2006; 4: 238-254
7. Diving Medicine Online: HIV/AIDS and the Diver, http://scuba-doc.com/AIDS_adv.htm, modyfikowany 6.10.2010, pobrano dn.: 01.05.2011
8. Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. AIDS 2007;23;21(7):787-94
9. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended Adult Immunization Schedule – United States 2011. MMWR 04.02.2011
10. Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005;19:995-1005
11. Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Dientamoeba fragilis as a cause of travelers' diarrhea: report of seven cases. J Travel Med. 2007;14(1):72-3



F

Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa

Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa

Wprowadzenie

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

23.1. Ostra faza zakażenia – obraz ostrej choroby retrowirusowej

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

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

W ostrej chorobie retrowirusowej występują również objawy nietypowe. Wg Braun D.L. i wsp., na podstawie analizy prospektywnej 290 pacjentów. obserwowanych w Zurich Primary Infection Study, nietypowe objawy występowały w 30% obserwowanej populacji i dotyczyły najczęściej układu pokarmowego oraz CUN [3]. Jako przypadki „nietypowe” autorzy określają zarówno te, które stanowią kazuistykę, jak i obrazy kliniczne należące do okresu B i C wg CDC. Inne doniesienia podnoszą również częstość objawów związanych z układem pokarmowym oraz CUN [4, 5].

Należy pamiętać o pacjentach bezobjawowych: ich odsetek bywa różny, w zależności od charakteru badań (retrospektywne, prospektywne), jak i najprawdopodobniej drogi zakażenia. W przypad-

ku osób uzależnionych od narkotyków i.v., objawy ostrej choroby retrowirusowej mają występować zdecydowanie rzadziej w porównaniu z populacją MSM [3, 6].

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

23.2. Stabilizacja zakażenia

Po ustąpieniu objawów ostrej choroby retrowirusowej i dokonanej serokonwersji rozpoczyna się okres stabilizacji zmian: powrót do pozornego zdrowia, w badaniach laboratoryjnych stwierdza się spadek wirerii HIV do poziomu set point oraz wzrost liczby limfocytów CD4 po uprzednim ich spadku. Set point, czyli średni poziom wirerii po ustabilizowaniu się zakażenia jest uznany i istotnym wskaźnikiem rokującym co do postępu choroby [1]. Wzrost limfocytów CD4 z reguły nie osiąga wartości jak przed zakażeniem, a ich funkcjonalność bywa często zaburzona. Okres 6 miesięcy, jaki mija od ekspozycji na zakażenie poprzez wystąpienie ostrej choroby retrowirusowej, ustępowanie jej objawów i powolną stabilizację markerów zakażenia (CD4, HIV-RNA) określa się mianem „pierwotnej infekcji retrowirusowej”.

23.3. Diagnostyka laboratoryjna

Wobec niejednoznacznego obrazu ostrej infekcji retrowirusowej, która może przebiegać z różną symptomatologią bądź też bezobjawowo, właściwa diagnostyka laboratoryjna odgrywa fundamentalne znaczenie.

Na podstawie Skali Fiebig opracowano VI – etapowy przebieg zakażenia [7, 8].

W pierwszym etapie jedynym markerem infekcji jest HIV-RNA, pojawiający się po +/-10 dniach od ekspozycji. Należy przy tym zaznaczyć, że swoistość metody PCR jest niższa niż czułość, dlatego w sytuacji uzyskania pierwszych, niskich wartości wirerii należy brać pod uwagę możliwość wyniku fałszywie dodatniego (1%).

Następnym wyznacznikiem ostrej infekcji retrowirusowej jest antygen p24, białko rdzenia, które pojawia się kolejnych 7 dniach. Antygen p24 występuje obecnie w testach przesiewowych 4-tej generacji i pozwala skrócić „okno serologiczne” przeciętnie z 22 do 17 dni (Etap II).

Następny, III-ci etap wg Skali Fiebig oznacza pojawienie się p/ciał anty HIV w klasie IgM. Należy zwrócić uwagę, że do tego momentu test potwierdzenia jest ujemny. Dopiero kolejne etapy, tj. IV-ty, V-ty i VI-ty, z racji pojawiających się charakterystycznych białek, dają kolejno nierozstrzygnięty, a potem dodatni test Western-blot.

Podsumowanie

1. Podstawowym markerem laboratoryjnym w diagnostyce ostrej infekcji retrowirusowej jest wiremia HIV oznaczana metodą PCR.
2. Rozpoznanie ostrej infekcji retrowirusowej na podstawie testów diagnostycznych, jak w przewlekłej infekcji (test ELISA+test Western-blot), jest błędem. Takie postępowanie opóźnia postawienie właściwego rozpoznania i wyklucza możliwość wczesnego wdrożenia cART.

Tabela 1. Etapy ostrej infekcji retrowirusowej, wg Fiebig et al.

Etap	HIV – RNA	p24	*EIA	Western-blot
I	(+)	(-)	(-)	(-)
II	(+)	(+)	(-)	(-)
III	(+)	(+)	IgM positive	Obecne, ale niecharakterystyczne prążki
IV	(+)	(+)	IgM positive	**Wzór nierozstrzygnięty
V	(+)	(+/-)	Positive	Reaktywny ale brak p31 (pol)
VI	(+)	(+/-)	Positive	Reaktywny z obecnością p31 (pol)

* EIA= enzyme immunoassay

** Western-blot nierozstrzygnięty: obecność prążków, które nie spełniają kryteriów ustalonych przez US FDA dla testu pozytywnego (obecność do 2 z 3 następujących prążków: p24, gp 41, gp120/160)

23.4. Patogeneza ostrej infekcji retrowirusowej

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

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

Miejszem szczególnie intensywnej replikacji HIV jest tkanka limfatyczna. Znajdujące się tam zakażone makrofagi oraz komórki CD4 tworzą rezerwuar HIV, ustalający się stosunkowo wcześniej podczas zakażenia. Stanowi on prawdopodobnie najważniejsze miejsce replikacji przez cały okres trwania infekcji. Obszarem największego zniszczenia limfocytów CD4 w ostrej fazie zakażenia jest tkanka chłonna przewodu pokarmowego, a badanie subpopulacji limfocytów wykonywane z krwi obwodowej nie oddaje w całości stopnia destrukcji układu immunologicznego [9]. 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 [10].

Stopniowo wzrastający poziom cytokin („cytokine storm”) występuje po około 7 dniach od pojawienia się wirerii HIV. Początkowo za ich produkcję odpowiedzialne są komórki dendrytyczne, potem ten proces obejmuje też inne (monocyty, makrofagi komórki NK i T). W skład cytokin wchodzi min. interferon- α , interleukina – 15 oraz mikrocząsteczki pochodzące z limfocytów CD4, które uległy zakażeniu, aktywacji i ostatecznie zginęły w mechanizmie apoptozy. Z jednej strony,

nadmierna reakcja cytokin ogranicza replikację HIV. Z drugiej strony, gwałtowny wzrost cytokin ma swoje odległe, niekorzystne skutki w immunopatogenezie zakażenia HIV.

Występująca na początku zakażenia wysoka wiremia charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania, będącym skutkiem intensywnej odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Jej zasadniczym elementem jest gwałtowny wzrost populacji oligoklonalnych komórek CD8, które pojawiają się już na kilka dni przed maksymalnym wzrostem wiremii. Skierowane początkowo przeciw kilku określonym epitopom (najczęściej w proteinach nef i gag) doprowadzają do „ucieczki” wirusa poprzez tworzenie się mutacji. Kolejne komórki CD8, skierowane przeciw innym epitopom, wywołują ten sam efekt, doprowadzając ostatecznie do „wymiany” populacji wirusa w ciągu 10 do 21 dni [11]. Jednocześnie populacja CD8 produkując chemokiny, ligandy oraz perforinę – uczestniczy w bezpośrednim niszczeniu zakażonych komórek.

W kontynuacji odpowiedzi immunologicznej populacja CD8 powoli „wytraca” generowanie mutacji, jej wpływ na wirusa HIV słabnie i ogranicza się do spowolnienia replikacji. Te „późne” CD8 związane są ze spadkiem wiremii w ostrej infekcji retrowirusowej a dalej będą odgrywać istotną rolę w przewlekłym zakażeniu HIV.

Szczególna rola w ograniczeniu skutków zakażenia, jaką odgrywają limfocyty CD8, została również przedstawiona na modelu zwierzęcym, gdzie wykazano, iż zniszczenie CD8 in vivo powodowało brak kontroli wirusologicznej zarówno w ostrej, jak i przewlekłej fazie zakażenia [12].

W ostrej infekcji retrowirusowej dochodzi do aktywacji i rozprzestrzenienia się komórek NK (natural killer), które potrafią rozpoznać i zabić komórki zakażone HIV. Komórki NK charakteryzują się szeroką gamą receptorów, które powodować mogą wzrost bądź też zahamowanie ich aktywności. Wykazano związek między allelami HLA a wspomnianymi receptorami, co mogłoby tłumaczyć zróżnicowaną aktywność NK, a co z tego wynika możliwy, korzystny wpływ na przebieg ostrej fazy zakażenia.

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

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

Istotną rolę w patogenezie o.ch.r. odgrywają też uwarunkowania genetyczne zakażonego pacjenta. Wydaje się, iż mutacje genów dotyczących receptorów niektórych alleli, jak HLA B*57 i HLA B*27, związane są z łagodniejszym przebiegiem ostrej choroby retrowirusowej, a w dalszej konsekwencji – niższym poziomem wiremii (set point) i powolniejszą progresją choroby [13]. Jednocześnie podkreśla się niekorzystny wpływ alleli HLA B*07 i/lub HLA B*35, związany z cięższym przebiegiem ostrej choroby retrowirusowej.

Udowodniono, 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 [14]. Jeżeli dojdzie do zakażenia u heterozygot, infekcja cechuje się łagodnym przebiegiem i późną progresją.

23.5. Leczenie ostrej infekcji retrowirusowej

Obecne zalecenia dotyczące leczenia o.ch.r. są jednoznaczne: ART należy wdrożyć jak najszybciej. Nie jest to tylko wynik badania START, wykazującego zasadność leczenia każdego, nowozdiagnozowanego pacjenta, niezależnie od jego statusu immunologicznego i wirusologicznego. Za wdrożeniem terapii przemawia szybki spadek wirerii, co zmniejsza możliwość transmisji wirusa. Ten aspekt jest szczególnie podnoszony wobec doniesień, iż źródłem nowych zakażeń w 14-50% są osoby z ostrą infekcją retrowirusową [15, 16].

W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS w 2021 roku w przypadku ostrej infekcji retrowirusowej zaleca się bezwzględne rozpoczęcie ART w następujących przypadkach:

1. ostra, objawowa infekcja retrowirusowa
2. ciężkie i przedłużające się objawy ostrej choroby retrowirusowej
3. objawy neurologiczne
4. wiek ≥ 50 lat
5. CD4 < 350 kom/ μ L
6. ciąża

Również pozostałe przypadki, w tym bezobjawowe, objęte są zaleceniem włączenia leków antyretrowirusowych.

Poza wspomnianym powyżej pozytywnym aspektem epidemiologicznym ograniczenia nowych źródeł zakażenia, oczekiwanym efektem szybkiego włączenia cART jest:

- poprawa objawów klinicznych o.ch.r., w szczególności ogólnych oraz/lub neurologicznych
- szybki spadek wirerii co powoduje istotny dla przebiegu choroby wpływ na ustalenie się set point, ograniczenie rozmiarów rezerwuarów wirusa oraz ewolucji genetycznej HIV
- spadek aktywacji immunologicznej oraz zapalnej; ochrona funkcji immunologicznej oraz integracji tkanki limfatycznej; prawdopodobna ochrona układu nerwowego oraz przewodu pokarmowego; prawdopodobny pozytywny wpływ na zjawisko „post-treatment control” oraz, w przyszłości ułatwienie eradykacji wirusa z organizmu
- redukcja poziomu lęku i stresu u osób z o.ch.r. poprzez zrozumiałe wytłumaczenie pozytywnych aspektów szybkiego włączenia ART.

Przed zastosowaniem ART należy przeprowadzić badanie lekooporności. Jeżeli wynik badania opóźniałby włączenie terapii, surowicę należy zamrozić, aby posiadać wyjściowy wynik do skonfrontowania z włączonymi lekami.

Schemat włączany bez wyniku lekooporności winien zawierać leki o wysokiej barierze genetycznej. W tym wypadku należy rozważyć włączenie inhibitorów proteazy (PI/c) bądź też inhibitorów integrazy (INSTI) z wysoką barierą genetyczną (DTG, BIC). Dodatkową zaletą INSTI jest osiągnięcie szybkiego spadku wirerii. Łączenie leków z obu tych grup nie jest rekomendowane.

Podsumowując, rekomendowanym schematem w ostrej infekcji retrowirusowej jest: TAF lub TDF, FTC połączone z inhibitorem proteazy (DRV/b) lub jednym z INSTI (DTG albo BIC).

W przypadku postawienia rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej, należy wykluczyć współistnienie przede wszystkim STDs, takich, jak kiła, rzeżączka czy chlamydia. Należy również wziąć pod uwagę koinfekcje z HAV, HBV, HCV. Ze względu na możliwość opóźnionej serokonwersji (anty/HCV), należy oznaczyć RNA w przypadku podejrzenia ostrej infekcji HCV.

W wywiadzie z pacjentem należy ustalić, czy nie stosował leków, jak w PREP lub PEP, w okresie poprzedzającym zakażenie. Fakt ten może wpłynąć na zastosowany schemat terapeutyczny.

Kobiety, prezentujące objawy ostrej infekcji, będące w wieku reprodukcyjnym, winny mieć wykonany test ciążyowy.

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

Pacjenci rozpoczynający terapię winni być dokładnie poinformowani o ewentualnych skutkach ubocznych zastosowanych leków antyretrowirusowych. Przerwa w terapii nie jest rekomendowana.

Osoby, które zdecydowały się na późniejsze włączenie ART, winny być objęte regularną kontrolą medyczną, wobec realnej groźby szybkiej progresji choroby [17, 18].

Piśmiennictwo

1. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1447-1453
2. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-39
3. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, et al. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 2015 61(6):1013-21
4. Cohen MS, Shaw GM, Mc Michael AJ, Haynes BF, Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1943-54
5. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2012; 206:275-82
6. Vanhems P, Routy JP, Hirschel, et al. Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:318-21
7. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, and Hecht FM. The Detection of Acute HIV Infection. *J Infect Dis* 2010; 202(S2): S270-S277
8. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD., et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors; implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003; 17: 1871-1879
9. Guadalupe M, Ready E, Sankaran S, et al. Severe CD4+ depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2003; 77: 11708-11717
10. Sankaran S, George md, Reay E., et al. 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
11. Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2009; 206: 1253-1272
12. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005; 434: 1093-1097
13. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med*. 2001; 7: 379-381
14. Samson M, Libert F, Doran BJ., et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996; 382: 722-725
15. Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J InfectDis*. 2007; 195: 951-959
16. Pao D., Fisher M, Hue S., et al. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*. 2005; 19(1): 85-90
17. Hogan C, Degrutolla V, Sun X, et al. The setpoint study (ACTG A 5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1 infected individuals. *J Infect Dis*. 2012; 205(1): 87-96
18. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1285-1292

vacat



G

Zakażenia oportunistyczne

Zakażenia bakteryjne

Zakażenia bakteryjne opisują zestawienia tabelaryczne na kolejnych stronach.

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
<p>Bakteryjne zapalenie płuc</p> <p>Etiologia: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, nieco rzadziej <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, Atypowe: <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Chlamydia species</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 płwociny wraz z antybiogramem, posiew krwi wraz z antybiogramem) Rekomendowane schematy empirycznej antybiotykoterapii:</p> <hr/> <p>Pacjent leczony ambulatoryjnie-schemat antybiotykoterapii empirycznej (terapia doustna)</p> <hr/> <p>Antybiotyk beta-laktamowy + antybiotyk z grupy makrolidów (azytromycyna lub klarytromycyna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycylina lub amoksycylina / kwas klawulonowy w maksymalnych dawkach • antybiotyk beta-laktamowy: alternatywnie cefuroksym <p>Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: Lewofloksacyna 750 mg 1× dziennie po lub Moksyfloksacyna 400 mg 1× dziennie p.o.</p> <p>Czas leczenia 7-10 dni (minimum 5 dni) Zaprzestanie stosowania antybiotykoterapii po 48-72 godzinach bez wzrostu temperatury i po stabilizacji stanu klinicznego pacjenta.</p> <hr/> <p>Pacjent hospitalizowany nie wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii medycznej – schemat antybiotykoterapii empirycznej</p>	<p>Antybiotyk beta-laktamowy +doksycyklina</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycylina lub amoksycylina / kwas klawulonowy w maksymalnych dawkach • antybiotyk beta-laktamowy: alternatywnie cefuroksym 	<p>U pacjentów dotychczas nieszczepionych należy zastosować pierwszą dawkę szczepionki skoniugowanej PCV13 i po 8 tygodniach szczepionkę polisacharydową PPSV23. Zaleca się dawkę przypominającą PPSV23 po upływie 5 lat. U pacjentów wcześniej szczepionych PPSV23 należy zastosować szczepionkę skoniugowaną PCV13 (po upływie roku lub więcej) następnie po 8 tygodniach dawkę PPSV23 i po 5 latach dawkę przypominającą PPSV23</p> <p>Profilaktykę zaleca się pacjentom z liczbą limfocytów CD4 >200 kom/μl, gdy liczba CD4 <200 kom/μl należy rozważyć szczepienia przeciwko <i>S.pneumoniae</i>, i rewakynację wykonać po uzyskaniu wzrostu liczby CD4 >200 kom/μl.</p> <p>Wskazuje się na istotne korzyści jednoczesnego szczepienia i włączenia terapii cART.</p> <p>Zaleca się co roku szczepienie przeciwko grypie.</p>	<p>U pacjentów z podejrzeniem TBC należy z ostrożnością stosować fluorochinolony.</p> <p>Pacjenci otrzymujący antybiotyk z grupy makrolidów w ramach profilaktyki mykobakteriozy atypowej nie powinni otrzymywać tego leku w ramach empirycznego leczenia bakteryjnego zapalenia płuc z powodu wzrostu liczby zakażeń spowodowanych lekoopornymi szczepami <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p>Pacjenci rozpoczynający leczenie z zastosowaniem antybiotykoterapii doustnej mogą otrzymać leczenie doustne po ustabilizowaniu stanu klinicznego oraz w przypadku tolerancji leków podawanych doustnie.</p>

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p>Antybiotyk beta-laktamowy i.v + antybiotyk z grupy makrolidów (azytromycyna lub klarytromycyna)</p> <p>Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie. <hr/> <p>Pacjent hospitalizowany wymagający leczenia w oddziale intensywnej terapii medycznej – schemat antybiotykoterapii empirycznej</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyk beta-laktamowy i.v + azytromycyna i.v. lub • antybiotyk beta-laktamowy i.v + lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie. <p>Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aztreonam + lewofloksacyna 750mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie. <hr/> <p>Pacjent z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – schemat antybiotykoterapii empirycznej</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P.aeruginosa</i> (ceftazydym, cefoperazon, cefepim, piperacylina) + ciprofloksacyna 400 mg i.v co 8-12 godzin lub lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie 	<p>Antybiotyk beta-laktamowy i.v + doksycyklina</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P.aeruginosa</i> (ceftazydym, cefoperazon, cefepim, piperacylina) + aminoglikozyd+azytromycyna • antybiotyk beta-laktamowy działający na <i>P.aeruginosa</i> + lewofloksacyna 750 mg i.v raz dziennie lub moksyfloksacyna 400 mg i.v raz dziennie. <p>Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać: aztreonam w schematacie z innymi lekami</p>	<p>Nie są rekomendowane szczepienia przeciwko <i>H.influenzae</i> ze względu na rzadko występujące zapalenie płuc o tej etiologii.</p>	

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p>Pacjent z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA – schemat antybiotykoterapii empirycznej</p> <hr/> <p>Dodać do schematu podstawowego wankomycynę i.v lub linezolid i.v</p> <p>Dodatkowo można zastosować klindamycynę do schematu z wankomycyną (nie z linezolidem) w przypadku zapalenia płuc o bardzo ciężkim przebiegu</p>			
<p>Bakteryjne zakażenia 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>Materiał na badania diagnostyczne należy pobrać przed zastosowaniem antybiotykoterapii empirycznej.</p> <p>Empiryczną antybiotykoterapię powinna być zastosowana u pacjentów, u których liczba limfocytów CD4 <200 kom/mm³, z rozpoznaniem zakażeniem oportunistycznym definiującym AIDS, oraz z objawami klinicznymi w przebiegu zakażenia przewodu pokarmowego jak gorączka, dreszcze, liczne wypróżnienia z domieszką krwi.</p> <hr/> <p>Terapia empiryczna: ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin.</p> <p>W przypadku wystąpienia biegunki przewlekłej >14 dni bez innych objawów klinicznych należy najpierw przeprowadzić szczegółową diagnostykę, antybiotykoterapia empiryczna nie jest wskazana.</p>	<p>Terapia empiryczna: ceftriakson 1,0 g i.v co 24 godziny lub cefotaksym 1,0 g i.v co 8 godzin.</p>		<p>Hospitalizację i podanie antybiotykoterapii dożylniej 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 antybiooporność.</p>
<p>Biegunka o etiologii <i>Salmonella sp.</i></p>	<p>Pacjenci zakażeni HIV z rozpoznaną salmonelozą powinni otrzymać antybiotyk z powodu wysokiego ryzyka bakteriemii (7-20 razy wyższego) oraz śmiertelności (ponad 7 krotnie wyższej) w porównaniu z populacją pacjentów niezakażonych wirusem HIV.</p>			

Zakażenie oportunistyczne	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	Profilaktyka	Komentarz
	<p>ciprofloksacyna 500-750 mg p.o co 12 godzin lub 400 mg i.v jeśli określona jest antybiotykowrażliwość.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> ostry nieżyt żołądkowo-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 tygodni <p>ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy z bakterią</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 tygodni 	<p>lewofloksacyna 750 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • moksyflokscyna 400 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • trimetoprim/sulfametokazol 960 mg p.o lub i.v co 12 godzin lub • ceftriakson 1,0 g i.v co 24 godziny lub – cefotaksim 1,0 gi.v co 8 godzin 	<p>Wtórna profilaktyka powinna być rozważona u pacjentów z nawracającą biegunkę o etiologii Salmonella sp +/- bakterią oraz w przypadku CD4 <200 kom/mm³ i współistniejącym ciężkim przebiegiem klinicznym</p>	<p>W przypadku decyzji o zastosowaniu wtórnej profilaktyki należy rozważyć korzyści i ryzyko powikłań wynikające z długo stosowanej antybiotykoterapii. Korzyści takiego postępowania nie zostały jednoznacznie potwierdzone.</p> <p>Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.</p>
<p>Biegunka o etiologii Shigella sp.</p>	<p>ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin</p> <p>Czas leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy 7-10 dni • bakteriemia >14 dni • nawracająca infekcja 2-6 tygodni 	<p>lewofloksacyna 750 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • moksyflokscyna 400 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub • trimetoprim/sulfametoksazol 960 mg p.o lub i.v co 12 godzin lub • azytromycyna 500 mg p.o raz dziennie przez 5 dni (nie należy stosować w przypadku bakteriemii) 	<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.	<p>Biegunka o niewielkim nasileniu CD4>200 kom/mm³ – leczenie objawowe</p> <p>Biegunka o średnim nasileniu – ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin lub azytromycyna 500 mg p.o raz dziennie (nie należy stosować w przypadku bakteriemii)</p> <p>Bakteriemia – ciprofloksacyna 500-750 mg p.o lub 400 mg i.v co 12 godzin + aminoglikozyd i.v</p> <p><u>Czas leczenia:</u> Ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy 7-10 dni (azytromycyna 5 dni) Bakteriemia >14 dni Nawracającą bakteriemia 2-6 tygodni</p>	<p>Biegunka o średnim nasileniu – Lewofloksacyna 750 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moksyfloksacyna 400 mg p.o lub i.v co 24 godziny lub 	Nie zaleca się	<p>Zastosowanie aminoglikozydu z ciprofloksacyną w przypadku bakteriemii zapobiega wzrostowi szczepów lekoopornych na chinolony.</p> <p>Skuteczne leczenie cART redukuje częstość i ciężkość nawrotów.</p>

REKOMENDACJE w leczeniu biegunki etiologii *Clostridium difficile*

Leczenie zalecane u chorych z pierwszy epizodem

Łagodny lub umiarkowany: (WBC \leq 15 000 k/ml, stężenie kreatyniny $<$ 1.5 mg/dL)

- wankomycyna 125 mg doustnie 4× dziennie / 10 dni lub Fidaksomycyna 200 mg doustnie 2× dziennie / 10 dni
- metronidazol 500 mg doustnie co 8 godz. / 10 dni – wyłącznie, gdy nie możliwości stosowania wyżej wymienionych leków

Epizod ciężki: (WBC $>$ 15 000 k/ml, kreatynina $>$ 1,5 mg/dL,)

- wankomycyna 125 mg doustnie lub przez zgłębnik 4× dziennie
- fidaksomycyna 200 mg doustnie 2× dziennie

Epizod o przebiegu piorunującym (wstrząs, megacolon toxicum, porażenie jelit)

- wankomycyna 500 mg doustnie lub przez zgłębnik 4× dziennie
- metronidazol 500 mg co 8 godz. – wlew dożylny
- Porażenie jelit – dodatkowo wankomycyna 500 mg w 100 ml 0,9% NaCl 4× dziennie wlewka doodbytnicza

Leczenie nawrotów

Pierwszy nawrót w zależności od leczenia stosowanego w czasie pierwszego epizodu

- U chorych, których leczono metronidazolem – wankomycyna 125 mg doustnie 4× dziennie
- U chorych, których leczono wankomycyną lub fidaksomycyną – przewlekłe leczenie wankomycyną wg schematu:
 - 125 mg doustnie 4× dziennie / 10-14 dni
 - 125 mg doustnie 2× dziennie / 7 dni
 - 125 mg doustnie 1× dziennie / 7 dni
 - 125 mg doustnie co 2 lub 3 dzień / 2-8 tygodni
- U chorych, których leczono wankomycyną
 - fidaksomycyna 200 mg doustnie 2× dziennie / 10 dni

Leczenie kolejnych nawrotów (alternatywnie):

- wankomycyna – terapia wydłużona wg schematu jak powyżej
- wankomycyna 125 mg doustnie 4× dziennie / 10 dni, następnie ryfaksymina 400 mg doustnie 3× dziennie / 20 dni
- Transfer flory jelitowej od zdrowego dawcy.

Zakażenia grzybicze

25.1. Pneumocystozowe zapalenie płuc

Wprowadzenie

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

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

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

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

25.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej i pierwotnej profilaktyki PCP spowodowało znaczny spadek liczby zachorowań na pneumocystozowe zapalenie płuc. Według danych z badania EURO-SIDA zanotowano spadek liczby przypadków w latach 1995-1998 z 4,9 na 100 osobolat na 0,3 na 100 osobolat [5].

25.1.3. Postacie kliniczne

25.1.3.1.

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

25.1.3.2.

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

25.1.4. Rozpoznanie

25.1.4.1.

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

25.1.4.2.

U osób zakażonych HIV należy dążyć do ustalenia pewnego rozpoznania z zastosowaniem techniki immunofluorescencji pośredniej stwierdzając obecności cyst i/lub trofozoitów w bioptacie tkanki płucnej, w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych lub indukowanej płwocinie. Badanie kontrolne(?) można wykonać po 10 dniach stosowania skutecznej terapii. Czułość badania wynosi w przypadku indukowanej płwociny 50-90%, popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych 90-99% oraz materiału pobranego w biopsji przezoskrzelowej i w otwartej biopsji płuca 95-100%. Diagnostyka z wykorzystaniem badania PCR charakteryzuje się wysoką czułością i niższą specyficznością. Stwierdzając obecność PCP-DNA u pacjentów bezobjawowych można podejrzewać kolonizację lub subkliniczną infekcję. Odsetek zakażonych HIV, u których stwierdza się kolonizację *P. jiroveci* na podstawie badania obecności PCP-DNA wynosi 69% [2]. Zastosowanie nowoczesnej techniki badania reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą przyrostu ilości produktu w czasie rzeczywistym (Real-Time PCR) daje nowe możliwości diagnostyczne [18]. Materiał do badania techniką PCR powinien być pobrany przed zastosowaniem terapii lub natychmiast po jej rozpoczęciu. Każdy wątpliwy wynik powinien być potwierdzony metodą immunofluorescencji pośredniej. W diagnostyce PCP stosuje się także oznaczanie (1→3) β-D-glukanu, składnika ściany komórkowej grzybów, który obecny jest w surowicy pacjentów z infekcjami grzybiczymi. Czułość badania wynosi 92%, a swoistość 65% [6,17].

25.1.5. Leczenie

Tabela 1.

<i>Postać</i>	<i>Lek</i>	<i>Dawka</i>
Ciężka i średnio ciężka PCP-pneumonia	trimetoprim-sulfametoksazol	120 mg/kg/dobę w 3 dawkach
Postać lekka	trimetoprim-sulfametoksazol	3 tabl po 960 mg 3×/dobę
Alternatywna terapia	pentamidyna	200-300 mg i.v. (4 mg/kg) przez 5 dni, potem ½ dawki lub 300 mg w inh. 1×/dobę
Alternatywna terapia	atovaquone	5-10 ml 2×/dobę (750-1500 mg) 2×/dobę
Alternatywna terapia	klindamycyna+ primaquine	600 mg i.v co 8 godzin + 30 mg 1 tabl. 1×/dobę

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

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

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

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

25.1.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

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

25.1.7. Zapobieganie

25.1.7.1. Profilaktyka nieswoista

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

25.1.7.2. Profilaktyka swoista

24.1.7.2.1. Profilaktyka pierwotna. Zaleca się zastosowanie profilaktyki pierwotnej u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/μl lub odsetkiem limfocytów CD4 <14, nawracającą grzybicą jamy ustnej i gardła, innymi zakażeniami oportunistycznymi wskazującymi na AIDS oraz

w przypadku braku możliwości regularnego monitorowania co 1-3 miesiące liczby CD4, gdy wynosi ona 200-250 kom/μl.

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

Leki stosowane w profilaktyce:

- trimetoprim-sulfametoksazol(TMP-SMX) 960 mg 1×/d – preferowany schemat profilaktyczny, profilaktyka toksoplazmozy i niektórych bakteryjnych zapaleń płuc
- trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) 480 mg 1×/d
- trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) 960 mg 1 tabl 3× w tygodniu
- Alternatywnie można stosować:
- dapson 50 mg 1×/d + pirymetamina 50 mg 1× w tygodniu + leukoworyna 30 mg 1× w tygodniu
- dapson 100 mg 1×/d
- atowakwon 750 mg 2×/d
- pentamidyna 300 mg 1× w miesiącu
- klindamycyna 600-900 mg 4-3×/d + Primaquine 15-30 mg/d

25.1.7.3. Warunki zakończenia profilaktyki

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

Można również rozważyć zakończenie profilaktyki pierwotnej u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 w przedziale 100-200 kom/μl pod warunkiem skutecznie prowadzonej terapii z niewykrywalną wiramią w okresie 6 miesięcy [8]. Powtórne wystąpienie pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjenta z liczbą limfocytów CD4 >200 kom/μl stanowi wskazanie do zastosowania profilaktyki do końca życia, chociaż dane dotyczące celowości takiego postępowania są ograniczone.

25.2. Kandydoza

Wprowadzenie

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

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

Grzybica jamy ustnej i gardła jest związana z postępującym upośledzeniem odporności i stanowi zapowiedź choroby wskaźnikowej. Najczęściej pojawia się, gdy liczba limfocytów CD4 ulega obniżeniu do wartości poniżej 200 kom/μl.

25.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

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

25.2.3. Postacie kliniczne

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

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

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

25.2.4. Rozpoznanie

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

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

25.2.5. Leczenie

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

DAWKI LEKÓW:

- flukonazol 100 mg 1×/d przez 7-14 dni
- ketonazol 200 mg 2×/d przez 7-14 dni
- itraconazol 100 mg 2×/d lub 10-20 ml 2×/d zawiesina 1 ml = 10 mg przez 7-14 dni
- posakonazol 200 mg w pierwszym dniu, następnie 100 mg 1×/d zawiesina 40 mg/ml przez 13 dni.

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

Flukonazol stosuje się w pierwszej dobie 200 mg 2×/d potem 200 mg 1×/d w postaci dożylniej lub doustnie; itraconazol 100 mg 2×/d. Inne opcje terapeutyczne to kaspofungina, worykonazol, echinokandyna, mikafungina, anidulafungina.

W przypadku grzybicy opornej na flukonazol rekomenduje się zastosowanie itraconazolu, posakonazolu lub amfoterycyny. Amfoterycyna w dawce 1 ml 4×/d (zawiesina 100 mg/ml) jest skuteczna

w terapii grzybicy jamy ustnej i gardła. W postaci dożylniej stosuje się amfoterycynę konwencjonalną (dawka 0,5-0,75 mg/kg m.c/d.) lub amfoterycynę liposomalną (dawka 4-6 mg/kgm.c./d.).

25.2.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Nie opisano ZRI o obrazie kandydozy.

25.2.7. Zapobieganie

25.2.7.1. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej nie jest rekomendowane.

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

25.3. Kryptokokoza

Wprowadzenie

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

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

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

25.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

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

25.3.3. Postacie kliniczne

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

25.3.3.2. W przebiegu choroby może dochodzić do zajęcia układu oddechowego, obserwuje się kaszel i duszność. U pacjentów zakażonych HIV izolowana postać płucna występuje rzadko.

Równie rzadką manifestacją kliniczną zakażenia *C. neoformans* jest uszkodzenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenia naczyń i siatkówki oraz zmiany kostne. Zmiany skórne występujące w przebiegu choroby przypominają mięczaka zakaźnego i wymagają diagnostyki różnicowej.

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

25.3.4. Rozpoznanie

25.3.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne opiera się na obrazie klinicznym oraz badaniach dodatkowych: rtg klatki piersiowej, badanie obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT, MRI), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się wzrost cytozy przeważają komórki jednojądrzaste, wzrost białka, obniżenie stężenia glukozy i chlorków. U 75% chorych płyn mózgowo-rdzeniowy wypływa pod wzmożonym ciśnieniem.

25.3.4.2. Rozpoznanie pewne – U każdego pacjenta z podejrzeniem kryptokokozy należy wykonać badanie na obecność antygenu *C. neoformans* we krwi. Obecność antygenu w mianie >1:8 potwierdza rozpoznanie rozsianej postaci kryptokokozy, w takim przypadku należy wykonać posiew krwi i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. U pacjenta z podejrzeniem kryptokokozy i z zajęciem innych narządów niż ośrodkowy układ nerwowy rozpoznanie można potwierdzić wykonując posiewy krwi, moczu, wydzieliny z drzewa oskrzelowego. Pewne rozpoznanie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego opiera się na stwierdzeniu w płynie mózgowo-rdzeniowym obecności grzyba w preparatach po odpowiednim wybarwieniu, jego hodowli, oraz obecności antygenu kryptokokowego

25.3.5. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

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

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

25.3.6. Leczenie

Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych:

Faza indukcji: 14 dni

- amfoterycyna B liposomalna 3 mg/kg masy ciała IV + flucytozyna 4× dziennie 25 mg/kg – doustnie
- amfoterycyna B deoxycholate 0,7 mg/kg – 1× dziennie IV + flucytozyna – 4× dziennie 25 mg/kg – doustnie
- dawkę flucytozyny należy modyfikować w zależności od wydolności nerek.

Po 14 dniach należy wykonać badanie płynu m.rdz. i jeśli nie stwierdza się cech czynnego zakażenia to terapię kontynuuje się wg schematu

Faza konsolidacji 8 tygodni:

- flukonazol pierwszego dnia 1× 800 mg, następnie 1× 400 mg doustnie.

Leczenie podtrzymujące – minimum 12 miesięcy

- flukonazol 1× 200 mg doustnie.

Zakończenie leczenia podtrzymującego można rozważyć u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 >100 k/mL i niewykrywalną wirusową HIV przez minimum 3 miesiące.

Terapia antyretrowirusowa – po minimum 4 tygodniach leczenia kryptokokozy.

U chorych z liczbą CD4 <100 k/mL i obecnością antygenu kryptokokowego w surowicy przed leczeniem cART:

- Wykluczyć kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- flukonazol 1× dziennie 800 mg przez 14 dni, następnie flukonazol 400 mg przez 14 dni

25.3.7. Kontrola terapii

W trakcie intensywnej terapii należy kontrolować morfologię krwi, parametry nerkowe, enzymy wątrobowe i poziom elektrolitów [19]. W celu monitorowania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu intensywnej fazy (2 tygodnie) należy wykonać posiew płynu mózgowo-rdzeniowego oraz określić miano antygenu *C.neoformans*. Badanie miana antygenu w surowicy krwi nie pozwala na ocenę skuteczności terapii. Wykazanie obecności grzybów w płynie m-r i/lub wzrost miana antygenu pogarsza rokowanie i upoważnia do rozpoznania niepowodzenia leczenia.

25.3.8. Profilaktyka

25.3.8.1. Pierwotna profilaktyka zakażenia *C.neoformans*.

U pacjentów z liczbą limfocytów T CD4+ poniżej 100 komórek/μl zaleca się przed włączeniem terapii antyretrowirusowej przeprowadzenie badań na obecność antygenu kryptokokowego w surowicy. Obecność antygenu kryptokokowego i wykluczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej (pre-emptive):

- flukonazol 800 mg – 1× dziennie /4 tyg., następnie 400 mg 1× dziennie przez 8 tyg.
- leczenie antyretrowirusowe zaleca się po 2 tygodniach leczenia flukonazolem.

25.3.8.2. Profilaktykę wtórną stosuje się przez minimum 12 miesięcy w postaci flukonazolu 200 mg 1 lub 2 kaps./dobę do czasu wzrostu liczby limfocytów CD4 > 100 kom/μl i utrzymywania się niewykrywalnej wirusowej HIV RNA przez co najmniej 3 miesiące. W ramach profilaktyki można również zastosować itrakonazol 200 mg 1× na dobę lub amfoterycynę B 0,6-1 mg/kg m.c. 1× w tygodniu lub 2× w tygodniu.

Piśmiennictwo

1. Kholi R. i wsp. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clinical Infectious Disease* 2006;43:90-8
2. Curran A. i wsp. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Medicine* 2008; 9(8): 609-615
3. Grubb JR i wsp. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20(8):1095-1107
4. Sanchez TH, i wsp. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection United States 1992-2002. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41;1621-7
5. Moris A i wsp Current Epidemiology of Pneumocystis Pneumonia. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10(10).
6. Marty FM i wsp (1→3) β-D-glucan assay positivity in patients with Pneumocystis (carini) jiroveci pneumonia. *Ann Intern Med* 2007 Jul 3; 147:70-2
7. Lawn SD. i wsp. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Feb;24(1):34-42
8. The opportunistic infection project team of the collaboration of observational HIV epidemiological research in Europe (COHERE) Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci Pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cell/μl *Clin. Infect. Dis*. 51:611-19, 2010
9. Hoffmann Ch., Rockstroh JK. *HIV 2009 Medizin Fokus Verlag* 2009
10. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis *AIDS* 2007;21:2119-2129
11. Biconic T. i wsp High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:123-30
12. Hirsch HN. i wsp Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1159-66
13. Knysz B i wsp. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*. 2005;59, 180-187
14. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR/October 12, 2012/vol.61/ No.40*
15. Hryniewicz W i wsp. Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. *Narodowy Program Ochrony Antybiotyków*. Warszawa. Lipiec 2011
16. Paul J Collini, Martijn Bauer, Ed Kujper, David H. Dockrel *Clostridium difficile* infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *Journal of Infection* 2012;64;131-147
17. Sax PE. i wsp. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Clin. Inf. Dis*. 2011 Jul 15;53(2):197-202. doi: 10.1093/cid/cir335
18. Alanio A i wsp. Real time PCR assay-based strategy for differentiation between active Pneumocystis jiroveci pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Infect*. 2011;17: 1531-1537
19. Hoffmann C; Rockstroh. J.K. *HIV 2012/2013; Medizin Fokus Verlag*

Zakażenia wirusowe

26.1. Wirus opryszczki typu 1 i 2 (HSV1 i HSV2)

Wprowadzenie

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

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

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

26.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

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

26.1.3. Postacie kliniczne

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

26.1.4. Rozpoznanie

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

26.1.5. Leczenie

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

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

Tabela 1. Leczenie zakażeń wirusem opryszczki (leki w kolejności alfabetycznej)

	Leczenie	uwagi
Opryszczka wargowa	ACV 400 mg 4× dz. lub Famcyklowir 500 mg 2× dz. lub WalACV 1000 mg 2× dz. Czas lecz. 5-10 dni lub do wygojenia zmian <u>Ciężkie postacie</u> ACV iv. 5 mg/kg m.c. co 8 godz. do uzyskania poprawy, później kontynuacja terapii p.o. do całkowitego wygojenia zmian	W przypadkach oporności na ACV: Foscarnet iv. 40 mg 2-3× dz.
Opryszczka narządów płciowych	ACV 400-800 mg 3× dz. lub Famcyklowir 500 mg 2× dz. lub WalACV 1000 mg 2× dz. Czas lecz. 7-14 dni lub <u>do wygojenia zmian</u> U osób z częstymi nawrotami zaleca się stałe stosowanie terapii supresyjnej. Proponowane dawki leków: ACV 400-800 mg 2× dz. famcyklowir 500 mg 2× dz., lub walACV 500 mg 2× dz.	
Opryszczkowe zap. o. m-rdz. i mózgu	ACV iv. 10 mg/kg m.c. co 8 godz. przez 21 dni	
Inne postacie narządowe	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	

26.1.6. Postacie kliniczne ZRI

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

26.1.7. Zapobieganie

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

26.1.7.1. Nieswoiste

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

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

26.1.7.2. Swoiste

Szczepienia – brak.

Profilaktyka pierwotna.

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

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

26.1.7.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

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

26.2. Wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV)

Wprowadzenie

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

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

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

26.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

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

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

26.2.3.1. Ospa wietrzna

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

26.2.3.2. Półpasiec

Zmiany skórne

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

Półpasiec uogólniony z zajęciem narządów

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN). U osób zakażonych HIV zajęcie OUN przez VZV może powodować różnorodne zmiany zapalne takie jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wieloogniskowe zapalenie mózgu (*leukoencephalitis*), okołokomorowe zapalenie mózgu, zapalenie naczyń i zawał mózgu, zapalenie pnia mózgu, zapalenia rdzenia kręgowego i /lub korzeni nerwowych, zapalenie nerwu wzrokowego i porażenia innych nerwów czaszkowych. Zajęciu OUN nie muszą towarzyszyć zmiany skórne. [7] U osób z głęboką immunosupresją, a głównie u chorych zakażonych HIV opisywano również przewlekłe zapalenia mózgu związane z zakażeniem VZV. Choroba ma wówczas przebieg podostry, dolegliwości zgłaszane przez chorego to bóle głowy, gorączka, obserwuje się zmiany zachowania i stanu psychicznego pacjenta, objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu pod postacią afazji, porażenia połowicznego, ubytków w polu widzenia, napadów drgawkowych [8].

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

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

26.2.4. Rozpoznanie

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

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

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

Zapalenia siatkówki rozpoznawane są na podstawie oftalmoskopii.

26.2.5. Leczenie

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

26.2.5.1. W przypadku ospy wietrznej należy zastosować dożylnie wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin; w przypadkach o lżejszym przebiegu można stosować leczenie doustne: ACV 5× 800 mg lub famcyklowir 3× 500 mg lub valACV 3× 1000 mg.

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

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

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

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

26.2.6. Postacie kliniczne ZRI

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

26.2.7. Zapobieganie

26.2.7.1. 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. U osób, które nie mają serologicznych cech przebycia zakażenia VZV zaleca się podanie dwóch dawek szczepionki w odstępie co najmniej 3 miesięcy. Szczepienie jest możliwe u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ wyższą od 200 kom/μl [11].

26.2.7.2. Pierwotna chemioprophylaktyka zakażenia VZV nie jest zalecana.

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

26.3. Wirus cytomegalii (CMV)

Wprowadzenie

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

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

U chorych zakażonych HIV objawowe zakażenie CMV typowo występuje przy głębokim upośledzeniu funkcji układu odpornościowego, gdy liczba limfocytów CD4+ ulega obniżeniu < 50 kom/μl. Inne czynniki zwiększające ryzyko choroby cytomegalowirusowej (ch. CMV) to wysoka ($>10^5$ kopii/ml) wiremia HIV i wcześniej przebyte inne zakażenia oportunistyczne.

U osób skutecznie leczonych ARV należy się liczyć z możliwością nawrotu objawowej ch. CMV nawet przy wysokim (>1000 kom/μl) poziomie komórek CD4+.

26.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

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

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

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

26.3.3.2. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego w przebiegu zakażenia CMV ma charakter zmian krwotocznych z tworzeniem nadżerek i owrzodzeń. Zmiany najczęściej dotyczą jelita grubego lub przełyku, ale mogą umiejscawiać się w każdym odcinku przewodu pokarmowego – od jamy ustnej po odbyt, a objawy kliniczne zależne są od ich lokalizacji i obejmują utratę ciężaru ciała, bóle w klatce piersiowej, bóle przy przełykaniu, bóle brzucha, wyniszczającą biegunkę i gorączkę.

26.3.3.3. Choroba cytomegalowirusowa z zajęciem układu nerwowego. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez CMV może powodować podostre (drobnoguzkowe) zapalenie mózgu, klinicznie przebiegające podobnie jak podostre zapalenia mózgu o innej etiologii – ze zmianami

zachowania, bólami głowy, trudnościami z koncentracją, postępującym otępieniem, sennością i zaburzeniami świadomości. Okołołokomorowe zapalenie mózgu w przebiegu zakażenia CMV ma przebieg bardziej gwałtowny, często z towarzyszeniem objawów ogniskowych i porażeniem nerwów czaszkowych.

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

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

26.3.4. Rozpoznanie

26.3.4.1. Rozpoznanie CMVR ustalane jest na podstawie badania oftalmoskopowego, w którym stwierdza się obecność biało-żółtych wysięków, którym mogą towarzyszyć wylewy i wybroczyny. Obraz ten jest przyrównywany do pizzy lub sera z ketchupem. W mniej zaawansowanych przypadkach, przy obwodowym umiejscowieniu zmiany dotyczą jedynie naczyń dając obraz „zmrożonych” pochewek naczyniowych lub wysięków, bez wylewów. Zalecane jest wykonanie dokumentacji zdjęciowej dna oka w celu oceny dynamiki procesu chorobowego i skuteczności terapii. Wyjątkowo, w wątpliwych przypadkach, rozpoznanie wymaga potwierdzenia wykazaniem obecności CMV DNA w płynie z tylnej komory oka. W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę: HIV retinitis (obraz kłębków waty), oczną postać toksoplazmozy, zapalenie siatkówki spowodowane innymi herpeswirusami (HSV, VZV) oraz kiłę z zajęciem OUN i oka.

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

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

26.3.4.4. Rozpoznanie zapalenia płuc o etiologii CMV wymaga wykluczenia innych, częstszych przyczyn pneumonii śródmiąższowej. Stwierdzenie obecności CMV (antygeny, DNA) w popłuczykach oskrzelowych czy płwocinie nie może być jedyną przesłanką do rozpoznania tej etiologii zapalenia płuc.

Uwaga:

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

26.3.5. Leczenie

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

W przypadku zmian położonych w 1 strefie siatkówki, bezpośrednio zagrażających utratą wzroku, terapią z wyboru powinno być leczenie miejscowe w połączeniu z walgancyklowirem (walGCV) podawanym doustnie w dawce 900 mg 1× dziennie. Implanty uwalniające gancyklowir (GCV) nie są już dostępne na rynku, dlatego jedyną formą leczenia miejscowego jest dogałkowe (doszklistkowe) podawanie leku (GCV lub foskarnetu) przez okulistę.

Skuteczność takiego postępowania w zapobieganiu nawrotom jest wyższa w porównaniu z GCV stosowanym dożylnie [13, 14].

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

- walGCV 900 mg 2× dz. 14-21 dni, później → 900 mg 1× dz.
- GCV iv 5 – 7.5 mg/kg m.c 2× dz. → 5-10 mg/kg m.c 1× dz.
- Foskarnet (FOS) iv 90 mg/kg m.c 2× dz. → 90-120 mg/kg m.c 1× dz. [dostępny na import docelowy]
- Cidofovir (CDV) iv 5 mg/kg m.c 1× w tyg → 5 mg/kg m.c 1× 2 tyg. [niedostępny na rynku europejskim]

26.3.5.2. W terapii cytomegalowirusowego zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego stosuje się te same preparaty i ich dawki co w fazie indukcyjnej leczenia CMVR. W przypadku nasilonych objawów klinicznych utrudniających przyjmowanie i wchłanianie leków z przewodu pokarmowego, terapię należy rozpocząć od dożylnego podawania GCV lub foskarnetu, a następnie po uzyskaniu poprawy, kontynuować walGCV. Czas leczenia wynosi od 3 do 6 tygodni, a stosowanie leczenia podtrzymującego nie jest konieczne, o ile wykluczono współistnienie CMVR.

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

26.3.6. ZRI

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

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

26.3.7. Zapobieganie

26.3.7.1. Nieswoiste

Osoby bez serologicznych cech przebycia zakażenia CMV

- w przypadku planowych przetoczeń powinny otrzymywać preparaty pochodzące od dawców nie posiadających przeciwciał przeciw CMV
- w kontaktach seksualnych powinny stosować prezerwatywy
- powinny zostać poinformowane o zwiększonym ryzyku zakażenia w przypadku sprawowania opieki nad dziećmi.

26.3.7.2. Swoiste

Brak szczepionki zapobiegającej zakażeniu CMV.

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

Dane dotyczące celowości stosowania leczenia wyprzedzającego u pacjentów zakażonych HIV z wirusiem CMV są rozbieżne. Różnice opinii dotyczą zarówno częstości występowania narządowych CMV w tej grupie pacjentów, jak i skuteczności valgCV w redukcji zapadalności na ch. CMV [16,17]. Dodatkowe ograniczenia takiego postępowania wynikają z ryzyka toksyczności valgCV.

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

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

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

26.4. Wirus JC (JCV)

Wprowadzenie

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

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

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

26.4.2. Wpływ cART na częstość występowania

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

26.4.3. Postacie kliniczne

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

26.4.4. Rozpoznanie

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

26.4.5. Leczenie

Brak jest leczenia etiologicznego. Badania nad zastosowaniem CDV czy cytarabiny nie potwierdziły skuteczności tych preparatów w terapii PML, pomimo, że wykazują one aktywność *in vitro* przeciw JCV. Nie wykazano skuteczności interferonów w terapii PML. Prowadzone są badania nad zastosowaniem inhibitorów 5HT2a, ale na obecnym etapie ich stosowanie nie jest zalecane. Jedynym postępowaniem stwarzającym szansę poprawy jest cART – u ok. 50% chorych prowadzi do remisji w postaci zahamowania postępu choroby, ale deficyt neurologiczny pozostaje lub poprawa w zakresie funkcjonalności jest niewielka. U osób, u których do rozwoju PML doszło pomimo skutecznego cART należy rozważyć intensyfikację terapii, choć brak dostatecznych danych dotyczących efektywności takiego postępowania. Istnieją kazuistyczne doniesienia dotyczące korzystnego immunomodulującego działania marawiroku (MVC) na przebieg zakażenia JCV zarówno u osób zakażonych HIV jak i wolnych od tego zakażenia [21,22]. Wobec braku leczenia przyczynowego zakażenia JCV, u chorych z PML przy planowaniu cART należy rozważyć zastosowanie MVC.

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

26.4.6. Postacie kliniczne ZRI

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

26.4.6.1. Postępowanie w ZRI. Zaleca się podawanie steroidów, choć dawki i czas stosowania nie są zdefiniowane. Dawniejsze zalecenia dotyczące przerywania cART nie są obecnie podtrzymane. Dołączenie MVC do cART może okazać się korzystne [23].

26.4.7. Zapobieganie

Brak jest metod swoistej i nieswoistej profilaktyki zakażenia JCV.

Piśmiennictwo

1. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in HIV Type 1-Infected Persons. *Clin Infect Dis*. 2006, 1;43(3):347-56
2. Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, i wsp. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007, 22;356(8):790-9
3. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol N, i wsp. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6
4. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 8;4:9
5. Wallace MR, Hooper DG, Pyne JM, i wsp. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults. *South Med J* 1994;87:74-6
6. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S i wsp. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112: 187-191
7. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 79-83

8. Gnann JW. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *J Infect Diseases* 2002;186 (Suppl 1):S91-8
9. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA i wsp. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 34-45
10. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, i wsp. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 1:S1-26
11. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, i wsp. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4+ T cells. *J Infect Dis* 2006;194:247-55
12. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, i wsp. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13): 853-60
13. Studies of Ocular Complications of AIDS Research, Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group: Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994;101:1250-61.
14. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, i wsp. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26
15. Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczuk M. Immune Recovery Uveitis: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 971417
16. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H i wsp. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naive Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. *PLoS One.* 2013 May 28;8(5): e65348
17. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J i wsp. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials.* 2009;10(3):143-52
18. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, i wsp. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol.* 1998;72(12):9918-23
19. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, i wsp. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004;55:320-8
20. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, i wsp. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin.Infect.Dis.* 2009;48:1459-66
21. Martin-Blondel G, Bauer J, Uro-Coste E, i wsp. Therapeutic use of CCR5 antagonists is supported by strong expression of CCR5 on CD8(+) T cells in progressive multifocal leukoencephalopathy-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Acta Neuropathol.* 2015 Mar;129(3):463-5
22. Giacomini PS, Rozenberg A., Metz I i wsp. Maraviroc and JC Virus–Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome *N Engl J Med.* 2014 Jan 30; 370(5): 486-488
23. Shahani L, Shah M, Tavakoli-Tabasi S. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMJ Case Rep.* 2015 Jun 10;2015

Mykobakteriozy

27.1. Gruźlica

Wprowadzenie

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia liczbę przypadków gruźlicy w 2018 r. należy szacować na 10 mln, z czego 8,6% przypadków gruźlicy wystąpiło u osób zakażonych HIV. Z osób z koinfekcją HIV/TB zmarło około 250 000 osób w 2018 co stanowi około 60% spadek w porównaniu z rokiem 2000 gdy odnotowano około 620 000 zgonów [1]. Szacuje się, że około ¼ światowej populacji ma utajone zakażenie prątkiem [2].

W europejskim regionie WHO w 2018 r. zapadalność na gruźlicę wynosiła około 28 przypadków na 100 000 ludności (utrzymywanie się tendencji spadkowej w okresie 2009-2018). Prevalencja zakażenia HIV wśród osób z gruźlicą wyniosła 12% w 2018 r. – był to kolejny rok gdy nie obserwowano dalszego wzrostu odsetka osób z koinfekcją w porównaniu do lat 2007-2016 (gdy odnotowano wzrost z 3% do 12%). Szacowana liczba osób zakażonych HIV i prątkiem gruźlicy (HIV/TB) w 2018 r. to 30 000 (najwięcej przypadków w Rosji – 53% oraz na Ukrainie – 27%) [3].

W krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego w 2018 r. zarejestrowano niecałe 53 000 przypadków gruźlicy (10,2 przypadków na 100 000). Wśród osób testowanych w kierunku zakażenia HIV, zakażenie potwierdzono u 4,2% [3].

W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę prowadzonego przez Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, w 2018 r. zarejestrowano 5487 przypadków gruźlicy (o 300 przypadków mniej niż w 2017 r. i o 2749 mniej niż w 2008 r.) – z czego jedynie 14 wśród osób zakażonych HIV [4].

Pierwotne zakażenie *M. tbc.* może powodować rozwój procesu chorobowego bezpośrednio po nabyciu infekcji lub prątka mogą pozostawać w uśpieniu i dopiero reaktywacja zakażenia doprowadza do rozwoju objawów chorobowych. Trzeci mechanizm rozwoju gruźlicy to egzogenna reinfekcja osoby wcześniej zakażonej. U osób ze sprawnym układem immunologicznym ryzyko reaktywacji latentnego zakażenia *M. tbc.* szacuje się na 5-10% w ciągu całego życia [2], natomiast u osób zakażonych HIV prawdopodobieństwo to wynosi ok. 5-10% w każdym roku. Synergizm patogenów występujący przy współzakażeniu HIV – *M. tbc.* powoduje przyspieszenie progresji choroby i zwiększa ryzyko zgonu.

Rozpoznanie gruźlicy obliuguje do wdrożenia diagnostyki w kierunku zakażenia HIV i zgodnie z zaleceniami WHO powinno obowiązywać również w krajach o niskiej prevalencji zakażenia HIV. W skali globalnej odsetek zgłoszonych przypadków osób chorych na gruźlicę, u których w 2018 r. wykonano test w kierunku zakażenia HIV wynosił 64% (wzrost z 60% w 2017 r.) [1].

27.1.1. Zależność między stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a lokalizacją zmian

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

27.1.2. Postacie kliniczne

27.1.2.1. Gruźlica latentna

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

27.1.2.2. Gruźlica czynna (aktywna)

U osób zakażonych HIV stopień upośledzenia sprawności układu immunologicznego ma istotny wpływ na obraz kliniczny choroby [5]. U osób z CD4+ > 350 kom/μl, najczęściej spotykany jest typowy obraz gruźlicy płuc, ze zmianami guzkowo-włóknistymi zlokalizowanymi w górnych polach płucnych. Wraz z obniżaniem liczby limfocytów CD4+ < 200 kom/μl częściej występują zmiany pozapłucne. Mogą one towarzyszyć gruźlicy płuc lub stanowić jedyną lokalizację choroby. Proces chorobowy może dotyczyć węzłów chłonnych, opłucnej, osierdzia, OUN, kości i stawów oraz innych narządów. Objawy kliniczne w postaci bólów, powiększenia węzłów chłonnych, nacieków zapalnych i ropni, objawów oponowych – zależą od lokalizacji zmian i zwykle towarzyszą im objawy ogólne pod postacią stanów podgorączkowych (lub gorączki), nocnych potów, postępującego osłabienia i wyniszczenia. Przy głębokim deficycie odporności komórkowej, wyrażającym się obniżeniem liczby CD4+ < 100 kom/μl, gruźlica zwykle ma postać ciężkiej, gorączkowej, szybko postępującej i wyniszczającej choroby ogólnoustrojowej.

27.1.3. Rozpoznanie

27.1.3.1. Rozpoznanie gruźlicy latentnej

Brak jest czułej i swoistej metody umożliwiającej rozpoznanie latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy. Możliwe do zastosowania są dwie metody: skórny test tuberkulinowy (STT) i testy oceniające produkcję interferonu γ (IGRA) w odpowiedzi na stymulację antygenami *M. tuberculosis*; każda z tych metod ma swoje ograniczenia.

Zalecaną metodą diagnostyki latentnej postaci zakażenia *M. tuberculosis* są testy IGRA. Z powodu braku jednoznacznego punktu odniesienia („złotego standardu” rozpoznawania gruźlicy latentnej) wiarygodne ustalenie przewagi któregośkolwiek z tych testów, nie jest możliwe.

Zarówno STT, jak i testy IGRA wykrywają zakażenie *M. tuberculosis*, nie różnicując, czy jest to infekcja aktywna czy latentna, dlatego rozpoznanie zakażenia latentnego *M. tuberculosis* zawsze wymaga wykluczenia aktywnej postaci gruźlicy.

Diagnostyka w kierunku latentnego zakażenia *M. tuberculosis* u osób wcześniej leczonych z powodu gruźlicy nie jest celowa.

27.1.3.2. Diagnostyka czynnej postaci gruźlicy

Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy pozostają badania bakteriologiczne, obejmujące ocenę preparatów bezpośrednich, posiewy na podłożach stałych oraz płynnych wzbogaconych. W wypadku dodatniego wyniku badania bakterioskopowego, w celu szybkiego różnicowania między *M. tuberculosis* a innymi drobnoustrojami kwasoopornymi, zaleca się wykonanie badań molekularnych.

Plwocina chorych na gruźlicę zakażonych HIV, zwłaszcza tych ze znacznym deficytem odporności, często jest materiałem skąpoprątkowym. W celu uzyskania właściwego materiału do badań zaleca się stosowanie inhalacji z 0,9 do 3% roztworu NaCl przed odkrztuszeniem.

Ze względu na łatwość wykonania, krótki czas do otrzymania wyniku (< 2 godzin), uzyskanie dodatkowej informacji dotyczącej (nie)obecności genu warunkującego oporność na RMP, możliwość zastosowania do różnych (w tym skąpoprątkowych) materiałów biologicznych, bez konieczności dodatkowego ich opracowywania, PTN AIDS, zgodnie z rekomendacją WHO, zaleca stosowanie testu Xpert MTB/RIF jako metodę z wyboru do diagnostyki gruźlicy.

Szacunkowa liczba prątków w mililitrze badanego materiału, możliwa do wykrycia w zależności od zastosowanej metody to 10^5 - 10^4 dla bakterioskopii, 10^2 dla metod wykrywających materiał genetyczny prątków i wreszcie pojedyncze prątki – możliwe do wykrycia w hodowli.

Gdy uzyskanie plwociny do badania jest niemożliwe lub gdy w preparatach bezpośrednich nie stwierdza się prątków, a pacjent prezentuje objawy ze strony układu oddechowego lub/i ma nieprawidłowy radiogram klatki piersiowej – należy wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej i bronchoskopię. Ocena makroskopowa oraz badania bakteriologiczne i histopatologiczne materiału z płukania oskrzelików i/lub biopsji transbronchialnej zwiększają szansę rozpoznania. Pobranie plwociny w następnym dniu po bronchoskopii również zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia prątków.

Przy podejrzeniu gruźlicy o lokalizacji pozapłucnej materiał do badań bakteriologicznych, molekularnych i oceny histopatologicznej należy pobrać z miejsc i narządów, w których stwierdzana jest obecność zmian chorobowych. Pozapłucna postać gruźlicy często jest efektem krwiopochodnego rozsiewu prątków – w tych wypadkach dobrymi materiałami do badań są krew i szpik kostny.

Uzupełnieniem badań bakteriologicznych są badania obrazowe. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ > 350 kom/μl radiogramy klatki piersiowej są podobne jak u chorych z gruźlicą, wolnych od zakażenia HIV – zmiany guzkowe obecne są głównie w górnych płatach płuc, mogą towarzyszyć im nacieki i jamy. Jeśli dochodzi do zajęcia płuc u chorych z liczbą limfocytów CD4+ < 200 kom/μl, to w obrazie radiologicznym często obserwuje się zajęcie środkowych i dolnych pól płucnych oraz powiększenie węzłów chłonnych wnek i/lub śródpiersia; rzadko dochodzi do tworzenia jam. Niejednokrotnie zmiany są rozsiane, świadczące o rozsiewie krwiopochodnym.

Brak zmian w badaniu radiologicznym płuc nie wyklucza gruźlicy układu oddechowego u chorego z zakażeniem HIV [5]. Częściej niż w ogólnej populacji możliwe jest występowanie prawidłowych radiogramów płuc przy dodatnich wynikach badań mykobakteriologicznych (nawet do 1/5 chorych z CD<50 kom/μl).

Pozapłucne postaci gruźlicy wymagają obrazowania narządów zajętych procesem chorobowym, a interpretacja wyników tych badań niejednokrotnie jest trudna i budzi kontrowersje między specjalistami [6].

27.1.4. Leczenie

27.1.4.1. Terapia latentnego zakażenia M. tbc

Osoby zakażone HIV z dodatnim wynikiem STT/IGRA i bez czynnej gruźlicy powinny otrzymać leczenie zakażenia latentnego niezależnie od stopnia upośledzenia odporności (obniżenie ryzyka rozwoju gruźlicy o 33%). Badania kliniczne potwierdzają sumowanie się korzyści stosowania cART i leczenia gruźlicy latentnej [7]. Do rekomendowanych schematów leczenia zakażenia utajonego należą:

1. izoniazyd z pirydoksyną przez 6-9 miesięcy

2. rifampicyna przez 3-4 miesiące
3. rifabutyna przez 4 miesiące (lek dostępny na import docelowy)
4. izoniazyd z pirydoksyną + rifampicyna przez 3-4 miesiące

Przy wyborze terapii należy uwzględnić interakcje lekowe ze stosowanym schematem cART (sprawdzenie interakcji możliwe na stronie internetowej University of Liverpool – HIV drug interaction checker).

27.1.4.2. Standardy leczenia czynnej gruźlicy

Standardy leczenia czynnej gruźlicy u pacjentów z koinfekcją TB/HIV nie odbiegają od stosowanych u osób HIV(-) i sprowadzają się do podawania 4 klasycznych leków przeciwprątkowych – ryfamicyny (RMP) + izoniazidu (INH) + pyrazynamidu (PZA) + etambutolu (ETB) przez 8 tygodni (56 dawek), a następnie kontynuacji terapii dwoma lekami – RMP + INH – przez kolejne 4 miesiące.

Eksperti PTN AIDS uznali też, że gdy po 8 tygodniach czterolekowej terapii nie uzyskano odprątkowania, a brak jest wyników lekowrażliwości prątków, to nie należy przechodzić do fazy dwulekowej, a wręcz przeciwnie, leczenie zintensyfikować dodając fluorochinolon (lewo-, moks- lub ofloksacyne) i streptomycynę (SM) lub amikacyne, do czasu uzyskania negatywnych wyników bakterioskopii.

Zgodnie z zaleceniami WHO w przypadku braku danych o lekooporności, brak odprątkowania po 8 tyg. terapii nie stanowi przeciwwskazania do przejścia do fazy dwulekowej (RMP+INH), ale obli-guje do kontrolnych badań plwociny po (łącznie) 3 miesiącach leczenia i w przypadku dalszej obecności prątków w plwocinie wykonania posiewów i testów lekooporności [8].

Pacjenci leczeni zestawami pomijającymi ryfamicyny (bez względu na powód) powinni przez pierwsze 8 tygodni otrzymywać INH + PZA + ETB + SM (lub amikacyna lub kapreomycyna), a następnie przez kolejne 10 miesięcy INH + ETB. U pacjentów zakażonych HIV brak ryfamicyny w zestawie przeciwprątkowym skutkuje 2-3 razy wyższym ryzykiem nawrotu gruźlicy. Chorzy z gruźlicą pozapłucną wymagają prowadzenia terapii przez co najmniej 9 miesięcy, a przy zajęciu OUN lub układu kostnego 12 miesięcy. W przypadku gruźlicy OUN zaleca się stosowanie steroido-terapii w pierwszych 6-8 tygodniach leczenia. Rekomendowane leki to deksametazon lub prednizolon w stopniowo redukowanych dawkach (dawki początkowe: 0,3-0,4mg/kg/dobę deksametazonu; 60mg/dobę prednizolonu). W przypadku gruźliczego zapalenia osierdzia dane co do wpływu steroidoterapii są niejednoznaczne. Leczenie steroidami nie jest jednoznacznie zalecane, ale należy je rozważyć w indywidualnych przypadkach (prednizolon lub prednizon przez 6 tygodni w stopniowo zmniejszanych dawkach – dawka początkowa 60mg/d) [9, 10, 11].

Jeżeli terapia 4-lekowa została z jakiegokolwiek powodu przerwana na dłużej niż 14 dni, to po wznowieniu leczenia czas jego prowadzenia powinien być liczony od początku.

Sposób przywracania terapii przeciwprątkowej, wstrzymanej z powodu toksyczności zależy od doświadczenia lekarza prowadzącego. Brak jest kontrolowanych badań dotyczących najbezpieczniejszego sposobu postępowania w takich przypadkach.

Leczenie gruźlicy wielolekoopornej może wymagać konsultacji z pulmonologiem. Na etapie stosowania terapii empirycznej w doborze leków należy kierować się wytycznymi WHO [8, 11], a następnie modyfikować postępowanie w zależności od wyników oznaczeń lekowrażliwości.

27.1.4.3. Leczenie przeciwprątkowe a cART

W sytuacji rozpoznania gruźlicy u chorego dotychczas nieleczonego antyretrowirusowo, kluczowym zagadnieniem jest określenie właściwego momentu do rozpoczęcia cART. W wypadku rozpo-

częcia tej terapii lub jej kontynuacji u pacjentów, u których do rozpoznania gruźlicy doszło w trakcie stosowania cART, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji między lekami i nakładanie się toksyczności obu form terapii.

Świadomość ryzyka nakładania się działań toksycznych leczenia przeciwprątkowego i cART oraz wysokiego ryzyka wystąpienia ZRI przez wiele lat była powodem braku jednoznacznych zaleceń, dotyczących wyboru optymalnego momentu do połączenia tych dwóch form terapii. Dogmatem pozostaje zasada, że leczenie przeciwprątkowe musi mieć pierwszeństwo przed cART. Wyniki badań opublikowanych w latach 2009-2010 [12, 13] wykazują dłuższe przeżycie pacjentów, którym cART włączano w trakcie terapii tuberkulostatycznej. Obserwacje te stworzyły podstawę do sformułowania zaleceń, według których u wszystkich chorych z koinfekcją HIV-TB, cART należy rozpoczynać już w trakcie leczenia przeciwprątkowego. Rozpoczęcie cART może być „bezwłoczne”, tj. w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia p-prątkowego, lub po zakończeniu intensywnej, 4-lekowej fazy terapii p-prątkowej (tj. po 8 tygodniach). Na podstawie opublikowanych w latach 2010 i 2011 wyników trzech dużych badań: Camelia [14], kontynuacji badania SAPIt [14] i badania STRIDE [15] należy uznać celowość rozpoczynania cART w trybie bezwłocznym u chorych z liczbą limfocytów CD4+ < 50 kom/μl, choć należy mieć na uwadze, że ryzyko wystąpienia ZRI może dotyczyć nawet połowy leczonych w ten sposób [15]. Zalecenie bezwłocznego rozpoczynania cART u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ < 50kom/μL dotyczy również chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, choć w tej grupie należy szczególnie starannie monitorować działania niepożądane [16]. U pacjentów z CD4+ ≥ 50 kom/μl – cART należy rozpocząć po 8 tygodniach leczenia tuberkulostatycznego [9, 10].

Eksperti PTN AIDS zaakceptowali wszystkie te zasady, poza jednoznacznym zaleceniem rozpoczynania cART w trakcie terapii przeciwprątkowej u pacjentów z CD4+ > 500 kom/μl. Eksperti uznali, że biorąc pod uwagę, iż wszystkie przywoływane badania były przeprowadzane w krajach pozaeuropejskich, to decyzja rozpoczęcia cART u chorego z koinfekcją HIV-TB i CD4+ >500 kom/μl powinna być pozostawiona ocenie lekarza prowadzącego.

Ryfamycyny są silnymi induktorami enzymu CYP3A4 należącego do układu cytochromu P450. CYP3A4 metabolizuje wiele leków, w tym inhibitory proteazy (PI), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (NNRTI) i antagonistę koreceptora CCR5 – marawirok. Wspólne stosowanie ryfamycyn z wymienionymi lekami antyretrowirusowymi skutkuje istotnymi zmianami stężeń, wpływających na efekty terapeutyczne i toksyczność. RMP jest znacznie silniejszym induktorem CYP3A4 niż RFB, co przy odpowiedniej modyfikacji dawek umożliwia stosowanie RFB z PI i niektórymi NNRTI. W przypadku PI i RMP, interakcje nasilają się dodatkowo na skutek zwiększenia przez RMP aktywności jelitowej glikoproteiny P (P-gp), co wpływając na wchłanianie, dystrybucję i eliminację PI, praktycznie uniemożliwia łączne stosowanie RMP i PI. Rifampicyna jest też silnym induktorem UDP-glukuronylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za glukuronizację inhibitora integrazy HIV – raltegrawiru (RAL). Wspólne stosowanie RAL w standardowych dawkach i RMP prowadzi o obniżenia stężeń i pola pod krzywą (AUC) raltegrawiru poniżej wartości terapeutycznych [17]. Interakcji tych nie wykazano dla RFB i RAL [18].

Kobicystat (cobi) jest substratem dla CYP3A, dlatego silne inhibitory CYP3A, takie jak m.in. ryfamicyna, mogą powodować istotne obniżenie osoczowych stężeń cobi i wtórnie osłabienie efektu wzmocnienia PI lub InSTI i w konsekwencji wygenerowanie subterapeutycznych stężeń tych leków. Z tego powodu, do czasu uzyskania większej liczby danych dotyczących farmakokinetyki leków ARV wzmacnianych cobi w połączeniu z RMP, zaleca się unikania takiej formy terapii. Z powyższych powodów, równoczesne leczenie preparatami zawierającymi cobi i RFB również nie jest rekomendowane. Jednocześnie stężenia RFB mogą ulec zwiększeniu i powodować działania toksyczne w trakcie terapii cobi; z tego powodu w sytuacjach, gdy pomimo przedstawionych zastrze-

żeń podejmowana jest decyzja o łącznym stosowaniu RFB i cobi, dawkę RFB należy zredukować do 150 mg 3× w tygodniu.

Alafenamid tenofowiru (TAF) jest substratem dla P-gp i innych białek transportujących leki (OATP1B1, OATP1B3 i BCRP), z których RMP część inhibuje, a część aktywuje; dlatego też ocena ewentualnych interakcji jest trudna. Do czasu uzyskania wyników badań dotyczących farmakokinetyki i dynamiki dla obu tych substancji leczniczych stosowanych razem – nie zaleca się takiego połączenia.

Uwzględniając wzajemne interakcje, możliwości wspólnego stosowania ryfamycyn i PI, NNRTI, inhibitorów integrazy i inhibitorów wejścia przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Stosowanie ryfamycyn z lekami ARV

	RMP	RFB
LPV/r	LPV/r – podwójna dawka lub LPV/RTV 400 mg; RMP – b.zm. [#]	RFB – 150 mg codziennie lub 300 mg 3× w tyg. [@]
Inne PI/r *	Nie stosować razem	RFB – 150 mg codziennie lub 300 mg 3× w tyg. [@]
EFV	EFV – 1× 600 mg RMP – b.zm.	EFV – b.zm. RFB – ↑ do 450 mg/d lub 600 mg 3× w tyg.
NVP	Nie stosować razem	Nie stosować razem
Etrawiryna ETV	Nie stosować razem	ETV – b.zm. RFB – b.zm. Zachować ostrożność
Rylpiwiryna RPV	Nie stosować razem	RFB – b.zm. RPV – ↑ do 50 mg/d, zachować ostrożność
Marawirok MVC	MVC – ↑ do 600 mg 2× dz. RMP – b.zm.	RFB – b.zm. MVC – b.zm.
Raltegrawir RAL	RAL – ↑ do 800 mg 2× dz. ^ RMP – b.zm. Nie stosować RAL 1× 1200 mg	RAL – b.zm. RFB – b.zm.
Elwitegrawir/cobi EVG/c	Nie stosować razem	Nie stosować razem
Biktegrawir BIC	Nie stosować razem	Nie stosować razem
Dolutegrawir DTG	RMP – b.zm. DTG – ↑ do 2× 50 mg ^	RFB – b.zm. DTG – b.zm.
Alafenamid tenofowiru TAF	Nie stosować razem (do czasu uzyskania dodatkowych danych)	Nie stosować razem (do czasu uzyskania dodatkowych danych)

* PI/r – PI wzmacniane rytonawirem; b.zm. – bez zmian dawkowania; [#] – można stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach; [@] – dopuszczalne wyjątkowo, najlepiej pod kontrolą stężeń leków; ^ – powrót do standardowego dawkowania po min. 2 tygodniach od zakończenia leczenia rifampicyną

Przy konieczności połączenia terapii przeciwprątkowej z cART, PTN AIDS zgodnie z rekomendacją EACS [19], zaleca przy stosowaniu zestawów zawierających ryfampicynę, jako zestaw cART pierwszego wyboru TDF/FTC + RAL lub TDF/FTC + EFV. Na podstawie wyników badania INSPIRING, pokazujących, iż stosowanie dolutegrawiru dwa razy dziennie w połączeniu z ryfampicyną w leczeniu gruźlicy jest skuteczne i bezpieczne, zestawem cART pierwszego wyboru może być również TDF/FTC + DTG. Zarówno w przypadku raltegrawiru jak i dolutegrawiru należy zastosować zwiększone dawkowanie (por. Tabela 1). Po minimum 2 tygodniach od zakończenia leczenia rifampicyną należy zmniejszyć dawki INSTI do standardowych [19].

Alternatywnie można stosować zestawy cART zawierające TDF/FTC+ PI/r w połączeniu z RBF z zastosowaniem modyfikacji dawek (por. tabela 1).

Szczególnej uwagi wynikającej z niebezpieczeństwa wystąpienia interakcji między lekami wymagają sytuacje, gdy oprócz terapii przeciwprątkowej i cART prowadzone jest leczenie innych schorzeń (np. przeciwgrzybicze, przeciwdrgawkowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne z zastosowaniem steroidów, antyarytmiczne).

27.1.5. ZRI

Częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy oceniana jest według różnych autorów na kilkanaście [20] do ponad 40% [15, 21].

27.1.5.1. Zapobieganie ZRI

W badaniu Meintjesa G. i wsp. wykazano odpowiednio 70% (RR 0,7) i 42% (RR 0,42) redukcję ryzyka wystąpienia ZRI w przypadku stosowania prednizonu u osób z mikrobiologicznie lub klinicznie [22] i wyłącznie klinicznie [22a] rozpoznaną gruźlicą, rozpoczynających cART, u których liczba limfocytów CD4 była ≤ 100 kom/ μ l. W oparciu o to badanie DHHS [10] i EACS [23] zaleciły profilaktyczne stosowanie prednizonu w takiej sytuacji.

U pacjentów leczonych lekami przeciwprątkowymi i z CD4+ ≤ 100 kom/ μ l, równocześnie z rozpoczęciem cART, zaleca się zastosowanie 4-tygodniowej terapii prednizonem (40 mg/d w ciągu pierwszych 2 tygodni, następnie 20mg/d w ciągu kolejnych 2 tygodni). Warunkiem jest dobra tolerancja już stosowanego leczenia przeciwprątkowego, brak oporności na rifampicynę, brak objawów mięsaka Kaposiego oraz kontrola zakażenia HBV [10, 22, 23].

27.1.5.2. Postacie kliniczne ZRI

Reakcja paradoksalna – występuje u około 18% osób z koinfekcją HIV/TB [25]; jest obserwowana u chorych z rozpoznaniem gruźlicy przed rozpoczęciem cART, u których po uzyskaniu wstępnej poprawy po leczeniu tuberkulostatycznym, po dołączeniu cART obserwuje się pogorszenie stanu ogólnego i/lub nową lokalizację zmian chorobowych lub progresję zmian obserwowanych wcześniej, przy zachowanej wrażliwości prątków na stosowane leczenie. Ta postać ZRI może wystąpić nawet kilka-kilka dni po rozpoczęciu cART, na ogół w ciągu 3 miesięcy [25]. Relatywnie częstą manifestacją ZRI jest powiększenie węzłów chłonnych z tendencją do tworzenia nacieków zapalnych i samoistnej ewakuacji treści z tworzeniem przetok.

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

Niektóre z postaci ZRI ze względu na lokalizację zmian i nasilenie odczynu zapalnego mogą zagrażać życiu chorego. Należą do nich gruźliczaki, w tym w OUN, tamponada serca, niewydolność

oddechowa, pęknięcie śledziony, ostra niewydolność nerek, chłonnokotok do jamy brzusznej (*chylous ascites*).

27.1.5.3. Rozpoznanie ZRI

Rozpoznanie ZRI w dużym stopniu jest rozpoznaniem „z wykluczenia”. W procesie diagnostycznym należy wyeliminować przede wszystkim: nieskuteczność terapii przeciwprątkowej, nowe zakażenie oportunistyczne, nowotwór, toksyczność stosowanej terapii. Wykonanie STT przed rozpoczęciem leczenia p-prątkowego i stwierdzenie jego konwersji („wirażu” tuberkulinowego) w trakcie terapii tuberkulostatycznej pomaga w rozpoznaniu ZRI.

27.1.5.4. Postępowanie

Zawieszenie cART należy rozważyć jedynie w przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu. W łagodnie przebiegającym ZRI może wystarczyć zastosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Cięższe przypadki wymagają zastosowania steroidów. W badaniu Meintjesa i wsp. (randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą) wykazano, iż terapia prednizonem skracala długość hospitalizacji osób z ZRI w przebiegu gruźlicy, przyspieszała uzyskanie poprawy klinicznej oraz laboratoryjnej, jednocześnie nie zwiększając ryzyka wystąpienia innych ciężkich infekcji. W oparciu o wyniki tego badania proponuje się stosowanie prednizonu w dawce 1,5 mg/kg m.c. przez 2 tygodnie, a następnie 0,75mg/kg m.c. przez kolejne 2 tygodnie [25, 26]. Konieczność stosowania relatywnie wysokiej dawki steroidów wynika z interakcji między ryfamycynami a steroidami.

27.1.6. Zapobieganie

27.1.6.1. Metody nieswoiste

Metody nieswoiste zapobiegania zakażeniu *M. tuberculosis* obejmują propagowanie „kultury kaszlu”, stosowanie środków ochrony osobistej (maska) w kontakcie z chorym prątkującym.

W przypadku chorych prątkujących zaleca się izolację oddechową, najlepiej w pokojach z ujemnym ciśnieniem i niełączenie w jednej sali chorych prątkujących ze względu na możliwość rozprzestrzeniania się szczepów lekoopornych.

27.1.6.2. Profilaktyka swoista

Szczepienia. Szczepionka BCG nie zapobiega zachorowaniu na gruźlicę, zmniejsza jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich postaci choroby. Jej stosowanie u osób zakażonych HIV jest przeciwwskazane, ponieważ jest to szczepionka żywa.

Profilaktyka pierwotna – nie jest zalecana.

Profilaktyka wtórna – nie jest zalecana.

27.1.6.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

Do rozważenia chemioprofilaktyka jak w latentnym zakażeniu *M. tuberculosis*. Nie zaleca się powtarzania cykli leczenia u osób z powtórny/wielokrotnym kontaktem z *M. tuberculosis*.

27.2. Zakażenie *Mycobacterium avium complex*

Wprowadzenie

Prątki niegruźlicze, należące do *Mycobacterium avium complex* (MAC), są szeroko rozpowszechnione w środowisku człowieka. Do zakażenia nimi dochodzi najczęściej drogą pokarmową lub oddechową. U osób ze sprawnym układem immunologicznym zakażenie MAC najczęściej prowadzi do kolonizacji przewodu pokarmowego bądź układu oddechowego, natomiast zakażenia objawowe są niezwykle rzadkie. U chorych z AIDS zachorowania związane z zakażeniem MAC w większości przypadków są wynikiem świeżej infekcji, nie zaś reaktywacji zakażenia latentnego, aczkolwiek wcześniejsza kolonizacja MAC przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych stanowi, obok wysokiej wirēmii HIV i wcześniej przebytych ZO, czynnik ryzyka zachorowania na mykobakteriozę.

27.2.1. Zależność między stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a występowaniem objawów klinicznych

Objawy uogólnionego zakażenia MAC typowo występują przy liczbie limfocytów CD4+ <50 kom/μl. Umiejscowione zakażenie MAC, dotyczy osób leczonych cART, występuje najczęściej w przebiegu ZRI, niejednokrotnie przy znacząco wyższych wartościach limfocytów CD4+.

27.2.2. Postacie kliniczne

27.2.2.1.

U pacjentów z AIDS, zakażenie MAC najczęściej ma postać uogólnionego, wyniszczającego procesu chorobowego (posocznica mykobakteriozowa). Objawy i nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych, które powinny nasuwać podejrzenie uogólnionej mykobakteriozy, to gorączka, brak łaknienia, postępujące wyniszczenie, biegunka, bóle brzucha, niedokrwistość, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, leukopenia, powiększenie węzłów chłonnych brzusznych, hepatosplenomegalia.

27.2.2.2. Postacie narządowe

Postacie narządowe (umiejscowione zakażenie MAC) są najprawdopodobniej wynikiem ZRI.

27.2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie prawdopodobne, ustalone na podstawie opisanych powyżej objawów i nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, może być podstawą do rozpoczęcia leczenia empirycznego do czasu uzyskania potwierdzenia bakteriologicznego.

Podstawą do pewnego rozpoznania zakażenia MAC jest uzyskanie wzrostu prątków w posiewach krwi i/lub szpiku lub wykazanie obecności prątków w innych, zwykle jałowych płynach i narządach (często wyprzedza bakteriemie o kilka tygodni). Zaleca się pobranie dwóch posiewów krwi na podłoża płynne.

Jeśli brak klinicznych cech potwierdzających uogólnione zakażenie MAC, to wzrost prątków atypowych z materiału z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego nie jest podstawą do rozpoznania procesu chorobowego.

Umiejscowionym postaciom zakażenia MAC nie towarzyszy bakteriemia. Podstawą rozpoznania jest uzyskanie wzrostu prątków ze zwykle jałowych płynów (płyn z osierdzia, płyn stawowy, PMR)

lub zmian objętych procesem chorobowym (powiększone węzły chłonne, ropnie skóry i tkanek miękkich) u pacjentów leczonych antyretrowirusowo, u których cART rozpoczynano przy niskiej (<100 kom/μl) liczbie limfocytów CD4+.

27.2.4. Leczenie

Leczenie zakażenia MAC polega na stosowaniu co najmniej dwulekowej terapii; zmniejsza to ryzyko rozwoju lekooporności. Podstawowy zestaw składa się z makrolidu (klarytro- bądź azytromycyny) w połączeniu z ETB. Stan kliniczny chorego może skłaniać do dołączenia kolejnych leków – RFB i/lub fluorochinolonu i/lub amikacyny i/lub linezolidu. Zwiększenie liczby stosowanych leków przeciwpłatkowych konieczne jest zwłaszcza w sytuacjach, w których niemożliwe jest włączenie cART.

Zalecane dawki leków to:

1. Klarytromycyna 2× dziennie po 500 mg. Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością [27].
2. Azytromycyna 1× dziennie 500 mg. Stosowanie azytromycyny powinno być preferowane w wypadku wystąpienia (bądź wysokiego ryzyka) interakcji klarytromycyny z innymi stosowanymi lekami.

Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania leków ARV i makrolidów zestawiono w tabeli 2

3. ETB 15 mg/kg m.c./dobę
4. RFB 300 mg/dobę

UWAGA! Konieczna modyfikacja dawki, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV (zob. tabela 1)

5. Lewofloksacyna 2× 250 mg lub moksifloksacyna 400 mg/dobę
6. Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1× dziennie

Tabela 2. Stosowanie klarytromycyny z lekami ARV

Klarytromycyna +	Efawirenz	Monitorowanie skuteczności leczenia lub rozważenie zmiany leku na np. Azytromycynę
	Etrawiryina	Rozważenie zastosowania alternatywnego makrolidu np. Azytromycyny
	Newirapina	Monitorowanie skuteczności leczenia lub zastosowanie alternatywnego makrolidu, np. azytromycyny
	Rylpiwiryna	Rozważenie zastosowania alternatywnego makrolidu np. Azytromycyny
	Atazanawir	Możliwe wydłużenie odstępu QT. Rozważenie zastosowania innego makrolidu np. azytromycyny ↓ dawki klarytromycyny o 50%.
	Inne PI	Monitorowanie pod kątem działań niepożądanych klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego makrolidu np. azytromycyny ↓ dawki klarytromycyny o 50% przy CrCl 30-60 mL/min ↓ dawki klarytromycyny o 75% przy CrCl < 30 mL/min
	Elwitegrawir/cobi	↓ dawki klarytromycyny o 50% przy CrCl 50-60 mL/min Nie stosować przy CrCl < 50 mL/min

Poprawa w postaci ustąpienia gorączki oczekiwana jest po kilku tygodniach terapii. Jeśli gorączka utrzymuje się dłużej niż 4-6 tygodni, należy powtórzyć posiewy krwi. W przypadku wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego (brak odpowiedzi na terapię lub ponowne pogorszenie po okresie poprawy) jako przyczynę należy brać pod uwagę lekooporność. Oznaczenia lekooporności *in vitro* często nie odpowiadają stanowi *in vivo*. Stwierdzając nieskuteczność terapii, należy zastosować nowy zestaw zawierający co najmniej dwa dotychczas niestosowane leki, najlepiej z uwzględnieniem leku podawanego parenteralnie (amikacyna, streptomycyna, moks- lub lewofloksacyna).

Czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy.

Brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu i czasu leczenia zmian zlokalizowanych.

Włączenie cART należy rozpocząć ok. 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii przeciwprątkowej.

27.2.5. ZRI

27.2.5.1. Postacie kliniczne ZRI

ZRI w przebiegu zakażenia MAC może przebiegać pod postacią zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). Różnicowanie ZRI z aktywnym uogólnionym zakażeniem MAC wymaga wykazania braku bakteriemii przy znaczącym przyroście liczby limfocytów CD4+ i kontroli HIV RNA uzyskanych po włączeniu cART. Inne, częściej występujące postacie ZRI, to regionalne powiększenie węzłów chłonnych, zmiany ogniskowe w wątrobie, zmiany w układzie kostnym z towarzyszącą hiperkalcemią, ropnie kręgosłupa, ropnie o różnej lokalizacji np. w mięśniu biodrowo-łędźwiowym (obserwacja własna) [28]. Czas od rozpoznania zakażenia MAC do rozwoju ZRI może być bardzo różny, opisano przypadki, gdy był on dłuższy niż rok od momentu uzyskania odbudowy immunologicznej [29].

27.2.5.2. Skuteczność proponowanego postępowania

Skuteczność proponowanego postępowania w ZRI nie jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, ale z badań obserwacyjnych wynika, że w zespołach o ciężkim przebiegu należy stosować steroidy (20-40 mg prednizonu) przez 4-8 tygodni. Ponadto należy rozważyć punktowanie powiększonych, zawierających płynną treść, węzłów chłonnych.

27.2.6. Zapobieganie

27.2.6.1. Metody nieswoiste

Ze względu na brak zachowań szczególnie predysponujących do zakażenia MAC, wszechobecność patogenów i praktyczną niemożność uniknięcia kontaktu z nimi – brakuje metod nieswoistej profilaktyki zakażeń MAC. Uwaga: zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka.

27.2.6.2. Swoiste

Szczepienia – brak.

Profilaktyka pierwotna powinna być stosowana u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 50 kom/μl, nieleczonych cART lub z nieskutecznością przeciwwirusową stosowanego leczenia. W profilaktyce pierwotnej zaleca się podawanie azytromycyny w dawce 1250 mg 1x w tygodniu. U chorych, u których w ciągu najbliższych 4 tyg. planowane jest włączenie cART można odstąpić od stosowania profilaktyki pierwotnej.

Rozpoczęcie profilaktyki MAC wymaga wykluczenia czynnego zakażenia MAC – dokonanego na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta, a w wątpliwych przypadkach popartego negatywnymi posiewami krwi na odpowiednich podłożach.

Jak wspomniano, kolonizacja MAC przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych stanowi czynnik ryzyka uogólnionego zakażenia mykobakteriozowego, ale u pacjentów bezobjawowych nie stanowi wskazania do włączenia leczenia czy profilaktyki.

Profilaktyka wtórna. Leczenie podtrzymujące należy stosować przez co najmniej 12 miesięcy. Warunki zawieszenia tej terapii przedstawiono poniżej. Warunki zawieszenia profilaktyki:

Pierwotnej – wzrost liczby limfocytów CD4+ > 100 kom/μl, utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące.

Wtórnej (leczenia podtrzymującego):

1. Terapia przeciwprątkowa prowadzona przez co najmniej 12 miesięcy.
2. Brak wzrostu MAC w posiewach krwi.
3. Wzrost liczby limfocytów CD4+ > 100 kom/μl utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące.

WSZYSTKIE PODANE POWYŻEJ WARUNKI MUSZĄ BYĆ SPEŁNIONE.

27.2.6.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

Brak.

27.3. Zakażenie *Mycobacterium kansasii*

Wprowadzenie

Prątki *Mycobacterium kansasii* (*M.kansasii*), obok prątków należących do MAC, są najczęściej izolowanymi prątkami niegruźliczymi z próbek klinicznych na świecie. Wywołują one drugą (po MAC), co do częstości występowania, chorobę powodowaną prątkami atypowymi u osób zakażonych HIV. W krajach europejskich średni udział *M.kansasii* wśród wszystkich wykrywanych MOTT wynosi ok. 5%; w Polsce i na Słowacji odsetek występowania *M.kansasii* wśród wszystkich MOTT jest najwyższy w Europie i wynosi odpowiednio 35% i 36%. Wśród osób zakażonych HIV infekcja *M.kansasii* występuje kilkadziesiąt razy częściej, a wśród osób z AIDS kilkusetkrotnie częściej niż u osób seronegatywnych. Uważa się, że źródłem zakażenia tymi prątkami jest środowisko (woda wodociągowa, naturalne zbiorniki wodne, gleba). Transmisja pomiędzy ludźmi nie została potwierdzona [30, 31, 32].

27.3.1. Postacie kliniczne

Zakażenie *M.kansasii* najczęściej objawia się jako postać płucna, która klinicznie i radiologicznie przypomina gruźlicę. U osób zakażonych HIV obraz radiologiczny zmian w płucach, podobnie jak w gruźlicy, uzależniony jest od stopnia zaawansowania zakażenia retrowirusem.

Rzadziej może dojść do zajęcia innych narządów. Zmiany skórne powstają najczęściej poprzez miejscową inokulację (np. w wyniku urazu). Początkowo przybierają postać drobnych guzków lub krost, które mają tendencję do progresji, stopniowo doprowadzając do zmian martwiczych. Zmiany te nie wykazują skłonności do samoistnego gojenia się i na ogół zakażenie rozszerza się.

Dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, najczęściej szyjnych (powiększają się szybko i jednostronnie). W kolejnym etapie może dojść do zajęcia narządów odległych oraz uogólnionej choroby z bakteriami.

U osób zakażonych HIV w przebiegu zakażenia *M.kansasii* opisywano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie osierdzia z tamponadą serca, zapalenie kości i szpiku, zapalenie stawów, zapalenie zatok obocznych nosa, owrzodzenia jamy ustnej.

27.3.2. Rozpoznanie

27.3.2.1.

Badania obrazowe – badania RTG kłp lub HRCT, w których opisywane są jamy, zagęszczenia miąższowe i śródmiąższowe, zmiany drobnoguzkowe, zacinienia o typie „pączkującego drzewa”, powiększenie węzłów chłonnych, wysięk opłucnowy.

Badania mikrobiologiczne i molekularne – posiewy płwociny, krwi i materiałów (wycinków i aspiratów) pochodzących z miejsc i narządów zmienionych chorobowo. W rozpoznaniu postaci uogólnionej pomocne są posiewy szpiku, biopsji wątroby.

Badania histopatologiczne – podobnie jak w gruźlicy, obraz zależny jest od stopnia uszkodzenia układu immunologicznego. Mogą występować zmiany ziarniniakowe, serowaciejące, nacieki zapalne, często eozynofilowe z martwicą.

27.3.3. Leczenie

27.3.3.1.

Leczenie zakażeń *M.kansasii* polega na terapii trójlekowej. Osia tej terapii są ryfamycyny (RMP lub RFB) – przy ich stosowaniu ryzyko niepowodzenia leczenia wynosi ok. 1%, a późnych nawrotów <1%. Terapia trójlekowa powinna ponadto obejmować izoniazyd (z witaminą B6) i etambutol lub makrolid (klarytromycyna lub azytromycyna). W przypadku *M.kansasii* oporność na INH i SM stwierdzana często w badaniach *in vitro*, nie znajduje potwierdzenia w obserwacji klinicznej – surowicze stężenia tych leków są wyższe niż stosowane w testach lekowrażliwości. Zasady równoczesnego prowadzenia ART i terapii zawierającej ryfamycyny są takie jak w przypadku gruźlicy (tabela 1).

27.3.3.2.

Zalecane schematy terapeutyczne (leczenie powinno trwać 12 miesięcy od pierwszego ujemnego posiewu, zwykle trwa 18-24 miesiące):

- RMP 1× 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1× 300 mg) + INH 1× 5 mg/kg (max. 300 mg) + etambutol 1× 15-20 mg/kg
- RMP 1× 10 mg/kg (max 600 mg) (lub RFB 1× 300 mg) + etambutol 1× 15-20 mg/kg + klarytromycyna 2× 500 mg
- w przypadku oporności na RIF stosuje się schematy 3-lekowe zawierający zwykle makrolid (klarytro lub azytromycynę) + moksyflokscynę + etambutol + sulfametoksazol lub streptomycynę (wybór leków zależy od wyniku testu lekooporności) [30, 32, 33].

Piśmiennictwo

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2020
4. Gruźlica i Choroby Układu Oddechowego w Polsce w 2018r. red. Maria Korzeniewska-Koseła. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2019
5. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barron A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 387-91
6. Dusza M, Podlasin RB, Buratowska J, i wsp. Disseminated tuberculosis in HIV-infected person. Diagnostic and therapeutic challenges – case report. *HIV AIDS Rev* 2009; 8(4): 19-24
7. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
8. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th edition. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf (pозyskano 7.04.2018)
9. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update) <https://www.bhiva.org/file/5c485f3dc7c17/BHIVA-TB-guidelines.pdf> (pозyskano 20.06.2020)
10. US Department of Health and Human Service Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents, Mycobacterium tuberculosis infection and disease <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/325/mycobacterium-tuberculosis> (pозyskano 20.06.2020)
11. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
12. Velasco M, Castilla V, Sanz J, i wsp. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(2):148-52
13. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, i wsp. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis XVIII Int AIDS Conf; Wiedeń 2010. Abs. THLB106
14. Abdool Karim S, Naidoo K, Padayatchi N, i wsp. Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SAPIT Trial. 18th CROI, Boston 2011. Abs. 39LB
15. Havlir D, Ive P, Kendall M, i wsp. International Randomized Trial of Immediate vs Early ART in HIV+ Patients Treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. 18th CROI. Boston 2011. Abs. 38
16. Torok ME, Yen NT, Chau TT, i wsp.. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374-1383
17. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM i wsp. Effect of Rifampin, a Potent Inducer of Drug-Metabolizing Enzymes, on the Pharmacokinetics of Raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7): 2852-6
18. Brainard DM i wsp. Lack of a Clinically important effect of rifabutin (RFB) on raltegravir (RAL) pharmacokinetics. ICAAC 2009 Abs.A1-1296
19. Dooley i wsp. Safety and efficacy of dolutegravir – based ART in TB/HIV coinfecting adults at week 24. INSPIRING study (NCT02178592). 25th CROI. Boston 2018. Abs.33
20. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, i wsp. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001; 120: 193-197
21. Breton G, Duval X, Estellat C, i wsp. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1709-1712
22. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1915-1925;
22a. Meintjes G, M.B. Correspondence to: Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS May 2, 2019; *N Engl J Med* 2019; 380:1780-1781]
23. EACS Guideline 10.0 https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf (pозyskano 20.06.2020)
Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C, i wsp. Randomized Placebo-Controlled Trial of Prednisone for the TB Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. 16th CROI, Montreal 2009

24. Yagupsky P, Menegus MA. Cumulative positivity rates of multiple blood cultures for *Mycobacterium avium-intracellulare* and *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114(9): 923-5
25. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, Yuquimpo K, Gakuru J, Cresswell FV, Bahr NC. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease. *Life* 2020, 10, 0262; doi:10.3390/life10110262
26. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, Oni T, Maartens G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids Lond. Engl.* 2010, 24, 2381-2390
27. Dunne M, Fessel J, Kumar P i wsp. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245-1252
28. Phillips P, Bonner S, Gataric N, i wsp. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1483-97
29. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan, i wsp. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:e8-13
30. Bakula Z, Safianowska A, Nowacka-Mazurek M, Bielecki J, Jagielski T. *Mycobacterium kansasii*: biologia patogenu oraz cechy kliniczne i epidemiologiczne zakażeń. *POST. MIKROBIOL.*, 2014, 53, 3, 241-254
31. Hoefsloot W i in. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *The European respiratory journal*. 2013 Dec
32. Wilińska E, Szturmowicz M. Mikobakteriozy płuc – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 138–147
33. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. *Thorax* 2017;72:ii1–ii64 British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)

Inwazje pasożytnicze u osób zakażonych HIV

28.1. *Cryptosporidium* spp.

Wprowadzenie

Pierwotniaki z rodzaju *Cryptosporidium* są pasożytami człowieka oraz wielu gatunków ssaków dzikich i udomowionych, które są ich rezerwuarem. U człowieka najczęściej stwierdza się trzy gatunki: *C. parvum*, *C. hominis*, *C. meleagridis*. Pasożytują w enterocytach jelita cienkiego. U osób z niedoborami odporności zasiedleniu ulegają również inne narządy: pęcherzyk i drogi żółciowe oraz układ oddechowy. Człowiek zaraża się na drodze fekalno-oralnej oraz inhalacyjnej postacią oocysty (4-6 μm średnicy) poprzez spożywanie skażonej wody i żywności, a także kontakt z zarażonymi zwierzętami. Oocysty mogą zanieczyszczać wody rekreacyjne (stawy, jeziora, baseny, fontanny), a także wodę pitną pomimo standardowego chlorowania, gdyż są bardzo odporne na komercyjnie dostępne środki uzdatniania wody. Możliwe jest również zarażenie na drodze analno-oralnych kontaktów seksualnych [1, 2, 3].

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

U osób immunokompetentnych lub zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 >100 kom/ μl (wg innych źródeł 150/kom/ μl), kryptosporidioza przebiega pod postacią łagodnego samoograniczającego się nieżytu żołądkowo-jelitowego. U chorych z liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/ μl kryptosporidioza przebiega jako przewlekła wyniszczająca biegunka z zaburzeniami wchłaniania, niedożywieniem, spadkiem masy ciała, bólami brzucha, nudnościami oraz wymiotami.

Zarażenie *Cryptosporidium* jest najczęstszą przyczyną biegunek pasożytniczych u osób zakażonych HIV. Prewalencja zarażenia w krajach rozwijających sięga nawet 74% [2, 4].

28.1.2. Wpływ cART na częstość występowania

Najczęstszy patogen wywołujący biegunki przed erą cART. Wprowadzenie cART wpłynęło na spadek zachorowań na kryptosporidiozę.

28.1.3. Postacie kliniczne

Wyróżnia się 4 postacie kliniczne:

1. bezobjawowe nosicielstwo
2. biegunka trwająca < 2 miesięcy z tendencją do samoistnego ustępowania
3. przewlekła biegunka utrzymująca się > 2 miesięcy
4. biegunka o piorunującym przebiegu

Do objawów klinicznych należą osłabienie, brak łaknienia, ból brzucha, czasem wymioty, wodniste biegunki i utrata masy ciała. U osób immunokompetentnych zwykle dochodzi do samowyleczenia, natomiast u osób z obniżoną odpornością choroba może mieć ciężki przebieg i skończyć się niepomyślnie. Nasilenie objawów zależy od stopnia zaawansowania deficytu immunologicznego. U zarażonych pacjentów największe zmiany patomorfologiczne występują w jelicie cienkim. Rozwija się stan zapalny błony śluzowej, jej przekrwienie, niekiedy z owrzodzeniami. Dochodzi do skrócenia i zniszczenia kosmków, co wpływa na zaburzenia wchłaniania i sekrecji. Obserwuje się również zapalenie pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz trzustki, jak również inwazje płucne [1].

28.1.4. Rozpoznanie [5]

<i>Badany materiał</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Kał (świeży lub utrwalony 10% formaliną) Biopsja jelita cienkiego	Wykrywanie oocyst	Badanie mikroskopowe: rozmaz barwiony Ziehl-Neelsena lub Kinyoun'a Test immunofluorescencji bezpośredniej (IFA)
Kał	Wykrywanie koproantygenów	Odczyn immunoenzymatyczny
Kał – utrwalony 70% alkoholem etylowym	Wykrywanie DNA <i>Cryptosporidium</i>	Metody molekularne PCR

28.1.5. Leczenie

Podstawą leczenia jest skuteczna cART oraz terapia objawowa (intensywne nawadnianie doustne, wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, zbilansowane odżywianie, leki hamujące motorykę jelit). U osób z liczbą limfocytów T CD4 > 100 kom/μl objawy kryptosporydiozy ustępują.

W leczeniu przyczynowym, jedynie jako dodatek do cART, można stosować nitazoksanid 2× 500-1000 mg/dobę przez 14 dni (zarejestrowany przez FDA do leczenia kryptosporydiozy) lub paromomycynę 4× 500 mg/dobę przez 14-21 dni (leki dostępne w Polsce na import docelowy), jednak skuteczność jest niejednoznaczna.

28.1.6. Postacie kliniczne ZRI

Opisywano przypadki kryptosporydiozy jako ZRI, przebiegające z nasileniem objawów.

28.1.7. Zapobieganie

Wyłącznie nieswoiste: polega na unikaniu picia nieuzdatnionej wody, spożywania potraw bez odpowiedniej obróbki cieplnej, m. in. surowych owoców i warzyw, owoców morza, niepasteryzowanego mleka; przestrzeganiu zasad higieny osobistej; unikaniu analno-oralnych kontaktów seksualnych; odpowiedniej izolacji chorych w warunkach szpitalnych. [3,4]

28.2. Mikrosporydia

Wprowadzenie

Mikrosporydia są wewnątrzkomórkowymi organizmami spokrewnionymi z grzybami. Znanych jest 1200 gatunków mikrosporydiów, pasożytujących u różnych żywicieli: człowieka, ssaków dziko żyjących i udomowionych, niektórych ptaków, dzikich i hodowlanych. Zwierzęta stanowią rezerwuuar pasożyta. Źródłem zarażenia mikrosporydiami jest skażona woda wodociągowa lub ze zbiorników rekreacyjnych, gleba oraz zakontaminowana żywność [2]. Zarażenie następuje postacią spory (1-3 μm średnicy) na drodze fekalno-oralnej oraz inhalacyjnej. U pacjentów żyjących z HIV najczęściej stwierdza się 4 gatunki: *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Enc. intestinalis* oraz *Enc. hellem*. U osób zakażonych HIV prewalencja waha się od 2% do 70%. [6, 7]

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

Objawy mikrosporydiozy mają najcięższy przebieg u osób z liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/ μl .

28.2.2. Wpływ cART na częstość występowania

Stosowanie cART zredukowało częstość zakażeń. Obecnie u osób żyjących z HIV inwazje mikrosporydiami jako przyczynę wodnistych biegunek stwierdza się u 2-50% chorych. Skuteczna cART stanowi najlepszą metodę prewencji nawrotów zarażenia.

28.2.3. Postacie kliniczne

Pierwotna mikrosporydioza najczęściej przebiega pod postacią zapalenia jelit i przewlekłej biegunki, z zaburzeniami wchłaniania oraz niedożywieniem (*Encephalitozoon intestinalis*, *E. cuniculi* oraz *Enterocytozoon bieneusi* – 80-90% wszystkich zarażeń), zapalenia płuc, pęcherza lub bezobjawowo. Mikrosporydia charakteryzują się brakiem specyficzności tkankowej. U chorych z obniżoną odpornością wykrywa się je w jelitach, wątrobie, w nerkach, w układzie oddechowym, przewodach żółciowych, mięśniach, w gałce ocznej, ośrodkowym układzie nerwowym. Objawy kliniczne zależą od gatunku pasożyta, jego umiejscowienia w organizmie człowieka oraz od statusu immunologicznego pacjenta. *E. bieneusi*, *Encephalitozoon*, *Pleistophora* oraz *Trachipleistophora* wywołują zapalenie mięśni, serca, mózgu oraz nerek. Mikrosporydia z rodzaju *Encephalitozoon* mogą być przyczyną uogólnionego zarażenia z zapaleniem mózgu, serca, nerek, wątroby, gałki ocznej i układu oddechowego. [6, 7]

28.2.4. Rozpoznanie [5, 7]

<i>Material badany</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Barwienie rozmazów z osadu moczu, rozmazów kału, wymazów i zeskrabin ze spojówki i błony śluzowej oka biopsje tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie spor	Rozmaz barwiony metodą Webera Barwienie fluorescencyjne – Uvitex 2B lub Calcofluor
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR Identyfikacja gatunkowa

Małe rozmiary form inwazyjnych (spory 1-3 μm średnicy) gatunków mikrosporydiów pasożytujących u człowieka sprawiają trudności diagnostyczne. Stwierdzenie form inwazyjnych w badanym

materiale wymaga identyfikacji gatunkowej (poprzez badanie molekularne PCR), gdyż różne gatunki mikrosporydiów potrzebują odrębnego leczenia.

28.2.5. Leczenie

Skuteczna cART jest najlepszą terapią wraz z odpowiednim leczeniem objawowym.

W leczeniu postaci jelitowej rekomenduje się stosowanie albendazolu w dawce 400 mg 2×/dobę przez okres 3-4 tygodni.

W postaci rozsianej wywołanej przez *Enterocytozoon bieneusi* można rozważyć stosowanie fuma-giliny 20 mg 3×/dobę przez 2 tygodnie (nieдоступna w Polsce), a przez inne gatunki mikrosporydiów (m. in. *Encephalitozoon*) albendazol (400 mg 2×/dobę) z itrakonazolem (400 mg/dobę) lub nitazoksanid. Leki te nie są zalecane do stosowania u kobiet w ciąży.

28.2.6. Postacie kliniczne ZRI

W przebiegu ZRI opisywano przypadki zapalenia spojówki i rogówki.

28.2.7. Zapobieganie

zob. Kryptosporidioza

28.3. *Toxoplasma gondii*

Wprowadzenie

Toxoplasma gondii to pierwotniak oportunistyczny, szeroko rozpowszechniony w środowisku zewnętrznym w postaci oocyst wydalanych w znacznych ilościach przez koty i inne zwierzęta kotowate oraz pod postacią tachyzoitów i bradyzoitów w tkankach innych zwierząt kręgowych. Oocysty wydalone przez koty dojrzewają w środowisku zewnętrznym przez kilka dni i dopiero wówczas stają się inwazyjne.

Do zarażenia może dojść postacią oocysty wskutek spożywania surowych, zanieczyszczonych glebą warzyw i owoców czy też w kontakcie z zarażoną oocystami glebą. Najczęściej jednak dochodzi do zarażenia postacią bradyzoitów poprzez spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa. Ponadto zarażenie może przenosić się przez transfuzje preparatów krwiopochodnych, transplancje i drogą wertykalną.

Toksoplazmoza nabyta u osób immunokompetentnych jest najczęściej chorobą łagodną, samoograniczającą się. Inwazja przebiega zazwyczaj bezobjawowo, lub z powiększeniem uogólnionym bądź zlokalizowanym węzłów chłonnych. Natomiast u osób z zaawansowanym niedoborem odporności ma ciężki przebieg, nierzadko kończy się niepomyślnie [8,9].

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

Choroba rozwija się u osób z zaawansowanym niedoborem odporności i liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/ μ l. Jest najczęściej wynikiem reaktywacji latentnej inwazji, przebiega z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego, płuc, wątroby.

28.3.2. Wpływ cART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia cART obserwuje się spadek zachorowań na toksoplazmozę. Leczenie antyretrowirusowe u większości pacjentów wpływa na poprawę funkcji immunologicznych, tym samym zapobiega reaktywacji cyst *T. gondii*. Przed wprowadzeniem cART ryzyko zachorowania na neurotoksoplazmozę przy braku profilaktyki pierwotnej wynosiło 33%/rok.

28.3.3. Postacie kliniczne i objawy

Najczęstszą postacią kliniczną jest zapalenie mózgu, rzadko obserwuje się zapalenie płuc, ARDS, zapalenie siatkówki i naczyńówki, wątroby, mięśnia sercowego.

Objawy: gorączka, bóle głowy, zaburzenia świadomości, objawy ubytkowe, objawy niewydolności oddechowej, zaburzenia widzenia (widzenie jak za mgłą – objaw matowej szyby, pogorszenie ostrości wzroku, ślepotą), wzrost aktywności aminotransferaz.

28.3.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na wyniku badania MR mózgowia (stwierdza się kilka zmian, które ulegają obrączkowatemu wzmocnieniu po podaniu kontrastu) oraz dodatnim wyniku badań serologicznych i PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego. Czułość metody PCR wynosi 50%, a swoistość >96%. Podobny obraz radiologiczny może dać pierwotny chłoniak mózgu. Dlatego ostatecznym potwierdzeniem wstępnego rozpoznania jest poprawa w czasie 14 dni po zastosowanym leczeniu przy czynowym.

28.3.5. Leczenie

Leczenie pierwotne powinno być prowadzone ponad 6 tygodni.

28.3.5.1. Leczenie z wyboru:

Pirymetamina* po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (≥ 60 kg) mg co 24 godziny. Lek dostępny w Polsce na import docelowy.

Kwas folinowy p.o. i.m. 10-15 mg co 24 godziny.

i sulfadiazyna* p.o/i.v. 2000 mg co 12 godzin (< 60 kg) do 2× 3000 mg (≥ 60 kg). Lek dostępny w Polsce na import docelowy.

28.3.5.2. Leczenie alternatywne

- Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godziny
- Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godziny
- Klindamycyna po/iv. 4× 600-900 mg/dobę
(wskazana dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy)

lub

- Trymetoprym-sulfametoksazol p.o/iv: 2× 5 mg TMP/kg/dobę i 2× 25 mg SMX/kg/dobę

lub

- Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godziny

- Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godziny
- Atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem)

lub

- Sulfadiazyna p.o/i.v. 1000 mg co 6 godzin (< 60 kg) do 1500 mg co 6 godzin (> 60 kg)
- Atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem)

lub

- Pirymetamina po: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (> 60 kg) mg co 24 godziny
- Kwas folinowy po/im. 10-15 mg co 24 godziny
- Azytromycyna po: 900-1200 mg/dobę

28.4.5.3. Leczenie podtrzymujące

- Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/ μ L w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i po ustąpieniu objawów ostrej choroby.
- Pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i sulfadiazyna po. 1000 mg co 8-12 godzin, kwas folinowy po 10-15 mg co 24 godziny

lub

- Pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny i klindamycyna po. 600 mg co 8 godzin, kwas folinowy po 10-15 mg co 24 godziny (wskazana dodatkowa profilaktyka PCP)

lub

- TMP-SMX po. 2x 960 mg/dobę

lub

- Atowakwon po. 750-1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej.

28.3.6. Toksoplazmoza a ZRI

Może przebiegać pod postacią zapalenia mózgu.

28.3.7. Zapobieganie

28.3.7.1. Nieswoiste

U osób z ujemnym wynikiem badań serologicznych zaleca się unikanie spożywania surowego lub niedogotowanego mięsa, dokładne mycie warzyw i owoców, dokładne mycie rąk, unikanie kontaktu z glebą skażoną oocystami, a u kobiet w ciąży wykonywanie badań serologicznych w każdym trymestrze ciąży.

28.3.7.2. Swoiste

U osób z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/ μ L zaleca się stosowanie TMP-SMX 960 mg 3 razy w tygodniu do czasu wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/ μ L w dwóch badaniach wykonanych w odstępach 3-miesięcznych lub liczby limfocytów T CD4 od 100-200 kom/ μ L and HIV RNA poniżej progu wykrywalności przez 3 miesiące.

Inne leki: atowakwon w zawieszynie (może być łącznie z pirymetaminą i kwasem folinowym) lub dapson po. 200 mg /tydzień.

28.4. *Leishmania* spp.

Wprowadzenie

Leiszmanioza jest wywoływana przez pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* pasożytujące wewnątrzkomórkowo w makrofagach tkankowych. Zараżenie następuje poprzez ukłucie samicy moskita z rodzaju *Phlebotomus*. W Europie najczęściej dochodzi do zarażenia *L. infantum*, która wywołuje postać skórnią i trzewną choroby. Inne gatunki *Leishmania* występują sporadycznie w Grecji i na Cyprze. Istnieje możliwość transmisji inwazji poprzez dożylnie stosowanie środków odurzających. Wśród pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS leiszmanioza w Europie najczęściej notowana jest w Hiszpanii, Włoszech, Francji, a poza Europą w Brazylii, Etiopii i Indiach. W krajach rozwiniętych, po wprowadzeniu cART częstość występowania tej choroby spadła [10].

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

Objawy bardziej nasilone obserwuje się u osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/μl. Najczęstszą postacią leiszmaniozy u osób zakażonych HIV jest postać trzewna.

28.4.2. Wpływ cART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia cART obserwuje się mniejszą częstość występowania koinfekcji HIV/Leishmania.

28.4.3. Postacie kliniczne

- trzewna – uporczywa gorączka, spadek masy ciała, hepatosplenomegalia, pancytopenia
- skórna – przewlekłe owrzodzenia
- skórno-śluzówkowa – zajęcie skóry i śluzówki w rejonie twarzoczaszki z trwałymi zniekształceniami i destrukcją tkanek miękkich (wyłącznie Ameryka Płd.)

28.4.4. Rozpoznanie [5]

<i>Materiał badania</i>	<i>Kierunek badania</i>	<i>Metoda</i>
Krew	Wykrywanie przeciwciał	Odczyn immunofluorescencji pośredniej ELISA-IgG
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR
Biopaty tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie form amastigota	Badania mikroskopowe
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

28.4.5. Leczenie

28.4.5.1. Leczenie przyczynowe

W leczeniu postaci trzewnej leiszmaniozy lekiem z wyboru jest liposomalna amfoterycyna iv. 2-4 mg/kg/dobę przez 10 dni. Można również zastosować sole antymonu (Glucantime®) iv./im. 20 mg/kg/dobę przez 4 tygodnie (nie dostępne w Polsce) lub miltefosynę po. 1× 100 mg/kg/dobę (nie dostępna w Polsce).

28.4.5.2. Leczenie podtrzymujące

Ze względu na wysoki odsetek nawrotów leiszmaniozy zaleca się leczenie podtrzymujące do czasu ustąpienia objawów oraz wzrostu liczby limfocytów T CD4 >200-350 kom/μl w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3 miesięcy, brak nawrotu przez co najmniej 6 mies. i ujemny wynik badania PCR z krwi lub brak wykrycia antygenu w moczu. W leczeniu podtrzymującym stosuje się liposomalną amfoterycynę B, lub miltefosynę, lub pentamidynę, lub sole antymonu.

28.4.6. Postacie kliniczne ZRI

Odnotowano przypadki ZRI pod postacią nowych lub nasilenia obecnych zmian skórnych.

28.4.7. Zapobieganie

Wyłącznie nieswoiste. Polega na stosowaniu repelentów oraz ochronie pomieszczeń przed dostępem owadów. W Hiszpanii potwierdzono przypadki zarażenia się leiszmaniozą poprzez wielokrotne używanie jednorazowych igieł do iniekcji przez narkomanów.

28.5. *Strongyloides stercoralis* – węgorzek jelitowy

Wprowadzenie

Nicień kosmopolityczny, choć częściej występuje w krajach strefy zwrotnikowej oraz podzwrotnikowej. Formami inwazyjnymi są larwy filariopodobne, które aktywnie wnikają do organizmu człowieka przez skórę lub błony śluzowe. Po wniknięciu larwa z krwią wędruje do serca, płuc, tchawicy, gardła, gdzie zostaje połknięta i przechodzi do jelita cienkiego. Migracjom larw węgorzka towarzyszą objawy chorobowe. Podejrzenie choroby może sugerować występowanie podwyższonej eozynofilii. W przebiegu strongyloidozy może wystąpić autoinwazja, która przyczynia się do przewlekłego przebiegu choroby [11, 12].

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

Pasożytuje w jelicie cienkim, jednak w stanach niedoborów immunologicznych może zasiedlać nietypowe miejsca w organizmie (np. układ nerwowy, układ oddechowy, inne tkanki i narządy), prowadząc do hiperinwazji.

28.5.2. Wpływ cART na częstość występowania

Brak informacji.

28.5.3. Postacie kliniczne

Zarażenie węgorzkiem może przebiegać bezobjawowo. Postacie objawowe przebiegają pod postacią biegunek, nudności, wymiotów, zapalenia jelita grubego, krwawienia z przewodu pokarmowego, spadku masy ciała, wyniszczenia. Może wywoływać również zmiany skórne: linijne swędzące rumieniowe zmiany wzdłuż wędrówki larw. W stanach immunosupresji wywołuje hiperinwazję, tzw. sepsę węgorzkową, która może być przyczyną zgonu.

28.5.4. Rozpoznanie [5, 11]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
Kał	Wykrywanie i identyfikacja larw rabditopodobnych	Badanie mikroskopowe (powinno być powtórzone co najmniej 3 razy Metoda Harady-Moriego (hodowla)
Krew	Wykrywanie przeciwciał	Badania immunoenzymatyczne

28.5.5. Leczenie

W leczeniu stosuje się albendazol 400 mg 1×/dobę przez 3 dni, lub iwermektynę* 200 g 1×/dobę przez 1-2 dni. Lek dostępny w Polsce na import docelowy.

28.5.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI przebiega pod postacią rozsianej choroby (hiperinwazja); możliwa jest autoendoinwazja.

28.5.7 Zapobieganie

W rejonach endemicznych węgorzczycy unikanie kontaktu z glebą zanieczyszczoną kałem ludzkim, noszenie obuwia i rękawic przy pracy i w kontakcie z glebą.

28.6 Inne inwazje pasożytnicze

Zarażenia takimi pasożytami jak *Giardia lamblia*, *Babesia*, *Plasmodium*, *Blastocystis hominis*, *Toxocara*, u osób zakażonych HIV nie różnią się istotnie od obrazu klinicznego w populacji ogólnej, natomiast częstość występowania u pacjentów zakażonych HIV może być wyższa niż u niezakażonych.

*leki dostępne w Polsce na import docelowy.

Piśmiennictwo

1. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS-Associated Opportunistic Protozoal Diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29: 35-41
2. Chawla R and Ichhpujani RL. Enteric spore-forming opportunistic parasites in HIV / AIDS. *Trop Parasitol*. 2011; 1: 15-19
3. Caccio SM, Thompson RCA, McLaughlin J, Smith HV.: Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. *Trends in Parasitol*. 2005; 21: 430-437
4. CDC Parasites http://www.cdc.gov/parasites/crypto/gen_info/infect_ic.html
5. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. 4th Edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2001
6. Wumba R, Longo-Mbenza B, Menotti J. i wsp. Epidemiology, clinical, immune, and molecular profiles of microsporidiosis and cryptosporidiosis among HIV/AIDS patients. *Int J Gen Med*. 2012; 19:603-11
7. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:485-92
8. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004, 363:1965-1976
9. Niebezpieczne zoonozy XXI wieku – toksokaroza, toksoplazmoza, echinokokoza” VI Konferencja, Warszawa, 11.06.2008
10. WHO Leishmaniasis <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
11. Deryto A. *Parazytologia i akarontologia medyczna*. PWN Warszawa 2011
12. Taylor MJ, Garrard TA, O'Donahoo FJ, Ross KE. Human strongyloidiasis: identifying knowledge gaps, with emphasis on environmental control. *Res Rep Trop Med*. 2014; 5:55-63



Koinfekcje HIV/HBV/HCV

Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HBV/HIV

29.1. Koinfekcja HBV/HIV

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 [1].

29.2. Leczenie koinfekcji HBV/HIV

Wszyscy pacjenci z koinfekcją HBV/HIV powinni być leczeni antyretrowirusowo tak, aby leki wchodzące w skład cART hamowały replikację obu wirusów.

Leczenie powinno zawierać tenofowir (TDF lub TAF) i jeden z następujących nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: lamiwudynę (3TC) lub emtrycyabinę (FTC). Wybór pozostałego leku/leków wchodzących w skład cART uzależniony jest od indywidualnej sytuacji pacjenta. Zastosowanie takiego schematu leczenia zaleca się również u wszystkich pacjentów z przeciwciałami anti-HBc (również tych z niewykrywalnym HBsAg).

29.3. Monitorowanie pacjentów z HBV/HIV

W trakcie leczenia należy monitorować:

- aktywność enzymów wątrobowych co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6-12 miesięcy
- HBsAg co 12 miesięcy
- HBV DNA ilościowo przynajmniej co 12 miesięcy.

U osób z potwierdzonym izolowanym anti-HBc zaleca się wykonanie badania HBV DNA z powodu możliwego utajonego zapalenia wątroby typu B (*occult hepatitis*) [2].

Obowiązuje systematyczna kontrola pacjentów z marskością wątroby:

- badanie ultrasonograficzne wątroby w kierunku zmian ogniskowych oraz stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy – co 6 miesięcy
- gastroscopia – co 2 lata (ocena żylaków przełyku).

Należy rozważyć kwalifikację do transplantacji wątroby u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, u których istnieje możliwość skutecznej terapii antyretrowirusowej [3].

U pacjentów z koinfekcją HBV/HIV 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 tenofowir.

29.4. Szczególne problemy związane z leczeniem HBV/HIV

Przerywanie terapii

Każde przerwanie terapii lekami mającymi aktywność przeciw wirusowi HBV może spowodować zaostrenie 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 reserokonwersji. Jeżeli NRTI wymaga zmiany z powodu nieskuteczności wirusologicznej leczenia HIV – należy mimo to utrzymać leki ARV aktywne w stosunku do HBV, w połączeniu z innymi lekami ARV niezbędnymi do utrzymania pełnej supresji HIV.

Nietolerancja lub przeciwwskazania do TDF

W przypadku nefrotoksyczności TDF zaleca się podawanie TAF lub dostosowanie dawek TDF do klirensu kreatyniny. Jeżeli leczenie tenofowirem jest całkowicie przeciwwskazane, u osób wcześniej nieleczonych 3TC można zastosować entekawir (dawka 1 mg/dobę), w połączeniu ze skuteczną cART.

Piśmiennictwo

1. Sarmati L, Malagnino V. HBV Infection in HIV-Driven Immune Suppression. *Viruses* 2019 Nov;19(11)
2. Soriano V, Aguilera A, Gonzalez R, Gomez-Gallego F, Barea L, Treviño M, Corral O. Occult hepatitis B and HIV infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;31(11):1403-1407
3. Campos-Varela I, Dodge JL, Berenguer M, Adam R, Samuel D, Di Benedetto F, Karam V, Belli LS, Duvoux C, Terrault NA. Temporal Trends and Outcomes in Liver Transplantation for Recipients with Human Immunodeficiency Virus Infection in Europe and United States. *Transplantation.* 2019 Dec 31. doi: 10.1097/TP.00000000000003107
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

Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HCV/HIV

Wprowadzenie

Według danych WHO aktualnie na świecie żyje ok. 36,9 milionów osób zakażonych HIV, z których co najmniej 5 milionów jest również zakażonych HCV [1]. W populacji osób stosujących narkotyki drogą dożylną, odsetek ten wzrasta nawet do 90% [2]. Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w Polsce szacunkowa liczba zakażonych HCV i HIV wynosi około 6-8 tys. [3]. Koinfekcja HCV/HIV występuje znacznie częściej wśród osób zakażonych w wyniku stosowania dożylnych środków odurzających niż wśród zakażonych drogą seksualną. W ostatnich latach obserwuje się coraz częściej zachorowania na ostre wzw typu C w populacji MSM [4]. Coraz większa dostępność leków przeciwwirusowych hamujących replikację HCV i wysoka skuteczność tych terapii sprawiły, że zmniejszył się odsetek zakażeń HCV wśród zakażonych HIV a także w populacji ogólnej w Polsce.

Naturalny przebieg zakażenia HCV u pacjenta zakażonego HIV charakteryzuje się szybszą progresją włóknienia wątroby i krótszym czasem potrzebnym do rozwoju marskości [5]. Częściej też niż w populacji bez koinfekcji HIV dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego [6]. Dane te dotyczą szczególnie chorych, u których terapia antyretrowirusowa była wdrażana zbyt późno (nadir limfocytów CD4+ <200 kom/uL) lub była nie w pełni skuteczna.. U pacjentów zakażonych HIV/HCV skutecznie leczonych antyretrowirusowo korzyści z tego leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko wynikające z hepatotoksyczności stosowanych leków.

30.1. Diagnostyka koinfekcji HCV/HIV

U każdego pacjenta zakażonego HIV należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HCV. Wstępnym badaniem jest test na obecność przeciwciał anty-HCV. Każdy dodatni wynik wymaga potwierdzenia oznaczeniem HCV RNA. U osób, u których na pierwszej wizycie nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-HCV, badanie powinno być powtarzane raz w roku i dodatkowo po każdym narażeniu na zakażenie. Badanie PCR jest również pomocne w diagnozowaniu zakażenia HCV (ostrego i przewlekłego) u osób z negatywnym wynikiem testu na obecność anty-HCV.

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

- HCV RNA PCR (jakościowe i ilościowe)
- Określenie genotypu HCV

- Ocena zaawansowania włóknienia wątroby – metody nieinwazyjne, w szczególnych sytuacjach – biopsja wątroby.

Obecnie, w ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby wykorzystywane są metody nieinwazyjne, w tym elastografia oraz testy surowicze (Fibrotest, Fibrometer i Hepascore). Zaleca się, aby w kwalifikacji do leczenia wykorzystywane były techniki elastografii zapewniające możliwość oceny sztywności wątroby w kPa (elastografia SWE – shear wave elastography, elastografia TE – transient elastography, oraz ARFI – acoustic radiation force impulse).

Jako badanie przesiewowe pomocne mogą być testy APRI i FIB-4.

Przez wiele lat złotym standardem oceniającym stopień zaawansowania zmian zapalnych oraz włóknienie w wątrobie była biopsja wątroby. Mimo wielu ograniczeń badanie to jest wciąż bardzo pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, zwłaszcza w przypadkach podejrzenia współistnienia innych chorób wątroby.

30.2. Ostre wzw typu C u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV

Od 2000 r. obserwuje się na świecie wzrost częstości występowania ostrego wzw typu C wśród mężczyzn zakażonych HIV. Analizy filogenetyczne wykazały klastry wirusa związane z populacją MSM, co przemawia za transmisją seksualną jako główną drogą szerzenia się zakażenia. Częstość występowania zakażenia HCV w populacji MSM zakażonych HIV to ok. 7%. Samoistna eliminacja HCV dotyczy 30% zakażonych tylko HCV, a w grupie zakażonych HIV/HCV wynosi 5-15%. Czynniki prognozujące samoistną eliminację wirusa to wysoka liczba i odsetek limfocytów TCD4+, niski poziom wirerii HIV oraz niewykrywalny HCV RNA po 4 i 12 tygodniach od ekspozycji.

Ostre zakażenie HCV u pacjentów zakażonych HIV leczonych ARV było związane z przejściowym obniżeniem liczby limfocytów T CD4+ i wzrostem wirerii HIV > 50 kopii/ml, co w konsekwencji może zwiększyć ryzyko transmisji zakażenia HIV.

Zakażenie HCV w fazie ostrej infekcji najczęściej przebiega bezobjawowo lub z nieswoistymi objawami utrudniającymi diagnozę. Objawy kliniczne takie jak: stan podgorączkowy, nudności, wymioty, jądłowstręt, dyskomfort w nadbrzuszu oraz rzadziej zażółcenie występują u mniej niż 20% chorych w populacji ogólnej i jeszcze rzadziej u pacjentów zakażonych HIV.

Kryteria rozpoznania ostrego wzw typu C opierają się na wykładnikach laboratoryjnych (zwiększona aktywność ALT i AST, obecność przeciwciał anti-HCV z potwierdzoną replikacją wirusa – dodatni wynik HCV RNA). W przypadku braku danych o wcześniejszych negatywnych wynikach HCV RNA lub przeciwciał anti-HCV zwykle niemożliwe jest rozróżnienie fazy ostrej od zaostrzenia fazy przewlekłej zakażenia HCV. Stąd, zdiagnozowanie ostrego zakażenia jest możliwe u osób wcześniej seronegatywnych lub po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV. W okresie objawowej infekcji u ponad 50% nie stwierdza się obecności p/c anti-HCV. Przeciwciała anti-HCV pojawiają się dopiero po 4-10 tygodniach od ekspozycji. Serokonwersja może być znacznie opóźniona u pacjentów zakażonych HIV. Zarówno w okresie ostrej infekcji jak i w przypadku pacjentów z głębokim deficytem odporności o rozpoznaniu zakażenia niekiedy decyduje wyłącznie obecność HCV-RNA w surowicy.

U pacjenta zakażonego HIV, u którego rozpoznano ostre zakażenie HCV zaleca się badanie HCV RNA po 4 tyg od rozpoznania – jeśli wiremia HCV obniży się >2log₁₀ IU/ml, jest to dobry czynnik prognostyczny samoistnej eliminacji HCV. Następne badania kontrolne HCV RNA należy wykonać w 12 tygodniu obserwacji. Dodatni wynik HCV RNA w 12 tyg. potwierdza zakażenie HCV i można rozważyć kwalifikację pacjenta do leczenia. Natychmiastowe leczenie ostrego wzw typu C w momencie rozpoznania należy rozważyć głównie ze wskazań epidemiologicznych w celu zapobiegania transmisji HCV.

Zaleca się stosowanie:

- sofosbuwiru z welpataswirem oraz glekaprewiru z pibrentaswirem niezależnie od genotypu HCV przez 8 tygodni
- grazoprewiru i elbaswiru przez 8 tygodni w zakażeniu genotypem 1b i 4
- sofosbuwiru i ledipaswiru (genotypy 1, 4, 5 i 6)

Dobór leków p/wirusowych, podobnie jak w przypadku leczenia przewlekłego wzw typu C powinien uwzględniać potencjalne interakcje lekowe z lekami ARV i innymi zażywany przez pacjenta. Ocenę skuteczności leczenia – SVR zaleca się po 12 i 24 tygodniach po zakończonej terapii, ze względu na obserwowane późne nawroty zakażenia.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwwirusowych w profilaktyce przedekspozycyjnej lub poekspozycyjnej.

30.3. Zasady terapii pzw C w koinfekcji HCV/HIV

Terapia zakażenia HCV powinna być proponowana wszystkim pacjentom z koinfekcją HCV/HIV, Szybsza progresja włóknienia wątroby w tej grupie chorych a przede wszystkim względy epidemiologiczne przemawiają za jak najwcześniejszym rozpoczynaniem terapii przeciwwirusowej. Leki określane jako DAA (*direct antiviral agents*), które blokują aktywność enzymów ważnych dla cyklu replikacyjnego wirusa – proteazy i polimerazy HCV, oraz białka NS5A stały się podstawą wielu schematów leczenia, w tym także zestawów bez interferonu (*interferon-free*). Schematy te z uwagi na bardzo wysoką skuteczność i dobrą tolerancję stały się obecnie standardem terapeutycznym i ich stosowanie jest postępowaniem z wyboru w leczeniu pzw typu C zarówno u chorych bez koinfekcji HIV, jak i w przypadku koinfekcji HCV/HIV. Identyczne w obu tych grupach pacjentów są także schematy terapeutyczne, a ich wybór powinien być indywidualizowany i dopasowany do potrzeb pacjenta (terapia personalizowana) w kontekście m.in. ewentualnych interakcji ze stosowanym leczeniem antyretrowirusowym.

Wdrożenie DAA może skomplikować terapię antyretrowirusową (interakcje, toksyczność, większa liczba tabletek). Wdrożenie terapii DAA i prowadzenie jej bez ścisłego nadzoru lekarza leczącego zakażenie HIV może spowodować nieskuteczność zarówno terapii HCV, jak i HIV. PTN AIDS rekomenduje, aby leczenie zakażenia HCV w koinfekcji HIV/HCV było prowadzone w jednym ośrodku – przez lekarza leczącego zakażenie HIV. Zapewni to optymalizację obu terapii, gwarancję bezpieczeństwa i skutecznego ich prowadzenia, a także obniży koszty.

Zalecane schematy DAA oraz czas trwania leczenia dla poszczególnych genotypów HCV u pacjentów bez i z marskością wątroby przedstawiono w tabelach 1, 2. 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. Możliwe i zalecane jest skracanie niektórych teapii w wybranych sytuacjach klinicznych do 8 tygodni. Coraz powszechniej stosowane są także leki pangenotypowe, wykazujące taka sama skuteczność wobec wszystkich genotypów HCV.

Z zasady, w pierwszej kolejności należy rozpoczynać terapię ARV, a po osiągnięciu jej skuteczności wdrażać leczenie zakażenia HCV. W indywidualnych przypadkach, przy jednoczesnym rozpoznaniu zakażeń HIV i HCV, gdy CD4 >500 kom/uL, a włóknienie wątroby jest zaawansowane (F >2 według skali METAVIR), należy niezwłocznie, przed wdrożeniem cART rozpocząć leczenie zakażenia HCV (unikanie interakcji DAA i ARV). Nie powinno się wtedy stosować schematów DAA zawierających rytonawir.

30.4. Zasady terapii cART u pacjentów zakażonych HCV/HIV

U chorych, u których planuje się rozpoczęcie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C, zestaw terapeutyczny cART dobiera się uwzględniając potencjalne interakcje lekowe. Jeśli z uzasadnionych powodów nie można dopasować stosowanego schematu cART do planowanego leczenia pzw typu C, wówczas zaleca się stosowanie daklataswiru z sofosbuwirem z lub bez rybawiryny. Podawanie daklataswiru z atazanawirem/rytonawirem wymaga zmniejszenia jego dawki do 30 mg/dobę, a z efawirenzem lub etrawiryną zwiększenia do 90 mg/dobę. Stosowanie schematów DAA zawierających ledipaswir lub velpataswir łącznie z zestawem cART zawierającym tenofowir wymaga szczególnej ostrożności, należy unikać ich łącznego podawania u chorych z eGFR <60 ml/min. Zalecane jest stosowanie alafenamidu tenofowiru (TAF), szczególnie u pacjentów otrzymujących kobicystat lub rytonawir.

Najważniejsze interakcje DAA i leków antyretrowirusowych zestawiono w tab 3.

30.5. Monitorowanie pacjentów w czasie leczenia DAA i po osiągnięciu SVR

U pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (fibrosis \geq F3) – zaleca się wykonanie następujących badań: morfologia, kreatynina, AST, ALT, bilirubina, albuminy, INR po 2-4 tyg od rozpoczęcia terapii.

U pacjentów HBsAg(-) I anty HBc(+) – badanie HBV DNA przy każdym wzroście ALT w czasie terapii.

Ocena trwalej skuteczności leczenia – SVR (*ang. Sustained Virologic Response*) – zaleca się wykonanie HCV RNA po 12 lub 24 tyg po zakończeniu leczenia.

U pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (fibrosis \geq F3), mimo osiągnięcia SVR konieczna jest wzmożona czujność onkologiczna – co 6 miesięcy USG jamy brzusznej i AFP.

30.6. Postępowanie po nieskutecznym leczeniu DAA

U chorych, którzy nie osiągnęli SVR, wskazana jest reterapia. Przed podjęciem decyzji o wyborze zestawu terapeutycznego, przedatne może być wykonanie genotypowania HCV w celu poszukiwania mutacji sugerujących oporność na leki. Kolejny schemat terapeutyczny powinien zawierać co najmniej dwa aktywne leki o wysokiej barierze genetycznej. Konieczne może być wydłużenie do 24 tygodni czasu leczenia i dodanie rybawiryny.

Tabela 1. Schematy terapeutyczne zalecane w leczeniu koinfekcji HCV/HIV

Leki	Dawkowanie
GLE/PIB (glekaprewir + pibrentaswir)	300 mg/dobę + 120 mg/dobę
SOF/LDV (sofosbuwir + ledipaswir)	400 mg/dobę + 90 mg/dobę
SOF/VEL (sofosbuwir + velpataswir)	400 mg/dobę + 60 mg/dobę
SOF/VEL/VOX (sofosbuwir + velpataswir + voxilaprewir)	400 mg/dobę+ 100 mg/dobę+100 mg/dobę
EBR/GZR (elbaswir + grazoprewir)	50 mg/dobę+ 100 mg/dobę

Tabela 2. Rekomendowane terapie anty HCV oraz czas ich trwania w leczeniu zakażonych HIV/HCV

Terapie pangenotypowe	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
GLE/PIB	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg	8-16 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg
SOF/VEL/VOX	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg	8-12 tyg
SOF/VEL ± RBV	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg

Tabela 3. Interakcje DAA i leków antyretrowirusowych

	SOF	VOX	DCV	LDV	OMV/PTV/RTV + DSV	EBR/GZR	VEL
NRTI							
abakawir	+		+	+	+	+	+
emtrycytabina	+		+	+	+	+	+
lamiwudyna	+		+	+	+	+	+
tenofowir	+		+	+/-	+	+	+
NNRTI							
efawirenz	+		+/-	+/-	-	-	-
etrawiryna	+		+/-	+	-	-	+/-
newirapina	+		+/-	+	-	-	+/-
rylpiwiryna	+		+	+	+/-	+	+
Inhibitory proteazy							
atazanawir	+		+/-	+	+/-	-	+/-
darunawir	+		+	+	+/-	-	+/-
lopinawir	+		+	+	-	-	+/-
Inhibitory integrazy							
dolutegrawir	+		+	+	+	+	+
elwitegrawir	+		+/-	+/-	-	+	+/-
marawirok	+		+	+/-	+/-	+/-	+/-
raltegrawir	+		+	+	+	+	+

+ można stosować łącznie

- nie stosować łącznie

+/- możliwe interakcje wymagające zmiany dawki, brak danych

DCV – daklataswir

EBR – elbaswir

GLE – glekaprewir

LDV – ledipaswir

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

PIB – pibrentaswir

SMV – symeprewir

SOF – sofosbuwir

VEL – velpataswir

Piśmiennictwo

1. www.who.int.AIDS epidemic update 2015
2. Borgia G, Reynaud L, Gentilel, Piazza M: HIV and hepatitis C virus:facto and controversies. *Infection* 2003; 31(4): 232-40
3. www.pzh.gov.pl
4. Danta M, Brown D, Bhagani S i wsp: Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21:983-91
5. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L i wsp: Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquires hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5
6. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J i wsp:Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch InternMed* 2004;164:2349-54
7. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Summary.pdf>
8. AASLD Summary of Recommendations for HIV/HCV-Coinfected Patients Who Are Being Treated for HCV, by Genotype Updated 12/04/2017
9. Molina JM, Orkin C, Iser DM. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2, 3 and 4 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-2). *AIDS* 2014. 20th International AIDS Conference. Melbourne, July 20-25. Paper presented at: ID Week 2013. San Francisco, CA, October 2-6; 2014. p. Abstract MOAB0105LB
10. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*.2014;312:353-361
11. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, Klinker H, Larrey D, Nikitin I, Pol S, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol*.2013;58:792-800
12. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis*.2014;27:36-45



Choroby przenoszone drogą płciową

Wprowadzenie

Badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci zakażeni HIV często chorują na choroby przenoszone drogą płciową (STI), a pacjenci z STI częściej zakażają się wirusem HIV. Dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej (ARV) i rozwojowi wiedzy na temat przebiegu zakażenia HIV, osoby zakażone tym wirusem pozostają zdrowe i aktywne, realizując swoje plany życiowe, pozostają również aktywne seksualnie. STI mogą zwiększać ryzyko zakażenia HIV kilkukrotnie. [1,2,3,18]

31A.1. Wpływ zakażenia HIV na przebieg kiły

Liczne obserwacje wskazują, że jednoczesne zakażenie HIV i kiłą zmienia przebieg obu tych infekcji. U osób zakażonych HIV miana kiłowych odczynów serologicznych mogą być nieadekwatne do okresu zakażenia krętkiem bładym. I tak kiła II okresu może występować z kiłą I okresu, okresy kiły mogą się na siebie nakładać, wcześniej dochodzi do zajęcia OUN i narządu wzroku. Odczyny serologiczne mogą być bardzo wysokie lub ujemne. [4,5,6,18,21]

31A.2. Rozpoznanie

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

Odczyny klasyczne niekrętkowe wykrywają przeciwciała przeciwlipidowe klasy IgG i IgM tworzące się w odpowiedzi na lipidy krętka bładego. Pojawiają się:

- VDRL po 5-6 tyg. od zakażenia. VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) odczyn niekrętkowy, kłaczkujący.
- RPR po 5-6 tyg. od zakażenia, RPR (Rapid Plasma Reagin Test) odpowiednik testu VDRL.
- Oba odczyny mają podobną czułość. Dla kiły I okresu wynosi – 80%, dla kiły II okresu i utajonej wczesnej – ok 100%, dla kiły późnej 71%. Swoistość tych odczynów to ok. 98%. [18]

W odczynach krętkowych jako antygeny stosowane są całe komórki krętków bładych lub ich fragmenty. Pojawiają się:

- FTA (odczyn immunofluorescencji krętków) po 3 tyg. od zakażenia.

- FTA-ABS (modyfikacja absorpcyjna odczynu FTA) w 3-4 tyg.
- TPHA (odczyn biernej hemaglutynacji krętków) po 2-3 tyg. od zakażenia.

Swoistość i czułość obu odczynów w kile II okresu i kile późnej określa się na 94% do 100%.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR)

Można rozważyć jego wykonanie jeśli są:

1. Odchylenia w badaniu neurologicznym, psychiatrycznym, okulistycznym lub laryngologicznym bez względu na okres kiły
2. Kiła III okresu
3. U pacjentów bez objawów klinicznych z kiłą późną jeśli liczba limfocytów CD4 <350 kom/ μ l, a odczyn VDRL >1/32
 - kiła o nieznanym czasie trwania
 - u pacjentów, u których nie obserwuje się właściwej odpowiedzi serologicznej po leczeniu
 - po 2 latach od zakończenia leczenia kiły wczesnej, jeśli kontrola serologiczna przebiega nietypowo
 - po 6 miesiącach i po roku, jeśli wcześniej były zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym
 - przy ponownym wzroście odczynów serologicznych po leczeniu

Badanie ogólne PMR

- Pleocytoza (>5 kom/ mm³)
- Białko (umiarkowanie podwyższone do 200 mg/dl)
- Glukoza (obniżona <40 mg/dl)

Badanie przeciwciał PMR

- VDRL – dodatni – potwierdza rozpoznanie kiły OUN, ale ujemny nie wyklucza.
- FTA-ABS** – dodatni łącznie z dodatnim odczynem VDRL potwierdza rozpoznanie kiły OUN. Ujemny – wyklucza kiłę OUN.
- TPHA dodatni miano odczynu > 1:320 – przemawia za kiłą OUN

* U 10% pacjentów dodatni odczyn FTA-ABS może występować w innych infekcjach, takich jak: leptospiroza, borelioza, gruźlica. Dlatego też jego wynik należy interpretować łącznie z innymi odczynami [6].

** VDRL 1/32 odzwierciela 19% zwiększenie ryzyka kiły

Leczenie kiły

Bieżące zalecenia dotyczące leczenia kiły rekomendują we wszystkich postaciach kiły penicylinę benzatynową/ debecylinę.

W schemacie zalecanym stosuje się: penicylinę benzatynową, krystaliczną. **W leczeniu alternatywnym:** doksycyklinę, tetracyklinę, ceftriakson, penicylinę prokainową, azytromycynę.

Uwaga!

1. **Czas, dawka i rodzaj preparatu zależy od okresu kiły i objawów klinicznych**
2. **Doksycyklina** nie ma wskazań do leczenia kiły OUN. Lekiem z wyboru są penicyliny: krystaliczna lub benzatynowa.
3. **Azytromycyna** jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu kiły.

Należy pamiętać o odpowiedniej częstotliwości podawania leku tak aby czas, w którym stężenie jest zbyt niskie nie był dłuższy niż 23-30 godzin (jest to czas odpowiadający czasowo podziałom krętków białych i wynosi 30-33 godziny).

U chorych uczulonych na penicylinę zaleca odczulanie.

Przy uczuleniu na Penicylinę stosuje się inne antybiotyki [18,21,22,23].

Profilaktyka kiły wrodzonej

Profilaktyka polega głównie na wykrywaniu i leczeniu kiły u kobiet w ciąży. Ciężarnym wykonuje się dwukrotnie odczyny serologiczne VDRL zgodnie ze standardami opieki.

U kobiet, które były leczone z powodu kiły przed ciążą należy zastosować leczenie profilaktyczne w I i II połowie ciąży. Z leczenia profilaktycznego można zrezygnować, gdy ciężarna zakończyła kontrolę serologiczną po leczeniu kiły przed 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. [6,11,17,22,23]

31A.3. Leczenie kiły

Tabela 1. Schemat zalecany

<i>Kiła wczesna I okresu</i>	<i>Kiła wczesna II okresu</i>	<i>Kiła późna</i>	<i>Kiła OUN</i>
penicylina benzatynowa 2,4 j im. jednorazowo	penicylina benzatynowa 1× 2,4 j i.m. w 2 dawkach 1x/tydz. 1 i 8 dzień*	penicylina benzatynowa 1× 2,4 j i.m w 3 dawkach 1x/tydz. 1, 8, 15 dzień	penicylina krystaliczna 18-24 mln/dz. iv. co 4 godz. przez 14-21 dni lub penicylina krystaliczna 18-24 mln/dz. iv. co 4 godz. przez 10-14 dni, zakończyć penicyliną benzatynową 2,4 mln j, im. 1x/tydz. (tak aby łączny czas leczenia wynosił 3 tyg.)

* Zaleca się przy odczynie wyjściowym VDRL z krwi > 1/32 lub wyższym. O czasie terapii decyduje specjalista. Leczenie kiły narządu wzroku tak jak w kile OUN

Tabela 2. Schemat alternatywny

<i>Kiła wczesna I okresu</i>	<i>Kiła wczesna II okresu</i>	<i>Kiła późna</i>	<i>Kiła OUN</i>
doksycyklina 2× 100 mg przez 14 dni	doksycyklina 2× 100 mg przez 14-28 dni **	penicylina prokainowa 600 000 – 1 200 000 j. im. przez 21 dni	penicylina prokainowa 2,4 mln im 1x/dz.+ probenecid 500 mg p.o. 4/dz. przez 10-14 dni zakończyć penicyliną benzatynową 2,4 mln j. im. 1x/tydz. (tak aby łączny czas leczenia wynosił 3 tyg.)

<i>Kiła wczesna I okresu</i>	<i>Kiła wczesna II okresu</i>	<i>Kiła późna</i>	<i>Kiła OUN</i>
ceftriakson 1-2 g / dz. im. lub iv. przez 10 -14 dni	ceftriakson 1-2 g / dz. im.lub iv. przez 14 dni i dłużej ***	doksycyklina 2× 100 mg przez 28 dni****	ceftriakson 2 g/dz. iv. 14 dni i dłużej****
tetracyklina 500 mg 4×/dz. p.o. przez 14 dni azytromycyna* 2 g p.o. Jednorazowo	penicylina prokainowa 600 000 – 1 200 000 j. Im. przez 14 dni	tetracyklina 500mg 4×/dz. p.o. przez 28 dni****	

* Azytromycyna w Polsce wskazania w charakterystyce produktu leczniczego tylko dla chlamydii. W zakażeniu krętkiem białym mogą wystąpić niepowodzenia terapeutyczne w około 23% przypadków.

** Zaleca się przy odczynie wyjściowym VDRL z krwi > 1/32 lub wyższym, a w wywiadzie przebyta i leczona kiła.

*** dawka i czas terapii zależy od nasilenia objawów klinicznych wysokości odczynów serologicznych (VDRL, FTA) po konsultacji neurologicznej

**** Zaleca się w kile układu kostnego

31A.4. Kiła układu kostnego

Najczęściej zajęte są kości płaskie: mostek, czaszka oraz kości długie-piszczele. W kościach obserwuje się zagęszczenia struktury kostnej, zgrubienia okostnej i kości. Zmiany chorobowe w stawach mają najczęściej charakter odczynowy i zapalny. Towarzyszą im dolegliwości bóle o charakterze przejściowym. Niekiedy może dojść do zniszczenia i zniekształcenia stawów przez kilaki przechodzące z kości długich w okolice stawowe.

31A.5. Kiła narządu wzroku

Może przebiegać pod postacią zapalenia siatkówki, twardówki, tęczówki. Często manifestuje się zapaleniem nerwu wzrokowego. **Proponowane leczenie: jak w kile OUN.**

31A.6. Leczenie kiły u kobiet ciężarnych

Lekiem z wyboru jest długodziałająca penicylina benzatynowa stosowana zgodnie z okresem kiły.

Leczenie zalecane

- **W kile wczesnej I okresu:** Penicylina Benzatynowa – jedna iniekcja 2,4 mln j. i.m
- **W kile wczesnej II okresu:** Penicylina Benzatynowa – dwie iniekcje po 2,4 mln j. im. 1×/tydz. w 1 i 8 dniu (o czasie terapii decyduje specjalista)
- **Kiła późna:** Penicylina Benzatynowa – trzy iniekcje po 2,4 mln j. Im. 1×/tydz. w 1, 8, 15 dniu

Leczenie alternatywne

- Penicylina Prokainowa 600 000 j i.m przez 14 dni **w kile wczesnej I i II okresu**
- Penicylina Prokainowa 600 000 j i.m przez 21 dni **w kile późnej**

Uwaga!

- Nie ma alternatywy dla penicyliny w leczeniu kiły u kobiet w ciąży.
- Zaleca się odczulanie na penicylinę i leczenie penicyliną benzatynową zgodnie z rozpoznaniem.
- W innym przypadku decyzję o leczeniu podejmują wspólnie dermatolog-wenerolog z ginekologiem.

31A.7. Kontrola serologiczna po leczeniu kiły opiera się na ocenie mian serologicznych: VDRL lub RPR

Surowica:

- Kiła I i II okresu: w 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącu
- Kiła późna – przez wiele lat co 3-6 miesięcy
- Po kile leczonej w czasie ciąży odczyny serologiczne wykonać 1x miesiącu do końca ciąży
- Następnie po porodzie w: 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu. [23]

Płyn mózgowo-rdzeniowy:

- 24 miesiące po leczeniu kiły
- Co 6 miesięcy przy wcześniejszych zmianach w PMR.

31A.8. Ocena wyników leczenia kiły

- Nie ma testu jednoznacznie stwierdzającego wyleczenie kiły
- Za wyleczenie uważa się: 4-krotny spadek odczynów serologicznych, w okresie od 6 miesięcy do 1 roku
- Jeśli nie nastąpi 4-krotny spadek zaleca się dodatkowe leczenie
- Penicyliną benzatynową przez 3 tyg. Podać w 1, 8, 15 dniu 2,4 mln/dz. im.
- Konsultacja neurologiczna i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – do decyzji specjalisty
- 4-krotny wzrost odczynów serologicznych sugeruje reinfekcję lub reaktywację zakażenia.
- Należy ponownie włączyć leczenie.

31A.9. Zalecenia dla pacjentów

Tabela 3. Zalecenie dla pacjentów u których kiłę rozpoznano w naszych ośrodkach

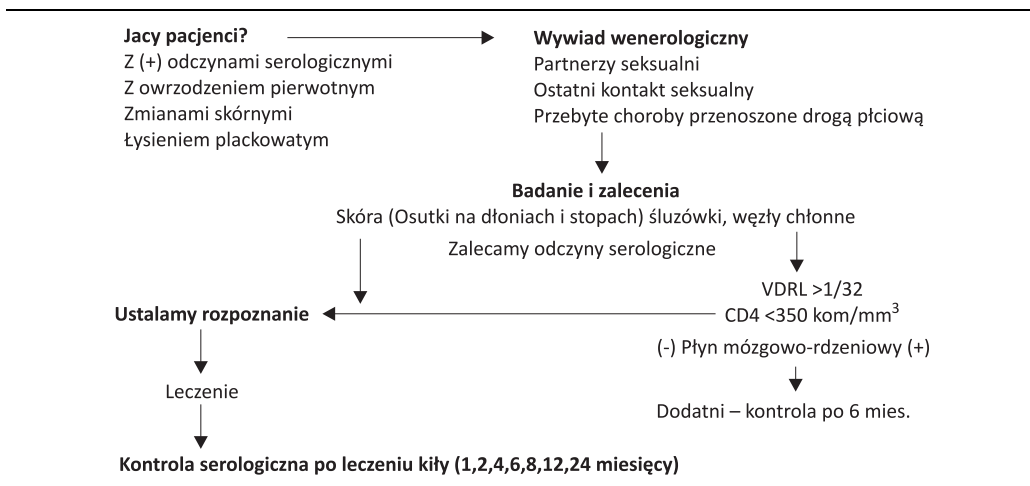


Tabela 4. Zalecenia dla pacjentów u których kiłę rozpoznano w innych ośrodkach

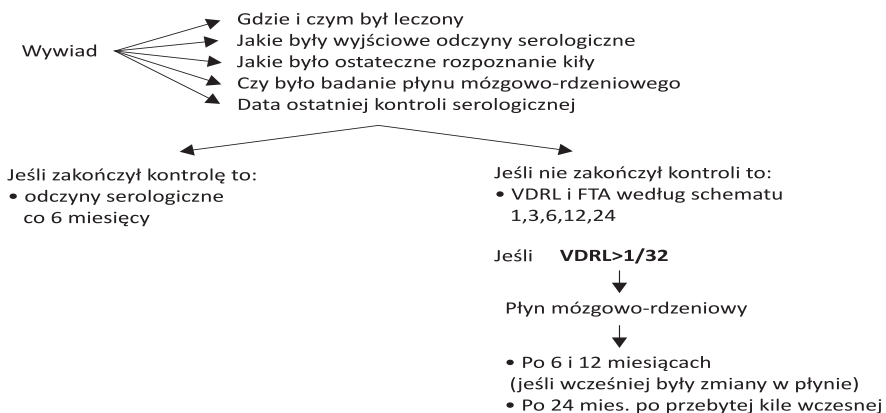


Tabela 5. Przydatność odczynów serologicznych

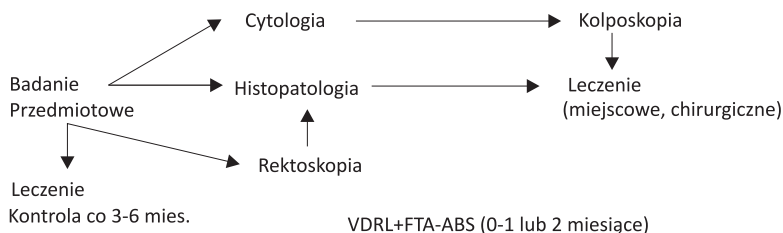
Rozpoznanie	Kontrola	Pełna weryfikacja
VDRL FTA – ABS FTA	VDRL lub RPR	VDRL FTA – ABS FTA TPHA

31B

Wirus brodawczaka ludzkiego (*Human papillomavirus* – HPV)

31B.1. Rozpoznanie

Tabela 1. Schemat diagnostyczny – kłykciny kończyste



Uwaga!

Histopatologię wykonać w przypadku zmian nietypowych takich jak: przebarwienia, stwardnienia, krwawienia, nacieczenie podstawy i gdy obraz zmian klinicznych jest niecharakterystyczny [16,23].

Tabela 2. Profilaktyka zakażeń HPV

<i>Profilaktyka raka szyjki macicy*</i>
Badanie: <ul style="list-style-type: none">• Badanie ginekologiczne co 6 mc.• Cytologia co 6-12 mc.• U pacjentek z nowo rozpoznany zakażeniem HIV w pierwszym roku, badanie w kierunku HPV dwukrotnie• u pacjentek z HPV(+) co 6 mc.• u pacjentek z HPV(-) 1× /12 mc.• Kolposkopia wg. wskazań ginekologa• Typowanie wirusa HPV (oznaczenie DNA wirusa);• Szczepionka:<ul style="list-style-type: none">– Szczepionka dwuwalentna przeciw HPV 16, 18– Szczepionka czterowalentna przeciw HPV 6, 11, 16, 18– Szczepionka dziewięciowalentna przeciw HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58• VDRL co 6 mc.

* Działania profilaktyczne prowadzone są w oparciu o systematyczne wizyty pacjentów w gabinetach lekarskich.

Uwaga!

Nie szczepimy kobiet w ciąży.

31B.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×/tyg. na 2-6 godz. przez 2-3 tyg.
- **nie stosować w ciąży!**
- Elektrokoagulacja (zmiany w okolicy cewki moczowej)
- Fotokoagulacja (zmiany chorobowe na sromie)
- Leczenie chirurgiczne (kłykciny olbrzymie)
- Waporyzacja laserem (może być stosowana w ciąży)
- Imiquimodum – Aldara 5% krem 3×/tydz.. przez ok. 8-12 tyg. (bowenoid papulosis, erythroplazja Queyrata)
- Veregen 10% krem (do samodzielnego stosowania 1×/dz.do ustąpienia zmian chorobowych).

31C Rzeżączka – *Gonorrhoea*

Wprowadzenie

Rzeżączkę wywołuje Gram-ujemna dwoinka (*Neisseria gonorrhoeae*). Ryzyko zakażenia rzeżączką zależy od płci i jest większe u kobiet niż u mężczyzn. W przypadku jednorazowego stosunku dopochwowego ryzyko zakażenia kobiety jest duże wynosi ponad 60%, podczas gdy u mężczyzny około 40%. [4,6,16,18,20]

31C.1. Postacie kliniczne

W większości przypadków jest zakażeniem miejscowym, ograniczającym się do cewki moczowej u mężczyzn, szyjki macicy i cewki moczowej u kobiet.

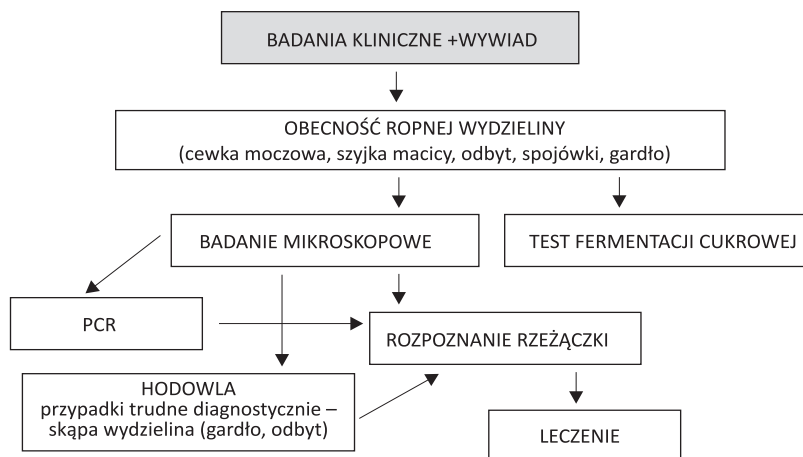
Inne postacie rzeżączki występujące zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet:

- Rzeżączka gardła, odbytu i worka spojówkowego
- Rzeżączkowe zapalenie spojówek często u noworodków urodzonych z matek zakażonych dwoinką rzeżączki. [16,18,20]

31C.2. Diagnostyka rzeżączki

Wskazania do wykonania badań w kierunku rzeżączki:

- U kobiet z zapaleniem szyjki macicy z obecnością śluzowo-ropnej wydzieliny
- U mężczyzn u których występuje wydzielina śluzowo-ropna w cewce moczowej w kilka dni po kontakcie seksualnym



VDRL i FTA-ABS 0-1-2 miesiąc

- U kobiet i mężczyzn z licznymi przygodnymi kontaktami seksualnymi u których w kilka dni po kontaktach oralno-analnych pojawiła się wydzielina ropna w gardle, w odbycie Powiększeniu uległy okoliczne węzły chłonne, wystąpiły dolegliwości bólowe w podbrzuszu i bolesne parcie na stolec
- U wszystkich aktywnych seksualnie MSM
- U kobiet z patologicznymi upławami, które pojawiły się w krótkim czasie po zmianie dotychczasowych partnerów seksualnych
- U osób z ropnym zapaleniem spojówek, mających kontakty orogenitalne
- U mężczyzn <40 r.ż. z ostrym zapaleniem jąder i najądrzy. [19,20]

31C.3. Wskazania do leczenia rzeżączki

1. Stwierdzenie dwoinek wewnątrz leukocytów w preparacie bezpośrednim barwionym metodą Grama lub błękitem metylenowym.
2. Dodatni wynik hodowli lub dodanie wynik badania molekularnego (PCR)
3. Wskazania epidemiologiczne:
 - ostatni partner z potwierdzoną rzeżączką
 - u kobiet które urodziły noworodka z potwierdzonym zakażeniem dwoinką rzeżączki
 - ofiary przemocy seksualnej
4. Obecność wydzieliny śluzowo-ropnej z cewki moczowej u mężczyzn oraz śluzowo-ropnej wydzieliny z kanału szyjki macicy u kobiet (jeśli nie można wykonać szybkiej diagnostyki laboratoryjnej, w takiej sytuacji należy zawsze leczyć zakażenie rzeżączkowe i chlamydialne). [20,21]

31C.3. Leczenie rzeżączki niepowikłanej

Tabela 1.

SCHEMAT REKOMENDOWANY
Ceftriakson 500 mg im. + azytromycyna 1,5-2 g. p.o. jednorazowo
SCHEMAT ALTERNATYWNY*
Cefiksym*** 400 mg p.o.+ azytromycyna 1,5-2 g. p.o. jednorazowo
Azytromycyna 1,0-1,5 g p.o. jednorazowo + doksycyklina 100 mg 2x/dz. przez 7 dni **
Azytromycyna 1,5-2,0 g p.o. jednorazowo
Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo
Ofloksacyna 400 mg p.o. jednorazowo (1 tabl. = 200 mg)
Cefiksym*** 400 mg p.o. jednorazowo
Ceftriakson 1 g 1x/dz. im. przez 7 dni + azytromycyna 1 g jednorazowo.****

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

** Leczenie zalecane przy jednoczesnym zakażeniu rzeżączką i chlamydiami

*** W Polsce dostępny w tabl. i zawieszinie (100 mg w 5 ml) należy podać 20 ml = 400 mg.

Schemat szczególnie zalecany w rzeżączce gardła

**** Zalecana w rzeżączce rozsianej (zmiany skórne i stawowe).

W rzeźączkowym zapaleniu wsierdza lub w rzeźączkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych dawkę ceftriaksonu zwiększyć do 2 g a leczenie przedłużyć do 14 dni.

Uwaga!

Azytromycyna w Polsce wskazania w charakterystyce produktu leczniczego tylko dla chlamydii

31C.3. Leczenie rzeźączkowego zapalenia spojówek

Zalecana jest trzydniowa terapia ze względu na możliwy proces chorobowy w rogówce, która nie zawiera naczyń krwionośnych. [20,21]

Zaleca się miejscowe przemywanie oka roztworem soli fizjologicznej

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. 1×/dz. prze 3 dni
- Ceftriakson 1 g im. + azytromycyna 1 g w dawce jednorazowej

Schemat alternatywny:

- Azytromycyna 1,5-2 g jednorazowo z doxycykliną 100 mg 2×/dz. przez 7 dni oraz z ciprofloksacyną 250 mg p.o. 1×/dz. przez 3 dni

31C.6. Leczenie rzeźączkowego zapalenia gardła

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo z azytromycyną 1,5-2 g. p.o. jednorazowo

Schemat alternatywny:

- Ofloksacyna 400 mg p.o. jednorazowo
- Azytromycyna 1,5-2 g p.o. jednorazowo
- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo
- Cefiksym 400 mg p.o.+ azytromycyna 1,5 -2 g. p.o. jednorazowo

31C.7. Leczenie rzeźączkowego zapalenia najądrzy, jąder lub narządów miednicy mniejszej

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo z doxycykliną 100 mg p.o. 2×/dz. 10-14 dni

Schemat alternatywny:

- Ciprofloksacyna 500 mg doustnie jednorazowo

31C.8. Leczenie rzeźączkowego zapalenia układu moczowo-płciowego, odbytnicy i gardła przy stwierdzonej oporności na cefalosporyny o szerokim spektrum

- Ceftriakson 1 g im. z azytromycyną 1,5-2 g. p.o. jednorazowo
- Gentamycyna 240 mg im. z azytromycyną 2 g. p.o. jednorazowo

31C.9. Leczenie zakażenia rzęzączką w czasie ciąży lub karmienia piersią

Schemat zalecany:

- Ceftriakson 500 mg im. jednorazowo

Schemat alternatywny:

- Azytromycyna 1,5-2 g p.o. jednorazowo*

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

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

Uwaga!

Kobiety zakażone HIV nie karmią piersią.

W przypadku jednoczesnego zakażenia dwoinką rzęzączki i chlamydiami stosuje się dwa antybiotyki. Decyzje terapeutyczne powinny być poparte wywiadem epidemiologicznym uzyskanym od pacjenta. [5,11,12,16,19,20,21,22,24]

31D

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

Wprowadzenie

Nierzęzączkowe 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 wylęgania NGU wynosi od 1 do 3 tyg. [4,6,11,12,13,16,18,21,22]

1. **Obraz kliniczny** choroby jest podobny niezależnie od etiologii. Dominuje wyciek śluzowo wodnisty z cewki moczowej, ból, pieczenie, parcie na mocz.
2. **Rozpoznanie** ustalane jest na podstawie:
 - Obrazu klinicznego
 - Badania mikroskopowego wydzielin barwionej
 - metodą Grama
 - błękitem metylenowym
 - Diagnostyki molekularnej z wykorzystaniem technik molekularnych.

31D.1. Leczenie

Tabela 1. Leczenie nierzęączkowego zapalenie cewki moczowej (NGU – Chlamydie)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Doxycyklina kaps. a 100 mg	100 mg 2×/dz. przez 7-10 dni
Azytromycyna tabl. a 500 mg	1 g w dawce jednorazowej
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Erytromycyna tabl. a 200 mg*	400 mg 4×/dz. przez 7-10 dni
Ofloksacyna tabl. a 200 mg	400 mg 1×/dz. przez 7 dni lub 200 mg 3×/dz. przez 7 dni
Lewofloksacyna tabl. a 500 mg	500 mg 1×/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
Azytromycyna tabl. a 500 mg	1 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
Lek	Dawka
Amoksylicyna tabl. a 500 mg	500 mg 3×/dz. przez 7 dni*
Erytromycyna* tabl. 200 mg**	400 mg 4×/dz. przez 14 dni*
Erytromycyna* tabl. 200 mg	800 mg 4×/dz. przez 7 dni*

* W Polsce w chwili obecnej dostępne w tabl. po 200 mg

Tabela 3. Leczenie NGU (Trichomonas, Ureaplasma urealyticum)

Schemat rekomendowany	
Lek	Dawka
Metronidazol	2 g p.o. jednorazowo
Tynidazol	2 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
Metronidazol	500 mg p.o. 2×/dz. przez 7 dni

31D.2. Diagnostyka zakażeń chlamydiami metodą PCR

Średnio 1×/rok (decyduje lekarz prowadzący)

- wszystkich aktywnych MSM
- u kobiet z licznymi kontaktami przygodnymi
- u osób u których dominują w wywiadzie kontakty analne a po kontaktach pojawiła się wydzielina ropna, śluzowo-ropna w odbycie.

Powiększeniu uległy okoliczne węzły chłonne, wystąpiły dolegliwości bólowe w podbrzuszu i bolesne parcie na stolec.

31E

Lymphogranuloma Venereum (LGV)

Ziarniniak limfatyczny

Ziarnica weneryczna pachwin zaliczana jest do chorób przenoszonych drogą płciową. Wywołuje ją bakteria – Chlamydia trachomatis, typ serologiczny L1, L2,L3. [21,23]

Ziarnica Jest chorobą naczyń chłonnych i węzłów chłonnych.

Okres wylegania choroby od kilku dni do 3 tyg. W miejscu wtargnięcia chlamydii tworzy się objaw pierwotny. Powiększeniu ulegają okoliczne węzły chłonne. W miarę trwania procesu chorobowego dochodzi do rozmiękania i rozpadu zajętych węzłów i tworzenia się sączących przetok.

31E.1.Leczenie

Schemat zalecany

Doksycyklina kaps. 100 mg 2×/dz. przez 21 dni

Schemat alternatywny

Erthromycin tabl. 500 mg 4×/dz.przez 21 dni*

lub

Azithromycin 1 g. 1×/tydz. przez 3 tyg.

Uwaga!

* Erytromycyna w Polsce niedostępna

Można rozważyć podanie leków z grupy Fluoroquinolonów [21], np: Ofloksacyny tabl. (1× 200 mg), zaleca się 400 mg 1×/dz.

Ziarniniak pachwinowy jest przewlekłą wolno postępującą chorobą, wywołaną przez gram ujemną bakterię *Klebsiella granulomatis* (dawna nazwa *Calymmatobacterium granulomatis*). [21,23]

Ziarniniak pachwinowy występuje endemicznie w rejonach podzwrotnikowych i okolicach równika. Uważany jest za chorobę zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia HIV/AIDS.

Okres wylegania choroby średnio 17 dni. Wykwitem pierwotnym jest mała niebolesna grudka lub podskórne guzki, które ulegają rozpadowi. Z nich powstają pojedyncze lub mnogie niebolesne, ostro odgraniczone owrzodzenia o różnej wielkości. Najczęściej umiejscowione na narządach płciowych i w ich okolicy.

31F.1. Leczenie

Schemat rekomendowany

- Azithromycin 1 g 1×/tydz. przez 3 tyg.

■

Schemat alternatywny

- Doksyklina kaps. 100 mg 2×/dz. przez 21 dni

lub

- Ciprofloxacyn tabl. 750 mg 2×/dz. przez 21 dni

lub

- Biseptol 960 tabl. 2×/dz. przez 21 dni

lub

- Erythromycin tabl. 500 mg 4×/dz. Przez 21 dni (w Polsce obecnie niedostępna)

U pacjentów zakażonych HIV u których nie ma wyraźnej poprawy po kilku dniach leczenia można rozważyć dodanie Gentamycyny 1 mg/kg co 8 godz. aż do ustąpienia zmian skórnych.

Uwaga!

Podawanie antybiotyków należy kontynuować aż do ustąpienia zmian skórnych. [23]

31G

Mięczak zakaźny – *Molluscum contagiosum*

31G.1. Leczenie

- Krioterapia*
- Elektroauteryzacja
- Imikwimod
- Usunięcie chirurgiczne
- Nalewka jodowa
- 25% Podofilina
- 5% kwas salicylowy lub 5% kwas mlekowy w zawiesinie kolodionu.

* U pacjentów zakażonych HIV to najlepsza metoda leczenia. U osób skutecznie leczonych ARV zmiany ustępują samoistnie. [4,18,21]

31H

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 bezpośrednio po ekspozycji.

Piśmiennictwo

1. 2004 Report on the global AIDS epidemic July 2004, UNAIDS/04.16E (English original, June 2004)
2. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM i wsp.; eds. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 17th Edition; Antimicrobial Therapy, Inc; 2009
3. Chodyncka B, Serwin AB, Janczyło-Jankowska M. Epidemiology of syphilis and gonorrhoea in eastern Poland in the years 1998-1997 Int J STD AIDS, 1999; 10: 680-4
4. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2006; 55 (No.RR-11)
5. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2009; 58 (No.RR-4)
6. Choroby przenoszone drogą płciową, pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006
7. Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV, pod redakcją Majewskiego S, Sikorskiego M; wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2006
8. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Oncol 1993; 12: 186-92

9. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to human papillomavirus in anogenital lesions. Hum Pathol 2006; 37: 513-519
10. Markos AR. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. Int J STD AIDS. 2003; 14: 314-319
11. MMWR 2010 r. (sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010
12. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2010
13. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2010
14. United Kingdom National guideline on the Management of Anogenital Warts, 2007
15. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2012
16. Medycyna po Dyplomie „Praktyczne wytyczne postępowania w chorobach przenoszonych drogą płciową”, marzec 2016; 20-27
17. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy; 2013
18. Choroby przenoszone drogą płciową pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2012
19. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea In adults, Przeg. Dermatol 2014, 101, 168-178
20. Diagnostyka i leczenie rzeżączki: komentarz grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przeg. Dermatol 2014, 101,179-180
21. MMWR 2015 r. sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015
22. Przegląd Dermatologiczny; Diagnostyka i leczenie kiły w Europie – stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2015,102,476-478
23. Sexually Transmitted Disease Surveillance,2017. Centers for Disease Control and Prevention



Nowotwory

Nowotwory definiujące AIDS

Wprowadzenie

Historia zakażenia HIV oraz pełnoobjawowego AIDS nieodłącznie związana jest z chorobami nowotworowymi, charakteryzującymi się szczególnie wysoką częstością występowania w erze pre-cART. W klasyfikacji klinicznej dotyczącej zakażenia retrowirusowego, stworzonej przez Centers for Disease Control and Prevention w 1987 roku, włączono mięsaka Kaposiego oraz chłoniaki nieziarnicze do kategorii C. W 1993 roku dodano kolejną chorobę nowotworową – raka szyjki macicy. W związku z wprowadzeniem cART zaobserwowano, choć w różnym stopniu, spadek częstości występowania wyżej wymienionych nowotworów.

Wcześniejsze, a w chwili obecnej praktycznie natychmiastowe wdrożenie cART po rozpoznaniu zakażenia HIV, spowodowało spadek zachorowań na choroby oportunistyczne.

W przypadku nowotworów definiujących AIDS (ADCs) zauważalna jest też istotna redukcja przeciętnego stosunku występowania (standard incidence ratio – SIR) przed i po wprowadzeniu kombinowanej terapii antyretrowirusowej. W przypadku mięsaka Kaposiego spadek jego występowania wynosił 80%. Inaczej przedstawia się natomiast problem chłoniaków nieziarniczych, gdzie częstość występowania obniżyła się, ale nie w tak spektakularny sposób. Co do raka szyjki macicy doniesienia dotyczące epidemiologii tego nowotworu są bardzo różne.

Należy wspomnieć również o zjawisku wzrastającej liczby ADCs nawet u osób pozostających na leczeniu ARV w związku ze starzeniem się populacji HIV + i towarzyszącą temu często mierną odbudową immunologiczną. Oba te czynniki, poza innymi dodatkowymi (np. palenie papierosów), sprzyjają również występowaniu zarówno ADCs jak i NADCs.

Wprowadzenie cART wpłynęło korzystnie na tolerancję terapii przeciwnowotworowej. Która nie różni się w istotny sposób od schematów stosowanych u osób seronegatywnych.

Terapia p/nowotworowa u osób seropozytywnych, pozostających na cART, wymaga szczególnej uwagi z racji interakcji lekowych. Stąd też wynika konieczność szczególnie starannego doboru leków antyretrowirusowych tak, aby nie obserwowano zwiększonej toksyczności, bądź też obniżonej skuteczności zarówno leków ARV jak i leków wchodzących w skład danej chemioterapii.

32.1. Mięsak Kaposiego

32.1.1. Patogeneza i epidemiologia

Mięsak Kaposiego (KS) jest jednostką chorobową, której występowanie łączy się z zakażeniem wirusem z grupy gamma herpeswirusów (KSHV – Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus, HHV – 8) [1]. Transmisja HHV-8 występuje poprzez ślinę, drogą seksualną, wertykalną i krwiopochodną. Poziom wirerii w zmianach chorobowych jak i w surowicy pozostaje w związku z progresją KS [2,3]. KS występuje w zdecydowanej większości wśród MSM [4]. Odmienna sytuacja epidemiologiczna dotyczy Afryki subsaharyjskiej, gdzie wobec ograniczonej dostępności do leków częstość nowotworu jest nadal wysoka, dotyczy zarówno dzieci jak i kobiet, szczególnie posiadających partnerów biseksualnych. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to obszar endemiczny dla tego nowotworu jak i dla chłoniaka Burkitta. Utrudnia to obiektywną odpowiedź na pytanie, w jakim stopniu zmalała zapadalność na oba te nowotwory pod wpływem cART.

W porównaniu z początkiem epidemii zakażenia HIV, kiedy KS był jedną z najczęstszych chorób, jego występowanie zmniejszyło się w sposób bardzo istotny. Najczęściej nowotwór ten występuje przy znacznie wyrażonych niedoborach immunologicznych. Jednocześnie zdarzają się przypadki KS, występujące u pacjentów ze stosunkowo wysoką liczbą limfocytów CD4. Objawy KS mogą prezentować też zespół rekonstrukcji immunologicznej w przebiegu początkowej fazy ART, szczególnie w przypadku głębokiego deficytu immunologicznego [5].

32.1.2. Obraz kliniczny

KS charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym. W łagodniejszej postaci skórnej obserwuje się zmiany o charakterze guzków, plam o różnym zabarwieniu, owrzodzeń związanych z możliwymi krwawieniami i następowym odkładaniem się hemosyderyny. Często lokalizację stanowi obszar błon śluzowych narządów płciowych, oka i bardzo charakterystyczne zmiany dotyczące jamy ustnej oraz twarzoczaszki, stanowiące 40 – 60% wszystkich przypadków KS. Z zajęcie narządów wewnętrznych może dotyczyć m.in przewodu pokarmowego i układu oddechowego. W tej ostatniej lokalizacji rokowanie jest bardzo poważne.

Ciężkim przebiegiem charakteryzuje się KS w zespole rekonstrukcji immunologicznej. Są to rzadkie zachorowania, często mające przebieg bardzo agresywny, z lokalizacją trzewną. Czynniki ryzyka dotyczące KS-ZRI obejmują : HIV-RNA>100 000 kopii/ml, wykrywalna wiremia HHV-8 DNA, wczesny okres terapii antyretrowirusowej (w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia), „stage” T1-KS.

32.1.3. Diagnostyka

Rozpoznanie KS jest w większości przypadków rozpoznaniem klinicznym, potwierdzonym badaniem immunohistochemicznym (*vascular markers*). Jest to nowotwór wrzecionowatokomórkowy z tworzeniem szczelin naczyńniowych, wysłanych patologicznym śródbłonkiem. Należy podkreślić wartość dokładnego badania fizykalnego ze szczególnym uwzględnieniem skóry i błon śluzowych, ponieważ zdarzają się przypadki KS ograniczone do pojedynczych zmian. W związku z możliwością wystąpienia postaci trzewnej KS, zmieniającej w sposób radykalny terapię i rokowanie, niezbędne są badania obrazowe: RTG klatki piersiowej, USG, TK oraz badania endoskopowe (gastroskopia, kolonoskopia). Oprócz RTG klatki piersiowej w uzasadnionych przypadkach wskazane jest badanie bronchoskopowe (postać płucna).

32.1.4. Diagnostyka różnicowa

Chłoniaki, angiosarcoma, kiła, bacillary angiomatosis.

32.1.5. Leczenie

Wprowadzenie cART w istotny sposób wpłynęło na ograniczenie występowania KS: od 1996 roku stwierdzono ponad 80% spadek częstości występowania tego nowotworu. Zalety terapii ARV polegają na zahamowaniu replikacji HIV, zmniejszonej produkcji proteiny TAT, poprawie odpowiedzi immunologicznej przeciw HSV-8.

Terapia ARV wykazuje też bezpośrednie działanie hamujące proces angiogenezy. W przypadku choroby ograniczonej do zmian skórnych, niejednokrotnie udaje się uzyskać całkowite cofnięcie się zmian chorobowych przy pomocy leków antyretrowirusowych. Nie ma określonego schematu terapeutycznego, który byłby preferowany. Mimo wykazania w badaniach eksperymentalnych oraz in vitro bezpośredniego działania anty-proliferacyjnego, związanego ze stosowaniem inhibitorów proteazy, nie są one w sposób bezwzględny zalecane w tworzeniu schematów terapeutycznych. W przypadkach bardziej zaawansowanych, oprócz cART, stosuje się chemioterapię. Lekami pierwszego rzutu są antracykliny [6]. Wobec braku skuteczności liposomalnej doxorubicyny bądź nawrotu choroby, stosuje się preparaty paklitakselu [7]. W ograniczonych przypadkach, w zależności od rozmiaru zmian wdraża się terapię lokalną (radioterapię, krioterapię, miejscowe chirurgiczne usunięcie zmiany) oraz immunoterapię.

32.2. Chłoniaki nieziarnicze

32.2.1. Patogeneza i epidemiologia

Po wprowadzeniu cART zaobserwowano również spadek częstości występowania chłoniaków nieziarniczych (NHL), choć nie tak spektakularny, jak w przypadku KS [8]. Występowanie NHL w ogólnej analizie jednak wzrasta, wobec faktu, iż osoby seropoztywne żyją dłużej. Wniosek ten dotyczy przede wszystkim pacjentów, którzy charakteryzują się mierną rekonstrukcją immunologiczną pomimo wdrożonego cART [9]. Większość chłoniaków należy do nowotworów o wysokiej złośliwości, wywodzących się z komórek B. Przewagę (>90%) stanowi chłoniak rozlany olbrzymiomórkowy (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL) oraz chłoniak Burkitta [10]. Nowotworem ograniczonym narządowo jest pierwotny chłoniak mózgu (PCNSL). Kolejny, pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma), występuje tylko u osób seropoztywnych.

Analizując etiologię chłoniaków należy zaznaczyć, że DLBCL powiązany jest zazwyczaj z zakażeniem EBV i niską liczbą limfocytów CD4. Chłoniak Burkitta, któremu nie zawsze towarzyszy zakażenie EBV, występuje częściej niż DLBCL przy CD4>200 kom/μl [8]. Dwa ostatnie typy chłoniaków, PCNSL oraz PEL charakteryzują się skrajnie niskimi poziomami limfocytów CD4 (w większości przypadków <50 kom/μl). PCNSL praktycznie w 100% związany jest z etiologią EBV. Z kolei PEL występuje zawsze w związku z infekcją HHV-8 i czasami również EBV [11,12].

32.2.2. Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem jest powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Są one twarde, nieprzesuwalne wobec podłoża, niebolesne. Zdecydowana większość pacjentów w momencie rozpoznania prezentuje zaawansowany obraz choroby wg skali Ann Arbor (III-IV stopień), z towarzyszącymi gwałtownie narastającymi objawami, jak spadek masy ciała, gorączka, nocne poty, ogólne osłabienie. Zmiany charakterystyczne dla nowotworu można znaleźć praktycznie wszędzie – w oczodole, jądrach, sercu, nerkach, pęcherzu, mięśniach albo kościach. Najbardziej charakterystyczne jest jednak zajęcie szpiku kostnego, przewodu pokarmowego, wątroby, centralnego układu nerwowego. W przypadku lokalizacji pozawęzłowej skargi chorego związane są z umiejscowieniem zmian rozrostowych: bóle brzucha wynikające z hepatosplenomegalii, krwawienia lub objawy niedrożności przewodu pokarmowego, bóle kości spowodowane naciekiem nowotworowym.

W przypadku PCNSL pierwszym objawem chorobowym mogą być napady padaczkowe. W obrazie klinicznym dominują bóle głowy, zmiany osobowościowe, zaburzenia neurologiczne i bardzo szybko postępujące wyniszczenie.

Równie dramatyczny postęp choroby obserwuje się w przypadku PEL (zarówno PCNSL jak i PEL w momencie rozpoznania zostają zakwalifikowane do ostatniego, IV stopnia według skali Ann Arbor). PEL należy podejrzewać u każdego HIV+ pacjenta szybko wyniszczającego się, u którego nagle wystąpiły objawy wysięku do jamy opłucnowej, worka osierdziowego lub innej lokalizacji. W zdecydowanej większości przypadków nie znajduje się przy tym masy guza.

32.2.3. Diagnostyka

Najbardziej wiarygodnym materiałem diagnostycznym jest pobrany węzeł chłonny, bowiem biopiat zarówno węzła jak i szpiku kostnego może okazać się niewystarczający do postawienia prawidłowej diagnozy. Podstawowe badanie patomorfologiczne powinno określić subtyp chłoniaka w oparciu o immunofenotypizację (obowiązkowo CD20; wskazane zbadanie CD10, CD138, MUM-1), mającą wpływ na dobór terapii. Należy pamiętać o tym, iż często zdarzają się chłoniaki sprawiające duże problemy diagnostyczne i zasadą powinno być korzystanie z placówek referencyjnych.

Rozpoznanie PCNSL polega przede wszystkim na stwierdzeniu obecności masy patologicznej przy pomocy MRI. Należy przeprowadzić diagnostykę różnicową wykluczającą toksoplazmozę mózgu (obraz MRI, obecność przeciwciał anty-Toxo IgG, rezultat empirycznego leczenia przeciw toksoplazmozowego). Przesądzającym o rozpoznaniu jest wynik badania histopatologicznego materiału uzyskanego w wyniku biopsji mózgu. Jeżeli nie obserwuje się cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, należy wykonać punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego jako materiału diagnostycznego.

W przypadku obrazu klinicznego charakterystycznego dla PEL należy podjąć próbę znalezienia komórek nowotworowych w płynie wysiękowym. Należy przy tym pamiętać, że rozpoznanie histopatologiczne może nastrożać sporo trudności, w związku z tym patolog winien być poinformowany o stawianym wstępnym rozpoznaniu klinicznym.

Do pozostałych badań podstawowych wskazujących na stopień zaawansowania nowotworu należą: USG jamy brzusznej, TK szyi, klatki piersiowej, brzucha, PET, biopsja szpiku, badania endoskopowe. Wśród badań laboratoryjnych należy wykonać między innymi OB, CRP, aminotransferazy, proteinogram, parametry nerkowe, kwas moczowy, LDH, beta2 – mikroglobulinę.

32.2.4. Diagnostyka różnicowa

Choroby oportunistyczne przebiegające z gorączką, potami, utratą masy ciała (np. toksoplazmoza, gruźlica), inne nowotwory.

32.2.5. Leczenie

W przypadku chłoniaków rokowanie jest zdecydowanie mniej korzystne, w porównaniu z mięsakiem Kaposiego. Zasadniczym sposobem leczenia jest chemioterapia. W przypadku chłoniaka olbrzymiokomórkowego podstawą pozostaje schemat CHOP – Cyklofosfamid, Doxorubicyna, Vincristina oraz Prednisolon (4-6 cykli). W przypadku pozytywnego badania fenotypowego w kierunku CD20 można zastosować jednocześnie monoklonalne przeciwciała przeciw CD20 – rituximab. Wówczas należy jednak brać pod uwagę większą częstość leukopenii oraz powikłań wynikających w wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, np. aspergillozy układowej. Zakładając, że spadek CD4 podczas stosowania rituximabu może sięgać 50%, nawet w przypadku wyjściowych wysokich wartości CD4, zaleca się włączenie szerokiej profilaktyki chorób oportunistycznych.

Zastosowanie rituximabu łączy się z również z niebezpieczeństwem reinfekcji HBV u osób z koinfekcją HIV/HBV (również w przypadku obecności jedynie anty – HBC). Jeżeli w skład cART nie wchodzi tenofowir i lamiwudyna/emtrycytabina, należy rozważyć podanie entekawiru. Brak możliwości zastosowania (z różnych względów) w/wymienionych leków nakazuje pilną obserwację chorego (aminotransferazy, obecność HBV-DNA).

Leczenie chłoniaka Burkitta wymaga chemioterapii bardziej agresywnej, niestety z mniejszą szansą na uzyskanie trwałej remisji.

Podstawą leczenia PCNSL pozostaje radioterapia. Znaczenie methotrexatu podawanego dokąkowo pozostaje nadal sprawą dyskusyjną.

PEL charakteryzuje się małą skutecznością leczenia [12]. Podstawą pozostaje chemioterapia (CHOP).

Mimo gorszego, niż w przypadku KS rokowania, wprowadzenie cART wpłynęło poza epidemiologią, również korzystnie na przeżywalność chorych z chłoniakiem. Obecnie w przypadku rozpoznania chłoniaka, oprócz chemioterapii, a w niektórych przypadkach radioterapii obowiązujące jest leczenie antyretrowirusowe.

Istnieją doniesienia o całkowitym cofnięciu się zmian chorobowych pod wpływem cART. Obecnie standardem jest jednoczesne leczenie cART oraz stosowanie chemioterapii. Wykazano, że takie postępowanie powoduje lepszą odpowiedź terapeutyczną oraz dłuższe przeżycie u pacjentów. W terapii antyretrowirusowej zaleca się unikać PI ze względu na mielotoksyczność. Ponadto z racji boosterów, tj. kobicystatu oraz rytonawiru, które są inhibitorami CYP 3A4, można spodziewać się szeregu interakcji z lekami stosowanymi w chemioterapii. Według obecnych zaleceń dotyczących ogólnej populacji osób zakażonych HIV, zalecanymi lekami są inhibitory integrazy (InSTI). Zarówno ich skuteczność, słabo wyrażone objawy uboczne, jak i stosunkowo niewielka liczba interakcji lekowych, wydają się mieć w tej grupie chorych wiodące znaczenie. Jednocześnie należy podkreślić, że wobec faktu bardzo różnego przebiegu choroby nowotworowej, zajęcia różnych organów, współistnienia innych schorzeń, np. zapaleń wątroby o etiologii wirusowej, zakażeń oportunistycznych, wybór terapii ARV winien być dokonywany w zależności od przedstawionych, dodatkowych czynników.

32.3. Rak szyjki macicy

32.3.1. Patogeneza i epidemiologia

Patogeneza i epidemiologia raka szyjki macicy związana jest ściśle z zakażeniem onkogennymi typami HPV (human papilloma virus). Również około 95% kłykcin kończystych szyjki macicy, wszystkie stopnie CIN (cervical epithelial neoplasia), zawierają HPV DNA. HPV typ 16 i 18 związane są szczególnie z rakiem szyjki macicy: typ 6 i 11 – z łagodniejszymi zmianami [13]. Szereg badań potwierdziło również, iż głęboki deficyt immunologiczny wyrażony liczbą CD4 <100 kom/μl wpływa na częstsze występowanie onkogennych typów HPV, charakteryzujących się wysoką wiramią [14]. Zakażenie HPV ma w tej sytuacji charakter przewlekły, wobec znacznie uszkodzonej odpowiedzi immunologicznej. W tej grupie pacjentek często stwierdza się inne, towarzyszące koinfekcje pochwy i szyjki macicy, np. grzybicze, wirusowe (z grupy Herpes) lub bakteryjne. Biorąc z kolei pod uwagę styl życia, istnieją liczne doniesienia na temat wpływu palenia papierosów na wzrost zachorowań na szereg nowotworów, w tym raka szyjki macicy.

32.3.2. Badanie diagnostyczne

Kobiety seropozytywne wymagają szczególnie wnikliwej opieki ginekologicznej. W porównaniu z populacją seronegatywną zapadają one dziewięć razy częściej na raka szyjki macicy, nawet przy uwzględnieniu innych czynników, takich jak wiek czy zachowania seksualne [15]. Podstawowym badaniem jest cytologia pobrana z tarczy szyjki macicy. W pierwszym roku obserwacji kobiety HIV+ badanie powinno być wykonane 2-krotnie (co 6 miesięcy), w następnych – w odstępie roku. Należy również zaznaczyć, iż głęboki deficyt immunologiczny związany jest częściej z fałszywie negatywnymi testami Pap (16). W przypadku stwierdzenia atypii bądź dysplazji komórek niezbędne jest badanie kolposkopowe z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego.

Wieloletnie obserwacje, dotyczące terenów o znacznym nasileniu zakażeń HIV, potwierdzają pozytywny aspekt obrzezania u mężczyzn seronegatywnych jako formy profilaktyki w zakażeniu ich partnerek szczepami onkogennymi HPV. Ma to szczególne znaczenie wobec ograniczonej dostępności szczepionki przeciw HPV oraz limitowanych typów HPV, wchodzących w jej skład [17].

32.3.3. Leczenie

Krioterapia, laseroterapia, leczenie chirurgiczne (w zależności od stopnia zaawansowania CIN). Należy jednocześnie podkreślić, iż mimo częstszego występowania CIN w populacji kobiet zakażonych, jeśli są one objęte odpowiednią opieką i leczeniem, częstość inwazyjnego raka szyjki macicy jest podobna, jak w przypadku kobiet seronegatywnych [18]. Większość doniesień podkreśla też fakt, iż samo wprowadzenie cART nie miało istotnego wpływu na spadek występowania raka szyjki macicy [19]. W przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy leczenie nie różni się od terapii osób seronegatywnych. Podstawowym leczeniem jest zabieg operacyjny i/lub radioterapia. Zakres operacji ma związek z zaawansowaniem nowotworu i wiekiem pacjentki. W przypadku młodych kobiet, jeśli to możliwe, nie usuwa się jajników, ograniczając zabieg do histerektomii. W sytuacji rozległego procesu nowotworowego leczenie operacyjne ma charakter radykalny. Radioterapia ma zastosowanie we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. Szczególnie zaawansowane przypadki wymagają napromieniania zarówno z pól zewnętrznych jak i wewnętrznych, łącznie z chemioterapią.

Podsumowanie

Wraz z rosnącą liczbą późnych rozpoznań zakażenia HIV wzrasta możliwość występowania chorób nowotworowych definiujących AIDS. Jednocześnie obserwuje się występowanie chorób nowotworowych również u pacjentów objętych leczeniem antyretrowirusowym. Dotyczy to szczególnie osób w starszym wieku, które rozpoczęły terapię późno, z głębokim deficytem immunologicznym. Należy nie zapominać też o możliwości występowania niektórych nowotworów (np. mięsaka Kaposiego, chłoniaka Burkitta) przy wyższych poziomach limfocytów CD4. Odpowiednia wiedza na temat nowotworów definiujących AIDS pozwala na przeprowadzenie właściwych badań szybko, bez opóźniania postawienia prawidłowej diagnozy. W przypadku nowotworów o szczególnie wysokiej złośliwości ma to fundamentalne znaczenie. Podsumowując, najlepszym rozwiązaniem problemu nowotworów definiujących AIDS jest profilaktyka równoznaczna z wczesnym rozpoznaniem zakażenia HIV, wdrożeniem terapii antyretrowirusowej zgodnie z obowiązującymi standardami. Jednocześnie osoby seropoztywne powinny być poddane regularnym badaniom profilaktycznym w kierunku chorób nowotworowych, pozwalającym na postawienie wczesnej diagnozy.

Piśmiennictwo

1. Cancian L, Hansen A, Boshoff C. Cellular origin of Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced cell reprogramming. *Trends Cell Biol.* 2013; 23: 421-432
2. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 152-6
3. Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW. i wsp. Human herpes virus presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2007; 21: 1541-5
4. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol.* 2000; 27: 390-401
5. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S et al., Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 424-433
6. Di Trollo R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S. Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 253-263
7. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer.* 2010; 116:3969-3977
8. Kirk O, Petersen C, Cossi-Lepri A. i wsp. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001; 98: 3406-3412
9. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P. i wsp. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS-defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 951-958
10. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003; 17: 786-82
11. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist.* 2007; 12: 569-576
12. Simonelli S, Tedeschi R, Ghoghini A. i wsp. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic therapy and highly active antiviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1022-7
13. Sun XW, Ellenbrock TV, Lungu O. i wsp. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus – seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 680-685
14. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM. i wsp. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts and human papillomavirus test results. *Jama.* 2005; 293: 1471-6
15. Mbulaiteye SM, Biggar SJ, Goedert JJ. i wsp. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J AIDS.* 2003; 27: 527-33

16. Anderson JR, Paramsothy P, Heiling C I wsp. Accuracy of Papanicolaou test among HIV – infected women. Clin Infect Dis. 2006;42:562-568
17. Giuliano AR, Nyitray AG and Albero G. Male circumcision and HPV transmission to female partners. Lancet. 2011; 377(9761): 183-184
18. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH. i wsp. Low incidence invasive cervical cancer among HIV-infected US woman in a prevention program. AIDS. 2004; 18: 109-113
19. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M. i wsp. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort study: associations with immunodeficiency, smoking and highly active antiretroviral therapy. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 425-32

Nowotwory niedefiniujące AIDS

Wprowadzenie

Przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego nowotwory niedefiniujące AIDS (NADCs) były przyczyną mniej niż 1% zgonów wśród zakażonych HIV, obecnie odpowiadają za 13% zgonów w tej grupie chorych [1,2]. W porównaniu z pacjentami niezakażonymi, NADCs występują w młodszej grupie wiekowej i mają bardziej agresywny przebieg, a rozpoznanie nowotworu stawiane jest często w zaawansowanym stadium klinicznym. Najczęściej występującymi NADCs są: raki skóry, rak płuca, ziarnica złośliwa, rak odbytu, rak pierwotny wątroby [1,3].

W zależności od rodzaju NADCs istnieją różne czynniki wpływające na ich rozwój takie jak palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, koinfekcje (HPV, HCV, HBV, HHV-8, EBV), przetrwały proces zapalny związany z HIV, stosowanie NNRTIs oraz bezpośredni wpływ HIV na ekspresję onkogenów (tabela 1) [1,2,4,5,6]. Nie wykazano korelacji między wielkością wirēmii HIV, a ryzykiem rozwoju NADCs, natomiast niska liczba CD4 sprzyja rozwojowi niektórych NADCs [7]. Jest ona szczególnym predyktorem ziarnicy złośliwej, raka wątroby, płuca i odbytu [4]. Szacuje się, że choroba nowotworowa rozwija się u 3% pacjentów leczonych antyretrowirusowo [8]. Pacjenci zakażeni HIV z rozpoznaniem nowotworem wymagają natychmiastowego włączenia leczenia antyretrowirusowego.

Jedną z wielu trudności terapeutycznych w leczeniu nowotworów u pacjentów zakażonych HIV jest dobór terapii ze względu na interakcje między lekami antyretrowirusowymi a chemioterapeutykami, zwiększające toksyczności leków lub mogące obniżyć skuteczność leczenia onkologicznego. Stosowanie inhibitorów proteazy oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy z niektórymi chemioterapeutykami tj. leki alkilujące (cyklofosamid, dakarbazyna), alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego (winkrystyna, winblastyna, etopozyd, docetaksel, paklitaksel), inhibitory receptorów estrogenowych (tamoksyfen) oraz inhibitory topoizomerazy (irynotekan) mogą wywoływać istotne klinicznie interakcje i wymagać monitorowania stężenia leków [9]. Wyjątkiem są bleomycyna, cytarabina, doksorubicyna, których stosowanie nie wiąże się z istotnymi klinicznie interakcjami międzylekowymi [9].

Stosowanie chemioterapeutyków z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest bezpieczne, jedynie połączenie tych leków z doksorubicyną, winblastyną i winkrystyną wymaga ścisłego monitorowania stężenia leku (interakcja ta nie dotyczy abakawiru). Stosowanie większości chemioterapeutyków w połączeniu z inhibitorem koreceptora CCR5 lub inhibitorami integrazy (raltegrawir lub dolutegrawir) nie wiąże się z wystąpieniem istotnych interakcji międzylekowych [9].

Szczególne trudności terapeutyczne są związane ze stosowaniem inhibitorów kinaz białkowych tj. imatynib, erlotynib, sunitynib, sorafenib, lapatynib, dasatynib i nilotynib używanych w leczeniu białaczek, chłoniaków, raków przewodu pokarmowego, płuca, nerki, piersi i wątroby. Większość tych chemioterapeutyków podobnie jak leki antyretrowirusowe jest metabolizowana przez izoenzym cytochromu P450 (CYP3A4). A zatem, leki będące inhibitorami izoenzymu CYP3A4 tj. inhibitory proteazy hamują metabolizm inhibitorów kinaz białkowych zwiększając ich toksyczność. Przeciwnie aktywatory izoenzymu CYP3A4 tj. nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy nasilając metabolizm tych chemioterapeutyków, zmniejszają ich skuteczność. Stosowanie inhibitorów kinaz białkowych u pacjentów zakażonych HIV, leczonych cART, wymaga ścisłego monitorowania stężenia leków oraz modyfikacji dawkowania chemioterapeutyków [9]. Należy pamiętać również, że niektóre chemioterapeutyki wydłużają odcinek Q-T co ma szczególne znaczenie przy jednoczesnym stosowaniu atazanawiru, lopinawiru lub sakwinawiru w schemacie antyretrowirusowym. Przykładem takich chemioterapeutyków są: antracykliny, lapatinib, sunitinib, tamoxifen stosowane w leczeniu przewlekłych białaczek, raka nerki, raka piersi i nowotworów przewodu pokarmowego [10].

Epidemiologię, czynniki ryzyka, metody diagnostyczne, skrining oraz sposoby lecznicze NADCs prezentuje tabela 1.

Tabela 1. Rekomendacje PTN AIDS dotyczące nowotworów niedefiniujących AIDS

Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej	Czynniki ryzyka	Diagnostyka nowotworu	Leczenie	Skryning
Rak piersi (częstość jak w populacji ogólnej)	<ul style="list-style-type: none"> • czynniki genetyczne: mutacje genów: BRCA1, BRCA2*, zespół Li-Fraumeni 1, • wywiad rodzinny • hormonoterapia zastępcza • menopauza w późnym wieku • pierwsza miesiączka we wczesnym wieku • u pacjentek poddanych radioterapii klatki piersiowej w wieku między 10 a 30 rokiem życia z innych przyczyn np. leczenie chłoniaka 	<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 69 r.ż. mammografia co 1-2 lata – U kobiet obciążonych genetycznie w kierunku raka piersi zaleca się rozpoczęcie badań skryningowych w młodszym wieku w tym wykonanie corocznej mammografii w połączeniu z rezonansem magnetycznym piersi patrz podrozdział 32.3. • regularne samokontrola • między 20 a 39 r.ż. badanie palpacyjnie piersi przez lekarza co 3 lata • od 40 r.ż. badanie palpacyjnie piersi przez lekarza raz w roku • po 70 r.ż. badanie palpacyjnie piersi przez lekarza raz w roku, indywidualna decyzja dotycząca mammografii
Rak odbytu** (37-krotnie wyższe u mężczyzn, 6,8-krotnie wyższe u kobiet)				patrz inny rozdział
Rak pierwotny wątroby (HCC) (7x częściej)	<ul style="list-style-type: none"> • każdy pacjent z marskością wątroby niezależnie od etiologii • pacjenci bez marskości 	<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): • resekcja guza wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz ewentualnie dodatkowo oznaczenie stężenia alfa-fetoproteiny co 6 miesięcy

Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej	Czynniki ryzyka	Diagnostyka nowotworu	Leczenie	Skrining
	<p>wątroby, ale z nasilonym włóknieniem (F3), niezależnie od etiologii</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B 		<ul style="list-style-type: none"> • termoablacja • transplantacja wątroby • chemoembolizacja • terapia inhibitorem kinaz serynowo/ treoninowych i tyrozynowych (sorafenib) *** 	
Rak jelita grubego (2× częściej)	<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"> • operacyjne • chemioterapia • radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów w wieku 50-80 lat bez obciążeń genetycznych, u których przewidywana długość życia wynosi powyżej 10 lat: wskazane jest wykonanie kolonoskopii <ul style="list-style-type: none"> – Dalsze postępowanie zależy od tego, czy badanie kolonoskopowe wykryje polipy. – Kolonoskopia wykonana po 60 roku życia, w której nie stwierdzono zmian patologicznych nie wymaga regularnego powtarzania. – W przypadku zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego wiek wykonania profilaktycznej kolonoskopii zależy od konkretnej przyczyny zwiększonego ryzyka • w ramach badań przesiewowych możliwe jest również wykonanie testu na obecność krwi utajonej w kale co 1 rok <p>U pacjentów obciążonych genetycznie skrining rozpoczyna się w młodszym wieku – patrz podrozdział 33.6</p>

Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej	Czynniki ryzyka	Diagnostyka nowotworu	Leczenie	Skryning
Rak stercza (jak w populacji ogólnej)	<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 architektury komórek według 10-stopniowej skali Gleasona 	<ul style="list-style-type: none"> operacyjne radioterapia hormonoterapia (analogii LH-RH*, antyandrogeny) chemioterapia skoncentrowana ultrasonografia o wysokiej intensywności (High-Intensity Focused Ultrasound) u chorych z rakiem niskiego ryzyka baczna obserwacja (active surveillance) 	<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku powyżej 50 r.ż., u których przewidywalna długość życia wynosi powyżej 10 lat: <ul style="list-style-type: none"> – określenie stężenia PSA* w surowicy krwi co 2-4 lata
Rak płuc 3-9x częściej (głównie rak niedrobnokomórkowy)	<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 r.ż. 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 skryningowe nie są zalecane
Ziarnica złośliwa (10-20x częściej)	<ul style="list-style-type: none"> wirusy: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV promieniowanie jonizujące niskie liczba limfocytów CD4 	<ul style="list-style-type: none"> biopsja węzłów chłonnych TK klatki piersiowej TK jamy brzusznej PET* biopsja szpiku 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia radioterapia 	niezalecany

Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej	Czynniki ryzyka	Diagnostyka nowotworu	Leczenie	Skrining
Rak prącia 5-6× częściej (głównie rak płaskonabłonkowy)	<ul style="list-style-type: none"> • neoplazja śródnabłonkowa prącia (PeIN)* • liszaj płaski • nikotynizm • zakażenie HPV 16-18 • kłykciny kończyste • erytroplazja Queyrata – choroba Bowena 	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja zmiany 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne (czasem penektomia) • radioterapia • chemioterapia 	samodzielna kontrola
Rak jądra 3-7× częściej (głównie nasieniaki)	<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 	samodzielna kontrola
Rak nerki 8,5-krotnie częściej	<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 – przeciwciało monoklonalne anty-VEGF* 	niezalecany
Choroba Castlemana	HHV-8	<ul style="list-style-type: none"> • badanie histopatologiczne guza 	<ul style="list-style-type: none"> • operacyjne, • chemioterapia, • przeciwciała monoklonalne anty-CD20 • radioterapia 	niezalecany

Nowotwory niedefiniujące AIDS oraz ich częstość występowania w stosunku do populacji ogólnej	Czynniki ryzyka	Diagnostyka nowotworu	Leczenie	Skrining
<p>Rak skóry</p> <p>rak podstawno-komórkowy i kolczysto-komórkowy (2-5× częściej)</p> <p>czerniak (2-3× częściej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • promieniowanie ultrafioletowe • leki immunosupresyjne • fototyp skóry • wiek • środki światłouczulające (np. psolaren) • przewlekłe drażnienie skóry • blizny • rogowacenie słoneczne i róg skórny • rogowacenie starcze • choroba Bowena • rogowacenie białe • Bowenoid papulosis, • erytroplazja Queyrata 	<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 (częstotliwość zależna od obecności dodatkowych czynników ryzyka)

* BRCA 1 i 2 (Breast Cancer genes 1 i 2), HER2 (human epidermal growth factor receptor2), PSA (Prostate Specific Antigen), analogi LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone analogues), EGFR (Epidermal growth factor receptor gene), NSE (Neuron-specific enolase), CYFRA 21.1 (Cytokeratin 19 Fragment), PET (positron emission tomography), PeIN (Penile intraepithelial neoplasia), AFP (alfa-fetoprotein), beta-HCG (beta-human chorionic gonadotropin), LDH (Lactate dehydrogenase) VHL gene (von Hippel-Lindau gene), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

** Przebieg kliniczny i zalecenia dotyczące profilaktyki raka odbytu umieszczone są w osobnym rozdziale

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

resekcja guza wątroby w przypadku bardzo wczesnej (pojedynczy guz do 2 cm) lub wczesnej postaci raka (pojedynczy guz o średnicy powyżej 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 żyłaków przełyku i splenomegalii oraz z poziomem PLT >100 tys.

transplantacja wątroby w przypadku wczesnej postaci raka (kryteria Mediolańskie: maksymalnie 3 guzy, o średnicy poniżej 3cm) u pacjenta bez istotnych przeciwwskazań do transplantacji wątroby

termoablacja w przypadku bardzo wczesnej (pojedynczy guz do 2 cm) u pacjenta niezakwalifikowanego do resekcji guza oraz wczesnej postaci raka (kryteria Mediolańskie: maksymalnie 3 guzy, o średnicy poniżej 3 cm) u pacjenta z przeciwwskazaniami do transplantacji wątroby

chemoembolizacja w przypadku pośredniego zaawansowania nowotworu w postaci zmian wieloogniskowych, 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 wieloogniskowych z naciekiem żyły wrotnej i przerzutami odległymi u pacjenta z marskością wątroby w stadium niewydolności wątroby A wg Child'a

33.1. Rak płuca

Epidemiologia

W erze leczenia antyretrowirusowego (cART) rak płuca jest najczęstszym NADCs, a zakażenie HIV 3,5-krotnie zwiększa ryzyko jego rozwoju. Dominującym typem histopatologicznym w grupie zakażonych HIV jest rak niedrobnokomórkowy (67%-86% orzypadków), a w szczególności rak gruczolowy (34%-67% wszystkich przypadków raka płuca), rzadziej rak płaskonabłonkowy (17–39%), rak wielkokomórkowy (3–16%) oraz rak oskrzelowo-pęcherzykowy (2–3%) [7]. U ponad połowy pacjentów rak płuca jest rozpoznawany w zaawansowanym stadium z obecnością przerzutów.

Szacuje się, że wskaźnik 2 letniego przeżycia u pacjentów z rakiem płuca zakażonych HIV w porównaniu do pacjentów niezakażonych HIV wynosił odpowiednio 10% i 31% [11].

Leczenie

Podstawową metodą leczenia raka płuca jest doszczętny zabieg operacyjny, jednak ponad 75% chorych nie kwalifikuje się do operacji ze względu na zaawansowanie miejscowe lub rozsiew choroby. Wyniki leczenia raka płuca są złe. Radio- i chemioterapia wydłużają czas przeżycia o kilka miesięcy. Należy pamiętać, że inhibitory proteazy mogą nasilać mielosupresję związaną z stosowaniem inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuc (gefitynib lub erlotynib) [7].

Profilaktyka

Aktualnie brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka płuca u pacjentów HIV(+) [5,7,12]. Badania przesiewowe przy zastosowaniu niskodawkowej tomografii komputerowej (NDTK) są rekomendowane przez European Respiratory Society (ERS) i European Society of Radiology (ESR) i NDKT w populacji osób o wysokim ryzyku zachorowania na raka płuca. NDTK powinna być wykonywana u osób w wieku powyżej 55 roku życia, które mają za sobą przynajmniej 30 paczko-lat palenia papierosów, a także u osób, które paliły taką ilość papierosów, a rzuciły palenie w ciągu ostatnich 15 lat. U pozostałych osób o niskim i średnim ryzyku zachorowania na raka płuca rutynowe wykonanie niskodawkowej tomografii komputerowej nie jest zalecane [7,12,13]. NDTK klatki piersiowej bez podania kontrastu, o dawce promieniowania stanowiącej około 10-30% dawki standardowego badania tomograficznego klatki piersiowej jest dedykowana do wykrywania niewuapnionych guzków, które mogą nasuwać podejrzenie raka płuca w zależności od ich morfologii i wielkości. W Polsce i w Europie nie wprowadzono dotychczas badań przesiewowych raka płuca na masową skalę.

33.2. Rak odbytu

Przebieg kliniczny i zalecenia dotyczące profilaktyki raka odbytu umieszczone są w osobnym rozdziale.

33.3. Rak piersi

Profilaktyka raka piersi

Rak piersi i rak trzonu macicy występują z podobną, a nawet zdaniem niektórych autorów nawet niższą częstością u kobiet zakażonych HIV(+) w stosunku do populacji ogólnej [1]. Jednakże rak piersi u pacjentek zakażonych HIV występuje w młodszej grupie wiekowej i ma bardziej agresywny przebieg [7]. Wykonywanie mammografii jest metodą z wyboru w wykrywaniu wczesnych postaci raka piersi, a skuteczność diagnostyczna w połączeniu z palpacyjnym badaniem sutka sięga 80-97%. U kobiet zakażonych HIV, tak jak u kobiet niezakażonych, w wieku 50-69 lat zaleca się regularne co 1-2 lata wykonywanie badań mammograficznych [14]. W przypadku obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku raka piersi należy przeprowadzać badania mammograficzne począwszy od 35 roku życia. W przypadku kobiet z podejrzeniem dziedzicznego raka piersi, jako badanie przesiewowe stosuje się również mammografię rezonansu magnetycznego.

Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. American Cancer Society) proponuje aby wszystkie kobiety z grupy wysokiego, ryzyka zachorowania na raka piersi tj. wynoszącego ponad 20% ryzyka corocznie poddawać mammografii w połączeniu z rezonansem piersi. Do osób takich należą:

- pacjentki o szczególnie obciążonym wywiadzie rodzinnym, tzn. mające wiele krewnych z rozpoznanym rakiem piersi;
- kobiety z potwierdzoną mutacją genu BRCA1 lub BRCA2 oraz takie, które same nie badały się pod kątem mutacji, ale wykryto ją u ich krewnych pierwszego stopnia;
- osoby cierpiące na rzadkie choroby genetyczne: zespół Li-Fraumeni, zespół Cowdena czy zespół Bannayana-Rileya-Ruvalcaby;
- pacjentki, które między 10. a 30. rokiem życia przeszły naświetlanie klatki piersiowej z powodu innego schorzenia (np. chłoniaka Hodgkina).

Podobny schemat, tj. coroczną mammografię i rezonans, należy rozważyć u kobiet, u których ryzyko zachorowania w ciągu całego życia szacuje się na 15-20%. Należą do nich osoby:

- o nieco mniejszym, lecz nadal silniejszym niż w przeciętne obciążeniu rodzinnym;
- u których wykryto wcześniej raka in situ (tj. ograniczonego do nabłonka i nienaciekającego głębszych struktur) lub atypową hiperplazję przewodową lub zrazikową;
- o bardzo gęstej strukturze piersi [15].

Zalecenia amerykańskie proponują u kobiet zakażonych HIV rozpoczęcie badań przesiewowych w młodszym wieku oraz częstsze ich przeprowadzanie [16].

33.4. Ziarnica złośliwa (chłoniak Hodgkina)

Epidemiologia

U osób zakażonych HIV ziarnica złośliwa występuje od 10 do 20 razy częściej niż w populacji ogólnej [7]. Obecnie w erze leczenia antyretrowirusowego częstość występowania tego nowotworu jest nawet nieco większa, co zdaniem niektórych autorów jest związane ze stymulacją limfocytów B w procesie immunorekonstrukcji.

Istnieje związek między występowaniem tego nowotworu, a zakażeniem EBV [7].

Obraz kliniczny i diagnostyka

Ziarnica złośliwa jest nowotworem układu chłonnego, który u pacjentów zakażonych HIV często przebiega równocześnie z zajęciem szpiku kostnego i dlatego w diagnostyce zalecane jest jednocześnie pobranie wycinka węzła chłonnego i wykonanie biopsji szpiku [7].

Najczęściej dotyczy pacjentów z liczbą komórek CD4 poniżej 200 kom/μl.

U pacjentów zakażonych HIV występują głównie 2 typy histopatologiczne ziarnicy: postać mieszanokomórkowa i ubogolimfocytowa. U wszystkich pacjentów jest zalecane wykonanie badania PET celem oceny zaawansowania ziarnicy złośliwej i monitorowania odpowiedzi na stosowaną chemioterapię.

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania klinicznego ziarnicy określony według klasyfikacji Ann Arbor ma znaczenie w rokowaniu i wyborze metody leczenia:

Stopień I: zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozalimfatycznego

Stopień II: zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony

Stopień III: zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może:

- *jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego*
- *zajęcie śledziony*
- *jednoczesne zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony*

Stopień IV: wieloogniskowe zajęcie narządów pozalimfatycznych, niezależnie od stanu węzłów chłonnych.

Zajęcie szpiku lub wątroby oznacza zawsze IV stopień zaawansowania.

Dodatkowo wszystkie stopnie są dzielone w zależności od obecności (B) lub braku objawów ogólnych (A) tj. gorączka, nocne poty lub spadek masy ciała o 10% lub więcej w ciągu co najmniej 6 miesięcy [7].

Leczenie

U wszystkich pacjentów HIV(+) z ziarnicą należy włączyć leczenie antyretrowirusowe gdyż poprawia ono rokowanie i odpowiedź na chemioterapię [7]. Nie zaleca się schematów zawierających inhibitor proteazy wzmocniony ritonawirem ze względu na nasilone ryzyko neurotoksyczności i neutropenii związanej z chemioterapią. W leczeniu ziarnicy preferowanym zestawem jest ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) lub alternatywnie BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizolon) połączone z radioterapią (przy zajęciu śródpiersia oraz w I i II stopniu według klasyfikacji Ann Arbor). Jednakże wyniki leczenia ziarnicy złośliwej u pacjentów HIV(+) są nieco gorsze niż w populacji ogólnej (całkowita remisja dotyczy odpowiednio 71% vs 76% pacjentów) [7].

Pacjenci zakażeni HIV ze wznową ziarnicy powinni być kwalifikowani do kolejnej linii chemioterapii połączonej z przeszczepem szpiku [7].

33.5. Choroba Castlemana (naczyniowo-grudkowy przerost węzłów chłonnych, olbrzymi przerost węzłów chłonnych)

Obraz kliniczny

Choroba Castlemana jest przerostem węzłów chłonnych związanym z zakażeniem HHV-8.

Wyróżnia się następujące typy choroby Castlemana:

- postać zlokalizowaną występującą jako wolno rosnący guz śródpiersia (60-70% przypadków), szyi (20% przypadków), przestrzeni zaotrzewnowej lub dołu pachowego
- postać wieloogniskową (złośliwy rozrost limfatyczny) dotyczy różnych grup węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

Poza powiększeniem węzłów chłonnych choroba Castlemana przebiega z objawami ogólnymi tj. gorączka, utrata masy ciała, nocne poty, hepatosplenomegalia.

W opisie badania histopatologicznego charakterystyczna dla choroby Castlemana jest obecność plazmoblastów wykazujących ekspresję białek: HHV8 latency-associated nuclear antigen (LANA) i łańcuchów lekkich λ immunoglobuliny M.

Rokowanie w postaci wieloogniskowej choroby Castlemana jest złe. W wielu przypadkach dochodzi do transformacji w chłoniaka B komórkowego [7].

Leczenie

Leczenie chirurgiczne jest preferowane w postaci zlokalizowanej. Natomiast w przypadku wieloogniskowej choroby Castlemana stosuje się terapię z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (rituximab), a w przypadku progresji choroby przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rituximab) w połączeniu z chemioterapią według algorytmu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon) oraz radioterapią. U pacjentów HIV (+) i chorobą Castlemana wskazane jest włącznie leczenia antyretrowirusowego [7].

33.6. Rak jelita grubego

Epidemiologia

Częstość występowania raka jelita grubego u osób zakażonych HIV jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej i dotyczy młodszej grupy wiekowej. W tej grupie chorych stwierdza się również częstsze występowanie zmian przedrakowych tj. gruczolaków o wysokim stopniu dysplazji śródnabłonkowej [7].

U pacjentów zakażonych HIV często obserwuje się prawostronną lokalizację raka jelita grubego [7].

Diagnostyka i leczenie

Zarówno diagnostyka, leczenie jak i rodzaj badań profilaktycznych jest taki sam u pacjentów zakażonych HIV jak i niezakażonych HIV.

Profilaktyka

Polski program badań przesiewowych obejmujący wczesną diagnostykę raka jelita grubego proponuje wykonywanie kolonoskopii u wszystkich pacjentów między 50 a 65 rokiem życia. U pacjentów obciążonych genetycznie, którzy mają krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci), u którego wykryto raka jelita grubego badanie to należy wykonać po 40 roku życia, zaś u pacjentów obciążonych dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością (Zespołem Lyncha – HNPCC) lub rodzinną polipowatością gruczolakowatą (FAP) badania profilaktyczne należy rozpocząć nawet od 25 roku życia. Dalsze postępowanie zależy od tego, czy badanie kolonoskopowe wykryje polipy. Kolonoskopia wykonana po 60 roku życia, w której nie stwierdzono zmian patologicznych nie wymaga regularnego powtarzania [17,18].

Polska Unia Onkologii proponuje dodatkowo przeprowadzanie badania kału na krew utajoną co 1 rok u wszystkich pacjentów po 50 roku życia [19].

Zalecenia amerykańskie proponują regularne wykonywanie kolonoskopii co 10 lat u pacjentów powyżej 45 roku życia i wydłużają wiek przeprowadzania badań profilaktycznych do 75 roku życia. Dopuszczają one również w ramach badań skriningowych przeprowadzanie sigmoidoskopii co 5 lat, a nawet co 10 lat w połączeniu z corocznym oznaczeniem krwi utajonej w kale [20].

33.7. Rak jądra

Epidemiologia

Nasieniaki są najczęstszym typem nowotworów jądra u osób HIV(+) i występują od 3-7× częściej niż w populacji ogólnej [7].

Diagnostyka

W diagnostyce wykorzystuje się: badanie ultrasonograficzne i tomograficzne jamy brzusznej i miednicy lub rezonans magnetyczny oraz oznaczenia stężeń alfa-fetoproteiny (AFP), gonadotropiny kosmówkowej i dehydrogenazy mleczanowej [7].

Leczenie

Leczenie jest takie samo jak w populacji ogólnej. W leczeniu raka jądra przeprowadza się orchidektomię, u niektórych pacjentów w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową. W nasieniakach stosuje się karboplatynę, zaś w nienasieniakach cykle BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). W przypadku nawrotu w ciągu sześciu miesięcy jest zalecane zastosowanie chemioterapii według algorytmu TIP (cisplatyna, ifosfamid, paklitaksel) [7].

Leczenie antyretrowirusowe powinno być wdrożone przed lub równocześnie z chemioterapią.

33.8. Rak prostaty

Obraz kliniczny i leczenie

Ryzyko rozwoju raka prostaty jest takie samo jak u mężczyzn niezakażonych HIV [1]. Większość (95%) nowotworów złośliwych gruczołu krokowego to tzw. gruczolakoraki. Złośliwość mikroskopową raka gruczołowego określa się w skali Gleasona. Opiera się ona na ocenie złośliwości poszczególnych obszarów guza w skali od 1 (najmniej złośliwy) do 10 (najbardziej złośliwy).

W diagnostyce stosuje się ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS trans rectal ultrasound) połączoną z biopsją prostaty. Przydatne jest oznaczenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Jest on produkowany zarówno przez komórki raka, jak i przez komórki nabłonkowe łagodnego przerostu stercza. Dlatego PSA nie można uznać za typowy marker raka prostaty, jednak każde nieprawidłowe wartości PSA wymagają dokładniejszych badań w tym biopsji prostaty.

W leczeniu proponuje się chorym radykalną prostatektomię, radioterapię lub brachyterapię, hormonoterapię lub klasyczną chemioterapię.

Profilaktyka

Celowość badań przesiewowych w raku prostaty jest przedmiotem wielu dyskusji. Badania te pozwalają wykryć raka nawet wiele lat przed wystąpieniem objawów jednakże nadal nie udowodniono bezpośredniego wpływu wczesnej wykrywalności na obniżenie umieralności z powodu tego nowotworu. Z uwagi na często obserwowany mało agresywny przebieg raka prostaty w postaci nieaktywnych ognisk oraz małą swoistość metod diagnostycznych nie udowodniono pewnych korzyści z prowadzenia aktywnego skriningu. Mimo to zaleca u wszystkich mężczyzn po 50 roku życia badanie oznaczanie PSA co 2-4 lata [14].

33.9. Rak nerki

Rak nerki występuje 8,5-krotnie częściej u pacjentów zakażonych HIV. Przebieg kliniczny i leczenie jest identyczne jak u osób niezakażonych [1,2].

33.10. Rak przełyka

Rak przełyka występuje 6x częściej u pacjentów zakażonych HIV niż w populacji ogólnej. Najczęściej jest to rak płaskonabłonkowy [7]. Czynnikiem ryzyka jego rozwoju są stany przedrakowe np. ropowacenie białe lub neoplazja śródnabłonkowa przełyka (PeIN) związana z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). U zakażonych HIV nowotwór ten występuje w młodszym wieku. Leczenie tego nowotworu nie różni się od populacji ogólnej [7].

33.11. Rak pierwotny wątroby (HCC)

Epidemiologia

U pacjentów HIV(+), współzakażonych HBV i/lub HCV, rak pierwotny wątroby występuje częściej, dotyczy młodszej grupy wiekowej i ma bardziej agresywny przebieg [7]. Jednakże przy optymalnej terapii rokowanie u pacjentów zakażonych HIV jest podobne jak w populacji osób HIV(-) [7].

Klasyfikacja i leczenie

W chwili obecnej najczęściej stosowaną klasyfikacją łączącą stopnie zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i rokowaniem jest klasyfikacja barcelońska (BCLC).

Chorzy z bardzo wczesną (pojedynczy guz o średnicy poniżej 2cm) lub wczesną postacią raka (pojedynczy guz o średnicy powyżej 2cm) bez rozpoznanej marskości wątroby lub z marskością wątroby ale bez objawów niewydolności wątroby (MELD poniżej 10, Child-Pugh A i z prawidłowym poziomem bilirubiny) oraz bez cech nadciśnienia wrotnego (HVPG poniżej 10 bez żyłaków przełyku i splenomegalii z poziomem płytek krwi powyżej 100 tysięcy/ μ l) mogą być poddani resekcji guza wątroby. Natomiast chorzy z wczesną postacią raka pierwotnego wątroby (maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3 cm) są kwalifikowani do transplantacji wątroby [18]. Przeżycie 3-letnie u pacjentów zakwalifikowanych do transplantacji wątroby z powodu HCC dotyczy 74% pacjentów [7]. Do termoablacji mogą być kierowani pacjenci z bardzo wczesnym HCC (pojedynczy guz o średnicy do 2cm) niekwalifikujący się do resekcji guza lub pacjenci z wczesną postacią raka (maksymalnie 3 guzami, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) niezakwalifikowani do transplantacji wątroby, a u których nie stwierdza się również objawów niewydolności wątroby.

Pacjenci z pośrednim zaawansowaniem nowotworu w postaci zmian wielogniskowych, bez inwazji naczyń i pozawątrobowego rozsiewu powinni być zakwalifikowani do chemoembolizacji. Postępowanie to jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wątroby (powyżej B7 według Child-Pugh) oraz zakrzepicą żyły wrotnej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem pierwotnym wątroby w postaci zmian wielogniskowych z naciekiem żyły wrotnej i przerzutami odległymi mogą być leczeni inhibitorem kinaz serynowo/treoninowych i tyrozynowych (sorafenib). Obiecujące wyniki dotyczą również zastosowania lenwatinibu – wieloreceptorowego inhibitora kinazy tyrozynowej w leczeniu zaawansowanego HCC.

U pacjentów z terminalnym stadium nowotworu stosuje się jedynie leczenie paliatywne [21].

Profilaktyka

Profilaktyka HCC obejmuje wykonywanie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej oraz ewentualnie dodatkowo oznaczenie stężenia alfafetoproteiny co 6 miesięcy. Jest ona zalecana u wszystkich pacjentów z marskością wątroby lub z zaawansowanym włóknieniem (F3) oraz u chorych zakażonych HBV nawet bez marskości wątroby, ale z wysoką wiramią HBV, z współistniejącymi innymi chorobami wątroby, z rodzinnym występowaniem HCC oraz w następujących grupach etnicznych: Azjaci-mężczyźni powyżej 40 roku życia i kobiety powyżej 50 roku życia oraz wszyscy Afrykanie powyżej 20 roku życia. Skrining jest również zalecany u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z pośrednim (10-17pkt.) lub wysokim ryzykiem (\geq 18 pkt) rozwoju HCC według skali PAGE-B (tabela 2). Badaniami profilaktycznymi w kierunku HCC powinni być objęci również chorzy z marskością wątroby pozapalną w przebiegu HCV po zakończonym skutecznym leczeniu przeciwwirusowym.

Tabela 2. Klasyfikacja PAGE B (ocena ryzyka rozwoju HCC u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B bez marskości wątroby, dotyczy rasy kaukaskiej)

PAGE-B (Platelat, Age, Gender, hepatitis-B)
Wiek: 16-29=0pkt; 30-39=2pkt; 40-49=4pkt; 50-59=6pkt; 60-69=8pkt; ≥ 70=10pkt
Płeć (M=6pkt; F=0pkt)
PLT (≥ 200tys./μL=0pkt; 100tys.-199tys./μL=1pkt; <100tys./μL=2pkt)
Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nieleczeni dotychczas przeciwwirusowo wymagają oceny skalą PAGE-B przynajmniej 1x w roku.
Skala ta nie ma walidacji dla koinfekcji HBV/HIV.

Pacjenci bez stwierdzonej marskości wątroby, u których opisano w USG zmianę ogniskową w wątrobie wymagają biopsji tej zmiany i potwierdzenia histopatologicznego.

Chorzy z marskością wątroby, u których w badaniu USG opisano zmianę ogniskową w wątrobie ≥ 1 cm wymagają wykonania dynamicznego badania obrazowego, w tym TK wielofazowe wątroby z kontrastem lub MRI wielofazowe wątroby z kontrastem lub MRI wątroby z użyciem Gadoxetinu (kontrastu specyficznego dla hepatocytów). Potwierdzenie HCC w jednym z badań obrazowych dynamicznych jest wystarczające do postawienia diagnozy. W przypadku braku rozpoznania w pierwszym wykonanym badaniu obrazowym dynamicznym należy wykonać inne badanie dynamiczne. Brak rozpoznania pomimo wykonania dwóch badań obrazowych dynamicznych jest dopiero wskazaniem u pacjenta z marskością wątroby do wykonania biopsji zmiany ogniskowej w wątrobie.

Pacjenci z marskością wątroby i ze zmianą ogniskową w wątrobie opisano w usg o wielkości poniżej 1 cm wymagają powtarzania tego badania nie rzadziej niż co 4 miesiące przez okres jednego roku. Brak wzrostu tej zmiany w ciągu rocznej obserwacji pozwala ponownie wydłużyć odstęp między badaniami skirningowymi do 6 miesięcy. Zwiększenie średnicy zmiany ogniskowej w wątrobie w kolejnym badaniu USG jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki [22,23].

33.12. Rak skóry

Rak kolczystokomórkowy jest najczęstszym rakiem skóry u zakażonych HIV i wspólnie z rakiem podstawnokomórkowym występuje od 2 do 5 razy częściej u zakażonych HIV w porównaniu do populacji ogólnej. Czerniak występuje od 2 do 3 razy częściej u zakażonych HIV.

Nowotwory te występuje w młodszej grupie wiekowej. Rak kolczystokomórkowy u pacjentów HIV(+) występuje nie tylko na skórze narażonej na promienie UV a ponadto charakteryzuje się wieloogniskowym i agresywnym przebiegiem [7, 24].

Profilaktyka zakażeń w trakcie chemioterapii

Zakażenia są istotną przyczyną zgonów wśród pacjentów będących w trakcie chemioterapii. W przypadku pacjentów niezakażonych HIV poddanych chemioterapii guzów litych z okresami neutropenii poniżej 7 dni, profilaktyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych nie jest rutynowo zalecana (wyjątkiem jest profilaktyka wtórna HSV u pacjentów z nawracającym zakaże-

niem). Natomiast u pacjentów z chłoniakami lub białaczkami, u których obserwuje się przedłużające okresy neutropenii poniżej 500 kom/μl w trakcie chemioterapii, zalecana jest profilaktyka zakażeń bakteryjnych (ciprofloksacyna) i grzybiczych (flukonazol) [18].

U większości pacjentów zakażonych HIV w trakcie chemioterapii obserwuje się obniżenie liczby limfocytów CD4 (w przypadku niektórych cytostatyków nawet o 50%) i dlatego zaleca się zastosowanie kotrimoksazolu w dawce 480mg dziennie przy liczbie limfocytów CD4 poniżej 200 kom/μl. Profilaktyczne zastosowanie kotrimoksazolu redukuje jednocześnie częstość reaktywacji *Toxoplasma gondii* i zapaleń płuc o etiologii *Pneumocystis jirovecii* oraz innych zakażeń bakteryjnych i może zastąpić profilaktykę przeciwbakteryjną ciprofloksacyną [7].

U pacjentów zakażonych HIV w trakcie chemioterapii z liczbą limfocytów CD4 poniżej 50 kom/μl, zalecana jest profilaktyka zakażeń *Mycobacterium avium complex* z zastosowaniem klarytomycyny lub azytromycyny (w przeciwieństwie do osób bez chemioterapii patrz rozdział 26, zalecenie to dotyczy również osób leczonych ARV) [7].

Ze względu na wysokie ryzyko reaktywacji zakażeń wirusami z rodziny Herpes, u każdego pacjenta zakażonego HIV leczonego hematologicznie należy rozważyć profilaktyczne stosowanie acyklowiru w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Czas tej profilaktyki jest uzależniony od rodzaju choroby rozrostowej i stosowanej chemioterapii [18]. Natomiast u chorych z nawracającymi zakażeniami wirusami Herpes dawka profilaktyczna acyklowiru powinna być zwiększona do 800 mg dwa razy dziennie

Reaktywacja CMV w trakcie chemioterapii jest obserwowana rzadko. Nie zaleca się rutynowego stosowania gancyklowiru. Jednakże podobnie jak u osób niezakażonych HIV należy pamiętać o monitorowaniu reaktywacji zakażenia wirusem CMV u chorych w trakcie chemioterapii (ocena ilościowa metodą PCR lub antygenemia pp65) [7].

Ponadto u pacjentów zakażonych HIV w trakcie chemioterapii zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, a u pacjentów bez wykładników zakażenia HBV należy przeprowadzić szczepienia przeciw HBV [7].

Podsumowanie: Nowotwory niedefiniujące AIDS

Obserwowany wzrost częstości występowania NADCs w erze leczenia antyretrowirusowego jest przede wszystkim związany z wydłużeniem czasu życia pacjentów zakażonych HIV. U pacjentów zakażonych HIV prowadzenie leczenia osób z NADCs jest bardziej skomplikowane i wymaga ścisłej współpracy lekarzy chorób zakaźnych z onkologami. Należy pamiętać o licznych interakcjach pomiędzy lekami antyretrowirusowymi i chemioterapeutykami. Podobnie jak w populacji ogólnej wczesne wykrycie nowotworu wiąże się z lepszym rokowaniem, stąd w codziennej praktyce lekarskiej ważny jest skrupulatny skrining.

Piśmiennictwo

1. Mitsuyasu. Non-AIDS defining cancers. – Topics in HIV Medicine 2008; 16:117-118
2. Stein M, O'Sullivan P, Wachtel T, i wsp. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. Am J Med. 1992; 93:387-390
3. Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS defining cancers. Curr. Opin in Infectious Disease 2009; 22:7-10
4. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 2009; 24(23):1743-1753

5. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-defining cancers and HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports* 2005; 7:227-234
6. Powles T, Robinson D, Stebbing J. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009; 27:884-890
7. <http://www.bhiva.org/>
8. Achenbach ChJ, Cole SR, Kitahata MM. Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 13; 25:691-700
9. <http://www.hiv-druginteractions.org/interactions.aspx>
10. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:445-454
11. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:293-9.
12. Phillips AA, Justman JE. Screening HIV-infected patients for Non-AIDS-defining malignancies. *Current HIV/AIDS Reports* 2009; 6:83-92
13. Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2015; 46:28-39
14. The National Lung Screening Trial Research Team. *NEJM* 2011; 4(365):395-409
15. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
16. <https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-prevention-early-detection-guidelines/breast-cancer-screening-guidelines.html>
17. Nikoli van Zyl, Cornelia Minné, Dikeledi H. Mokone Human immunodeficiency virus infection in breast cancer patients: The prevalence thereof and its effect on breast cancer characteristics at Dr. George Mukhari Academic Hospital Breast Clinic, Ga-Rankuwa, South Africa. *SA J Radiol.* 2018; 22(2): 1361.
18. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/profilaktyka-raka-jelita-grubego>
19. <http://pbp.org.pl/kolonoskopia/>
20. <http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-jelita-grubego>
21. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>
22. <http://www.easl.eu/>
23. <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>
24. <https://www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/conditions/skin-cancer>
25. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf

Rak odbytu i pozostałe HPV-zależne choroby odbytu u osób zakażonych

Zakażenia HPV okolic moczowo-płciowych i odbytu dotyczą niemal każdego, aktywnego seksualnie człowieka.

W normalnych warunkach, immunokompetentny system odpornościowy eliminuje zakażenie w ciągu 6-12 miesięcy. Wirusy HPV atakują niemal wyłącznie komórki warstwy podstawnej nabłonków (*stem-like cells*), przede wszystkim w strefach przejściowych – szyjce macicy i kanale odbytu. Zakażenie może prowadzić do produkcji kompletnych, zdolnych do zakażenia cząstek wirusa z tworzeniem brodawkowatych struktur – kłykciny kończyste, lub przez wbudowanie na stałe łańcucha DNA HPV do genomu ludzkiego, może wywoływać zakażenie przetrwałe (zdolność do wywoływania tego typu zakażenia mają tzw. podtypy onkogenne HPV) – które klinicznie prowadzi do powstawania ANA (Anal Intraepithelial Neoplasia) i raka płaskonabłonkowego odbytu.

Wykazano, że osoby zakażone HIV są szczególnie predysponowane do zakażeń HPV, z powodu uszkodzeń wiązań międzykomórkowych nabłonków (mikroszkodzenia), co ułatwia penetrację cząstek HPV do komórek warstwy podstawnej.

Dodatkowo, w prospektywnym badaniu na grupie HIV pozytywnych MSM, wykazano, że przebyta lub trwająca koinfekcja HBV znacząco zwiększa ryzyko powstania raka płaskonabłonkowego odbytu w wyniku zakażenia HPV.

Kłykciny kończyste występują u niemal 80% osób zakażonych HIV i są spowodowane zakażeniem podtypami 6 i 11 HPV.

Chorych tych uważa się także za grupę największego ryzyka powstawania AIN i raka odbytu w wyniku zakażenia przetrwałego (najczęstsze podtypy to HPV 16 i 18). Przebycie w przeszłości kłykciny kończystych dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej, bowiem jak wykazano, zwykle do zakażenia HPV dochodzi „paczką” 5-7 podtypów wirusa, z których część ma potencjał onkogeny.

Zmiany o charakterze AIN i raka odbytu dotyczą najczęściej chorych starszych, w 5 i 6 dekadzie życia.

Jedyną metodą zapobiegania zakażeniom HPV są szczepienia. Zawsze, niezależnie od wieku pacjenta oraz istnienia lub nie zmian HPV-zależnych, w grupie wysokiego ryzyka (HIV+ MSM, HIV+ kobiety uprawiające seks analny) należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV szczepionką zawierającą białka kapsydu 9 najczęstszych patogennych podtypów wirusa HPV Gardasil®-9.

Zleca się aby każdemu zakażonemu HIV, co najmniej raz w roku, zbadać palcem kanał odbytu. Należy podkreślić, że chodzi o badanie kanału odbytu – zatem w praktyce strefy „zaciśniętej”

zwieraczami, a nie jak zalecano w przeszłości, w celu wykrycia raka odbytnicy, „per rectum” czyli badanie palcem bańki odbytnicy.

W przypadku stwierdzenia kłykcin chory powinien być leczony w doświadczonych ośrodkach, z wyłączeniem miejscowej terapii podofiliną. Zalecane są dwa preparaty miejscowo pobudzające układ odpornościowy nabłonka i anodermy: Aldara® (Imiquimod) i Veregen® (sinacatehiny).

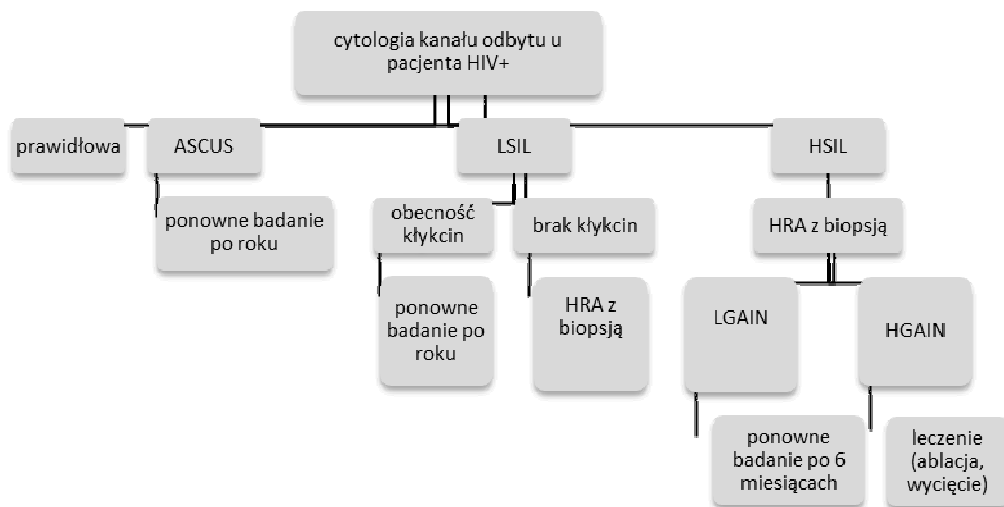
U pacjentów starszych, po leczeniu zaleca się wykonanie wymazu cytologicznego z kanału odbytu, celem wykluczenia AIN.

W przypadku stwierdzenia w badaniu odbytu palcem zgrubień, stwardnienia, szczeliny, owrzodzenia zaleca się skierowanie chorego do proktologa, celem wykonania HRA (High Resolution Anoscopy) z biopsją.

W grupie MSM zaleca się profilaktyczny wymaz cytologiczny z kanału odbytu raz na 1-3 lata, tym częściej im starszy jest chory.

Cytologia odbytu nie jest badaniem optymalnym, pozwalającym na wczesne wykrycie zmian o charakterze AIN. Tylko u 64% chorych, wynik badania cytologicznego jest zgodny z rozpoznaniem histopatologicznym postawionym na podstawie biopsji.

Optymalny diagram postępowania profilaktycznego w grupie pacjentów najwyższego ryzyka (HIV+ MSM i HIV+ kobiety uprawiające seks analny, kobiety które chorowały na raka sromu) przedstawiono na diagramie.



Podstawowe postępowanie profilaktyczne polega na wykonywaniu wymazu cytologicznego z odbytu (anoderma i strefa przejściowa kanału odbytu), a HRA (Anoskopia Wysokiej Rozdzielczości) jest metodą weryfikacji rozpoznań cytologicznych.

Wymazy z odbytu są oceniane wg systemu Bethesda, a wycinki pobrane podczas HRA podlegają ocenie histopatologicznej.

Obecnie w Polsce nie ma praktycznie ośrodków wyspecjalizowanych w diagnostyce cytologicznej AIN oraz raka odbytu.

We Wrocławiu zajmuje się tym Centrum Melita we współpracy z Zakładem Patomorfologii i Cyto-logii Onkologicznej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Szpitalem Specjalistycznym EuroMediCare.

Rozpoznanie cytologiczne wg Bethesda	Interpretacja/uwaga	Rozpoznanie histopatologiczne
ASCUS (Abnormal Squamous Cells of Undetermined Significance)	Bez znaczenia klinicznego, niekiedy może występować w przypadku obecności kłykcin kończystych	
LSIL (Low-grade Squamous Cell Intraepithelial Lesion)	Zmiany dysplastyczne małego stopnia – kłykciny kończyste, wskazane jest wykonanie kontrolnego wymazu cytologicznego z odbytu po leczeniu kłykcin	LGAIN (Low Grade Anal Intraepithelial Neoplasm)
HSIL (High-grade Squamous Cell Intraepithelial Lesion)	⇐ HSIL – zmiany z dysplazją dużego stopnia – wskazane skierowanie chorego HRA z biopsją, w wyspecjalizowanym ośrodku HGAIN w biopsji HRA ⇒ Wymaga leczenia miejscowego (dawniej „ca in situ”)	HGAIN (High Grade Anal Intraepithelial Neoplasm)

Pytania można kierować mailem na adres j.leszczyszyn@melitamedical.pl

Piśmiennictwo

1. Silvera RJ, Smith CK, Swedish KA, Goldstone SE: Anal condyloma treatment and recurrence in HIV-negative men who have sex with men. *Dis Col Rect* 2014, 57, 752-761
2. Grazi E, Enriquez-Navasquez JM, Placer C.: Anal intraepithelial neoplasia: a narrative review. *Rev Esp Enferm Dig* 2016, 108, 31-39
3. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PKC.: HPV infection, anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. *BMC Cancer* 2012, 12, 398
4. Kollipara R, Ekhlasi E, Downing K. i wsp. : Advancements in pharmacotherapy of noncancerous manifestations of HPV. *J Clin Med*. 2015, 4, 832-846
5. Leeds IL, Fang SH.: Anal cancer and anal intraepithelial screening: a review. *World J Gastroenterol* 2016, 27, 41-51
6. Gescus RB, Gonzalez C, Torres M, i wsp. : Incidence and clearance of high risk human papillomavirus in HIV-positive men who have sex with men: estimates and risk factors. *AIDS* 2016, 30, 37-44
7. Mendez-Martinez R, Riviera-Martinez NE, Crabtree-Ramirez B. i wsp.: Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency-positive men who have sex with men. *BMC Inf Dis* 2014, 14, 671
8. Brugnaro P, Morelli E, Petrucci A. i wsp.: Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol* 2015, 12, 209-218
9. Bonani P, Bechini A, Donato R, i wsp. : Human papilloma virus vaccination: impact and recommendation across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015, 3, 3-13
10. Aldersley J., Lorenz D.R., Mistra V., Uno H., Gabuzda D.: Increased risk of anal squamous cell carcinoma in HIV-positive men with prior hepatitis B virus infection. *AIDS*, 2019, 33, 145-152
11. Robins H., Wiley EC., Ho K., Plankey M., Reddy S., Joste N., Darragh T., Breen EC, Young S., D'Sousa G. : Patterns of repeated anal cytology results among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *Papillomavirus Research* 2018, 5, 143-149

K

Choroby współistniejące

Zakażenie SARS CoV-2 u osób żyjących z HIV

Wprowadzenie

Zakażenie nowym koronawirusem SARS-CoV-2, które rozpoznano po raz pierwszy w grudniu 2019 roku w Wuhan w Chinach szybko przekształciło się w globalną epidemię [1]. Do końca marca 2021 roku na całym świecie zgłoszono ponad 126 milionów przypadków zakażenia SARS-CoV-2 i COVID-19 i ponad 2,7 mln osób zakażonych zmarło [2].

Epidemia COVID-19 w Polsce zdezorganizowała funkcjonowanie ochrony zdrowia w różnych jej aspektach. Wpłynęła również na wykrywalność zakażenia wirusem HIV. W 2020 roku w Polsce wykryto 934 przypadki zakażenia HIV tj. o 53% mniej zakażeń niż w 2019 roku, kiedy wykryto 1763 przypadki [3]. Podobne obserwacje dotyczące zmniejszonej wykrywalności zakażenia HIV w 2020 roku pochodzą z Włoch, Hiszpani i Tajwanu [4]. Istnieją jednak doniesienia o zwiększonej wykrywalności zakażenia HIV w okresie ostrej choroby retrowirusowej, co jest bardzo korzystne [5].

Zmniejszona wykrywalność zakażenia HIV w Polsce w 2020 roku mogła być m.in. związana z pracą punktów konsultacyjno-diagnostycznych, które w 2020 roku przetestowały o 40% mniej klientów. Punkty te nie pracowały od połowy marca do maja 2020 roku, a w kolejnych miesiącach pracowały w tzw. reżimie epidemiologicznym (obowiązywała m.in. wcześniejsza rejestracja klientów).

Nakładające się pandemie HIV i COVID-19, mogą także powodować nieprawidłową interpretację obrazu klinicznego ostrej choroby retrowirusowej, pneumoscytozowego zapalenia płuc, czy innych schorzeń oportunistycznych. Postawione przed nami przez WHO cele 90-90-90 w dobie pandemii SARS-CoV-2 mogą być aktualnie trudniejsze do osiągnięcia.

COVID-19 a zakażenie HIV

W chwili obecnej brak jest wyników badań, które jednoznacznie wykazywałyby, że zakażenie HIV zwiększa ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu COVID-19.

Dane dotyczące różnic w częstości występowania zakażenia SARS-CoV-2 pomiędzy populacją osób zakażonych HIV oraz populacją ogólną są sprzeczne. Wydaje się jednak, że nie ma powodu by twierdzić, że samo zakażenie HIV jest czynnikiem ryzyka wystąpienia COVID-19, a według niektórych autorów zakażeniu sprzyjać może częstsze niż w populacji ogólnej nieprzestrzeganie zaleceń

dotyczących unikania przebywania w większych grupach i zachowania dystansu społecznego [6-8]. Wykazano, że przedłużająca się pandemia, a co za tym idzie ograniczenia z nią związane takie jak lockdown zwiększa częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych, zaburzeń depresyjnych oraz szkodliwego stosowania i uzależnień od środków psychoaktywnych. Osoby zakażone HIV w dobie pandemii bardziej niż populacja ogólna są zagrożone utratą pracy, istotnym obniżeniem dochodów.

Teoretyczne przesłanki, biorące pod uwagę immunomodulujący wpływ zakażenia SARS-CoV-2, związany z wystąpieniem burzy cytokinowej przy równoczesnej przetrwałej aktywacji układu immunologicznego stwierdzanej w przebiegu zakażenia HIV i obserwowanym podwyższonym poziomem m.in. IL-6 (interleukina-6) i D-dimerów, nawet w grupie skutecznie leczonej ART przemawiały za możliwością ciężkiego przebiegu COVID-19. Z drugiej strony podnoszono, że zakażenie HIV prowadząc do supresji odpowiedzi immunologicznej może zapobiegać ciężkim powikłaniom narządowym w przebiegu COVID-19 [7-8].

Wyniki wstępnych doniesień, jak i doświadczenie z ośrodków polskich przemawiały, że pacjenci zakażeni HIV z COVID-19 nie różnią się w sposób istotny od populacji ogólnej od względu na wiek, płeć, czasu od momentu zakażenia SARS-CoV-2 do przyjęcia do szpitala i nasilenia objawów chorobowych. W wykonywanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano różnic w poziomie markerów procesu zapalnego, będących predyktorami ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym: CRP, ferrytyny, IL-6, D-dimerów w grupie pacjentów z i bez zakażenia HIV. Dotyczyło to również częstości występowania ciężkiej niewydolności oddechowej, zastosowania wentylacji mechanicznej i zgonów – w większości opublikowanych badań jest podobna do populacji ogólnej. Początkowo nie było dowodów na to, że immunosupresja związana z niskim poziomem limfocytów CD4 w przebiegu zakażenia HIV jest czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. W jednym z badań wykazano, że poziom limfocytów CD4 < 200 kom/μl wiązał się z gorszym przebiegiem COVID-19, natomiast nie obserwowano takiej zależności odnośnie wykrywalnej wirerii HIV [7-9]. Jednak nowe doniesienia w tym wyniki dwóch obserwacyjnych badań klinicznych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wykazały zwiększoną śmiertelność w grupie pacjentów zakażonych HIV [10-11]. W międzynarodowym badaniu z Niemiec, Włoch i Hiszpanii zaobserwowano cięższy przebieg COVID-19 u osób zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 < 350 komórek/μl i zwiększoną śmiertelność u pacjentów zakażonych HIV z CD4 nadir < 200 komórek/μl [12].

Należy pamiętać, że osoby zakażone HIV mają inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, do których należy wiek > 50. rż., występowanie chorób współistniejących, zwłaszcza choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń metabolicznych, chorób płuc, a także palenie papierosów czy przyjmowanie wziewnie środków o działaniu psychoaktywnym. Częściej i wcześniej niż w populacji ogólnej w grupie pacjentów zakażonych HIV występować może równocześnie kilka chorób przewlekłych, co znacząco zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji i zgonu [6-7].

Leczenie antyretrowirusowe w okresie pandemii COVID-19

Obecnie nie ma danych wskazujących na konieczność weryfikacji czasu rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego u osób z jednoczasowo rozpoznany zakażeniem HIV i SARS-CoV-2. Oczywiście korzyści związane z leczeniem ART i brak obserwacji wskazujących na pogorszenia przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u osób, które rozpoczęły leczenie antyretrowirusowe są argumentami za nieopóźnianiem decyzji o jego włączeniu – i rozpoczynaniu terapii zgodnie z rekomendacjami leczenia zakażenia HIV (rozdział 10).

Stosowanie wybranych leków antyretrowirusowych nie ma potwierdzonego wpływu na przebieg zakażenia SARS-CoV-2. Pierwszymi lekami, z którymi wiązano takie nadzieje były inhibitory proteazy, zwłaszcza połączenie lopinawiru z ritonawirem. Późniejsze obserwacje nie potwierdziły jednak korzyści stosowania tych leków u osób z COVID-19. Niektóre badania wskazują na potencjalne korzyści stosowania tenofowiru, marawiroku czy leronlimabu u pacjentów z COVID-19 [13-1]. Jednak w chwili obecnej żaden z tych leków nie jest rekomendowany w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2. Warto zauważyć, że do tej pory u osób stosujących PreP nie wykazano zmniejszenia ryzyka zakażeń SARS-CoV-2, choć badanie w tym zakresie nie zostało zakończone [16].

Pamiętać należy, że każda zmiana skutecznego schematu antyretrowirusowego niesie za sobą ryzyko niepowodzenia leczenia.

Monitorowanie skuteczności leczenia ARV

Należy dążyć do tego, aby również w trakcie pandemii COVID-19, zasady monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia antyretrowirusowego były stosowane zgodnie z ogólnymi wytycznymi.

W jednej z prac obserwowano gorszą kontrolę infekcji HIV bezpośrednio po zachorowaniu na COVID-19 [17], jednak w chwili obecnej brak jest danych, które upoważniałyby do zalecenia wykonywania dodatkowej oceny wirēmii HIV po zachorowaniu na COVID-19.

Leczenie COVID-19

U osób zakażonych HIV, u których rozpoznano COVID-19 zasady leczenia zakażenia SARS-CoV-2 są takie same jak u osób niezakażonych HIV. Pacjent zakażony HIV podlega takiej samej kwalifikacji do wszystkich dostępnych sposobów leczenia w tym wentylacji mechanicznej.

Należy zwrócić uwagę na interakcje międzylekowe, jak również możliwe nakładanie się toksyczności leków stosowanych w leczeniu zakażeń tymi wirusami. Jednak zakażenie HIV i leczenie antyretrowirusowe w żaden sposób nie może opóźnić leczenia COVID-19.

Warto nadmienić, że remdesiwir nie wchodzi w istotne interakcje z lekami antyretrowirusowymi, a krótkotrwałe stosowanie deksametasonu nawet u osób stosujących inhibitory proteazy nie jest przeciwwskazane. Leczenie lekami biologicznymi takimi jak antagoniści receptora dla IL-6, inhibitory kinazy Janus (JAK) 1 i 2 u osób z nadmierną odpowiedzią immunologiczną (tzw. „burzą cytokinową”), może przyczynić się do poprawy rokowania, chociaż wyniki badań oceniające ich skuteczność są niejednoznaczne [18-21]. Przy stosowaniu leków biologicznych należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia innych zakażeń, które może być zwiększone zwłaszcza u osób z niekontrolowanym zakażeniem HIV i niską liczbą limfocytów CD4. Decyzja o ich włączeniu powinna być podejmowana indywidualnie po rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka ich stosowania w ramach badań klinicznych. Warto jednak przypomnieć, że leki będące antagonistami receptora dla IL-6 z powodzeniem są stosowane u osób zakażonych HIV z chorobą Castelmanna [22].

Leki wykorzystywane w terapii COVID-19

1. **Remdesiwir** – wskazania jak u osób immunokompetentnych należy rozważyć u hospitalizowanych dorosłych pacjentów oraz dzieci (>12 rż. i m.c. >40 kg) we okresie aktywnej replikacji SARS CoV-1 (wczesnym etapie choroby), w okresie replikacji wirusa SARS-CoV-2, czyli nie później niż 5-7 dni od początku objawów choroby. Okres replikacji może być dłuższy u osób z głębokim niedoborem odporności. Wyłącznie u pacjentów z udokumentowanym radiologicznie zapaleniem płuc (RTG/KT) oraz z obniżoną $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym) [23-25].

Leczenie trwa 5 dni, 1. doba 200 mg, następnie 2.-5. Doza $1 \times 100\text{mg}$ we wlewie dożylnym [25-26]. W wyjątkowych przypadkach głębokiego niedoboru odporności można rozważyć przedłużenia terapii do 10 dni.

Leczenie remdesiwirem jest przeciwwskazane u osób z ALT $>5 \times$ GGN oraz eGFR <30 ml/min w chwili rozpoczynania leczenia. Nie ma przeciwwskazań do stosowania u osób z przewlekłym WZW B lub C [25-26].

Należy pamiętać iż wdrożenie wentylacji mechanicznej lub leczenia w warunkach OIT nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji RDV, natomiast w takiej sytuacji nie należy rozpoczynać leczenia RDV [24].

2. **Osocze ozdrowieńców** – osocze ozdrowieńców z COVID-19 zawierające przeciwciała neurtralizujące, hamujące replikację wirusa SARS-Cov-2, może być stosowane u pacjentów w fazie aktywnej replikacji zakażenia. Skuteczność stosowania osocza nie została do tej pory jednoznacznie potwierdzona [23, 25].
3. **Tocilizumab (TOC)** – 8 mg/kg m.c. (maksymalnie 800 mg) we wlewie dożylnym, druga dawka po 8-12 godzinach, u osób z podwyższonym stężeniem IL-6. Typowo, stężenia IL-6 wsomagające decyzję o zastosowaniu TOC wynoszą > 100 pg/ml, ale mogą być niższe u osób z głębokim niedoborem odporności [21, 23, 25].

Badanie RECOVERY – wykazało, że stosowanie tocilizumabu redukowało ryzyko zgonu u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 o ciężkim przebiegu [27-28].

4. **Glikokortykosteroidy** – deksametazon 6 mg/dobę iv przez 7-10 dni u pacjentów wymagających tlenoterapii, w przypadku braku dostępności deksametazonu prednizon 40 mg/dobę; metylprednizolon 32 mg/dobę; hydrocortyzon 160 mg/dobę [23-25]. Badanie RECOVERY dotyczące stosowania deksametazonu wśród osób hospitalizowanych z powodu COVID-19 potwierdziło niższą śmiertelność u pacjentów wymagających wspomaganie oddychania [29]. Stosując kortykosteroidy, należy pamiętać o działaniach niepożądanych, takich jak hiperglikemia, objawy neuropsychiatryczne i nadkażenia.
5. **Heparyny** – zaleca się stosowanie profilaktycznych dawek antykoagulantów u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 z unieruchomieniem i czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Lekiem z wyboru jest heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej: enoksaparyna 40mg, nadroparyna 0,4 ml lub dalteparyna 5000 j. – podskórnie, $1 \times$ dziennie.

U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej, krytycznie chorych pacjentów z COVID-19 oraz ze znacznie podwyższonym stężeniem D-Dimeru ($6 \times$ GGN lokalnego laboratorium) zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce pośredniej – enoksaparyna 40-60 mg, nadroparyna 0,4-0,6 ml lub dalteparyna 5000 j.m. – podskórnie, $2 \times$ dziennie).

W sytuacji potwierdzenia u pacjenta żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) lub zatoru płucnego (ZP), należy wdrożyć leczenie przeciwzakrzepowe w dawce terapeutycznej, hepary-

ną drobnocząteczkową (enoksaparyna 1 mg/kg m.c.; nadroparyna 0,01 ml/kg m.c. lub dalteparyna 100 j/kg m.c. podskórnice, 2× dziennie), bądź w sytuacji gdy musimy szybko zakończyć działanie antykoagulantu, np. konieczność szybkiej interwencji chirurgicznej, wskazana jest heparyna niefrakcjonowana w dawce terapeutycznej zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami [25, 31-32].

Dla pacjentów hospitalizowanych nie zaleca się doustnych leków niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) z uwagi na ich możliwe interakcje z lekami przeciwwirusowymi i ponieważ metabolizm leku i wchłanianie dojelitowe są niepewne, natomiast są one lekami z wyboru w fazie poszpitalnej (rywaroksaban, apiksaban, dabigatran). Zaleca się kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego w dawce profilaktycznej przez 2-6 tygodni po zakończeniu hospitalizacji u pacjentów z wysokim ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem epizodem choroby zakrzepowo-zatorowej minimalny czas leczenia przeciwkrzepliwego wynosi 3 miesiące [31-32].

6. **Leki p/plytkowe** – dotychczas nie potwierdzono korzyści stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w warunkach domowych. Jednakże toczą się badania dotyczące tego tematu, jak również dotyczące nowszych leków przeciwplatekcyjnych tj. tikagretol, sulodeksyd [32].

Szczepienie przeciw COVID-19

Dotychczas opracowywane lub zatwierdzone przez organy regulacyjne szczepionki przeciw COVID-19 uważane są za bezpieczne dla większości ludzi, w tym także osób żyjących z HIV. Nie ma powodu, aby oczekiwać, że niepożądane odczyny poszczepienne występują z inną częstością w grupie osób żyjących z HIV niż w populacji ogólnej [33-35]. Ponieważ żaden z obecnie zarejestrowanych lub planowanych preparatów nie jest szczepionką żywą nie ma także ograniczenia co do ich stosowania wynikającego z zaawansowania niedoboru odporności u osób z HIV. Nie ma także wskazań do zmiany schematu dawek w cyklu podstawowym szczepienia.

Z dotychczasowych obserwacji w zakresie podatności na zakażenie SARS-CoV-2 oraz przebiegu zachorowania na COVID-19 w populacji osób żyjących z HIV nie można wnioskować, żeby sam fakt zakażenia HIV stanowił priorytet do szczepień przeciw COVID-19 [36]. Jednak w opinii ekspertów PTN AIDS osoby z rozpoznaniem zakażeniem HIV i głębokim niedoborem odporności definiowanym jako liczba limfocytów CD4<200 komórek/mm³ i/lub choroba definiującą AIDS rozpoznana w ostatnich 12 miesiącach powinny mieć priorytet w dostępie do szczepienia przeciw COVID-19.

Należy podkreślić, że w badaniach nad szczepionkami przeciw COVID-19 osoby żyjące z HIV stanowiły nieliczną grupę a dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności specyficzne dla tej grupy nie są jeszcze dostępne. Po wprowadzeniu szóstą poprawki do protokołu do badania ze szczepionką BNT162b2 (Comirnaty, producent BioNTech/Pfizer) rekrutowano osoby zakażone HIV, HCV i HBV. Zgodnie z dokumentem przedstawionym FDA osoby zakażone HIV stanowiły 0,3% (120 osób) ogólnej populacji badania, ale nie zostały włączone do ostatecznej analizy punktów końcowych [37, 38]. Do badania ze szczepionką mRNA-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna, producent Moderna/NIAID) włączono osoby ze stabilnym zakażeniem HIV. Zgodnie z informacją zawartą w materiałach przedstawionych FDA ostatecznie zrekrutowano 176 osób z HIV. Jedna osoba, która otrzymała placebo i żadna, która otrzymała szczepionkę, zachorowała na COVID-19. Nie zgłoszono żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem tego rodzaju szczepienia u osób z HIV [39, 40].

Nieco odmiennie prezentują się dane dotyczące szczepionek wektorowych. Istnieją wcześniejsze doświadczenia w zakresie stosowania tego typu szczepionki, a mianowicie szczepionki przeciw RSV

z wykorzystaniem wektora adenowirusowego (Ad26.RSV.preF, producent Janssen Vaccines and Prevention B.V.). Do badania włączono 160 osób z HIV w Wielkiej Brytanii i Afryce Południowej, ale nie zostały one uwzględnione w głównym zestawie opublikowanych danych [41]. Do badania ze szczepionką przeciw COVID-19 NVX-CoV2373 (producent Novavax/Bill and Melinda Gates Foundation) przeprowadzonym w Afryce Południowej włączono 201 osób zakażonych HIV, wszystkie leczone ARV z $CD4 > 350$ kom/mm³. Stwierdzono cztery przypadki COVID-19 wśród 74 osób z HIV otrzymujących szczepionkę i dwa przypadki wśród 72 osób z HIV otrzymujących placebo. Nie obserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa oraz skuteczności szczepienia w porównaniu do pacjentów bez HIV [42].

Najbardziej szczegółowe analizy immunologicznej odpowiedzi poszczepiennej, choć na małych grupach, zostały przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki ChAdOx1 (Vaxzevria, producent AstraZeneca/Uniwersytet Oksfordzki). Do badania Frater et al. włączono 54 osoby z zakażeniem HIV z Wielkiej Brytanii, zaś do badania Madhi et al. 104 osoby z HIV i 70 osób bez HIV z Afryki Południowej [43,44]. Oba badania wykazały silną odpowiedź humoralną, wyrażoną zarówno poziomem przeciwciał wiążących S-RBD i w testach neutralizacji, oraz trwała odpowiedź komórkową.

Do badań ze szczepionką jednodawkową Ad26.COVS.2 (COVID-19 Vaccine Janssen, Johnson & Johnson) także rekrutowano pacjentów z zakażeniem HIV, jednak nie uwzględniono tych danych w dotychczasowych publikacjach, a jedynie w danych przedstawionych FDA [45]. Zgodnie z tą informacją osoby żyjące z HIV stanowiły 2.8% populacji badania, czyli 1218 z 43783 rekrutowanych pacjentów.

Natomiast w publikacji dotyczącej szczepionki wektorowej przeciw COVID-19 rAd26+rAd5 (Gam-COVID-Vac/Sputnik V, producent Centrum Epidemiologii i Mikrobiologii im. Nikołaja Gamelei), nie podano żadnych informacji na temat udziału osób żyjących z HIV w badaniach klinicznych z tym produktem [46]. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek osób żyjących z HIV w populacji Afryki Południowej oraz Federacji Rosyjskiej dalsze szczepienia populacyjne planowane w tych krajach, zwłaszcza perspektywa szerokiego wprowadzenia szczepionek wektorowych mogą w istotny sposób przyczynić się do wzrostu wiedzy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności szczepienia przeciw SARS-CoV-2, w szczególności w odniesieniu do wariantu 501Y.V2 (linia B.1.531).

Doświadczenie w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciw SARS-CoV-2 będzie zmieniać się w miarę postępu populacyjnych programów szczepień, które będą obejmować także osoby żyjące z HIV. Prowadzenie długoterminowej obserwacji w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw SARS-CoV-2 w tej grupie pacjentów jest wysoce istotne.

Rekomendacje

1. W czasie pandemii COVID-19 należy dążyć do utrzymania ciągłości działania punktów konsultacyjno-diagnostycznych.
2. Należy rozpowszechnić testowanie przy zastosowaniu testów do samodzielnego wykonania w domu zgodnie z zasadami testowania opracowanymi w rozdziale nr 1.
3. Testowanie w kierunku zakażenia HIV powinno być integralną częścią diagnostyki różnicowej u pacjentów z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2.
4. Ze względu na podobieństwo obrazu radiologicznego u wszystkich zakażonych HIV z liczbą limfocytów $CD4 < 200$ komórek/ μ l i potwierdzonym COVID-19, należy w diagnostyce różnicowej uwzględnić zakażenia innymi patogenami oportunistycznymi wywołującymi śródmiąższowe zapalenie płuc (w szczególności *P. jiroveci*).

5. Zakażenie SARS-CoV-2 nie powinno opóźniać momentu włączenia leczenia antyretrowirusowego.
6. Nie zalecamy modyfikacji leczenia ARV z powodu zakażenia lub ryzyka zakażenia SARS-CoV2.
7. U pacjentów z COVID-19 nie należy przerywać terapii ARV, dotyczy to również osób wymagających inwazyjnych metod wentylacji.
8. Diagnostyka i leczenie COVID-19 u osób zakażonych HIV powinny być prowadzone tak samo jak w populacji ogólnej.
9. Izolacja osoby zakażonej HIV z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/mm³ i/lub chorobą wskaźnikową AIDS rozpoznaną w ostatnich 12 miesiącach powinna wynosić 20 dni
10. Osoby zakażone HIV z liczbą limfocytów CD4 <200 komórek/mm³ i/lub chorobą wskaźnikową AIDS rozpoznaną w ostatnich 12 miesiącach powinny mieć priorytet w dostępie do szczepienia przeciw COVID-19*.

*Ze względu na niejednoznaczność lub brak badań rekomendacja powstała w oparciu o opinię ekspertów PTN AIDS

Piśmiennictwo

1. Zhang L, Shen F, Chen F, Lin Z. Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71:882-883
2. Medicines E. Weekly Operational Update on COVID-19. 2021-03-07
3. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2020/INF_20_12B.pdf
4. Chia C-C, Chao C-M, Lai C-C. Sex Transm Infect Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/sextrans-2020-054802
5. Stanford KA, Friedman EE, Schmitt J, et al. Routine Screening for HIV in an Urban Emergency Department During the COVID-19 Pandemic. *AIDS Behav.* 2020;24(10):2757-2759. doi:10.1007/s10461-020-02899-x
6. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR: Covid-19: navigating the uncharted. *NEJM*, 2020, 382, 1268-1269
7. Sigel K., Swartz T., Golden E. et al. Coronavirus 2019 and people Living with Human Immunodeficiency Virus; Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clin. Inf. Dis.* 2020, 71, 2933-2938
8. Brown LB. The interplay between HIV and COVID-19: summary of data and responses to date. *Curr Opin HIV&AIDS*, 16, 2021, 63-73
9. Blanco JL, Ambrosioni J et al. COVID-19 in patients with HIV, clinical case series, *Lancet HIV*, 2020, 7, 314-317
10. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, Villa G, Docherty A, Harrison EM, Turtle L, Openshaw PJM, Baillie JK, Sabin CA, Semple MG. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 23;ciaa1605. doi: 10.1093/cid/ciaa1605. Epub ahead of print.
11. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 2021 Jan;8(1):e24-e32
12. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D, Meraviglia P, Spinner CD, Schabaz F, Grunwald S, Gervasoni C. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med.* 2020 Dec 27. doi: 10.1111/hiv.13037.
13. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020 Oct 5;396(10259):1345-52
14. Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, Corley MJ, Kazempour K, Lalezari J, Pang APS, Sugai C, Mahyari E, Francisco EB, Pise A, Rodrigues H, Wu HL, Webb GM, Park BS, Kelly S, Pourhassan N, Lelic A, Kdouh L, Herrera M, Hall E, Bimber BN, Plassmeyer M, Gupta R, Alpan O, O'Halloran JA, Mudd PA, Akalin E, Ndhlovu LC, Sacha JB. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov 10;103:25-32

15. Risner KH, Tieu KV, Wang Y, Bakovic A, Alem F, Bhalla N, Nathan S, Conway DE, Macklin P, Narayanan A. Maraviroc inhibits SARS-CoV-2 multiplication and s-protein mediated cell fusion in cell culture. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Aug 13;2020.08.12.246389. doi: 10.1101/2020.08.12.246389. PMID: 32817953
16. Ayerdi O, Puerta T, Clavo P, Vera M, Ballesteros J, Fuentes ME, Estrada V, Rodríguez C, Del Romero J; Sandoval Study Group. Preventive Efficacy of Tenofovir/Emtricitabine Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pre-Exposure Prophylaxis Users. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 25;7(11):ofaa455. doi: 10.1093/ofid/ofaa455. PMID: 33200081; PMCID: PMC7543639
17. Peluso MJ, Bakkour S, Busch MP, Deeks SG, Henrich TJ. A High Percentage of People with HIV on Antiretroviral Therapy Experience Detectable Low-Level Plasma HIV-1 RNA Following COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;ciaa1754. doi: 10.1093/cid/ciaa1754. Epub ahead of print. PMID: 33211091; PMCID: PMC7717237
18. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;S1198743X2030690X
19. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schragr H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Vinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344
20. Rodríguez-García JL, Sánchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, García-Gómez C, Jiménez-Vizueté JM, Martínez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):399-407. doi: 10.1093/rheumatology/keaa587. PMID: 33020836; PMCID: PMC7665718
21. Tomaszewicz K, Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, Serafińska S, Gawkowska A, Parczewski M, Niścigorska-Olsen J, Łapiński TW, Zarębska-Michaluk D, Kowalska JD, Horban A, Flisiak R. Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Jan;19(1):93-100. doi: 10.1080/14787210.2020.1800453. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32693650; PMCID: PMC7441800.
22. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, Stebbing J, Nelson M. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castlemann's Disease. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2481-6. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1909. Epub 2011 May 9
23. Flisiak R., Parczewski M., Horban A., Jaroszewicz J., Koziulewicz D., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomaszewicz K., Zarębska-Michaluk D. Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020. Aneks #2 do rekomendacji z 31 marca 2020
24. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [dostęp: 2.18.2021]
25. AOTM Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja (wersja 2.1, 2 lutego 2021)
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Veklury 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
27. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788
28. RECOVERY <https://www.recoverytrial.net/news/tocilizumab-reduces-deaths-in-patients-hospitalised-with-covid-19> [dostęp: 16.02.2021]
29. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595
30. Wise J. Covid-19: Arthritis drug tocilizumab reduces deaths in hospitalised patients, study shows. *BMJ*. 2021 Feb 11;372:n433. doi: 10.1136/bmj.n433. PMID: 33574097

31. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020 Nov;40(11):1130-1151. doi: 10.1002/phar.2465. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33006163; PMCID: PMC7537066
32. Waite AAC, Hamilton DO, Pizzi R, Ageno W, Welters ID. Hypercoagulopathy in Severe COVID-19: Implications for Acute Care. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1654-1667. doi: 10.1055/s-0040-1721487. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33368088; PMCID: PMC7869057
33. SARS-CoV-2 vaccine advice for adults living with HIV: British HIV Association (BHIVA) & Terrence Higgins Trust (THT) guidance. <https://www.bhiva.org/SARS-CoV-2-vaccine-advice-for-adults-living-with-HIV-plain-english-version>
34. CDC. COVID-19. Vaccine Considerations for People with Underlying Medical Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html>
35. UNAIDS. COVID-19 vaccines and HIV. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/covid19-vaccines-and-hiv>
36. Cooper, Woodward BL, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med*. 2020;21(9):567-577
37. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Sponsor: Pfizer and BioNTech. available at: <https://www.fda.gov/media/144246/download> Accessed on: 17.05.2021
38. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
39. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. Available at: <https://www.fda.gov/media/144434/download> [accessed on: 17.05.2021]
40. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2427-38
41. Sadoff J, De Paepe E, Haazen W, Omoruyi E, Bastian AR, Comeaux C, et al. Safety and Immunogenicity of the Ad26.RSV.pref Investigational Vaccine Coadministered With an Influenza Vaccine in Older Adults. *J Infect Dis*. 2020
42. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M et al. et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Eng J Med*. 2021 DOI:10.1056/NEJMoa2103055 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055>
43. Frater J et al. SSRN pre-print, posted online 19 April 2021. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3829931
44. Madhi et al. <https://www.researchsquare.com/article/rs-322470/v1> DOI: 10.21203/rs.3.rs-322470/v1
45. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 2021. FDA Briefing Document Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19.. Available at: <https://www.fda.gov/media/146217/download>
46. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-97

Zaburzenia hematologiczne u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Najczęstszymi zaburzeniami hematologicznymi występującymi u osób zakażonych HIV są cytopenie izolowane (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość) lub pancytopenia. Ich częstość rośnie wraz z zaawansowaniem choroby. Wpływają one na skuteczność leczenia HIV, zakażeń oportunistycznych i chorób nowotworowych, a neutropenia może być przyczyną wtórnych, ciężkich infekcji bakteryjnych. Z tego powodu zaburzenia hematologiczne mogą obniżyć jakość i długość życia chorych z HIV. Wśród przyczyn zaburzeń hematologicznych wymieniane są infekcje oportunistyczne, nowotwory, leki i używki zażywane przez chorego oraz niedobory żywieniowe. Sam HIV również wpływa na proces hematopoezy w szpiku kostnym.

36.1. Niedokrwistość

Niedokrwistość to zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów we krwi obwodowej o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych. Ze względu na nasilenie wyróżnia się niedokrwistość łagodną (Hb: 10-12 g%), umiarkowaną (Hb: 8-10 g%), ciężką (Hb: 6,5-8 g%) i zagrażającą życiu (Hb < 6,5 g%). Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią u osób zakażonych HIV. Występuje u 10-20% z bezobjawowym zakażeniem i u 50-85% chorych w stadium AIDS [1].

Badanie EuroSIDA wykazało, że obok liczby limfocytów CD4, wielkości HIV RNA oraz chorób wskaźnikowych, anemia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zaawansowania choroby i zgonu [2]. Liczne badania wskazują, że leczenie niedokrwistości ze wzrostem stężenia Hb > 12g% obniża śmiertelność i poprawia jakość życia w tej populacji chorych [3].

36.1.1. Przyczyny niedokrwistości

36.1.1.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych

Zaburzenia erytropoezy w przebiegu HIV

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości u osób z HIV są zaburzenia erytropoezy w szpiku. Wynikają one z wielu przyczyn. Sam wirus poprzez zakażenie limfocytów, monocytów, makrofagów, komórek endotelium i fibroblastów zaburza produkcję cytokin (\downarrow G-CSF i IL-3, \uparrow TNF- α i IFN γ) biorących udział w erytropoezie. Niektórzy autorzy uważają, że celem HIV mogą być także komórki macierzy-

ste szpiku kostnego (CD34+). Ponadto, tak jak w każdej przewlekłej infekcji dochodzi do nieadekwatnego wydzielania erytropoetyny (EPO) przez komórki aparatu przykłębuszkowego nerek. Hormon ten reguluje różnicowanie i dojrzewanie erytrocytów w szpiku. U większości chorych z HIV, u których występuje anemia, stężenie EPO jest niższe niż 500 jm/l [4].

Zakażenia oportunistyczne

W wyniku zakażeń oportunistycznych wywołanych przez drobnoustroje takie jak *Mycobacterium tuberculosis*, prątki atypowe (MAC), CMV, grzyby, dochodzi do infiltracji szpiku kostnego najczęściej z upośledzeniem tworzenia wszystkich linii komórkowych, a więc do powstania pancytopenii.

Nowotwory

Pancytopenia może być także wynikiem chorób nowotworowych przed wszystkim mięsaka Kaposiego i chłoniaków.

36.1.1.2. Parwowiroza

Zakażenie parwowirusem B19 u osób z prawidłową odpornością często przebiega bezobjawowo lub pod postacią krótkotrwałej choroby gorączkowej, a u dzieci jako rumień zakaźny. Natomiast chorzy z zaawansowanym zakażeniem HIV nie wytwarzają wystarczającej ilości przeciwciał neutralizujących wirusa, co prowadzi do destrukcji komórek prekursorowych erytropoezy i przewlekłej niedokrwistości aplastycznej.

Z kolei, u chorych z patologiami układu czerwokrwinkowego przebiegającymi z hemolizą erytrocytów, parwowiroza może wywołać kryzę aplastyczną.

Do zakażenia dochodzi na drodze kropelkowej. Źródłem infekcji są osoby, u których we krwi występuje wiremia i które wydalają wirusy w wydzielinach dróg oddechowych. U osób z niedoborami odporności występuje długotrwała wiremia, co wiąże się z dużą zakaźnością tych osób dla otoczenia i koniecznością izolacji.

Tabela 1.

Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie niedokrwistości
azydotymidyna (AZT)
fosamprenawir
typranawir
darunawir
gancyklowir
sulfonamidy
prymachina
pirymetamina
amfoterycyna B
fenytoina
interferon alfa
rybawiryna
cytostatyki
alkohol i inne używki

36.1.1.3. Leki i używki

Chorzy z zakażeniem HIV otrzymują często liczne leki nie tylko w przebiegu terapii antyretrowirusowej, ale także podczas leczenia infekcji oportunistycznych i nowotworów. Wiele z nich może upośledzać erytropoezę (tabela 1). Należy także pamiętać o tym, że część pacjentów jest uzależ-

niona od alkoholu lub środków psychoaktywnych, które również wpływają na produkcję erytrocytów w szpiku.

36.1.1.4. Niedobór żelaza

Główną przyczyną niedokrwistości z niedoboru żelaza jest utrata krwi w wyniku krwawień z przewodu pokarmowego lub nadmiernych krwawień miesięcznych czy pomenopauzalnych. Ponadto, niedobory żelaza występują w przypadku upośledzonego wchłaniania z przewodu pokarmowego np. przy zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego i w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Przyczyną obniżenia stężenia żelaza w surowicy mogą być także niedobory żywieniowe oraz stany zwiększonego zapotrzebowania na żelazo, tak jak w ciąży, podczas laktacji i dojrzewania płciowego.

36.1.1.5. Niedobór witaminy B12

Najczęstszą przyczyną niedoboru witaminy B12 jest nieprawidłowa dieta (wegetarianizm) oraz alkoholizm. Ponadto do niedokrwistości tej dochodzi w wyniku zaburzeń wchłaniania witaminy B12 np. w chorobie Addisona-Biermera i chorobie Leśniowskiego-Crohna.

36.1.1.6. Niedobór kwasu foliowego

Do niedoboru kwasu foliowego w organizmie może dojść w wyniku nieprawidłowej diety bez świeżych pokarmów, zwłaszcza warzyw, alkoholizmu, zaburzeń wchłaniania z przewodu pokarmowego, marskości wątroby oraz długotrwałego stosowania niektórych leków, takich jak fenytoina, metotreksat czy trimetoprim.

36.1.1.7. Hemoliza

Kolejną grupą niedokrwistości jest utrata erytrocytów w wyniku hemolizy. Są to choroby o różnej etiologii, w których dochodzi do nieprawidłowego rozpadu krwinek czerwonych i skrócenia czasu ich połowicznego rozpadu (<25 dni). Przyczyną hemolizy może być pierwotny defekt wewnątrzkrwinkowy (choroba wrodzona) lub zaburzenia zewnątrzkrwinkowe (postaci nabyte). Hemoliza może zachodzić wewnątrznaczyniowo lub pozanaczyniowo (w śledzionie lub wątrobie).

Wrodzone postaci niedokrwistości hemolitycznej występują wskutek defektu błony komórkowej erytrocytów jak w sferocytozie lub w enzymopatiach, hemoglobinopatiach i talasemiach. Nabyte niedokrwistości hemolityczne są wynikiem działania autoprzeciwciał lub czynników zewnętrznych, takich jak zakażenia, czynniki chemiczne, choroby serca czy wątroby.

Najczęstszą wrodzoną anemią hemolityczną (1/5000 – 1/1000 urodzeń), dziedziczną autosomalnie dominująco lub recesywnie, jest sferocytoza wrodzona, natomiast najczęściej występującym defektem metabolicznym erytrocytów sprzężonym z płcią, jest niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) (1/100 000 urodzeń).

U zakażonych HIV należy pamiętać o tych wadach wrodzonych z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomów aplastycznych w parwowirusie. Z kolei, w wyniku używania leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym (sulfonamidy, inhibitory proteazy zawierające grupę sulfonamidową – darunawir, fosamprenawir i typranawir, prymachina, chlorochina, dapson, nitrofurantoina, witamina C), u chorych z niedoborem G-6-PD może dojść do przełomów hemolitycznych.

36.1.2. Rozpoznanie niedokrwistości

36.1.2.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych

- anemia normocytowa (MCV w normie)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- stężenie Fe w szpiku w normie
- obniżenie TIBC (całkowita zdolność wiązania żelaza)
- wzrost stężenia ferrytyny
- obniżenie liczby retikulocytów
- spadek stężenia EPO

36.1.2.2. Parwoviroza

- MCV w normie
- MCH w normie
- obniżenie liczby retikulocytów
- odczyny serologiczne (IgM, IgA, IgG) dodatnie, jednak u zakażonych HIV często są one fałszywie ujemne
- metody biologii molekularnej wykrywające wirusowy DNA (PCR, hybrydyzacja) w surowicy krwi lub szpiku kostnym
- szpik kostny ubogokomórkowy z charakterystycznymi komórkami olbrzymimi progenitorowymi – w kilka dni po transfuzji KKCz brak tych cech w szpiku, przejściowo szpik kostny może być bogatokomórkowy z odmłodzonymi formami erytropoezy w wyniku obecności przeciwciał neutralizujących parwovirusa B19 w KKCz

36.1.2.3. Leki i używki

- MCV w normie
- MCH w normie
- czasem także leukopenia
- czasem także trombocytopenia
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- obniżenie TIBC
- stężenie ferrytyny w normie
- obniżenie liczby retikulocytów

36.1.2.4. Niedobór żelaza

- anemia mikrocytarna (obniżenie MCV)
- anemia hypochromiczna (obniżenie MCH)
- obniżenie stężenia Fe w surowicy
- obniżenie stężenia ferrytyny
- wzrost TIBC
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia Fe w szpiku
- szpik bogatokomórkowy

36.1.2.5. Niedobór witaminy B12

- anemia makrocytarna (wzrost MCV)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia wit. B12 w surowicy
- wzrost stężenia Fe w surowicy
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

36.1.2.6. Niedobór kwasu foliowego

- anemia makrocytarna (wzrost MCV)
- anemia normochromiczna (MCH w normie)
- obniżenie liczby retikulocytów
- obniżenie stężenia kwasu foliowego w surowicy
- wzrost stężenia Fe w surowicy
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

36.1.2.7. Hemoliza

- MCV w normie
- MCH w normie
- wzrost liczby retikulocytów
- wzrost stężenia bilirubiny wolnej
- wzrost stężenia LDH
- obniżenie stężenia haptoglobiny
- sferocyty w rozmazie (sferocytoza wrodzona)
- obniżenie oporności osmotycznej erytrocytów
- hepatosplenomegalia
- szpik bogatokomórkowy z odnową megaloblastyczną

36.1.3. Leczenie niedokrwistości

36.1.3.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych w przebiegu zakażenia HIV

- leczenie antyretrowirusowe (cART) – w wyniku skutecznej terapii po około roku uzyskuje się wzrost stężenia Hb o 2-3 g% [4, 5]
- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) w ciężkiej niedokrwistości – należy jednak pamiętać, że częste przetaczanie KKCz działa immunosupresyjnie i przyspiesza progresję do AIDS (wzrost replikacji HIV, wzrost liczby chorób oportunistycznych), ponadto niesie za sobą ryzyko zakażeń krwiopochodnych i wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej. Preparaty KKCz ubogoleukocytarne nie zmniejszają częstości ww. powikłań [4, 5].
- epoetyna α czyli syntetyczna erytropoetyna nie jest obecnie zalecana. Metaanaliza badań z udziałem epoetyny α nie wykazała jej skuteczności w postaci zmniejszenia śmiertelności, częstości stosowania KKCz oraz wzrostu Hb [6, 7]. Ponadto, w Polsce epoetyna α nie posiada rejestracji do leczenia anemii w przebiegu zakażenia HIV.
- testosteron – nie jest zalecany z uwagi na działania niepożądane [5]

36.1.3.2. Zakażenia oportunistyczne i choroby nowotworowe

- leczenie przyczynowe
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

36.1.3.3. Parwowiroza

- cART
- immunoglobuliny IgG w dawce 0,4 g/kg m.c./dobę iv przez 5-10 dni, lub 1 g/kg m.c./dobę przez 2 dni. W przypadku wystąpienia nawrotu w okresie krótszym niż 6 m.c., należy rozważyć podanie 2 g/kg m.c. przez 2 dni lub podanie dawki podtrzymującej 0,4 g/kg m.c./miesiąc [8].

36.1.3.4. Leki i używki

- odstawienie leku (nie zawsze jest to możliwe)
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

36.1.3.5. Niedobór żelaza

- suplementacja preparatów żelaza drogą doustną lub parenteralną w przypadku nietolerancji preparatów doustnych, upośledzonego wchłaniania lub konieczności szybkiego zgromadzenia zapasów pierwiastka. Suplementację należy kontynuować przez 3 miesiące po normalizacji Hb
- zahamowanie krwawienia
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

36.1.3.6. Niedobór witaminy B12

- suplementacja wit. B12 – 1000 µg/dobę i.m. lub p.o. (w Polsce brak preparatów doustnych w tak dużych dawkach) przez 7-14 dni, następnie 1000 µg/tydzień przez 4-8 tygodni do ustąpienia niedokrwistości

36.1.3.7. Niedobór kwasu foliowego

- suplementacja kwasu foliowego w dawce 1-5 mg/dobę przez 1-4 miesiące, do czasu normalizacji Hb
- w niedokrwistości związanej ze stosowaniem antagonistów kwasu foliowego (np. metotrexat, pirymetamina) należy stosować foliniany a nie kwas foliowy
- zawsze należy wykluczyć niedobór witaminy B12. W przypadku jej niedoboru suplementacja tylko kwasu foliowego skutkuje ujawnieniem lub nasileniem zaburzeń neurologicznych.

36.1.3.8. Niedokrwistość hemolityczna

- KKCz
- immunoglobuliny IgG w zakażeniu parwowirusem B19
- unikanie leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym w niedoborze G-6-DP
- do rozważenia splenektomia u chorych z częstymi i ciężkimi epizodami hemolizy (brak badań u zakażonych HIV)

36.2. Neutropenia

Neutropenia to obniżenie liczby neutrofilów poniżej 1500 kom./mm³, natomiast agranulocytozę definiujemy jako obniżenie liczby neutrofilów poniżej 500 kom./mm³. W wyniku spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych u chorych z HIV dochodzi do ciężkich infekcji bakteryjnych. Przy obniżeniu liczby neutrofilów poniżej 1000 kom./mm³ zakażenia te występują dwukrotnie częściej, natomiast przy liczbie neutrofilów poniżej 500 kom./mm³ siedmiokrotnie częściej niż u chorych z prawidłową liczbą granulocytów obojętnochłonnych [9].

36.2.1. Przyczyny neutropenii

36.2.1.1. Zakażenie HIV

Podczas infekcji HIV dochodzi do zaburzeń syntezy cytokin i czynników wzrostu granulocytów (G-CSF i GM-CSF) produkowanych przez monocyty, makrofagi, śródbłonek i fibroblasty pod wpływem IL-1 TNF oraz endotoksyn. Ponadto u 1/3 chorych pojawiają się przeciwciała anty-neutrofilowe w wyniku czego dochodzi do nasilonej apoptozy komórek oraz zaburzenia funkcji granulocytów obojętnochłonnych. Liczba neutrofilów obniża się wraz z zaawansowaniem choroby – neutropenia występuje u 10-30% pacjentów z bezobjawowym zakażeniem HIV i aż u 50-75% chorych z AIDS [4, 5].

36.2.1.2. Stosowane leki

Tabela 2.

<i>Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie neutropenii</i>
AZT
gancyklowir
foskarnet
sulfonamidy
pirymetamina
pentamidyna
interferon alfa
amfoterycyna B
flucytozyna
cytostatyki
alkohol

36.2.1.3. Zakażenia oportunistyczne

36.2.1.4. Choroby nowotworowe

36.2.2. Leczenie neutropenii i agranulocytozy

36.2.2.1. Leczenie antyretrowirusowe

Jak wykazały badania takie postępowanie często jest wystarczające, jednakże wciąż jest zbyt mało danych oceniających, które z leków są najbardziej skuteczne. [10]

36.2.2.2. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF)

- filgrastym
- lenograstym
- pegfilgrastym

G-CSF zalecany jest w przypadku agranulocytozy ($< 250-500$ kom./mm³). Stymuluje on proliferację i różnicowanie neutrofilów, w wyniku czego dochodzi do wzrostu ich liczby oraz poprawy funkcji. G-CSF nie wpływa na liczbę limfocytów CD4 i wielkość wirerii HIV, umożliwia natomiast stosowanie koniecznych leków mielosupresyjnych [11].

Jak wykazały badania, zastosowanie G-CSF u zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 kom./mm³ i liczbą neutrofilów poniżej 750-1000 kom./mm³, skutkowało zdecydowanie rzadszym występowaniem agranulocytozy (1,7% vs 22%) i dwukrotnym spadkiem liczby ciężkich infekcji bakteryjnych. Postępowanie takie nie jest jednak rutynowo zalecane [11].

36.2.2.3. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF)

GM-CSF (molgramostym, regramostym, sargramostym) stymuluje proliferację i różnicowanie neutrofilów oraz eozynofilów i monocytów. U osób zakażonych HIV nie jest zalecany z uwagi na rozbieżne wyniki badań dotyczące jego wpływu na replikację HIV. Preparaty te nie są zarejestrowane w Polsce.

36.3. Małopłytkowość w przebiegu zakażenia HIV

34.3.1. Płytki krwi a zakażenie wirusowe

Płytki krwi (PLT) odgrywają w organizmie kluczową rolę nie tylko w procesie hemostazy, lecz także w przebiegu reakcji zapalnych i infekcji, w rozwoju miażdżycy oraz naprawie tkanek. Małopłytkowość jest częstym powikłaniem infekcji wirusowej, w tym także zakażenia HIV. Jest to odzwierciedleniem interakcji zachodzących w organizmie pomiędzy PLT a wirusem [12, 13]. Już w 1959 roku opublikowano obraz z mikroskopu elektronowego przedstawiający wirusa grypy wnikającego do PLT, a w 1961 roku Jerushalmy i wsp. opisali wpływ myksowirusów na PLT w warunkach *in vitro* [12]. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że małopłytkowość w przebiegu infekcji wirusowej może rozwijać się w następstwie niszczenia PLT przez związaną z nimi immunoglobulinę G, tworzenia agregatów PLT i leukocytów, sekwestracji PLT w powiększonej śledzionie, upośledzenia produkcji trombopoetyny oraz bezpośredniego wpływu wirusa na PLT [12, 14, 15].

36.3.1.1. Płytki krwi a zakażenie HIV

Na podstawie dotychczasowych doniesień można wnioskować, że PLT odgrywają istotną rolę w przebiegu zakażenia HIV. Przyczyniają się do rozprzestrzenienia się zakażenia, a równocześnie stanowią jeden z elementów biorących udział w obronie organizmu przed nowym patogenem. Przeprowadzone badania, w tym w szczególności *in vitro* wykazują, że w przebiegu zakażenia HIV dochodzi do interakcji pomiędzy wirusem, a megakariocytami (MKs) i PLT, które mogą dokonać jego endocytozy. W wyniku tego procesu wirus staje się niedostępny dla układu immunologicznego i może być transportowany w różne miejsca organizmu. Równocześnie jednak, HIV wchodząc w interakcje z PLT doprowadza do ich destrukcji. Należy także pamiętać, że PLT, które dokonały endocytozy wirusa ulegają aktywacji i na powierzchni ich błony komórkowej dochodzi do ekspresji P-selektyn, będących receptorami dla makrofagów. W efekcie zakażone PLT zostają usunięte przez

makrofagi z krążenia, czyli obserwowana w przebiegu zakażenia HIV małopłytkowość może być niczym innym, jak rezultatem mechanizmów obronnych organizmu [12, 16]. Również MKs są wrażliwe na zakażenie HIV. Na powierzchni niedojrzałych ludzkich MKs, w przeciwieństwie do dojrzałych MKs i PLT, dochodzi do ekspresji Ag CD4+, co umożliwia HIV wniknięcie do ich wnętrza na drodze fuzji. Wykazano, że MKs mogą posiadać także receptor integrynowy (DC-SIGN), co z kolei umożliwia im dokonanie endocytozy HIV. Powyższe informacje potwierdza fakt, iż w MKs pochodzących od pacjentów zakażonych HIV z małopłytkowością, wykazano obecność glikoprotein wirusa. Nie ma więc wątpliwości, że MKs są wrażliwe na zakażenie HIV i może to wpływać na rozwój małopłytkowości [12, 13, 15, 16].

Małopłytkowość o różnym stopniu nasilenia może pojawić się niezależnie od innych cytopenii na każdym etapie zakażenia HIV. Częstość jej występowania ocenia się na 20 do 60%, chociaż według ostatnich obserwacji Marksa i wsp. stwierdza się ją jedynie u 3% pacjentów, co mogłoby wskazywać na mniejszą częstość występowania tego powikłania w dobie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) [15,17].

Rozwój małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV jest wynikiem oddziaływania różnorodnych czynników, wśród których istotną rolę odgrywają:

- mediowana immunologicznie zwiększona destrukcja PLT,
- upośledzenie produkcji PLT,
- fragmentacja PLT,
- skrócenie czasu przeżycia PLT,
- oddziaływanie leków mielosupresyjnych (tabela 3),
- uszkodzenie szpiku spowodowane zakażeniami oportunistycznymi, naciekami nowotworowymi.

Tabela 3.

<i>Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie małopłytkowości</i>
sulfonamidy
gancyklowir
flucytozyna
tiazydy
heparyna
chinidyna/chinina
cytostatyki
kokaina
alkohol

Wprowadzenie skutecznego leczenia antyretrowirusowego znacząco zmniejszyło częstość występowania małopłytkowości [13, 15, 16, 17]. Wśród czynników odpowiedzialnych za jej wystąpienie w dobie cART wymienia się:

- niekontrolowaną replikację HIV,
- niekontrolowaną replikację HCV, zwłaszcza gdy wiąże się ona z zaawansowaną chorobą wątroby (nadciśnienie wrotne, hipersplenizm, zmniejszona produkcja trombopoetyny, autooprecipitata przeciwplatek, krioglobuliny)

36.3.2. Stadia immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP)

- nowo zdiagnozowana małopłytkowość: 3 miesiące od czasu rozpoznania
- przetrwała małopłytkowość: 3-12 miesięcy od rozpoznania – obejmuje pacjentów, u których nie doszło do spontanicznej remisji lub nie odpowiedzieli na terapię
- przewlekła małopłytkowość: trwa > 12 miesięcy
- ciężka małopłytkowość: obecność krwawień wymagających wprowadzenia leczenia lub konieczność intensyfikacji leczenia z powodu krwawień.

36.3.3. Postępowanie w przypadku ciężkiej małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV

W przypadku stwierdzenia liczby PLT $<20 \times 10^9/l$ zaleca się:

1. Sprawdzić czy pacjent otrzymuje leki mielosupresyjne, jeżeli tak to zredukować dawkę lub zaprzestać ich podawania.
2. Rozważyć wykonanie biopsji szpiku celem wykluczenia zakażeń i chłoniaka jako przyczyny małopłytkowości.
3. W przypadku stwierdzenia ITP optymalizację cART, rozważenie zastosowania glikokortykosteroidów, immunoglobulin, przeciwciał anty-Rh.
4. Po uzyskaniu wzrostu liczby PLT $>20 \times 10^9/l$ odstawienie glikokortykosteroidów.
5. Jeśli liczba PLT $<5 \times 10^9/l$ rozważyć wykonanie splenektomi lub zastosowanie innych dostępnych metod terapeutycznych.

Tabela 4. Zestawienie wartości PLT uznanych za bezpieczne do przeprowadzenia wybranych procedur inwazyjnych

<i>Procedura</i>	<i>Liczba PLT</i>
ekstrakcja zęba	$\geq 30 \times 10^9/l$
małe zabiegi chirurgiczne	$\geq 50 \times 10^9/l$
duże zabiegi chirurgiczne	$\geq 80 \times 10^9/l$
punkcja lędźwiowa, znieczulenie nadoponowe	$\geq 50 \times 10^9/l$

36.3.4. Leczenie małopłytkowości

W przypadku podejmowania decyzji dotyczących leczenia małopłytkowości w przebiegu zakażenia HIV należy pamiętać, że brak jest badań, które oceniałyby skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych w grupie pacjentów zakażonych HIV. Istotne znaczenie odgrywa także fakt, że spontaniczna remisja występuje jedynie u 1 do 2% pacjentów, natomiast pomimo niskiej liczby PLT istnieje małe ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień [13, 16]. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o dane dotyczące przebiegu zakażenia HIV i nasilenia małopłytkowości.

36.3.4.1. Glikokortykosteroidy w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Podanie glikokortykosteroidów zwiększa czas przeżycia PLT, co powoduje wzrost ich liczby u 40 do 80% pacjentów. Długotrwała remisja obserwowana jest jednak jedynie u 10-20% pacjentów i do

utrzymania pożądanej liczby PLT zazwyczaj potrzebne jest stałe podawanie niskiej dawki glikokortykosteroidów.

Zastosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu objawów ubocznych:

- nasilają immunosupresję i mogą zwiększać replikację HIV
- zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych.

Opisywano przypadki: proksymalnej miopatii, mięsaka Kaposiego o piorunującym przebiegu, zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*.

Wydaje się, że glikokortykosteroidy powinny mieć zastosowanie w przypadkach gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wzrostu liczby PLT [16]. W takich sytuacjach zaleca się podanie prednizonu doustnie, w dawce: 1-2 mg/kg mc., po uzyskaniu odpowiedzi zmniejszenie dawki. Odpowiedź na leczenie stwierdza się u 60-80% pacjentów, pojawia się ona po 7-10 dniach, maksymalny efekt występuje po 2-4 tyg. Jak już wspomniano niewielka grupa pacjentów ma trwałą odpowiedź [4, 16].

Alternatywnym schematem terapeutycznym jest podanie deksametazonu doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg/dz. przez 4 dni. Proponuje się zastosowanie jednego lub więcej cykli w odstępach 2 tygodniowych. Takie postępowanie może się wiązać z częstszym występowaniem trwałej remisji [18].

36.3.4.2. Splenektomia w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Nie jest jasne czy efekty zastosowania splenektomii w grupie pacjentów zakażonych HIV są porównywalne z leczeniem pacjentów z ITP [4, 14, 16]. Należy pamiętać, że usunięcie śledziona zwiększa ryzyko zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Przydatną metodą leczenia małopłytkowości może być napromieniowanie śledziona z zastosowaniem kobaltu-60 [16].

36.3.4.3. Immunoglobuliny w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin (IVIg) (400 mg/kg/dobę przez 4-5 dni lub 1000 mg/kg/dz. przez 2 dni) mogą powodować szybki wzrost liczby PLT. Efekt terapii występuje u 70-90% pacjentów i utrzymuje się zazwyczaj przez 2-3 tyg. Jednak trwałą remisję obserwuje się u mniej niż 10% pacjentów.

Zastosowanie immunoglobulin ma więc szereg ograniczeń. Pamiętać należy także o wysokich kosztach terapii i objawach ubocznych, takich jak bóle głowy, zakrzepy i możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznej u osób z niedoborem IgA [4, 16].

Uwzględniając powyższe uwarunkowania, immunoglobuliny powinny znaleźć zastosowanie w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

Większą skuteczność uzyskuje się w przypadku zastosowania przeciwciał anty-Rh (anty-D), które powodują hemolizę erytrocytów i blokadę receptorów Fc makrofagów. Wstępna dawka przeciwciał anty-Rh wynosi 25-50 µg/kg i.v., należy ją powtarzać przez 3-4 dni, a następnie jednorazowo, co 3-4 tygodnie. Powinna zostać zmniejszona gdy stężenie hemoglobiny (Hb) spadnie poniżej 10 g%. Krótkoterminowa odpowiedź występuje w 75% przypadków. Efekt terapii utrzymuje się dłużej w porównaniu do zastosowania immunoglobulin [16]. Leczenie nie jest rekomendowane u pacjentów po splenektomii i Rh ujemnych.

36.3.4.4. Transfuzja koncentratu krwinek płytkowych (KKP) w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Przetoczenie KKP wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu objawów ubocznych, w tym ryzyka zakażeń bakteryjnych. Ponadto powoduje nasilenie immunosupresji i zwiększenie wirēmii HIV (10 do 100 razy). Należy pamiętać także o krótkim czasie przeżycia PLT, bardzo wysokim koszcie terapii oraz przeciwwskazaniu do transfuzji w przypadku mikroangiopatii zakrzepowej z małopłytkowością (TTP) [16]. W związku z powyższym, przetoczenie KKP w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV, znajduje uzasadnienie w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

36.3.4.5. Rola cART w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

cART wykazuje skuteczność w leczeniu małopłytkowości u 30-50% chorych. Pacjenci otrzymujący leki antyretrowirusowe (ARV) wykazują normalny rozwój megakariocytów, co potwierdza, że cART korzystnie wpływa na megakariocytopenię. Pacjenci, którzy przerwali terapię ponownie rozwijają małopłytkowość. Najwięcej danych dotyczy zastosowania azydotymidyny (AZT). AZT powoduje wzrost liczby PLT u 30% pacjentów dotychczas nieleczonych ARV w ciągu 12 tyg. od rozpoczęcia terapii. Zwiększenie dawki AZT do 1000 mg/dobę zwiększa skuteczność [13].

Carbonara i wsp. wykazali, że cART z zastosowaniem PIs może być skuteczne w leczeniu ciężkiej małopłytkowości odpornej na AZT [13,19]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność nowszych leków ARV: nowych PIs, inhibitorów wejścia, inhibitorów integrazy.

Aktualnie nie ma ustalonego schematu cART, który powinien być zastosowany w przypadku stwierdzenia małopłytkowości. W związku z powyższym dobór leków ARV musi być dokonany indywidualnie dla każdego pacjenta.

36.3.4.6. Nowe możliwości leczenia małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Rytuksymab, przeciwciało monoklonalne anti-CD-20 stosowane dożylnie w dawce 375 mg/m² tygodniowo przez 4 tygodnie. Pacjenci z przewlekłą ITP uzyskali odpowiedź terapeutyczną utrzymującą się ponad rok, a 63% miało PLT > 30 × 10⁹/l po 5 latach od terapii. Aktualnie rytuksymab zalecany jest w sytuacjach, gdy nieskuteczne okażą się inne opcje terapeutyczne. Należy pamiętać o wcześniejszym wykluczeniu zakażenia HBV, w związku z ryzykiem jego reaktywacji.

W grupie pacjentów z ryzykiem powikłań krwotocznych, u których nie uzyska się odpowiedzi na glikokortykosteroidy, IVIG lub rytuksymab można podać leki z grupy agonistów receptora trombopeptyny:

- eltrombopag – 50 mg/dz. p.o.. Następnie dawkę leku należy dostosować indywidualnie, tak aby osiągnąć i utrzymać liczbę PLT > 50 × 10⁹/l, jednak nie większą niż 150 × 10⁹/l. Dawka maks. wynosi 75 mg/dz.. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (≥ 5 punktów w skali Child i Pugh'a) eltrombopag może być stosowany, tylko wtedy jeżeli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko
- romiplostim – 1 µg/kg/ tydz. s.c.. Objętość romiplostymu przeznaczoną do podania oblicza się na podstawie masy ciała, wymaganej dawki oraz stężenia produktu, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Wśród innych leków, które mogą okazać się przydatne w leczeniu ITP wymienia się:

- interferon alfa (3 000 000 IU sc, 3 razy w tygodniu)
- pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów (PEG-rHuMGDF)
- rekombinowaną ludzką trombopeptynę (rHuTPO)
- winkrystynę do 2 mg/dawkę iv (4-6 tygodniowych dawek)
- IL-11 (brak rejestracji FDA dla pacjentów zakażonych HIV) [13, 16].

Zastosowanie wymienionych preparatów opiera się jedynie o pojedyncze doniesienia dotyczące przeprowadzonych badań klinicznych, w związku z powyższym ich podanie może zostać rozważone jedynie po wcześniejszej konsultacji z hematologiem, w przypadkach w których nie uzyskano wzrostu liczby PLT pomimo prób innego postępowania terapeutycznego.

36.4. HIV a zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

36.4.1. Definicja i epidemiologia TTP

Mikroangiopatia zakrzepowa charakteryzuje się powstawaniem zakrzepów złożonych z agregatów PLT i czynnika von Willebranda (vWF) w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy blokują mikrokrążenie upośledzając perfuzję narządów, przede wszystkim nerek i mózgu. Stałym elementem mikroangiopatii zakrzepowej jest wewnątrznaczyniowa hemoliza.

TTP w przebiegu zakażenia HIV występowała częściej przed erą cART (7%) i wiązała się wtedy z wysoką, sięgającą niemal 100% śmiertelnością. Moore przebadał 350 pacjentów zakażonych HIV przyjętych do John Hopkins Hospital i aż u 24% stwierdził obecność schistocytów. W chwili obecnej TTP jest rzadkim powikłaniem (0,3%) i dotyczy najczęściej zaawansowanych postaci zakażenia z liczbą limfocytów CD4 < 100 kom/ul.

TTP częściej występuje u pacjentów, u których równocześnie diagnozuje się inne schorzenia, takie jak: pneumocystozowe zapalenie płuc, mięsak Kaposiego, zakażenie CMV, kryptokokowe zapalenie opon m-rdz [20, 21].

36.4.2. Patogeneza TTP w przebiegu zakażenia HIV

W grupie osób zakażonych HIV patogeneza rozwoju TTP, różni się od tej obserwowanej w innych jednostkach chorobowych, kiedy to dochodzi do znacznego spadku (< 5%) aktywności metaloproteinyz ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metaloprotease with ThromboSpondin-type 1 motif 13*). ADAMTS13 trawi duże multimery vWF (*von Willebrand Factor*) na małe fragmenty nieaktywujące PLT. Niedobór metaloproteinyz powoduje krążenie dużych multimetrów czynnika vWF, co z kolei powoduje agregację PLT i tworzenie się zakrzepów. Erytrocyty przeciskając się przez zakrzepy ulegają rozpadowi, czego konsekwencją jest hemoliza i pojawienie się schistocytów [20, 21].

W rozwoju TTP u osób zakażonych HIV, ważną rolę odgrywa uszkodzenie komórek śródbłonna przez sam wirus HIV, inne zakażenia (np. CMV) oraz leki. Konsekwencją uszkodzenia śródbłonna jest uwalnianie do krążenia czynnika vWF i przejściowy spadek aktywności ADAMTS13. Powoduje to także turbulentny przepływ krwi, co sprzyja tworzeniu się zakrzepów i fragmentacji erytrocytów. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że w przebiegu TTP związanej z zakażeniem HIV rzadziej dochodzi do znacznego spadku aktywności ADAMTS13 i dotyczy on pacjentów, u których nie stwierdzano równocześnie powikłań charakterystycznych dla AIDS. Te odmienności w patogenezie powodują że aktywność ADAMTS13 może mieć w tej grupie chorych znaczenie prognostyczne. Śmiertelność i oporność na leczenie, jest większa w przypadkach z wykrywalną aktywnością ADAMTS13 [22, 23, 24].

W związku z odmienną patogenezą stwierdzanych zaburzeń zaleca się, żeby wystąpienie TTP w przebiegu HIV, określić mianem mikroangiopatii zakrzepowej w przebiegu HIV (HIV-TMA) aby odróżnić ją od idiopatycznej TTP [22]. Wystąpienie TTP może być przyczyną rozpoznania zakażenia HIV, w związku z powyższym w grupie pacjentów o nieznanym statusie serologicznym należy zebrać wywiad epidemiologiczny i rozważyć wykonanie stosownych badań [20, 22].

36.4.3. Przebieg kliniczny TTP

- niedokrwistość hemolitycznej i objawy niedokrwienia różnych narządów
- skaza krwotoczna małopłytkowa
- zaburzenia neurologiczne
- gorączka
- ból brzucha i mięśni
- powiększenie wątroby i śledziony
- zatory naczyń skóry (u części chorych)
- ostra niewydolność nerek (u części chorych).

36.4.4. Diagnostyka TTP

- niedokrwistość normocytowa
- erytroblasty i schistocyty
- małopłytkowość znacznego stopnia
- wzrost LDH
- białkomocz, krwinkomocz, wałeczki w osadzie moczu
- cechy niewydolności nerek
- zespół wykrzepiania śródnacyniowego (DIC)
- ujemne odczyny Coombsa.

36.4.5. Leczenie TTP

W związku z odmienną patogenezą podstawowe znaczenie w leczeniu TTP w grupie pacjentów zakażonych HIV ma cART oraz leczenie schorzeń oportunistycznych, współuczestniczących w uszkodzeniu śródbłonna.

Ponadto w terapii HIV –TMA zastosowanie znajduje:

- świeżo mrożone osocze
- plazmafereza – nie ma dowodów na jej skuteczność, nie powinna być traktowana jako standard w terapii HIV-TMA, zwłaszcza w zaawansowanym stadium zakażenia HIV [20, 22, 23, 24].

36.5. HIV a inne zaburzenia krzepnięcia

Zaburzenia krzepnięcia w przebiegu zakażenia HIV obserwuje się częściej, niż w ogólnej populacji. Stwierdza się m.in:

- niedobór białka S (PS)
- niedobór białka C (PC)
- niedobór II kofaktora heparyny (HCII)
- niedobór antytrombiny III (AT)
- zaburzenia fibrynolizy
- antykoagulant toczniowy
- zespół antyfosfolipidowy
- zespoły mieloproliferacyjne

- schorzenia nowotworowe
- schorzenia autoimmunologiczne [25, 26].

36.5.1. Zakażenie HIV a ryzyko zakrzepicy naczyniowej

Wieloletnie obserwacje wskazują, że zakażenie HIV sprzyja wystąpieniu zakrzepicy. Ryzyko zakrzepicy tętniczej jest większe 2 do 6 razy, zarówno w grupie pacjentów leczonych jak i nie leczonych ARV, w porównaniu do ogólnej populacji. Zakrzepica żylna występuje od 2 do 10 razy częściej.

Do czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy zalicza się:

- niską liczbę limfocytów CD4
- zakażenia oportunistyczne (MAC, CMV, PCP, HSV, TB, toksoplazmoza)
- anemię hemolityczną w przebiegu AIDS
- schorzenia nowotworowe (KS, NHL, HL).

Białko S (PS) – zależne od witaminy K białko syntetyzowane przez komórki śródbłonna, hepatocyty, megakariocyty. Jako nieenzymatyczny kofaktor białko S bierze udział w proteolizie aktywowanego czynnika V i VIII. Niedobór PS u osób zakażonych HIV wiąże się z ryzykiem zakrzepicy. W jednym z badań 65% pacjentów zakażonych HIV miało niższe poziomy PS w porównaniu z grupą kontrolną.

Przyczyny niedoboru PS:

- zmniejszenie syntezy
- nieprawidłowa dystrybucja
- krążące kompleksy immunologiczne
- zmiany w zakresie śródbłonna naczyń.

Białko C (PC) zależne od witaminy K – antykoagulant inaktywujący kofaktor Va i VIII. Zmniejszona aktywność PC koreluje ze stopniem immunosupresji w przebiegu zakażenia HIV.

II kofaktor heparyny (HCII) – specyficzny inhibitor trombiny. Niedobór HCII jest częstszy w grupie pacjentów z AIDS w porównaniu z ogólną populacją i może prowadzić do nawracającej zakrzepicy.

Przyczyny niedoboru HCII:

- zmniejszenie jego syntezy,
- obecność inhibitora,
- zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonna naczyń.

Antytrombina – syntetyzowany w wątrobie serynowy inhibitor proteinazy. Nieodwracalnie neutralizuje wszystkie serynowe proteazy (czynnik IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) z wyjątkiem czynnika VIIa.

Przyczyny zmniejszenia stężenia w grupie osób zakażonych HIV:

- niedożywienie (zmniejszenie produkcji w wątrobie)
- nefropatia w przebiegu zakażenia HIV.

Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u 53-70% pacjentów zakażonych HIV, zaś przeciwciała antykardiolipinowe u 46-90%.

Zakażenia sprzyjające produkcji autoprzeciwciał to m.in.:

- kiła
- PCP
- HCV.

Ryzyko zakrzepicy zwiększa się w grupie pacjentów zakażonych HIV, u których doszło do rozwoju schorzeń nowotworowych. Wiąże się to ze zmianami przepływu krwi, w składzie krwi, w zakresie ściany naczyń. Również zakażenia oportunistyczne sprzyjają wystąpieniu tego typu powikłań. Dotyczy to zwłaszcza PCP, w przebiegu którego obserwuje się przeciwciała antyfosfolipidowe i antykoagulant toczniowy. Zakażenie CMV sprzyja wystąpieniu zakrzepicy obwodowej, udarom, zatorowości płucnej [25, 26, 27, 28].

36.5.2. Leczenie ARV a ryzyko zakrzepicy

Ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia w grupie leczonej cART jest mniejsze w porównaniu z grupą nieleczoną. U osób tych wstępuje:

- mniejsza aktywacja komórek śródbłonna naczyń
- mniejsze stężenia czynników krzepnięcia i fibrynolitycznych
- wyższe stężenie białek o właściwościach antykoagulacyjnych.

Pomimo to, 50% pacjentów leczonych ma nieprawidłowe poziomy wymienionych czynników, co zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy pomimo stosowania terapii.

Istnieją przesłanki, że terapia ARV może także zwiększać ryzyko zakrzepicy. W przebiegu leczenia PIs opisywano przypadki:

- zakrzepicy żyły wrotnej
- przedwczesnych zmian w naczyniach wieńcowych
- zakrzepicy żył głębokich
- zatorowości płucnej.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy zależy także od stopnia immunosupresji. Badania wykazują, że liczba limfocytów CD4 <350 kom./ul wiąże się z aktywacją komórek śródbłonna wyrażoną zwiększonym stężeniem czynnika vWF. Feffer i wsp. wykazali znaczące różnice w poziomie vWF pomiędzy grupą z CD4 <200 kom./ul i CD4 >400 kom./ul [31].

Do innych czynników wpływających na zwiększoną aktywację śródbłonna należą:

- wykrywalny poziom wirusii HIV
- brak terapii ARV

Należy więc pamiętać, że zastosowanie cART wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia vWF i D-dimerów, ale nie ich normalizacją [25, 28, 29, 30, 31].

Piśmiennictwo

1. Belperio PS, Rhew DC: Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116(Suppl 7A):27-43
2. Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, et al: A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2002; 185:178-187
3. Levine AM: Anemia in the setting of cancer and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 4): 304-314
4. Moor RD. Hematologic diseases. W: Dolin R, Masur H, Saag M. eds. *AIDS Therapy*, Churchill Livingstone; 2009: 1187-1205
5. Vishnu P, Aboulafia DM: Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol.* 2015;171(5):695-709

6. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Pena-Marti GE, et al: Treatment for anemia in people with AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5(10):CD004776
7. Redig AJ, Berliner N: Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;377-81
8. Koduri PR: Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*.2000;14(1):7-11
9. Moore RD, Keruly J, Chaisson RE, et al: Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:1965-1970
10. Huang SS, Barbour JD, Deeks SG, et al: Reversal of human immunodeficiency virus type 1 associated hemato-suppression by effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:504-510
11. Lyman GH: Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5:1635-1646
12. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Borde E. Platelets and viruses: An ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67:545-56
13. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: Old and new aspects. *Curr HIV Res*. 2008;6:411-8
14. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc. Hematol Educ Program* 2008;212-8
15. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev* 2002;16:73-6
16. Miguez-Burbano MJ, Jackson J Jr, Hadrihan S. Thrombocytopenia in HIV disease: Clinical relevance, pathio-pathology and management. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3:365-76
17. Marks KM, Clarke RM, Bussel JB i wsp. Risk factors for thrombocytopenia in HIV-infected persons in the era of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:595-9
18. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S. i wsp. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: A GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109:1401-7
19. Carbonara S, Fiorentino G, Serio G. i wsp. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J Infect*. 2001;42:251-6
20. Scully MA, Machin SJ. Berend houwen memorial lecture: The pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol*. 2009;31:268-76.
21. Myśliwiec M. Mikroangiopatie zakrzepowe. *Nefrol. Dial. Pol*. 2006;10:82-87
22. Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher*. 2008; 23:186-190
23. Park YA, Hay SN, Brecher ME. ADAMTS13 activity levels in patients with human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathy and profound CD4 deficiency. *J. Clin. Apher*. 2009;24:32-6
24. Malak S, Wolf M, Millet GA. i wsp. Human Immunodeficiency Virus-Associated Thrombotic Microangiopathies: Clinical Characteristics and Outcome According to ADAMTS13 Activity. *Scand J Immunol*. 2008;68:337-44
25. Jong E, Louw S, Meijers J. i wsp. The hemostatic balance in HIV-infected patients with and without antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDs*. 2009; 23:1001-7
26. Jong E., Meijers J, van Gorp E. i wsp. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther*. 2010;7:7-9
27. Lijfering W, Sprenger HG, Georg RR. i wsp. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *Clin Chem*. 2008;54:1226-33
28. Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. *AIDS Patient Care STDs*. 2001;15:15-24
29. Soentjens P, Osty B, Van Outryve S. i wsp. Portal vein thrombosis in patient with HIV treated with protease inhibitor – containing regimen. *Acta Clin Belg*. 2006;6:24-9
30. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Thromboses among HIV-infected patients during the HAART era. *AIDS Patient Care STDs*. 2008;22:771-8
31. Feffer SE, Fox RL, Orsen MM. i wsp. Thrombotic tendencies and correlation with clinical status in patients infected with HIV. *South Med J*. 1995;88:1126-30

Postępowanie diagnostyczno- lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV

Wprowadzenie

W populacji chorych HIV+ hiperglikemia i jawna klinicznie cukrzyca (DM) występują częściej niż w populacji ogólnej [1,2,3,4,5,6,7,8].

W niniejszym rozdziale przedstawiono uaktualnienie standardów postępowania z chorym HIV(+) i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

37.1. Rozpoznanie cukrzycy i stanu przedcukrzycowego (*prediabetes*) [9,10,11]

37.1.1. Rozpoznanie cukrzycy

Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest wykazanie jednorazowe nieprawidłowości 1. lub 3. lub dwukrotne wykazanie nieprawidłowości 2.:

1. glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i objawy kliniczne mogące odpowiadać DM – chudnięcie, polidypsja, poliuria, osłabienie,
2. glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l),
3. glikemia w 120 minucie OGTT (doustny test obciążenia glukozą) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Stwierdzenie nieprawidłowości 1. i 2., czyli rozpoznanie cukrzycy, jest przeciwwskazaniem do wykonania OGTT.

Etiologiczna klasyfikacja według WHO obejmuje [12] :

1. cukrzycę typu 1 (autoimmunologiczna lub idiopatyczna),
2. cukrzycę typu 2,
3. inne specyficzne typy cukrzycy (np. związana z genetycznymi defektami funkcji komórek β lub insuliny, endokrynopatiach lub chorobach zewnątrzwydzielniczej części trzustki),
4. cukrzycę ciążową.

W przypadkach wątpliwych rozpoznanie cukrzycy ustala diabetolog.

37.1.2.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w Zaleceniach z 2021 r. uwzględnia oznaczenia HbA_{1c} w rozpoznaniu DM, czyniąc zastrzeżenie, że w przypadku osób żyjących z HIV nadal badanie stężenia glukozy w osoczu jest podstawą diagnostyki cukrzycy [9].

37.1.3. Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*)

1. nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), tzn. poziom glukozy 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

lub

2. nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), tzn. poziom glukozy w 120 minucie OGTT 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l).

Stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, stąd jego rozpoznanie u chorych z infekcją HIV musi prowadzić do intensyfikacji działań prewencyjnych dla redukcji tego ryzyka.

37.2. Oznaczanie glikemii u chorego zakażonego HIV

37.2.1.

U chorych nieleczonych ART należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo na wizycie wstępnej, a następnie 1 raz w roku. Zalecenia kontroli glikemii w tej grupie pacjentów, jeśli rozpoznaje się u nich stan przedcukrzycowy lub cukrzycę, zawarto w sekcji 37.4.4.

37.2.2.

Leczeni ART wymagają kontroli glikemii w chwili rozpoczęcia terapii, następnie po 6 i 12 miesiącach. Jeżeli poziomy glukozy są prawidłowe, należy oznaczać glikemię co 6 miesięcy. Chorzy z *prediabetes* lub cukrzycą otrzymujący ART powinni być monitorowani według zasad zawartych w 37.4.4 i 37.4.5.

37.2.3.

Glikemię należy oznaczyć w każdym przypadku wystąpienia klinicznych objawów cukrzycy. U chorego z infekcją HIV nierzadko występują także inne stosowane w ogólnej populacji (w tzw. grupach ryzyka) wskazania kliniczne do oznaczenia glikemii: ostre zakażenie, cechy uszkodzenia trzustki, glikokortykoterapia, nadwaga lub otyłość, przebyta cukrzyca ciążowa, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, obciążenie rodzinne i inne [9].

37.3. Wskazania do wykonania doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)

Wykonanie OGTT należy zlecić następującym chorym:

1. z normoglikemią na czczo i zespołem metabolicznym,
2. z nieprawidłową glikemią na czczo,
3. z glikozurią przy normoglikemii na czczo,
4. w ciąży (po oznaczeniu glikemii na czczo).

37.4. Cukrzyca i stan przedcukrzycowy u chorego HIV(+)

37.4.1.

Jeżeli zostanie postawione rozpoznanie cukrzycy, nie podejmuje się próby „niefarmakologicznego” leczenia – tzn. nie zaleca wyłącznie diety i zmiany trybu życia. Leczenie cukrzycy typu 2 jest postępowaniem etapowym i indywidualizowanym. Na każdym etapie obejmuje ono farmakoterapię oraz modyfikację trybu życia (dieta i umiarkowany wysiłek fizyczny).

37.4.2. Farmakoterapia cukrzycy [9, 10]

Tabela 1. Farmakologiczne leczenie cukrzycy

<i>Lek</i>	<i>Wskazania</i>	<i>Przeciwwskazania</i>	<i>Uwagi</i>
Doustne leki hipoglikemizujące	cukrzyca typu 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. aktywność ALT > 2,5 górnej granicy normy 2. GFR < 60 ml/min 3. wszystkie stany, gdzie istnieją wskazania do insulinoterapii 4. pioglitazon - niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego 	<ol style="list-style-type: none"> 1. metformina – ryzyko kwasicy mleczanowej (rzadko), ostrożnie przy dysfunkcji nerek*, **, *** 2. pochodne sulfonilomocznika – ryzyko hipoglikemii 3. u chorych z HIV/HCV – ryzyko hepatotoksyczności leków doustnych 4. inhibitory SLGT-2 – większa częstość grzybiczych zakażeń narządów płciowych
Insulina	<ol style="list-style-type: none"> 1. cukrzyca typu 1 2. stężenie HbA_{1c} > 7% na terapii doustnymi lekami 3. glikemia > 300mg/dl 4. DM z wysokimi wartościami glikemii i objawami klinicznymi 5. ostre zakażenia 6. przewlekłe zakażenia 7. niewydolność krążenia, nerek, wątroby 8. <u>planowanie ciąży</u> i ciąża 9. zawał serca, udar mózgu 10. inne specyficzne typy DM 11. <u>u chorych HIV(+)</u> – niektóre stany wynikające z choroby podstawowej, zaostrzenie współistniejącej patologii (p. Uwagi) 	brak wskazań	<p>U chorych HIV(+) insulinoterapia okresowa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zespół „odbudowy immunologicznej” 2. gruźlica – najczęstsza infekcja oportunistyczna definiująca AIDS, leczona lekami potencjalnie hepatotoksycznymi

* zachować ostrożność u chorych leczonych TDF ; nie stosować przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m²

** ze względu na interakcję – dobór dawki u leczonych DTG [13]

*** ze względu na potencjalną interakcję - chorych z upośledzoną funkcją nerek leczonych BIC należy monitorować ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej [14,15].

Farmakoterapia cukrzycy obejmuje leki hipoglikemizujące doustne i domięśniowe oraz insulinę. Obecnie w leczeniu hipoglikemizującym są stosowane następujące leki:

- metformina (lek z wyboru pierwszego rzutu, o ile nie ma przeciwwskazań do jej stosowania – p. Tabela 1),
- pochodne sulfonylomocznika,
- pioglitazon,
- leki inkretynowe (agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-IV)
- inhibitory SGLT-2 (hamujące zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach – indukcja cukromoczu) .

U pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia, z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, bardzo wysokim ryzykiem „sercowo-naczyniowym” należy rozpocząć leczenie skojarzone metforminą z inhibitorem SGLT-2 lub z agonistą receptora GLP-1 [9].

Leki inkretynowe (szczególnie agoniści receptora GLP-1) i inhibitory SGLT-2 mimo udokumentowanej skuteczności oraz działania zmniejszającego ryzyko sercowo- są w Polsce stosowane stosunkowo rzadko ze względu na wysoki koszt leczenia i znaczne ograniczenie wskazań refundacyjnych. Rozpoczęcie i ustalenie leczenia cukrzycy powinno być przeprowadzone w oparciu o konsultację diabetologa.

37.4.3. Kryteria wyrównania cukrzycy

Kryteria wyrównania cukrzycy nie różnią się w odniesieniu do chorych HIV(+) w porównaniu z zaleceniami dla chorych bez infekcji HIV. Należy dążyć do uzyskania wartości „docelowych” nie tylko parametrów gospodarki węglowodanowej (HbA_{1c}), ale także gospodarki lipidowej oraz wartości ciśnienia tętniczego (tabela 2). Intensywność dążenia do wartości „docelowych” należy indywidualizować.

Tabela 2. Wartości „docelowe” u chorych z cukrzycą

<i>Parametr</i>	<i>Wartość „docelowa”</i>
HbA _{1c} – kryterium ogólne	≤ 7,0%
Cholesterol LDL	< 70 mg/d (1,9 mmol/l) przy bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym (lub redukcja o co najmniej 50% jeśli wyjściowo stężenie LDL wynosiło 70-135 mmol/l (1,9-3,5 mmol/l) <100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeśli wyjściowo stężenie LDL wynosiło 100-200 mg/dl (2,6-5,2 mmol/l) u osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym <115 mg/dl (3,0 mmol/l) u osób z małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym
Cholesterol HDL	> 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) – mężczyźni > 45 mg/dl (> 1,3 mmol/l) – kobiety
Triglicerydy	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Ciśnienie tętnicze:	Wiek < 65 r.ż.: wiek ≥65 r.ż.:
– skurczowe	< 130 mm Hg < 140 mm Hg
– rozkurczowe	< 80 mm Hg < 80 mm Hg

Podstawowym kryterium ogólnym wyrównania gospodarki węglowodanowej jest stężenie HbA_{1c} ≤ 7,0%. Dla różnych grup chorych istnieją kryteria szczegółowe. Są one bardziej restrykcyjne – HbA_{1c} ≤ 6,1% – dla kobiet planujących ciążę lub ciężarnych oraz HbA_{1c} ≤ 6,5% – dla dzieci i mł-

dzieży, w cukrzycy typu 1 i w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2. W przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą (>20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) kryterium wyrównania jest bardziej liberalne i wynosi HbA1c <8,0%.

37.4.4.

Chorego ze stanem przedcukrzycowym i zakażeniem HIV należy prowadzić według zaleceń dla chorych niezakażonych. Należy rekomendować dietę, redukcję masy ciała, umiarkowaną aktywność fizyczną, zaprzestanie palenia tytoniu. Do lekarza należy ocena innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie schorzeń współistniejących (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia), stała edukacja chorego oraz kontrola glikemii:

- u chorego nieleczzonego ART – co 6-12 miesięcy,
- u chorego na terapii ART – co 3 miesiące.

37.4.5.

Schemat badań okresowych chorego HIV(+) dla monitorowania cukrzycy i jej powikłań obejmuje m.in. kontrolę lipidogramu, stężenia kreatyniny, badanie ogólne moczu, ocenę dna oka, elektrokardiogram. Pomiar masy ciała i ciśnienia tętniczego oraz ocena ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wchodzi w skład standardowej okresowej oceny chorego HIV+.

Raz w roku należy wykonać badanie moczu w kierunku albuminurii. Przy dodatnim wyniku badania przesiewowego należy wykonać badanie ilościowe albumin w moczu i wyliczyć wskaźnik UA/C – albumina w moczu/kreatynina, w µg/mg kreatyniny. Wartości >30 świadczą o albuminurii (pośrednio o dysfunkcji kłębków nerkowych) i wymagają wdrożenia działań prewencyjnych i leczniczych dla zapobieżenia rozwojowi nefropatii cukrzycowej.

Należy pamiętać o kontroli stężenia mleczanów w przypadku podejrzenia kwasicy mleczanowej w trakcie terapii metforminą. Czynnikiem ryzyka tego powikłania jest m.in. upośledzona funkcja nerek.

37.4.6.

Należy rozważyć w profilaktyce pierwotnej zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-150 mg/dobę u chorych na cukrzycę typu 2 oraz typu 1 w wieku >40 lat ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Lek przeciwplatek – jako profilaktykę wtórną - zaleca się chorym na cukrzycę z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca.

37.4.7.

U chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego należy włączyć statynę niezależnie od stężenia lipidów we krwi [9]. Wybór preparatu oraz dawkowanie zależne jest od rodzaju stosowanych u chorego leków antyretrowirusowych.

37.5. Terapia antyretrowirusowa a cukrzyca

Przy doborze ART dla chorego z cukrzycą należy uwzględnić następujące czynniki:

- prostotę dawkowania ART – terapia ART powinna „wpisać się” w już stosowane przez chorego leczenie cukrzycy i chorób współistniejących

- możliwość interakcji między ART a lekami stosowanymi dotychczas przez chorego
- funkcję nerek
- współistniejące choroby wątroby – zwłaszcza koinfekcję HCV (częstsze występowanie insulinooporności), stłuszczenie wątroby
- możliwość przyrostu masy ciała generowanego przez ART

Jeśli u chorego leczonego antyretrowirusowo rozwija się DM i rozważa się modyfikację ART, nadal priorytetem jest utrzymanie pełnej skuteczności przeciwwirusowej.

37.6. Opieka diabetologiczna

Chory z infekcją HIV leczony ART rozwija złożone zaburzenia metaboliczne. Jeżeli z zakażeniem HIV współistnieje cukrzyca, chory musi pozostawać pod opieką specjalisty chorób zakaźnych i diabetologa. Podobnie jak terapię antyretrowirusową, tak i osiągnięcie celów leczenia cukrzycy należy indywidualizować.

PTN AIDS, opierając się na zaleceniach PTD 2021 rekomenduje następujące zasady wspólnego prowadzenia chorych HIV(+) z cukrzycą [9]:

1. jeżeli chory jest stabilny klinicznie, wymaga kontroli u diabetologa nie rzadziej niż raz w roku; konsultacja taka ma na celu:
 - ocenę wyrównania metabolicznego,
 - ocenę stanu zaawansowania późnych powikłań DM i ewentualnego wdrożenia ich terapii,
 - edukowania w zakresie modyfikacji stylu życia,
 - ustalenia celów terapeutycznych i określenia sposobu ich realizacji;
2. chorego HIV(+) z cukrzycą typu 1 i innych typów, leczoną wielokrotnymi iniekcjami insuliny, należy konsultować diabetologicznie nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Chora z cukrzycą ciążową musi być prowadzona we współpracy diabetologa, ginekologa oraz lekarza chorób zakaźnych, który ustala ART pod kątem optymalnej profilaktyki zakażenia odmatczywego HIV oraz bezpieczeństwa ciężarnej i dziecka.

Jeżeli występują późne powikłania cukrzycy, niezbędna staje się współpraca z okulistą, neurologiem, nefrologiem, kardiologiem oraz innymi specjalistami.

37.7. Cukrzyca u chorych starszych z infekcją HIV

„Docelowa” HbA_{1c} dla chorych starszych, niedołącznych (‘frail’) – zwłaszcza gdy oczekiwany czas przeżycia wynosi <5 lat, z wysokim ryzykiem hipoglikemii, licznymi chorobami współistniejącymi – wynosi 8% i jest wyższa od wartości „docelowej” określonej jako cel ogólny wyrównania cukrzycy (p. też 37.4.3).

Podsumowanie

Obecna aktualizacja zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dla chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zakażonych HIV wprowadza nowe informacje o lekach hipoglikemizujących. Lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina (niekiedy w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 lub agonistą GLP-1), której stosowanie musi uwzględniać szereg wy-

stępujących u pacjenta seropozytywnego dodatkowych czynników. Liczba chorych z infekcją HIV i cukrzycą zwiększa się wskutek starzenia się tej populacji oraz wzrastającej liczby rozpoznań infekcji HIV u osób po 50 roku życia. Wiodącym celem leczenia cukrzycy typu 2 jest aktualnie prewencja pierwotna i wtórna „zdarzeń” sercowo-naczyniowych.

W niniejszych rekomendacjach utrzymano zalecenie stałej współpracy z diabetologiem w opiece nad chorym żyjącym z HIV/AIDS i cukrzycą.

Piśmiennictwo

1. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges A.H. i wsp. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS* 2018 Oct 23;32(16):2405-2416. doi: 10.1097/QAD.0000000000001967
2. Bijker R., Kumarasamy N., Kiertiburanakul S. i wsp. Diabetes, mortality and glucose monitoring rates in the TREAT Asia HIV Observational Database Low Intensity Transfer (TAHOD-LITE) study *HIV Med.* 2019 Oct;20(9): 615-623. doi: 10.1111/hiv.12779. Epub 2019 Jul 23
3. Da Cunha G.H., Franco K.B., Galvao M.T.G. i wsp. Diabetes mellitus in people living with HIV/AIDS: prevalence and associated risk factors. *AIDS Care.* 2020 May;32(5):600-607. doi: 10.1080/09540121.2019.1695727
4. Chiwandre N., Zungu N., Mabaso M. i wsp. Trends, prevalence and factors associated with hypertension and diabetes among South African adults living with HIV, 2005-2017. *BMC Public Health* 2021 Mar 6;21(1):462. doi: 10.1186/s12889-021-10502-8
5. Mocroft A., Lundgren J.D., Rockstroh J.K. i wsp. Influence of Hepatitis C Coinfection and Treatment on Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Positive Persons. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Oct 7;7(12):ofaa470. doi: 10.1093/ofid/ofaa470. eCollection 2020 Dec.
6. Duncan AD, Goff LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 2018; 13(3): e0194199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194199>
7. Nansseu JR, Bigna JJ, Kaze AD i wsp. Incidence and risk factors for prediabetes and diabetes mellitus among HIV infected adults on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2018 May, 29(3): 431-441. doi: 10.1097/EDE.0000000000000815
8. McMahon CN, Petoumenos K, Hesse Ki wsp. High rates of incident diabetes and prediabetes are evident in men with treated HIV followed for 11 years. *AIDS.* 2018 Feb 20;32(4):451-459. doi: 10.1097/QAD.00000000000001709
9. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2021, tom 7, nr 1
10. European AIDS Clinical Society Guidelines, October 2020, version 10.1. Part IV. Prevention and Management of Co-Morbidities in HIV Positive Persons. 58-59
11. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. I wsp. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by The American Diabetes Association (ADA) and The European Association for the Study of Diabetes (EASD <https://doi.org/10.1007/s00124-018-4729-5>, published online 05 October 2018
12. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva 1999
13. Tivicay Summary of Product Characteristics, ViiV Healthcare, January 2017
14. Biktarvy Prescribing Information, Gilead Sciences Inc, August 2019
15. Cattaneo D., Formenti T., Minisci D. i wsp. Lack of clinically relevant interactions between bictegrovir and metformin in persons with diabetes and HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Mar 17;dkab077. doi: 10.1093/jac/dkab077. Online ahead of print

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Choroby wątroby należą do jednych z najczęstszych przyczyn zgonu chorych z HIV, przede wszystkim z powodu koinfekcji HBV i/lub HCV. W związku z upowszechnieniem nowych, wysoce skutecznych terapii leczenia WZW B i C, zmienia się obraz chorób wątroby w populacji zarówno ogólnej, jak i zakażonych HIV. Wraz z epidemią otyłości i cukrzycy typu 2 najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby w krajach rozwiniętych staje się niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Wśród chorych z monoinfekcją HIV, NAFLD jest przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby w około 50% przypadków. Starzenie się osób żyjących z zakażeniem HIV prowadzi do częstszego ujawniania chorób cywilizacyjnych, w tym zespołu metabolicznego, którego morfologicznym wykładnikiem w wątrobie jest NAFLD.

Częstość występowania NAFLD w populacji ogólnej szacuje się na ok. 25%, natomiast bieżące badania wskazują, że częstość NAFLD u osób żyjących z HIV jest wyraźnie wyższa i wynosi ok. 35%. W populacji zakażonych HIV z NAFLD odsetek istotnego włóknienia ($\geq F2$) stwierdzanego w ocenie histologicznej sięga 22% i jest znacznie wyższy niż w populacji ogólnej z NAFLD (ok. 7-9%). Nie tylko więc ogólna częstość NAFLD jest wyższa w tej grupie, ale jest również związana z gorszym rokowaniem klinicznym.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

NAFLD definiowana jest jako obecność stłuszczenia $>5\%$ mięszu wątroby przy wykluczeniu nadużywania alkoholu oraz stosowania leków hepatotoksycznych.

Stłuszczenie wątroby najczęściej jest rozpoznawane ultrasonograficznie. Należy pamiętać jednak, że czułość usg w wykrywaniu stłuszczenia jest bardzo niska jeśli obejmuje ono poniżej 30% hepatocytów. Dokładniejsza jest ocena metodą rezonansu magnetycznego, ale z uwagi na koszty nie jest rutynowo stosowana. Ostatnio coraz częściej ilościowej oceny stłuszczenia wątroby dokonuje się podczas badania elastograficznego z wykorzystaniem pomiaru tzw. CAP (controlled attenuation parameter), korelującego ze stłuszczeniem wątroby w badaniu histopatologicznym.

NAFLD uważana jest za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego.

Rozróżniamy dwie główne postacie NAFLD:

1. Stłuszczenie proste (non-alcoholic fatty liver, NAFL) – o generalnie łagodnym przebiegu, histologicznie charakteryzuje się obecnością stłuszczenia wątroby z możliwą obecnością niewielkich nacieków zapalnych.
2. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) – agresywna forma stłuszczenia związana z progresją włóknienia do marskości wątroby oraz wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Histologicznie charakteryzuje się obecnością stłuszczenia wielokropelkowego, nacieków zapalnych oraz zwyrodnienia balonowatego hepatocytów.

Ryzyko zgonu chorych z NAFLD zależy głównie od zaawansowania włóknienia wątroby, a nie od nasilenia stłuszczenia czy zapalenia. Dlatego najważniejsza jest identyfikacja chorych z najgorszym rokowaniem – z zaawansowanym włóknieniem lub z wysokim ryzykiem jego progresji (chorzy z NASH).

Ocena zaawansowania włóknienia u chorych z NAFLD

Złotym standardem oceny włóknienia oraz jedyną pewną metodą rozpoznania NASH jest biopsja wątroby. Jednak z uwagi na jej koszt, ryzyko powikłań oraz rozpowszechnienie stłuszczenia wątroby, biopsję rezerwujemy dla chorych, którzy odniosą z jej wykonania największe korzyści.

Wskazania do wykonania biopsji wątroby w NAFLD:

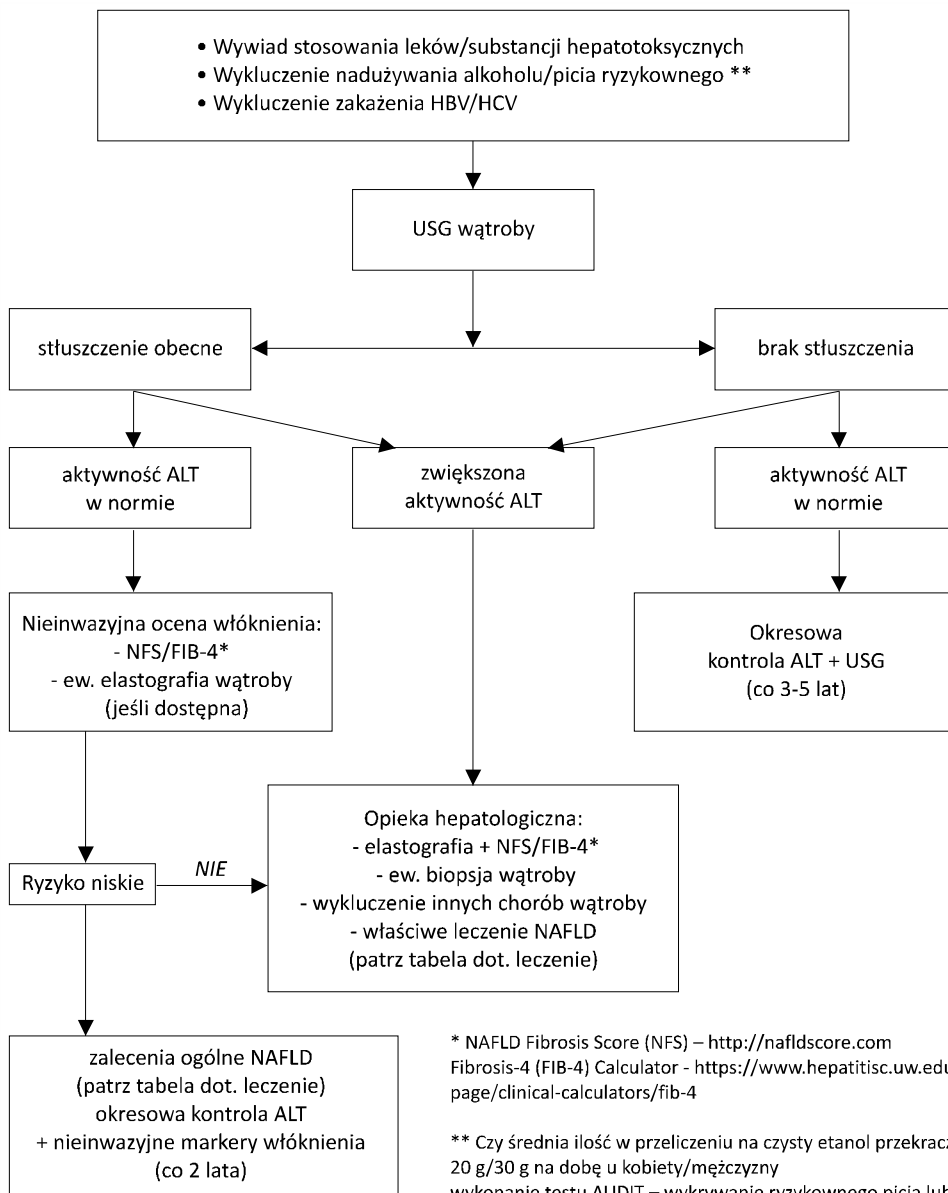
- podejrzenie zaawansowanego włóknienia w badaniach nieinwazyjnych
- obecne czynniki ryzyka NASH (przede wszystkim zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2)
- możliwość nakładania innych chorób wątroby
- brak poprawy po zastosowanym leczeniu

Uwaga: w przypadku ewidentnej marskości wątroby, stwierdzonej klinicznie, nie ma zwykle potrzeby potwierdzenia rozpoznania badaniem biopsyjnym. Wartość diagnostyczna rozpoznania NASH w takiej sytuacji może być niska, stłuszczenie wątroby i nacieki zapalne na tym etapie choroby mogą już nie być obecne (tzw. „burnt-out” NASH). Czasami taką marskość określamy mianem kryptogennej.

W związku z powszechną dostępnością nieinwazyjnych metod oceny włóknienia, warto używać ich we wstępnej ocenie w celu wykluczenia zaawansowanego włóknienia oraz monitorowaniu postępu choroby. Aby uzyskane wyniki były możliwie najbardziej wiarygodne, pożądane jest łączenie testów biochemicznych z oceną elastograficzną.

Schemat diagnostyczny u pacjentów zakażonych HIV z podejrzeniem NAFLD (szczególnie chorzy z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą typu 2)

POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV Z PODEJRZENIEM NAFLD – SZCZEGÓLNIIE CHORZY Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I/LUB CUKRZYCĄ TYPU 2



* NAFLD Fibrosis Score (NFS) – <http://naflscore.com>
Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator - <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

** Czy średnia ilość w przeliczeniu na czysty etanol przekracza: 20 g/30 g na dobę u kobiety/mężczyzny
wykonanie testu AUDIT – wykrywanie ryzykownego picia lub uzależnienia http://www.parpa.pl/images/file/Autodiagnoza_1.pdf

Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie w subpopulacji zakażonej HIV powinno być takie samo jak w populacji ogólnej.

W terapii antyretrowirusowej preferowane są leki o jak najmniejszym wpływie na gospodarkę lipidową i węglowodanową.

Zalecenia dotyczące leczenia niefarmakologicznego NAFLD u pacjentów z HIV

	ZALECENIA OGÓLNE	UWAGI
Dieta (także patrz rozdział 42)	Dieta nastawiona na redukcję masy ciała o 7-10% (w tempie 1-2 kg/m-c). Korzystny efekt spożywania kawy (2-3 filiżanki dziennie).	Przed wszystkim ograniczenie kaloryczności posiłków. <i>Preferowana dieta śródziemnomorska, nie ma potrzeby zalecenia diety lekkostrawnej lub tzw. „wątrobowej”.</i>
Wysiłek fizyczny	Regularny, aerobowy (3-4x w tyg. po min. 45min).	Unikanie siedzącego trybu życia
Ograniczenie spożywania alkoholu	Nieprzekraczanie średnich dobowych dawek 20 g / 30 g etanolu dla kobiet/mężczyzn.	W przypadku zaawansowanego włóknienia zalecenie abstynencji od alkoholu.

Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego NAFLD u pacjentów z HIV

FARMAKOTERAPIA SKŁADOWYCH ZESPOŁU METABOLICZNEGO		
LEK	ZALECENIA OGÓLNE	DZIAŁANIE W NAFLD
Metformina	Zalecana jako pierwsza linia leczenia chorych z IFG/DM t2.	Korzystny efekt obniżenia masy ciała. Bez wpływu na regresję włóknienia wątroby.
Statyny	Zalecane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.	Korzystne działania plejotropowe. Bez wpływu na regresję włóknienia wątroby.
Inhibitory receptora angiotensyny II (ARB)	Leczenie nadciśnienia u chorych z NAFLD.	Telmisartan –modulator PPAR-γ Możliwa regresja składowych NASH.
SWOISTA FARMAKOTERAPIA NASH (przypadki potwierdzone histologicznie)		
LEK	DAWKOWANIE	DZIAŁANIE
Witamina E	2× 400 IU/dobę przez maks. 12 m-cy	Poprawa składowych NASH ↓ALT Bez wpływu na włóknienie <i>Może zwiększać ryzyko nowotworzenia (szczególnie raka prostaty)</i>

LEK	DAWKOWANIE	DZIAŁANIE
Pioglitazon	30 mg /dobę	Poprawa składowych NASH ↓ALT Bez wpływu na włóknienie <i>p/wskazany w niewydolności serca.</i>
Chirurgia bariatryczna	Bezpieczna u chorych HIV+	Poprawa składowych NASH i z. metabolicznego. Możliwa regresja włóknienia!
Transplantacja wątroby	Możliwa u chorych HIV+	Patrz rozdział 37

Opieka nad pacjentem z HIV i marskością NASH wątroby

Opieka nad chorym z marskością w przebiegu NASH nie różni się od postępowania z chorym z marskością o innych etiologiach.

Podsumowanie

NAFLD stanowi rosnący problem wśród pacjentów zakażonych HIV. Podstawę leczenia stanowi redukcja masy ciała oraz korekcja składowych zespołu metabolicznego. Swoiste leczenie jest możliwe u chorych z histologicznym potwierdzeniem NASH, jednak w większości badań nie udowodniono korzystnego wpływu na włóknienie.

Toczące się obecnie liczne badania kliniczne z użyciem nowych cząsteczek mających zmniejszać włóknienie wątroby dają nadzieję na skuteczniejszą terapię NASH w przyszłości, także w grupie chorych z zakażeniem HIV.

Piśmiennictwo

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84
3. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thurst M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017;31(11):1621-32
4. Morse CG. Fatty liver disease in HIV: common, underappreciated, and understudied. *AIDS*. 2017;31(11):1633-5
5. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20
7. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(6):643-50
8. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AM, Argo CK, Northup PG, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol*. 2009;8(4):346-52

9. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57
11. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5
12. Hannah WN, Jr., Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):339-50
13. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157-66
14. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015;63(5):1229-37
15. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2012;55(2):429-36
16. Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L, Pravenec M, Ogihara T, Kurtz TW. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension.* 2006;47(5):1003-9
17. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):942-54
18. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685
19. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379-88; quiz e15-6
20. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology.* 2009;137(2):532-40

Przeszczep narządowy u osoby zakażonej HIV – zasady kwalifikacji i postępowanie potransplantacyjne

39.1. Kryteria kwalifikacji do przeszczepu narządowego u osoby zakażonej HIV

Postęp w terapii ARV doprowadził do istotnej zmiany w obserwowanej chorobowości i śmiertelności wśród osób HIV(+) – zmniejszeniu częstości występowania powikłań infekcyjnych i onkologicznych towarzyszy wzrost liczby przypadków schyłkowej niewydolności nerek i wątroby, wywołanych między innymi nefropatią związaną z zakażeniem HIV (HIV associated nephropathy; *HIVAN*), nefrotoksycznością stosowanego leczenia oraz obecnością koinfekcji HBV i/lub HCV [1]. W efekcie, coraz więcej ośrodków podejmuje się przeszczepiania narządów, zwłaszcza wątroby i nerek, u osób HIV(+), po spełnieniu ścisłych kryteriów kwalifikacji do transplantacji [2-8].

Kryteria kwalifikacji do przeszczepu narządowego u osoby zakażonej HIV:

- związane z zakażeniem HIV:
 - liczba limfocytów CD4 >200 kom/μl przez co najmniej 3-6 miesięcy – dotyczy osób oczekujących na przeszczep nerki lub osób kwalifikowanych do przeszczepu wątroby z wywiadem przebytej choroby oportunistycznej i/lub choroby nowotworowej związanej z AIDS,
 - liczba limfocytów CD4 >100 kom/μl przez co najmniej 3-6 miesięcy – dotyczy osób kwalifikowanych do przeszczepu wątroby bez wywiadu choroby wskaźnikowe AIDS,
 - HIV RNA w surowicy <50 kopii/ml w trakcie cART stosowanej minimum od 6 miesięcy (wyjątek ! => HIV RNA może wynosić >50 kopii/ml u osoby z schyłkową niewydolnością wątroby w związku z ograniczeniami w doborze ART z powodu hepatotoksyczności),
- brak aktualnej choroby nowotworowej,
- brak choroby oportunistycznej w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- brak wywiadu dotyczącego przebytych chorób, przeciw którym nie ma skutecznego leczenia po transplantacji narządowej – PML, przewlekła kryptosporidioza, pierwotny chłoniak OUN, lekooporna grzybica,
- odpowiednia adherencja pacjenta do leczenia i stabilnie prowadzona cART od 6 miesięcy,
- świadoma zgoda pacjenta na bezterminowe leczenie immunosupresyjne oraz profilaktykę chorób oportunistycznych,

- dostęp do monitorowania stężenia leków w surowicy,
- brak zespołu wyniszczenia,
- osoby HIV(+) z HCC kwalifikowane są do przeszczepienia wątroby według kryteriów mediolańskich, jak w populacji ogólnej.

Wskazania do przeszczepienia trzustki u osób HIV(+):

- przeszczepienie trzustki u osób HIV(+) jak i dalsza opieka potransplantacyjna powinny odbywać się w ośrodku z doświadczeniem przeszczepiania nerek osobom HIV(+) oraz z doświadczeniem przeszczepiania trzustki lub wysp trzustkowych,
- pacjenci z cukrzycą, niewydolnością nerek i dobrze kontrolowanym zakażeniem HIV powinni być kwalifikowani do jednoczesnego przeszczepienia nerki i trzustki,
- pacjenci z cukrzycą z dużym ryzykiem ciężkiej hipoglikemii powinni być kwalifikowani jedynie do przeszczepienia trzustki lub wysp trzustkowych, jeśli mają dobrze kontrolowane zakażenie HIV oraz stabilną i zachowaną funkcję nerek (eGFR >40 mL/min) [6].

Kryteria wyłączenia z kwalifikacji do przeszczepu narządowego u osoby zakażonej HIV:

- PML w wywiadzie,
- Pozaskórna postać mięska Kaposi'ego (aktualna lub przebyta),
- Choroby limfoproliferacyjne związane z zakażeniem EBV i HHV8 – chłoniaki i choroba Castleman'a,
- Liczba limfocytów CD4 < 100 kom/μl przez co najmniej 6 miesięcy przed planowanym przeszczepem,
- Utrzymująca się wykrywalna wiremia HIV w surowicy pomimo stosowania cART przez co najmniej 3-6 miesięcy,
- Lekooporność w ponad 3 klasach leków ARV i brak możliwości kolejnych opcji terapeutycznych w przyszłości,
- Niedawne lub przebyte zakażenie o wysokim ryzyku reaktywacji po zastosowaniu immunosupresji,
- Zaawansowana choroba układu krążenia i oddechowego,
- Choroba nowotworowa w wywiadzie z wyjątkiem litych guzów właściwie leczonych przeciwnowotworowo z przeżyciem wolnym od choroby > 5 lat,
- Zakażenie HTLV-1,
- Zaawansowana choroba szyjki macicy lub odbytu związana z zakażeniem HPV, w tym CIN/AIN III i carcinoma in situ,
- Ciąża,
- Marskość wątroby o etiologii HBV/HCV lub wykrywalna wiremia HCV/HBV w przypadku koinfekcji HIV i wirusów hepatotropowych – dotyczy przeszczepienia nerki i trzustki [4-6].

39.2. Czynniki wpływające na rokowanie dotyczące długoterminowej funkcji przeszczepu narządowego u osób zakażonych HIV

Udowodniono, że w przypadku pacjentów zakażonych HIV oczekujących na przeszczep wątroby najbardziej miarodajnym wykładnikiem określenia stopnia pilności do zabiegu transplantacji jest wskaźnik MELD, podobnie jak u osób immunokompetentnych [8]. Pacjenci HIV(+) wymagający

przeszczepienia wątroby z innych przyczyn niż pozapalana marskość wątroby w przebiegu pzw typu C mają porównywalne do populacji biorców HIV(-) rokowanie, zarówno co do odległej funkcji przeszczepu, jak i przeżycia biorców. Trzyletnie przeżycie przeszczepu wątroby u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV wynosi 85%, natomiast w grupie z koinfekcją HIV/HCV jedynie około 60% [9-12].

Czynniki ryzyka utraty przeszczepionej wątroby u osób zakażonych HIV [1, 2]

- koinfekcja HIV/HCV,
- wysoki wskaźnik MELD (≥ 25) w okresie przedtransplantacyjnym,
- BMI $< 21 \text{ kg/m}^2$ u biorcy w okresie przedtransplantacyjnym,
- rasa czarna,
- nietolerancja cART.

Dodatkowe czynniki ryzyka utraty przeszczepionej wątroby u osób z koinfekcją HIV/HCV [13]:

- starszy wiek dawcy (≥ 65 . rok życia),
- jednoczesna transplantacja wątroby i nerek,
- dawca anty-HCV (+).

Czynniki ryzyka utraty przeszczepu nerki u osób zakażonych HIV:

- starszy wiek dawcy (≥ 65 . rok życia),
- opóźniony czas podjęcia funkcji przeszczepionego narządu,
- czas tzw. zimnego niedokrwienia > 16 godzin
- współistniejące zakażenie HCV.

Wykazano, że pacjenci zakażeni HIV mają 2-3-krotnie większe ryzyko ostrego odrzutu przeszczepionego narządu, zwłaszcza nerki, w porównaniu do populacji ogólnej [13-17]. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne, wydaje się jednak, że istotne znaczenie może mieć dysregulacja układu immunologicznego towarzysząca zakażeniu HIV oraz interakcje pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a lekami ARV. Istotne znaczenie zdaje się też mieć aktywna choroba cytomegalowirusowa, dlatego sugeruje się stosowanie uniwersalnej profilaktyki anty-CMV walgancyklowirem, foskarne-tem lub cidofowirem u wszystkich chorych HIV(+) z ryzykiem jej rozwoju we wczesnym okresie potransplantacyjnym. Proponuje się też unikanie Pls i EFV w stosowanych schematach cART [12, 18, 19].

39.3. Monitorowanie funkcji przeszczepu oraz parametrów zakażenia HIV

Zaleca się przeprowadzenie diagnostyki, w tym wykonie biopsji przeszczepionego narządu, w przypadku utrzymującej się dysfunkcji przeszczepu. U osób z koinfekcją HIV/HCV po przeszczepie wątroby sugeruje się wykonywanie protokołarnych biopsji przeszczepionej wątroby w okresach 6-miesięcznych w celu wczesnego wykrycia progresji zakażenia HCV w przeszczepionym narządzie, ponieważ u osób tych aktywność enzymów wątrobowych nie koreluje ze stopniem uszkodzenia tkanki wątrobowej. Podobnie wygląda sytuacja z pacjentami z koinfekcją HIV/HCV lub HIV/HBV oczekujących na przeszczep nerki, dlatego każda z tych osób powinna mieć wykonaną biopsję wątroby w trakcie kwalifikacji do przeszczepu. Pacjent, u którego w badaniu histopatologicznym zostanie potwierdzona marskość wątroby, powinien być kwalifikowany jednocześnie do przeszczepu wątroby i nerki [2].

Pierwsze oznaczenie HIV RNA w surowicy oraz liczby limfocytów CD4 powinno być przeprowadzone miesiąc po przeszczepieniu. Kolejne kontrole skuteczności cART zaleca się co 2-3 miesiące. W przypadku utrzymującej się wirerii HIV > 50 kopii/ml wskazane jest wykonanie badania lekooportuności w celu modyfikacji stosowanego schematu terapeutycznego. Należy pamiętać o tym, że we wczesnym okresie potransplantacyjnym dochodzi do przejściowego obniżenia liczby limfocytów CD4 oraz okresowych niewielkich wzrostów wirerii HIV w surowicy, jednak nie wykazano, aby zjawisko to miało wpływ na kontrolę zakażenia HIV czy zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych w tym okresie [19, 20]. Wyjątek stanowi stosowanie tymoglobuliny, które związane jest z stałym spadkiem liczby limfocytów CD4 oraz upośledzeniem funkcji cytotoksycznych limfocytów T, co wiąże się z możliwością wystąpienia zagrażających życiu zakażeń bakteryjnych [21, 22].

39.4. Zalecenia terapeutyczne u osób zakażonych HIV po przeszczepie narządowym

Najczęściej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi u chorych po transplantacji narządów unaczynionych są:

- inhibitory kalcyneuryny (głównie takrolimus) hamujące aktywację limfocytów T,
- mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu hamujące proliferację limfocytów poprzez selektywną, odwracalną, niekompetycyjną inhibicję dehydrogenazy inozynomonofosforanu,
- glikokortykosteroidy.

W schematach leczenia immunosupresyjnego po transplantacji narządów unaczynionych mogą znaleźć się także leki z grupy inhibitorów mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Ustalając optymalny protokół leczenia immunosupresyjnego biorcy przeszczepu, należy uwzględnić poza odrębnością rodzaju przeszczepianego narządu następujące elementy: chorobę podstawową wątroby własnej, współistniejące schorzenia, np. niewydolność nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość, cukrzycę, osteoporozę, a także interakcje wybranych leków immunosupresyjnych z innymi stosowanymi lekami oraz spodziewane działania niepożądane.

Zastosowanie cyklosporyny w porównaniu do takrolimusu skutkuje większym ryzykiem odrzutu przeszczepionej nerki.

Zastosowanie sirolimusu vs inhibitory kalcyneuryny zwiększa 2-krotnie ryzyko odrzutu przeszczepionej nerki w ciągu roku od przeszczepienia.

Ostatnio podkreśla się też przewagę rapamycyny wobec inhibitorów kalcyneuryny u osób HIV(+) po przeszczepieniu wątroby z powodu HCC, zwłaszcza ze względu na udowodnione przeciwnowotworowe działanie rapamycyny [25].

Głównym wyzwaniem w leczeniu pacjentów HIV(+) po przeszczepie narządowym są interakcje lekowe między lekami ARV a lekami immunosupresyjnymi. Pls są silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, dlatego ich jednoczesne stosowanie z inhibitorami kalcyneuryny czy rapamycyną wymaga zmniejszenia dawki oraz wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami wymienionych leków immunosupresyjnych. NNRTIs, zwłaszcza EFV, mają odwrotne działanie, stąd ich stosowanie wymaga zwiększenia dawki inhibitorów kalcyneuryny. W efekcie zaleca się częste monitorowanie terapeutycznych stężeń leków immunosupresyjnych u osób HIV(+) leczonych Pls lub EFV, zwłaszcza we wczesnym okresie potransplantacyjnym [26, 27].

Obecnie najczęściej rekomendowanymi lekami ARV u osób po przeszczepach narządowych są inhibitory integrazy (raltegrawir i dolutegrawir) ze względu na ich profil bezpieczeństwa oraz minimalne interakcje z lekami immunosupresyjnymi, a optymalna terapia to 2NRTIs+RAL (stosowany

2x dz) [28]. Zaleca się zmianę schematów opartych na PIs na inne, bezpieczniejsze, o mniejszym ryzyku interakcji lekowych. Powinno unikać się stosowania boosterów (ritonawir i kobicystat) oraz NNRTIs [6, 7, 29].

W przypadku wątpliwości dotyczących interakcji międzylekowych należy korzystać ze strony www.hiv-druginteractions.org (University of Liverpool).

Zalecane postępowanie u osób z koinfekcją HIV/HBV po OLT:

- stosowanie cART, w którego skład wchodzi TDF+FTC/3TC,
- stosowanie adefowiru w przypadku okresowej przerwy w cART w wczesnym okresie potransplantacyjnym,
- podaż HBIG ml – 1 dawka w trakcie przeszczepu, następnie codziennie przez 5-7 dni po OLT, potem okresowo w celu utrzymania poziomu przeciwciał anti-HBs >200 IU/ml,
- nie zaleca się żadnej przerwy w leczeniu przeciwwirusowym HBV ze względu na ryzyko reaktywacji zakażenia [13, 30, 31].

Nie zaleca się przeszczepienia nerki i/lub trzustki u osoby zakażonej HIV/HCV z marskością wątroby i wykrywalną wiramią HCV w surowicy. Osoby HIV(+) z marskością wątroby i koinfekcją wirusami hepatotropowymi powinny być kwalifikowane jak najwcześniej do przeszczepienia wątroby, ale nie później niż po pierwszym epizodzie dekompensacji funkcji wątroby.

U osób po przeszczepieniu nerki należy monitorować eGFR i dostosowywać do niego dawkę stosowanych leków. Osoby te nie powinny stosować leków o udowodnionej nefrotoksyczności np. TDF [6, 29].

39.5. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych

Biorcy przeszczepów narządowych zakażeni HIV powinni otrzymywać profilaktykę pierwotną przeciwko [13]:

- zakażeniu *Pneumocystis jirovecii* (profilaktyka bezterminowa),
- zarażeniu *Toxoplasma gondii* (przy liczbie limfocytów CD4 <200 kom/ μ l u osób z przeciwciałami IgG przeciwko *Toxoplasma gondii*),
- zakażeniu *Mycobacterium avium complex* (przy liczbie limfocytów CD4 <50 kom/ μ l),
- zakażeniu CMV (jak w populacji ogólnej),
- zakażeniu *Cryptococcus* (jak w populacji ogólnej),

według obowiązujących zaleceń opisanych w odpowiednich rozdziałach.

Wtórą profilaktykę należy rozważyć u pacjentów z wywiadem przebytej choroby oportunistycznej oraz ryzykiem reaktywacji latentnego zakażenia w trakcie immunosupresji. U biorców narządów od dawców anty-CMV (+) oraz anty-*Toxoplasma gondii* (+) sugeruje się zastosowanie profilaktyki według ogólnie przyjętych zasad.

Przed przeszczepem każdy pacjent powinien mieć wykonany test tuberkulinowy lub test IGRA w celu wykluczenia gruźlicy latentnej. Ponieważ u osób HIV(+) często występuje anergia odporności komórkowej, w ocenie ryzyka zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* należy brać pod uwagę ekspozycję na zakażenie lub przebytą gruźlicę w wywiadzie. Zaleca się również okresowe, np. coroczne, przesiewowe badanie RTG klatki piersiowej. Każda postać aktywnej gruźlicy oraz gruźlica latentna wymaga natychmiastowego leczenia zgodnie z ogólnymi zasadami u osób HIV(+) [32].

39.6. Szczepienia w grupie potencjalnych biorców przeszczepu narządowego oraz u osób po transplantacji

Istotnym elementem profilaktyki i ograniczenia częstości występowania zakażeń wirusowych i bakteryjnych oraz ich następstw klinicznych jest przeprowadzenie obowiązującego i dodatkowo indywidualnie ustalonego programu szczepień profilaktycznych [10].

Wyłącznie dopuszczalne i uważane za bezpieczne w grupie biorców przeszczepu narządowego są preparaty szczepionek zawierające jako źródło antygeny zabite (inaktywowane) chorobotwórcze drobnoustroje lub syntetyczne peptydy uzyskiwane drogą syntezy chemicznej lub przez rekombinację DNA. W obserwacji klinicznej nie potwierdzono, teoretycznie możliwego wpływu szczepienia na występowanie procesów ostrego odrzucania przeszczepionego narządu [34]. W przypadku braku szczególnych zaleceń wynikających z praktyki klinicznej dotyczących szczepienia w tej grupie chorych w Stanach Zjednoczonych przyjęto zasady zgodnie z rekomendacjami ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) dla ogólnej populacji. Jak wspomniano, po transplantacji nie podaje się żywych szczepionek. Szczepienie przeciwko odrze, śwince i różyczce powinno być zatem przeprowadzone przed transplantacją, jeśli jest wskazane [35].

Leczenie immunosupresyjne, zależnie od zastosowanego schematu i dawek leków, upośledza kluczowe mechanizmy swoistej i nieswoistej odporności oraz ogranicza efektywność procesu immunizacji czynnej w tej grupie pacjentów. Choć odpowiedni czas do rozpoczęcia szczepień po transplantacji narządów unaczynionych nie został w pełni oceniony, w większości ośrodków zaleca się rozpoczęcie szczepień w 3-6 miesięcy po przeszczepieniu, kiedy ogólny potencjał leczenia immunosupresyjnego jest zazwyczaj istotnie mniejszy. Ocena serologiczna skuteczności szczepienia powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni od szczepienia. Należy pamiętać, że ocena serologiczna nie jest jedynym elementem oceny odpowiedzi immunologicznej, a zatem może nie być wiarygodnym parametrem oceny skuteczności przeprowadzonej immunizacji i nie korelować jednoznacznie ze stanem odporności na zakażenie określonym patogenem. Omówienie znaczenia poszczególnych elementów układu immunologicznego w odpowiedzi na kontakt z drobnoustrojami wykracza poza ramy tego opracowania. Ocena odporności komórkowej, niedostępna dziś w rutynowej diagnostyce, powinna być przedmiotem dalszych badań [35].

Osoby podróżujące do rejonów endemicznego występowania chorób zakaźnych także należy poddać odpowiednim szczepieniom profilaktycznym. Szczepionki przeciwko cholercie, japońskiemu zapaleniu mózgu, durowi brzuszemu, biegunce podróży są zalecane u chorych oczekujących na transplantację. Natomiast u biorców przeszczepów narządowych dopuszczalne i zalecane są szczepionki przeciwko cholercie (zabite pałeczki *V.cholerae*), japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowany wirus), biegunce podróży i durowi brzuszemu (zabite pałeczki *Salmonella typhi*) [36-39]. Należy pamiętać, że osoby zaszczepione szczepionką zawierającą żywe mikroorganizmy będą mogły być poddane zabiegowi transplantacji dopiero po ok. 2-miesięcznym okresie karencji [40].

Wskazane jest też stosowanie szczepień ochronnych wśród domowników, osób z bliskiego kontaktu oraz pracowników ochrony zdrowia w celu stosowania tzw. strategii kokonu zapobiegającym zakażeniom osób na immunosupresji. Podsumowanie zaleceń dotyczących szczepień ochronnych u osób dorosłych zawiera tabela 1 [35].

Tabela 1. Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych u osób dorosłych

Szczepionka przeciwko	Zabita/żywa atenuowana	Zalecane przed przeszczepem	Zalecane po przeszczepie	Monitorowanie poziomu przeciwciał ochronnych
Grypa ¹	zabita	tak	tak	nie
HBV ²	zabita	tak	tak	tak
HAV	zabita	tak	tak	tak
Tężec	zabita	tak	tak	nie
Krztusiec	zabita	tak	tak	nie
Polio	zabita	tak	tak	nie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	zabita	tak	tak	tak
<i>Neisseria meningitidis</i> ⁴	zabita	tak	tak	nie
Wścieklizna ⁵	zabita	tak	tak	nie
HPV ⁶	zabita	tak	tak	nie
Ospa wietrzna	żywa	tak	nie	tak
Półpasiec	żywa	nie	nie	nie
BCG ⁷	żywa	tak	nie	nie
Ospa prawdziwa	żywa	nie	nie	nie
Wąglik	zabita	nie	nie	nie
<i>Vibrio cholerae</i> ⁸	zabita	tak	tak	nie
Żółta gorączka	żywa	tak	nie	nie
<i>Salmonella typhi</i> (im)	zabita	tak	tak	nie
<i>Salmonella typhi</i> (doustna)	żywa	tak	nie	nie

¹ żywa donosowa szczepionka jest przeciwwskazana zarówno przed, jak i po przeszczepie narządowym

² zaleca się monitorowanie poziomu anty-HBs przed przeszczepem, a następnie co 6-12 miesięcy

³ szczepienie podstawowe i dawki przypominające według zaleceń producenta

⁴ rekomendowana u osób z czynnikami ryzyka inwazyjnego zakażenia *Neisseria meningitidis*

⁵ rekomendowana jedynie w profilaktyce poekspozycyjnej i w wybranych przypadkach profilaktyki przedekspozycyjnej

⁶ zalecana u kobiet między 9. a 26. rokiem życia

⁷ według krajowego kalendarza szczepień

⁸ żywa doustna szczepionka jest przeciwwskazana u osób z immunosupresją

39.7. Procesy nowotworzenia u pacjentów zakażonych HIV po transplantacji narządów unaczynionych

Nie udowodniono wyższego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej *de novo* w grupie biorców HIV(+) przeszczepu narządowego w porównaniu do pacjentów immunokompetentnych. Jednym z częściej obserwowanych nowotworów u osób leczonych immunosupresyjnie jest mięsak Kaposiego. Częstość występowania tego nowotworu u osób po przeszczepieniu wątroby szacuje się na ok. 2% [41]. Wszystkie postaci mięsaka Kaposiego u osób HIV(+), które obserwowano w badaniu HIV-TR (Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study), były postaciami skórnymi ulegającymi remisji po zastosowaniu rapamycyny – leku immunosupresyjnego o działaniu przeciwnowo-

tworowym w stosunku do mięsaka Kaposiego [42]. Dodatkowo w badaniu HIV-TR u osób HIV(+) stwierdzono zwiększone ryzyko neoplazji związanej z zakażeniem HPV. Ryzyko to było zwiększone niezależnie od rodzaju przeszczepianego narządu oraz zastosowania leków upośledzających funkcję limfocytów T. Obserwowano też pojedyncze przypadki nowotworów skóry oraz wznowy HCC u osób HIV(+), jednak ich częstość była porównywalna jak w grupie HIV(-) [43].

39.8. Przeszczep narządowy od osoby HIV(+) do osoby HIV(+)

Na świecie podejmowane są już pierwsze, udane próby przeszczepiania narządów od osób HIV(+) do osób HIV(+). Najlepiej udokumentowane są przeszczepy nerek dokonane przez Muller i wsp. w Afryce Południowej. Łącznie, 27 osób HIV(+) otrzymało nerki od zmarłych dawców HIV(+). Dawcami były młode osoby (średni wiek 30 lat), nie leczone ARV, z prawidłową funkcją nerek, wszystkie były ofiarami wypadków. Biorcy otrzymali indukcję rATG i leczenie immunosupresyjne oparte na takrolimusie. Odpowiednio rok, trzy i pięć lat po transplantacji przeżycie biorców wyniosło odpowiednio 84%, 84% i 74%, a przeżycie przeszczepionej nerki 93%, 84% i 84% [44-46]. 21 listopada 2013 roku prezydent Barack Obama podpisał HIV Organ Policy Equity (HOPE) Act zezwalający na przeszczepianie narządów od osób HIV(+) do HIV(+). W listopadzie 2015 roku the United States Department of Health and Human Services (DHHS) opublikowało wytyczne dotyczące przeszczepów narządowych w tej grupie chorych [47]. W efekcie, w lutym 2016 roku, w John Hopkins University Hospital w Baltimore dokonano pierwszego przeszczepu narządowego od osoby HIV(+) do HIV(+). Była to pierwsza transplantacja nerki w Stanach Zjednoczonych i pierwsza transplantacja wątroby na świecie w tej grupie biorców i dawców. Eksperci szacują, że dzięki wykorzystaniu narządów od dawców HIV(+), w Stanach Zjednoczonych przeprowadzi się dodatkowo 500 przeszczepów narządowych rocznie u biorców HIV(+)[48].

Przeszczep narządowy od osoby HIV (+) dla osoby HIV (+) według DHHS i programu HOPE 2015 [48]:

- Dozwolone przeszczepy narządowe (nerki, wątroba) zarówno od zmarłych jak i żywych dawców HIV(+).
- *Wymagania dotyczące żywych dawców:*
 - Liczba limfocytów CD4 > 500 kom/ul przez minimum 6 miesięcy przed oddaniem narządu do przeszczepu
 - HIV RNA w surowicy < 50 kopii/ml
 - Brak choroby oportunistycznej
 - Kompletna historia leczenia ARV i wyników lekooporności
 - Wykonana biopsja nerki przed jej oddaniem do przeszczepu
- *Wymagania dotyczące zmarłych dawców:*
 - Jakakolwiek liczba limfocytów CD4
 - Jakakolwiek wiremia HIV w surowicy
 - Brak choroby oportunistycznej w wywiadzie
 - Wykonana biopsja nerki planowanej do pobrania do przeszczepu
- *Wymagania dotyczące ośrodków transplantacyjnych:*
 - Prowadzona terapia ARV u osób HIV(+)
 - Doświadczenie w przeszczepach narządowych HIV(+) do HIV(+)
– co najmniej 5 transplantacji w ciągu ostatnich 4 lat
 - Opracowane procedury zapobiegania transmisji HIV

- Obowiązek prowadzenia obserwacji żyjących dawców (progresja w kierunku niewydolności nerki, konieczność modyfikacji cART w zależności od funkcji nerki) oraz biorców (standardowa opieka potransplantacyjna plus obserwacja supresji wirerii HIV i ewentualnego rozwoju lekooporności).

W piśmiennictwie stopniowo pojawiają się kolejne doniesienia dotyczące udanych przypadków przeszczepów narządowych od osób HIV(+) do osób HIV(+), np. z Kanady [49] czy z Wielkiej Brytanii [50]. Europejskie wytyczne nie uwzględniają jak dotychczas tej grupy pacjentów, natomiast temat ten został już poruszony w wytycznych brytyjskich z 2015 roku.

Przeszczep narządowy od osoby HIV(+) do osoby HIV(+) według British Transplantation Society Guidelines 2015 [6]:

Wyłącznie przeszczepy narządowe (nerki, wątroba) od zmarłych dawców:

- z HIV RNA w surowicy < 50 kopii/mL i liczbą limfocytów CD4 > 200/uł przez ostatnie 6 miesięcy przed śmiercią
- z dostępnymi danymi dotyczącymi aktualnej wirerii HIV oraz aktualnymi i historycznymi testami genotypowania
- bez wywiadu niepowodzenia wirusologicznego i lekooporności HIV.

Najczęściej poruszonymi kwestiami związanymi z przeszczepem narządowym od osoby HIV(+) do osoby HIV(+) są:

- Ryzyko superinfekcji poprzez zakażenie bardziej wirulentnym szczepem wirusa, rozwój lekooporności
- Przeniesienie od dawcy lekoopornych szczepów HIV
- Superinfekcja HIV o tropizmie CXCR4 u biorcy CCR5.

Częstym, skutecznym postępowaniem w tej sytuacji jest zmiana cART biorcy na schemat stosowany u dawcy w celu uniknięcia superinfekcji HIV [48, 51].

Podsumowanie

Podsumowując powyższe zalecenia, mimo ustalenia zasadniczych kryteriów kwalifikacji pacjentów HIV(+) do transplantacji, nadal obowiązuje zasada, że podstawą postępowania jest staranna, indywidualna analiza każdego chorego z uwzględnieniem wszelkich odrębności przebiegu klinicznego zakażenia HIV. Współpraca interdyscyplinarna specjalistów zespołu transplantacyjnego jest najistotniejszym czynnikiem powodzenia tej metody leczenia.

Piśmiennictwo

1. Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation*. 2007;84(5):563-71
2. Blumberg EA, Stock P; AST Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S131-5
3. Nissen NN, Barin B, Stock PG. Malignancy in the HIV-infected patients undergoing liver and kidney transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):517-21
4. Mahesh E, John MM, Konana GC, Paramalli RM, Bande SR, Suryadevara S. Renal transplantation in HIV-positive patients – No more a scare! *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(5):1106-1111

5. Suarez JF, Rosa R, Lorio MA, et al. Pretransplant CD4 count influences immune reconstitution and risk of infectious complications in human immunodeficiency virus-infected kidney allograft recipients. *Am J Transplant* 2016;16:2463-72
6. Kidney & Pancreas Transplantation in Patients With HIV. Second Edition. British Transplantation Society Guidelines, July 2015
7. The European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe Version 9.0 – October 2017
8. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, Dove L, Roland M, Florman S, Blumberg E, Stosor V, Jayaweera DT, Huprikar S, Fung J, Pruett T, Stock P, Ragni M. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2010;138(1):159-64
9. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, Ragni M, Regenstein FG, Sherman KE, Roland ME, Terrault NA. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1268-75
10. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, Medja F, Lombes A, Jardel C, Teicher E, Sebah M, Roche B, Castaing D, Samuel D, Duclos-Vallee JC. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS*. 2009;23(9):1069-76
11. Joshi D, Aluvihare V, Belgaumkar A., Norris S. Węda J *Hepatology*;48(supl):311 A
12. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, Ragni MV, Barin B, Simon D, Olthoff KM, Johnson L, Stosor V, Jayaweera D, Fung J, Sherman KE, Subramanian A, Millis JM, Slakey D, Berg CL, Carlson L, Ferrell L, Stablein DM, Odum J, Fox L, Stock PG; Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18(6):716-26
13. Harbell J, Terrault NA, Stock P. Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10:217-225
14. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, Chaffaut C, Chevret S, Trinchet JC, Salmon D; ANRS CO13 Hepavir study group; ANRS CO12 Cirvir study group. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavir and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):214-21
15. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C, Castaing D, Samuel D, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011;53(2):475-82
16. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004-14.
17. Touzot M, Pillebout E, Matignon M, Tricot L, Viard JP, Rondeau E, Legendre C, Glotz D, Delahousse M, Lang P, Peraldi MN. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant*. 2010;10(10):2263-9
18. Malat GE, Ranganna KM, Sikalas N, Liu L, Jindal RM, Doyle A. High Frequency of Rejections in HIV-Positive Recipients of Kidney Transplantation: A Single Center Prospective Trial. *Transplantation*. 2012;94(10):1020-1024
19. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, Freise CE, Benet LZ, Ascher NL, Roberts JP, Murphy B, Keller MJ, Olthoff KM, Blumberg EA, Brayman KL, Bartlett ST, Davis CE, McCune JM, Bredt BM, Stablein DM, Stock PG. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant*. 2008;8(2):355-65
20. Stock P, Roland M, Hanto D et al. Early and unexpected results in a multicenter study of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl2): 197
21. Gasser O, Bihl F, Sanghavi S, Rinaldo C, Rowe D, Hess C, Stablein D, Roland M, Stock P, Brander C. Treatment-dependent loss of polyfunctional CD8+ T-cell responses in HIV-infected kidney transplant recipients is associated with herpesvirus reactivation. *Am J Transplant*. 2009;9(4):794-803
22. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(4): 753-60
23. Nashar K, Sureshkumar KK. Update on kidney transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World J Nephrol*. 2016;5(4):300-7
24. Sawinski D. Kidney transplantation for HIV-positive patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(1):42-46

25. Di Benedetto F, Tarantino G, De Ruvo N, Cautero N, Montalti R, Guerrini GP, Ballarin R, Spaggiari M, Smerieri N, Serra V, Rompianesi G, D'Amico G, Mimmo A, Iemmolo RM, Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, Gerunda GE. University of Modena experience in HIV-positive patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1114-8
26. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2816-20
27. Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int.* 2007;20(8):649-58
28. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, Barrou B, Duvivier C, Fontaine C, Welker Y, Billy C, de Truchis P, Delahousse M, Vittecoq D, Salmon-Céron D. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1946-52
29. Warren-Gash C, Childs K, Thornton A, Bhagani S, Demma S, Srivastava A, Leen C, Agarwal K, Rodger AJ, Sabin CA; Joint UK CHIC and liver transplant advisory group. Cirrhosis and liver transplantation in patients co-infected with HIV and hepatitis B or C: an observational cohort study. *Infection.* 2017;45(2):215-220
30. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, van der Ende ME, Kroon FP, Richter C, Brinkman K, Meenhorst PL, de Man RA. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol.* 2002; 24(3):173-81
31. Terrault NA, Carter JT, Carlson L, Roland ME, Stock PG. Outcome of patients with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infections referred for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(5):801-7
32. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4
33. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009;49:1550-56
34. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: What clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008;8:9-14
35. Danzinger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S258-62
36. Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31:561-565
37. Takahashi H, Pool V, Tsai TF, Chen RT. Adverse events after Japanese encephalitis vaccination: review of post-marketing surveillance data from Japan and the United States. The VAERS Working Group. *Vaccine* 2000;18: 2963-69
38. Engels EA, Bennis ML, Falagas ME, Lau J. Typhoid fever vaccines. *Vaccine* 2000;18:143-34
39. Jelinek T, Kollaritsch H. Vaccination with Ducoral® against travelers' diarrhea (ETEC) and colera. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:561-567
40. Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA, Sharrar RG. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S165-9
41. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Ballarin R, Cocchi S, Potenza L, Luppi M, Gerunda GE. Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(6):653-8
42. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005; 352(13):1317-23
43. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-901
44. Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV positive donors and recipients. *N Engl J Med* 2010;362:2336-7
45. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. Renal transplantation between HIV positive donors and recipients justified. *S Afr Med J* 2012;102:497-8

46. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation – results at 3 to 5 Years. *N Engl J Med* 2015;372:613-20
47. Final Human Immunodeficiency Virus (HIV) Organ Policy Equity (HOPE) Act Safeguards and Research Criteria for Transplantation of Organs Infected with HIV” 80 Federal Register 227; 2015 73785-96
48. Sawinski D. Kidney transplantation for HIV-positive patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jan;31(1):42-46
49. Ambaraghassi G, Cardinal H, Corsilli D, Fortin C, Fortin MC, Martel-Laferrrière V, Malaise J, Pâquet MR, Rouleau D. First Canadian Case Report of Kidney Transplantation From an HIV-Positive Donor to an HIV-Positive Recipient. *Can J Kidney Health Dis*. 2017 Mar 2;4:2054358117695792
50. Nolan E, Karydis N, Drage M, Hilton R. First UK case report of kidney transplantation from an HIV-infected deceased donor to two HIV-infected recipients.. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):289-291
51. Nashar K, Sureshkumar KK. Update on kidney transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World J Nephrol*. 2016 Jul 6;5(4):300-7

Zakażenie HIV w populacji starzejącej się – zalecenia PTN AIDS

Wprowadzenie

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych dla zakażonych HIV. Wpływa na szybkość progresji zakażenia do pełnoobjawowego AIDS i przyspiesza zgon. Wiek ma również znaczenie dla utrzymania wydolności immunologicznej – im starszy pacjent, tym w krótszym czasie po zakażeniu HIV „traci” limfocyty CD4. Wpływa na to przede wszystkim naturalny proces starzenia się układu immunologicznego [1,2,3,4,5,6].

Coraz częściej mamy do czynienia ze zjawiskiem zniedołężnienia wśród chorych żyjących z HIV/AIDS. Fenotyp niedołęźności, „kruchości”, „słabości” (*frailty phenotype*) [7,8,9] jest zespołem objawów lub markerów zależnej od wieku utraty masy i dysfunkcji w obrębie narządu ruchu (mięśnie szkieletowe i kości). Stanowi o zwiększonym ryzyku zgonu, inwalidztwa i zależności od osób trzecich.

Ryzyko zakażenia HIV w wieku powyżej 50 roku w ocenie zarówno personelu medycznego, jak i osób starszych jest istotnie niedoszacowane. Stabilizacja materialna i zawodowa, niekiedy wdowieństwo, zmniejszenie obciążeń wynikające z usamodzielnienia się dzieci oraz małe prawdopodobieństwo zajęcia w ciążę sprzyjają podejmowaniu ryzykownych zachowań seksualnych [10]. U kobiet zmiany w obrębie narządów płciowych w okresie menopauzalnym sprzyjają łatwiejszemu zakażeniu HIV.

Późne rozpoznanie infekcji HIV istotnie częściej ma miejsce wśród osób starszych. Niska liczba limfocytów TCD4+ w chwili diagnozy towarzyszy akceleracji procesu starzenia się i współistnieje z bardziej nasilonymi objawami zespołu „słabości” [11,12].

40.1. Skala zjawiska w Polsce

W kwietniu 2019 r. wśród 12045 osób leczonych ART w Polsce ukończony 50 rok życia miało 1903 (15,8 %) chorych (informacja Krajowego Centrum ds. AIDS). W 2018 r. w Polsce wśród 1277 osób, u których zdiagnozowano zakażenie HIV, 135 (10,6%) były to osoby mające 50 i więcej lat [13].

40.2. Starzenie się osób seropozytywnych a choroby współistniejące niezwiązane z infekcją HIV

40.2.1.

Wraz z wiekiem wzrasta częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego, płuc, wątroby, nerek i narządu ruchu [14]. Z dłuższym przeżyciem chorych skutecznie leczonych antyretrowirusowo wiąże się ryzyko występowania nowotworów niezwiązanych z zakażeniem HIV, depresji, zaburzeń neuropoznawczych i zespołów otępiennych – schorzeń częściej występujących w starzejącej się populacji ogólnej. Na przebieg tych chorób wpływa samo zakażenie HIV oraz leczenie antyretrowirusowe. U osób HIV(+) rozwijają się one wcześniej niż w populacji ogólnej [15].

Skutkami towarzyszącymi starzeniu się niesprawności fizycznej wraz z zaburzeniami kognitywnymi są upadki, urazy, inwalidztwo, niesamodzielność – w konsekwencji też społeczna izolacja, która dotyka nierzadko osoby HIV(+), stygmatyzowane z powodu faktu „życia z HIV”.

Sarkopenia (utrata masy mięśniowej), inne objawy zespołu „kruchości”, urazy należą do coraz częściej opisywanych – także w populacji starzejących się chorych seropozytywnych – zespołów geriatrycznych [16]

40.2.2.

Zjawisko wielochorobowości cechujące populację starzejącą się skutkuje polifarmakologią. Konieczność stosowania kilku-kilkunastu leków jest istotnym czynnikiem pogarszającym jakość życia wskazywanym przez starszych chorych.

Starzeniu się chorych leczonych antyretrowirusowo towarzyszą :

- wyższe ryzyko działań niepożądanych leków antyretrowirusowych,
- częściej występujące interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu chorób współistniejących,
- wyższe koszty terapii dla pacjenta.

40.3. Zalecenia PTN AIDS – postępowanie dotyczące schorzeń współistniejących niezwiązanych z HIV

- Lekarz sprawujący opiekę nad chorym HIV(+) starzejącym się planuje skrining, monitoruje oraz uczestniczy w procesie leczenia – we współpracy z lekarzami właściwych specjalności – schorzeń współistniejących niezwiązanych z HIV.
- Każdy chory powinien być informowany o aktualnie prowadzonych (lokalnie lub regionalnie) programach profilaktycznych chorób nowotworowych i regularnie zachęcany do wykonania badań przesiewowych. Dotyczy to nowotworów następujących narządów: płuc, piersi, gruczołu krokowego, jelita grubego (w przypadku mężczyzn uprawniających seks z mężczyznami badanie w kierunku raka odbytu należy zalecać niezależnie od wieku chorego). Badanie cytologiczne w kierunku raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV należy zlecać nie rzadziej niż raz w roku niezależnie od wieku.
- U każdego chorego powyżej 40 roku życia konieczna jest ocena ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego rekomendowanymi przez PTN AIDS metodami nie rzadziej niż jeden raz w roku. Chorych należy regularnie monitorować i modyfikować te czynniki ryzyka, które można ograniczyć. Szczególną uwagę powinno się poświęcić motywowaniu pacjentów

do korzystnych zmian trybu życia (rzucenie palenia, większa aktywność fizyczna, redukcja wagi ciała).

- Nadciśnienie powinno być leczone u osób starszych HIV(+) zgodnie z ogólnymi zaleceniami i celami; należy unikać wartości niższych niż 130/70 mm Hg. Ze względu na duże ryzyko ortostatycznego niedociśnienia i zaburzeń elektrolitowych u osób starszych należy rozpocząć leczenie nadciśnienia niskimi dawkami leków. Konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych przy zwiększaniu dawek [17].
- Monitorowanie i leczenie cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, osteoporozy jest prowadzone według obowiązujących standardów krajowych i międzynarodowych medycznych towarzystw naukowych (p. adekwatne rozdziały Zaleceń PTN AIDS 2019).
- Zespoły otępienne, depresja powinny być diagnozowane i leczone według obowiązujących standardów geriatrycznych.

40.4. Zalecenia PTN AIDS – postępowanie dotyczące leczenia antyretrowirusowego osób starzejących się

- Skuteczność leczenia antyrewirusowego tożsama z kontrolą wirusologiczną infekcji HIV jest priorytetem w terapii chorego HIV(+).
- Przy wyborze pierwszej terapii, jak i przy zmianach terapii należy szczególnie ostrożnie wdrażać leki o mniej korzystnym profilu „metabolicznym” oraz takie, których potencjalne działania niepożądane mogą być bardziej nasilone lub występować częściej u chorych w starszym wieku.
- Należy unikać stosowania dizoproksylu tenofowiru u chorych z przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60 ml/min i u chorych z osteoporozą.
- U chorych z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz z wysokim ryzykiem wystąpienia „zdarzenia sercowo-naczyniowego” należy rozważyć leczenie bez abakawiru.
- U chorych z hiperlipidemią należy rozważyć leczenie bez inhibitorów proteazy wzmacnianych rytonawirem lub kobicystatem.
- Lekarz sprawujący opiekę nad chorym HIV(+) monitoruje polifarmakologię, zarówno w aspekcie interakcji lekowych, jak nadużywania przez chorych leków „nierecepturowych”, suplementów diety, ziół, preparatów „leczniczych” kupowanych „online”.

40.5. Zalecenia PTN AIDS – postępowanie dotyczące działań prozdrowotnych w populacji starzejących się osób seropozytywnych

- Należy propagować i wspierać działania mające na celu zmiany trybu życia zmierzające do:
 - aktywności fizycznej i psychicznej
 - samodzielności chorego
 - normalizacji BMI
 - eliminacji palenia, stosowania środków zmieniających świadomość, nadużywania alkoholu
- Konieczna jest profilaktyka i skryning w kierunku zakażeń oraz ciągła edukacja chorych w zakresie redukcji ryzyka chorób infekcyjnych ze względu na ich „prozapalne” następstwa [18]. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów aktywacji immunologicznej w codziennej praktyce klinicznej w pracy z chorymi HIV(+) starzejącymi się.

40.6. Zalecenia PTN AIDS – rozpoznanie zakażenia HIV w populacji osób starzejących się

- W ramach działań prozdrowotnych w podstawowej opiece zdrowotnej należy wprowadzić elementy edukowania pacjentów w wieku dojrzałym o ryzyku zakażenia HIV związanym z aktywnością seksualną.
- W ramach kształcenia przeddyplomowego i podyplomowego lekarzy należy edukować ustawnie w zakresie powszechnych badań w kierunku infekcji HIV ze wskazań medycznych („objawy niedoboru odporności”) zawsze z uwzględnieniem populacji powyżej 50 roku życia.

Podsumowanie

Wielochorobowość charakteryzuje starzejących się chorych zakażonych HIV – częstość występowania schorzeń związanych z wiekiem jest w tej grupie wyższa i pojawiają się one wcześniej niż w populacji ogólnej. Choć czas przeżycia osób HIV(+) zbliża się do czasu przeżycia ludzi HIV(-), to nadal jest on istotnie krótszy [19]. Dla poprawy stanu zdrowia i jakości życia osób seropozytywnych należy rozwijać wielospecjalistyczne ośrodki medyczne i infrastrukturę instytucji pozamedycznych. W tym celu należy wykorzystywać istniejące standardy opieki geriatrycznej, adoptować je do rzeczywistości coraz dłuższego życia z HIV [15,20,21,22,23].

Piśmiennictwo

1. Welch K., Morse A. Predictors of survival in older men with AIDS. *Geriatr Nurs* 2002; 23:62-8
2. Bhavan K.P., Kampalath V.N., Overton E.T. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5:150-8
3. Franceschi C. Inflammaging as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured? *Nutrition Reviews* 2007; 65:S173-S176
4. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transplant International* 2009; 22:1041-1050
5. Rickabaugh T.M., Klipatrick R.D., Hultin L.E. i wsp. The Dual Impact of HIV-1 Infection and Aging on Naïve CD4+T-Cells: Additive and Distinct Patterns of Impairment. *PLoS ONE* 2011; 6:e16459
6. Desquilbet L., Margolick J.B., Fried J.P. i wsp. Relationship between a frailty related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-1 infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:299-306
7. Desquilbet L., Jacobson L.P., Fried J.P. i wsp. HIV-1 infection is associated with earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62:1279-1286
8. Sacktor N., Skolasky R.L., Cox C. i wsp. Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *J Neurovirol* 2010; 16:335-341
9. Margolick J., Li X., Detels R. i wsp. Earlier Occurrence of the Frailty Phenotype in HIV+ Men than in HIV – Men: MACS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 794
10. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O. i wsp. A study of sexuality and health and older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357:762-774
11. De Francesco D., Wit F.W., Bürkle A. i wsp. Do People Living With HIV Experience Greater Age Advancement Than Their HIV-Negative Counterparts? *AIDS*. 2019; 33(2):259-268
12. Nasi M., De Biasi S., Gibellini I. i wsp. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 2016; 187:44-52
13. http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm
14. Hasse B., Lederberger B., Egger M. i wsp. Aging and Non-HIV-associated Co-morbidity in HIV+ Persons: The SHCS. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27 March 2, 2011; Boston, MA. Abstr. 792

15. McGettrick P., Alvarez Barco E., Mallon P.W.G. Ageing with HIV. *Healthcare* 2018, 6, 17; doi:10.3390/healthcare6010017
16. Hawkins K.L., Brown T.T., Margolick J.B. i wsp. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. *AIDS* 2017, 31 (Suppl 2):S137-S146
17. The HIV and Aging Consensus Project. Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV. American Academy of HIV Medicine, AIDS Community Research Initiative of America, American Geriatrics Society. <http://aahivm.org>
18. Franceschi C.. *Inflammaging*: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct; 14(10):576-590
19. Sabin C.A., Reiss P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts ? *AIDS* 2017, 31 (Suppl 2): S121-S128
20. Hogg R.S., Eyawo O., Collins A.B. i wsp. The measurement of Health Adjusted Life Expectancy (HALE) on a population-based observational cohort of HIV-positive and negative men and women in British Columbia. *Lancet HIV.* 2017 June; 4(6): e270–e276. doi:10.1016/S2352-3018(17)30029-2
21. Kong A.M., Pozen A., Anastos K. i wsp. Non-HIV Comorbid Conditions and Polypharmacy Among People Living with HIV Age 65 or Older Compared with HIV-Negative Individuals Age 65 or Older in the United States: A Retrospective Claims-Based Analysis. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2019; 33(3), 93-103. doi: 10.1089/apc.2018.0190
22. Althoff K.N., Smit M., Reiss P. i wsp. HIV and Ageing: Improving Quantity and Quality of Life. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 September; 11(5):527-536
23. European AIDS Clinical Society Guidelines, October 2018, version 9.1. Part III. Prevention and Management of Co-Morbidities in HIV Positive Persons

Zdrowie seksualne osób żyjących z HIV. Profilaktyka transmisji HIV podczas opieki nad osobami seropozytywnymi

Wprowadzenie

Przez wiele lat epidemii AIDS niemal nie wspomniano o życiu seksualnym osób żyjących z HIV, a przekazywaniu informacji o zakażeniu często towarzyszył przekaz – od dzisiaj zero seksu [1].

Wprowadzenie skutecznej, skojarzonej terapii antyretrowirusowej, radykalnie zmieniające rokowanie, wydłużające życie osób zakażonych sprawiło, że zaczęto zwracać większą uwagę na ich seksualność.

W polskim systemie opieki medycznej lekarz leczący jest głównym źródłem wiedzy o zdrowiu i wsparciem dla ludzi żyjących z HIV. Dobre relacje z lekarzem leczącym poprawiają znacząco jakość życia pacjentów. Jednak kwestie dotyczące seksualności pacjentów rzadko są podnoszone przez lekarzy, nie tylko polskich. Lekarze nie rozmawiają ze swoimi pacjentami o ich życiu seksualnym z wielu powodów, między innymi z obawy o niezręczność takiej sytuacji, z braku wiedzy dotyczącej seksualności człowieka, a także braku czasu [2]. Pacjenci także nie są skłonni do rozmów o swoich problemach związanych z aktywnością seksualną. Zaburzenia sfery życia seksualnego osób żyjących z HIV mogą mieć wiele konsekwencji. Mogą wpływać na stosowanie się pacjentów do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych, co z kolei może prowadzić do nieskuteczności wirusologicznej terapii, wzrostu poziomu wirerii w wydzielinach narządów płciowych, a to może zwiększać ryzyko przeniesienia zakażenia HIV na partnerów seksualnych [3].

W ostatnich latach pojawiła się koncepcja „pozytywnej prewencji”, w ramach której powinno się wspierać prawo ludzi żyjących z HIV do prowadzenia zdrowego życia seksualnego, stwarzać dostęp do strategii wspierających i chroniących tę sferę życia, zapobiegać i leczyć choroby przenoszone drogą płciową i utrzymywać dobry stan zdrowia przy pomocy leków antyretrowirusowych [8].

Pozytywna prewencja powinna polegać też na przyznaniu przez ludzi żyjących z HIV, iż odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu epidemii i zapobieganiu transmisji HIV na innych, zaś oni sami mają także prawo do zdrowia i bezpieczniejszego seksu. Jednak by móc korzystać z przyjemności bezpieczniejszego seksu ludzie żyjący z HIV powinni otrzymać edukację dotyczącą zdrowia seksualnego, ryzyka nadkażenia (superinfekcji), prawdopodobieństwa transmisji HIV na partnerów seksualnych – stałych i przypadkowych, a także pomoc w nabyciu umiejętności negocjowania

bezpieczniejszych kontaktów seksualnych, powinni mieć też dostęp do prezerwatyw, lubrykantów, a także informacji, jak ich używać.

41.1. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczące zdrowia seksualnego osób żyjących z HIV

Rozmowy o seksualności osób żyjących z HIV pozwalają zmniejszyć negatywne skutki psychologiczne zakażenia, poprawiają jakość życia, wpływają na bardziej świadome podejmowanie decyzji dotyczących aktywności seksualnej i prokreacji, a także przyczyniają się do zmniejszenia liczby nowych zakażeń.

Lekarz leczący pacjentkę/pacjenta żyjącego z HIV powinien modyfikować jej/jego styl życia: nawyki dotyczące żywienia i aktywności fizycznej, w celu zapobiegania ewentualnym późnym działaniom ubocznym cART, ale także styl życia seksualnego, by umożliwić bezpieczniejsze zachowania w interesie pacjentki/pacjenta i jej/jego partnerów seksualnych.

41.1.1. Wywiad dotyczący zdrowia seksualnego

Podczas zbierania wywiadu niezbędne jest stworzenie w gabinecie atmosfery sprzyjającej rozmowie na tematy trudne dla obu stron. Powinna się ona odbywać przy zamkniętych drzwiach, nie powinny w niej przeszkadzać inne osoby czy telefony, a lekarz powinien się koncentrować na tym, co mówi pacjent.

Rozmowa o seksualności pacjenta powinna się odbywać bez pośpiechu – ważne jest danie pacjentce/pacjentowi czasu na znalezienie właściwych słów do wyrażenia uczuć, emocji, obaw. Niezwykle ważne jest zachowanie empatii. Nigdy nie powinno się oceniać pacjentki/pacjenta.

Zagadnienia, które powinny zostać omówione podczas zbierania wywiadu:

- a) rola seksu w życiu pacjentki/pacjenta – przed i po zakażeniu,
- b) orientacja seksualna:
 - czy pacjentka/pacjent miał kontakty seksualne z kobietami? mężczyznami? czy zarówno z kobietami i mężczyznami?
 - własna ocena swojej orientacji seksualnej: heteroseksualna, homoseksualna, biseksualna (własna ocena orientacji nie musi się pokrywać z zachowaniami seksualnymi), trudności w ocenie własnej orientacji seksualnej.
- c) zachowania seksualne:
 - posiadanie stałego partnera/partnerki seksualnej:
 - związek formalny/niefORMALNY,
 - od jak dawna,
 - posiadanie dzieci lub chęć ich posiadania,
 - częstość kontaktów seksualnych w ciągu jednego tygodnia,
 - opinia na temat bezpieczniejszego seksu, bezpieczniejszych aktywności seksualnych,
 - częstość bezpieczniejszych kontaktów seksualnych,
 - stosowanie (lub nie) antykoncepcji,
 - liczba partnerów seksualnych w przeszłości,
 - liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego roku.
- d) ewentualne problemy pojawiające się podczas kontaktów seksualnych (dysfunkcje seksualne),

- e) zadowolenie, satysfakcja z życia seksualnego,
- f) styl radzenia sobie ze stresem,
- g) szacowany poziom poszukiwania wrażeń (potrzeby stymulacji).

41.1.2. Profilaktyka zakażeń HIV

- a) czy po rozpoznaniu zakażenia HIV nastąpiły jakieś zmiany w Pani/Pana zachowaniach seksualnych?
- b) czy partnerzy seksualni zawsze wiedzą o Pani/Pana zakażeniu HIV?
- c) w jaki sposób chroni Pani/Pan swoich partnerów/partnerki seksualne przed HIV?
- d) czy kontakty seksualne z partnerem/partnerką zakażoną HIV są w pełni bezpieczne?

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów będących w związkach z osobami niezakażonymi HIV. Niedawne badania wykazały, iż ponad prawie 30% homoseksualnych mężczyzn i 71% osób heteroseksualnych zakażonych HIV uprawia seks bez zabezpieczenia z niezakażonym partnerem/partnerką, ponadto nie wszystkie osoby zakażone mają niewykrywalny poziom wirusii [4]. Z partnerami osób niezakażonych wskazane byłoby porozmawianie o profilaktyce przedekspozycyjnej.

41.1.3. Edukacja pacjenta

Pacjentka/pacjent w momencie rozpoznania zakażenia na ogół nie ma podstawowych informacji o HIV/AIDS, często nie ma też podstawowych informacji o seksualności człowieka.

Dlatego niezbędnym jest dostarczenie mu niezbędnych wiadomości o:

- drogach przenoszenia HIV,
- rodzajach aktywności seksualnej wiążących się z ryzykiem przeniesienia HIV na partnerkę/partnera seksualnego,
- sposobach zmniejszania ryzyka zakażenia HIV w kontaktach seksualnych,
- możliwości nadkażenia (superinfekcji),
- zasadach etycznej i prawnej odpowiedzialności za bezpieczeństwo swoje i partnerki/partnera seksualnego – w tym o konieczności poinformowania partnera/partnerki o swoim statusie serologicznym.

Wskazane jest także wyjaśnienie kwestii związanych z terapią antyretrowirusową, a także krążących w środowisku osób żyjących z HIV opinii o wpływie leków antyretrowirusowych na potencję.

Ważne jest także prostowanie mitów dotyczących seksu, krążących w populacji ogólnej i wśród pacjentów.

41.1.4. Częstotliwość prowadzenia rozmów o seksualności osób żyjących z HIV

Rozmowy dotyczące seksualności pacjentów powinny być prowadzone od początku objęcia opieką lekarską pacjenta zakażonego HIV, choć nie zawsze podczas pierwszej wizyty. Powinny być także powtarzane w czasie kolejnych wizyt pacjenta [5]. Zachowania dotyczące seksu zmieniają się w czasie.

Pacjent, który w szoku związanym z rozpoznaniem zakażenia HIV deklaruje chęć zachowania abstynencji seksualnej wraz z oswajaniem się, godzeniem z własnym statusem serologicznym może i na ogół zmienia nastawienie do seksu.

Nie ma granicy wieku poniżej lub powyżej, której seksualność nie dotyczy pacjentów.

Niezwykle istotnym jest przezwyciężenie istniejących uprzedzeń panujących wśród pracowników opieki medycznej, zwłaszcza świadczących opiekę i leczących osoby żyjące z HIV. Szczególnie niebezpieczne jest podzielane przez niektórych lekarzy przekonanie, iż nie ma sensu mówić o bezpieczniejszym seksie, bo i tak wielu pacjentów nie będzie przestrzegało zasad z nim związanych [6]. Bezpieczniejsze zachowania seksualne chronią zarówno naszych pacjentów, jak i bliskich im ludzi [7, 8].

W uzasadnionych przypadkach wskazana jest konsultacja psychologa, seksuologa lub psychiatry.

Piśmiennictwo

1. Rogowska-Szadkowska D, Knysz B, Gąsiorowski J. Jak przekazywana jest wiadomość o pozytywnym wyniku testu na HIV – doświadczenia polskich pacjentów. *Wiad Lek* 2006; 59:214-9
2. McKinstry LA, Zerbe A, Hanscom B, et al., for the HPTN 065 study. A randomized-controlled trial of computer-based prevention counseling for HIV-positive persons (HPTN 065). *J AIDS Clin Res* 2017;8(7). pii: 714. doi: 10.4172/2155-6113.1000714
3. Wojcicki JM. Silence sexual and reproductive health discussions and we fuel the rise of HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. *Reprod Health*. 2017; 14(1):131
4. Grzeszczuk J, Wróblewska A, Firląg-Burkacha E, Kowalska JD. The characteristics of HIV serodiscordant couples consulted AT the HIV out-patient clinic in Warsaw. *HIV AIDS Rev* 2017; 16:58-60
5. EACS. The European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Version 9.1 – October 2018. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> [dostęp: 25.03.2019]
6. Meyers JJ, Rose CD, Shade SB, et al. Sex, risk and responsibility: provider attitudes and beliefs predict HIV transmission risk prevention counseling in clinical care setting. *AIDS Behav* 2007; 11:30-9
7. Pastwa-Wojciechowska B, Izdebski Z. Sexual activity of Polish adults. *Ann Agric Environ Med*. 2014; 21:194-7
8. Izdebski Z. Seksualność Polaków na początku XXI wieku. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2012

Kobieta żyjąca z HIV

W połowie lat osiemdziesiątych XX wieku, wśród chorych na AIDS w USA, kobiety powyżej 13 roku życia stanowiły jedynie 8%. Według danych szacunkowych obecnie kobiety stanowią połowę populacji zakażonych HIV na świecie i 25% chorych na AIDS [1]. Przebieg zakażenia oraz odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe są niezależne od płci, dlatego też nie ma odrębnych zaleceń w tym zakresie dla kobiet [2, 3]. Nie ma też odrębnych zaleceń odnośnie wyboru poszczególnych leków antyretrowirusowych w pierwszym zestawie z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia u kobiet w okresie ciąży (patrz rozdziały 10, 11, 12).

Ocena wstępna dotycząca zaawansowania zakażenia HIV i schorzeń towarzyszących jest taka sama u obu płci. Wywiad wstępny powinien w szczególności uwzględniać aktywność seksualną, liczbę i wiek potomstwa, przebyte i/lub aktualnie leczone schorzenia narządu rodowego oraz plany prokreacyjne kobiet w wieku rozrodczym. Należy zebrać informacje dotyczące profilu miesięczkowania (wiek pierwszej i datę ostatniej miesiączki, długość cyklu miesięczkowego, obfitość krwawień) oraz stosowanych metod antykoncepcyjnych. Zakażenie HIV zwiększa ryzyko zakażeń układu rodowego i raka szyjki macicy stąd też wszystkie pacjentki niezależnie od wieku powinny pozostawać pod stałą opieką ginekologiczną [4].

Badanie wstępne kobiet po rozpoznaniu HIV

- test ciążowy
- badanie ginekologiczne z oceną pH wydzieliny w pochwie, badaniem cytologicznym oraz DNA HPV-HR
- ocena narządów miednicy mniejszej (usg)
- badania w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową.

Badania cytologiczne

Wstępne badanie cytologiczne należy wykonać jak najwcześniej po rozpoznaniu zakażenia HIV i nawet jeśli wynik był prawidłowy zaleca się kontrolę po sześciu miesiącach. Termin kolejnych badań kontrolnych oraz ich częstotliwość są uzależnione od wieku pacjentki, zaawansowania zakażenia, obciążeń rodzinnych oraz wyniku pierwszego badania cytologicznego [4, 5]. Z obserwacji kobiet zakażonych wynika, że najrzadziej zgłaszają się do badań pacjentki nie leczone antyretrowirusowo (6). Są one jednocześnie osobami o największym ryzyku raka szyjki macicy.

Obecność w rozmazach cytologicznych atypowych komórek gruczolowych (AGUS) lub atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ASCUS) może być objawem rozwijającej się śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN) i wymaga szerszej diagnostyki z kolposkopią i biopsją celowaną. Badanie cytologii złączeniowej obarczone jest błędem stąd rekomendowany jest co-testing z badaniem DNA HPV-HR. Dodatkowo wykonanie badania kolposkopowego umożliwia rozpoznanie wczesnych postaci neoplazji szyjki macicy, a tym samym całkowite wyleczenie [7].

Tabela 1. Harmonogram badań cytologicznych kobiet zakażonych HIV

Sytuacja kliniczna	Zalecenia	
	HPV +	HPV -
Pierwszy rok po rozpoznaniu HIV	Co 6 miesięcy	
ASCUS/LGSIL w obserwacji	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy
Prawidłowy wynik cytologii	Co 12 miesięcy	Co 12 miesięcy z możliwością indywidualizacji jeżeli spełnia kryteria z tabeli 2

Zakończenie skringu cytologicznego

Według najnowszych doniesień nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju raka szyjki u pacjentek HIV+ skutecznie od wielu lat leczonych ARV [10, 11]. W związku z tym możemy zalecać zakończenie skringu po 65 r.ż., jeżeli spełniają wyżej wymienione kryteria (tabela 2) [11].

Tabela 2. Kryteria pozwalające na indywidualizację – skring co 3 lata (jak w populacji ogólnej) [8]

Kryteria pozwalające na skring co 3 lata (jak w populacji ogólnej)
<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe leczenie ARV (9) • brak stanów przednowotworowych i nowotworu szyjki macicy w wywiadzie • regularne, udokumentowane poddawaniu się skringom • brak ryzykownych zachowań (brak ryzyka zakażenia HPV) badanie w kierunku DNA-HPV – negatywne

W przypadku wyleczenia ze zmian przednowotworowych lub nowotworu szyjki macicy regularny (1x w roku) skring cytologiczny wraz z badaniem DNA-HPV HR prowadzimy przez 20 lat od zakończenia leczenia lub do końca życia.

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy to szczepienia przeciwko HPV – informacje na temat szczepień patrz rozdział 21.

Wskazania do kolposkopii

1. Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego z obecnością w rozmazach komórek gruczolowych atypowych (AGUS) lub nieprawidłowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ASCUS),
2. Przed pobraniem wycinków z szyjki macicy
3. Kontrola po leczeniu dysplazji szyjki macicy
4. Kolposkopię należy rozważyć również u wszystkich pacjentek
5. z potwierdzonym zakażeniem HPV [12]
6. z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/μl [4]

42.1. Zakażenia dróg rodnych

Leczenie wszystkich schorzeń narządu rodowego powinno być prowadzone przez specjalistę ginekologa.

42.1.1. Zapalenia pochwy

Prawidłowa mikroflora pochwy jest zdominowana przez tlenowe i fakultatywnie beztlenowe pałeczki z rodzaju *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *casei*, *brevis*, *plantarum*, *fermentatum*), które pokrywają ściśle nabłonek, zapewniają kwaśny odczyn mikrośrodowiska, stymulują układ immunologiczny, a ich produkty przemiany materii, a zwłaszcza H_2O_2 , hamują rozwój bakterii chorobotwórczych. Zaburzenia mikroflory pochwy zwane bakteryjną waginozą (BW) są najczęstszą przyczyną upławów oraz zwiększają ryzyko powikłań po zabiegach ginekologicznych i położniczych. W ponad połowie przypadków przebieg jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy, a chorobę rozpoznaje się najczęściej jako towarzyszącą innym stanom patologicznym narządu rodowego [13, 14].

42.1.2. Zapalenia szyjki macicy

Bakteryjne zapalenia szyjki macicy przebiegają najczęściej bezobjawowo lub objawy przypominają zapalenie pochwy. Uszkodzenie mechanizmów ochronnych umożliwia szerzenie zakażenia drogą wstępującą. W konsekwencji prowadzi to do zmian zapalnych narządów miednicy mniejszej i powikłań położniczych. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi zapalenia szyjki macicy są *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* (TV) oraz HSV.

Leczenie zgodnie z rozpoznaniem mikrobiologicznym pod kontrolą specjalisty ginekologa

42.1.3. Grzybica pochwy (*vulvovaginal candidiasis* VVC)

W odróżnieniu od wielu innych zakażeń układu rodowego, VVC nie jest zaliczana do STD i występuje niezależnie od aktywności seksualnej. Szacuje się, że około 40% kobiet jest nosicielkami *Candida albicans*, u 75% spośród nich w ciągu całego życia dochodzi do rozwoju grzybicy, a u 40-45% obserwuje się więcej niż 2 epizody. Zgodnie z klasyfikacją zakażenia HIV (CDC 1993), grzybica przewlekła, nawrotowa lub oporna na leczenie, jest zaliczana do schorzeń kategorii B. W badaniach prospektywnych wykazano, że skuteczne leczenie grzybicy dróg rodnych zmniejsza ponad trzykrotnie zarówno stężenie HIVRNA jak i liczbę komórek zakażonych HIV w wydzielinie pochwowej [15].

42.1.4. Rzęsistkowica

Zakażenia *Trichomonas vaginalis* (TV) należą do najczęściej rozpoznawanych chorób przenoszonych drogą płciową. W 10-50% przebieg jest bezobjawowy, u 30% występują pieniste, zielonkawe upławy. Zakażenie HIV nie zmienia przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Rzęsistkowica zwiększa natomiast zakaźność kobiety z infekcją HIV/TV, nasilając miejscową replikację HIV. Skuteczne leczenie rzęsistkowicy powoduje obniżenie stężenia HIV-RNA w dolnym odcinku narządu rodowego. Rzęsistkowicę rozpoznaje u 5-23% kobiet zakażonych HIV [13, 16, 17].

Leczenie – patrz rozdział 31.

42.1.5. Owrzodzenia narządów płciowych

Etiologia tych zmian jest złożona i poza *Treponema pallidum*, *Herpes simplex* (HSV) czy *Haemophilus ducreyi* przyczyną ich mogą być również inne drobnoustroje [18].

42.1.6. Zapalenia narządów miednicy mniejszej (PID – *pelvic inflammatory disease*)

Zmiany zapalne dotyczą górnego odcinka narządu rodnego: błony śluzowej trzonu macicy, jajowodów, przymacicza, jajników, mogą być powikłane ropniem jajowodów lub jajników oraz zapaleniem otrzewnej miednicy mniejszej. Choroba rzadko występuje u kobiet nieaktywnych seksualnie, w okresie ciąży i przed pokwitaniem. Najczęściej zapalenie narządów miednicy mniejszej jest wynikiem zakażenia wstępującego z pochwy lub szyjki macicy, zakażenia szerzącego się przez ciągłość z narządów jamy brzusznej, a w około 10% przypadków jest powikłaniem poronienia, łyżeczkowania jamy macicy lub wprowadzenia zakażenia w czasie innych inwazyjnych zabiegów ginekologicznych. Sporadycznie przyczyną są zakażenia krwiopochodne. Wśród czynników ryzyka wymienia się: promiskuityzm, młody wiek, bakteryjne zapalenie pochwy, stosowanie antykoncepcyjnej wkładki wewnątrzmacicznej oraz niską liczbą limfocytów CD4.

Najczęstszym objawem są bóle podbrzusza, gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, nieprawidłowa wydzielina z pochwy, ból podczas stosunków płciowych. W obrazie klinicznym mogą dominować objawy ze strony przewodu pokarmowego (luźne stolce, zaparcia stolca, bolesne parcie na stolec) lub objawy dysuryczne. Najczęstszą przyczyną zapalenia narządów miednicy mniejszej są zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* lub zakażenia mieszane. U kobiet zakażonych HIV czynniki etiologiczne PID są podobne jak w populacji ogólnej z wyjątkiem częściej występujących zakażeń *Mycoplasma hominis*, *Candida* sp, HSV i HPV. Zapalenia narządów miednicy mniejszej są obciążone ryzykiem poważnych odległych powikłań, w tym niepłodności jajowodowej, predyspozycji do rozwoju ciąży ektopowej lub przewlekłych dolegliwości bólowych brzucha. Bóle w miednicy małej u kobiet, które przebyły PID, mogą sygnalizować zaostrenie przewlekłego procesu zapalnego.

Leczenie PID jest uzależnione od ciężkości choroby i wyników badania bakteriologicznego. Do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych zaleca się empiryczną antybiotykoterapię skojarzoną [19, 20].

1. klindamycyna 900 mg co 8 godz.i.v. + genatamycyna 2 mg/kg m.c co 8 godz iv lub im
2. cefuroksym 2 g co 12 godzin iv.ampicylina z sulfabactamem 3 g co 6 godzin i.v. + doksycyklina 100 mg co 12 godzin p.o lub i.v
3. ofloksacyna 400 mg co 12 godzin i.v. + metronidazol, 500 mg co 8 godzin i.v
4. leczenie chirurgiczne – najcięższe przypadki nie odpowiadające na leczenie zachowawcze [19, 20].

42.2. Rak piersi (profilaktyka raka piersi)

Patrz rozdział 33.

42.3. Kobiety zakażone HIV w wieku rozrodczym

42.3.1. Antykoncepcja

Ze względu na udokumentowaną skuteczność leczenia antyretrowirusowego, jako formy zapobiegania przeniesienia zakażenia HIV na partnera HIV(-) oraz na dostępność leków antyretrowirusowych nie wchodzących w interakcje z hormonalnymi metodami antykoncepcyjnymi, nie zaleca się już stosowania podwójnych metod antykoncepcyjnych u kobiet na skutecznej terapii antyretrowirusowej. Stosowanie prezerwatywy powinno być zalecane wyłącznie jako forma ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową.

U pacjentek, które planują długi czas stosowania metody antykoncepcyjnej rekomenduje się wkładki domaciczne (intrauterine device, IUD) z miedzią, srebrem lub uwalniające lewonorgestrol [21, 22]. Ze względu na wysoką skuteczność i odwracalność antykoncepcji, małą możliwość błędu podczas stosowania oraz uniknięcie interakcji lekowych i politerapii wkładki wewnątrzmaciczne wydają się jedną z korzystniejszych metod antykoncepcji dla kobiet zakażonych HIV [23, 24]. Ze względu na dostępność wkładek o bardzo małych rozmiarach systemy wewnątrzmaciczne coraz częściej rekomendowane są u pacjentek, które dotychczas nie rodziły. Chociaż koszt wkładki jest wyższy od innych form antykoncepcji należy pamiętać, że jest to metoda długoterminowa (od 3 do 5 lat) i w dłuższej perspektywie bardziej opłacalna dla pacjentki. Z ich stosowaniem wiąże się ryzyko ciąży ektopowych i PID. Według ostatnio przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie ma dowodów na różnicę w ryzyku występowania PID przy IUD pomiędzy kobietami z i bez zakażenia HIV [25]. Inną rekomendowaną metodą jest stosowanie octanu medroksyprogesteronu (Depo-Provera) w zawieszynie do wstrzyknięć (1 ml zawiera 150 mg substancji czynnej) [21].

Tabela 3. Metody antykoncepcyjne dostępne dla pacjentek zakażonych HIV

<i>Metoda antykoncepcyjna</i>	<i>Środki antykoncepcyjne</i>	<i>Modyfikacja metody antykoncepcyjnej pacjentek HIV+</i>
Barierowe	Prezerwatywa	Profilaktyka STI
	Środki plemnikobójcze (nonoxynol-9)	Zwiększają ryzyko transmisji HIV [26]. Nie zalecane
Antykoncepcja hormonalna	Tabletka dwuskładnikowa	Przy PI, NNRTI – minimalna dawka EE to 35 µg Przy INSTI można stosować normalne dawki
	Tabletka progestagenna oraz antykoncepcja postkoitalna	Nie wymaga modyfikacji
Iniekcje/implanty z gestagenem	Medroksyprogesteron DMPA	Nie wymaga modyfikacji
	Implant/Etonogestrel	Nie wymaga modyfikacji
Antykoncepcja przezskórna	plaster	Nie wymaga modyfikacji
	Krążek dopochwowy	Nie wymaga modyfikacji
Wkładka wewnątrzmaciczna	z jonami miedzi	Nie wymaga modyfikacji
	z lewonorgestrem 3 letnia	Nie wymaga modyfikacji
	z lewonorgestrem 5 letnia	Nie wymaga modyfikacji

Na rynku dostępny jest szereg metod antykoncepcyjny, a dobór ich dla pacjentki jest bardzo indywidualny. Przy ich wyborze istotne są oprócz wskazań medycznych także preferencje pacjentki. Akceptacja metody, nadzór i regularne kontrole są gwarancją dobrego działania i bezpieczeństwa stosowania. Daje to możliwość korzystania przez pacjentki zakażone z wszystkich metod antykoncepcyjnych dostępnych na rynku.

W przypadku, kiedy preferowaną przez pacjentkę oraz ze wskazań ginekologicznych jest doustna antykoncepcja hormonalna, należy dostosować schemat leczenia antyretrowirusowego do takich potrzeb zdrowotnych. W tej sytuacji zaleca się stosowanie schematów opartych na inhibitorach integrazy lub marawiroku, z ominięciem cobicystatu (patrz interakcje lekowe).

W przypadkach, w których dostosowanie terapii antyretrowirusowej do wymogów antykoncepcji hormonalnej nie jest możliwe należy poinformować pacjentkę o obniżonej skuteczności antykon-

cepcyjnej takiej metody. Podstawowym składnikiem wszystkich preparatów jest etynyloestradiol (EE). Dawka EE w większości współczesnych preparatów antykoncepcyjnych nie przekracza 35 µg, a najczęściej wynosi od 20-30 µg. Interakcje zachodzące pomiędzy hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi i lekami antyretrowirusowymi mogą być przyczyną ich niepełnej skuteczności, stąd konieczność użycia leku o wyższej dawce hormonu 35 µg. Interakcje dotyczą głównie inhibitorów proteazy (PI) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI).

Przed rozpoczęciem antykoncepcji hormonalnej należy wykluczyć ciążę, wykonać badanie ginekologiczne i cytologiczne. W każdej sytuacji ostateczny wybór metody antykoncepcyjnej jest uzależniony od wielu czynników i wymaga indywidualizacji.

42.4. Ciąża u kobiety zakażonej HIV

Zmniejszenie ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko w okresie ciąży porodu oraz wydłużenie i poprawa jakości życia spowodowały, że współcześnie wiele pacjentek zakażonych HIV (27) świadomie planuje posiadanie potomstwa. Liczne badania prowadzone w Europie i USA wskazują, że odsetek kobiet zakażonych i niezakażonych HIV deklarujących chęć posiadania dziecka jest porównywalny. W świetle współczesnej wiedzy zakażenie HIV nie jest przeciwwskazaniem do posiadania potomstwa, a ciąża nie wpływa negatywnie na przebieg zakażenia HIV. Ciąża u kobiety zakażonej HIV jest wskazaniem do stosowania terapii antyretrowirusowej niezależnie od liczby limfocytów CD4 oraz stężenia HIV RNA. Wybór leków stosowanych w okresie ciąży musi uwzględniać bezpieczeństwo płodu oraz zmiany parametrów farmakokinetycznych w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Planując terapię u pacjentek w wieku rozrodczym należy zawsze uwzględniać ryzyko nieplanowanej ciąży. W praktyce oznacza to konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej jeśli stosowane są leki potencjalnie teratogenne lub ich wpływ na bezpieczeństwo płodu jest nie znany. Nie zaleca się stosowania EVF w leczeniu kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. NVP może być stosowana u kobiet z liczbą limfocytów CD4 <250 k/ml. Pacjentki z wyższą liczbą limfocytów CD4 mogą przyjmować NVP tylko, jeśli wymaga tego sytuacja kliniczna pod ścisłą kontrolą lekarską [27, 28].

Leczenie antyretrowirusowe kobiet w ciąży opisano w rozdziale dotyczącym profilaktyki transmisji wertykalnej B-8.

42.5. Menopauza a zakażenie HIV

Menopauza jest naturalnym, fizjologicznym okresem życia kobiety. Przeciętnie występuje pomiędzy 48 a 52 rokiem życia. Rozpoznanie menopauzy ustala się na podstawie danych z wywiadu, które wskazują na brak miesiączki w okresie dłuższym niż 12 miesięcy. W diagnostyce menopauzy nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia FSH i estradiolu, natomiast w badania te wykonuje się w przypadkach wątpliwych.

Obecnie przyjmuje się, że zakażenie HIV nie powoduje obniżenia wieku menopauzalnego, z kolei menopauza nie wpływa negatywnie na przebieg zakażenia i jego leczenie [3, 29]. Ponieważ obraz kliniczny menopauzy nie różni się od obserwowanego u kobiet HIV(-), w grupie kobiet z HIV znajdują zastosowanie te same wytyczne co w populacji ogólnej [30]. Mimo, że część leków antyretrowirusowych i hormonalnych wykorzystuje ten sam szlak metaboliczny, nie zaleca się modyfikacji dawek HTZ ze względu na stosowany schemat cART [31-33]. Daje nam to możliwość przeniesienia zaleceń z populacji ogólnej na pacjentki zakażone HIV [32].

Rutynowa opieka nad kobietą zakażoną HIV w okresie menopauzy:

1. ocena wskazań i przeciwwskazań do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
2. mammografia
3. pełne badanie ginekologiczne w tym usg przezpochwowe
4. ocena ryzyka sercowo-naczyniowego
5. monitorowanie ciśnienia tętniczego
6. ocena gospodarki lipidowej i węglowodanowej
7. ocena gęstości mineralnej kości (DEXA)
8. ocena układu krzepnięcia i ryzyka choroby zatorowo-zakrzepowej
9. usg sutków i mammografia o ile nie została wykonana w okresie krótszym niż 12 miesięcy

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Rekomenduje się zaczynanie terapii od niskich dawek hormonów (1 mg) [34] i modyfikacji ich w zależności od objawów klinicznych. Zaleca się rozpoczęcie terapii do 10 lat od ostatniej miesiączki i kontynuację do 60 r.ż., a w indywidualnych przypadkach dłużej [30, 33].

1. doustnie:
 - estradiol (E_2) – 0,5-1-2 mg/dobę
2. przezskórnie:
 - 17β -estradiol-25-27,5 μ g uwalnianego z plastra w okresie 24 godzin.

Wskazania do HTZ:

1. nasilone objawy wypadowe: (ryzyko jest o 24% wyższe u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z niezakażonymi)
 - neurowegetatywne: uderzenia gorąca, zlewne poty, zawroty głowy
 - chwiejność emocjonalna, zaburzenia snu
 - depresja, zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi
2. przedwczesna menopauza w wieku <40 roku życia
3. profilaktyka/ leczenie osteoporozy i zmniejszenie ryzyka złamańiskoenergetycznych
4. profilaktyka i leczenie atrofii urogenitalnej
5. profilaktyka demencji i zaburzeń poznawczych.

Przeciwwskazania do HTZ:

1. rak sutka i endometrium lub pacjentka z grupy wysokiego ryzyka
2. choroba zakrzepowo-zatorowa
3. niewydolność wątroby
4. choroba niedokrwienna serca
5. niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych.

Hormonalna terapia zastępcza musi być dobierana indywidualnie pod nadzorem doświadczonego specjalisty ginekologa. Przed rozpoczęciem HTZ należy wykonać badania oceniające ogólny stan zdrowia oraz stan narządu rodnoego. Zaleca się przezpochwowe usg mammografię i badania biochemiczne (próby wątrobowe, lipidogram, poziom glukozy). Badania w kierunku genetycznej predyspozycji do raka sutka zaleca się u pacjentek obciążonych rodzinie.

1. Optymalny czas do rozpoczęcia HTZ: jak najwcześniej gdy pojawią się objawy okresu przekwitania (zaburzenia miesiączkowania, objawy wypadowe) najczęściej pomiędzy 50-59 rokiem życia.
2. Strategia terapii:
 - dobór dawki – najniższa skuteczna dawka estrogenów; indywidualny dobór progestagenów u pacjentek z zachowaną macicą
 - droga podania – uwzględniać powinna choroby towarzyszące stosowane leki w tym zwłaszcza inhibitory proteazy oraz indywidualne potrzeby pacjentki. Rekomendowana jest terapia transdermalna.

Zaletą niskodawkowej terapii hormonalnej jest wysoki, porównywalny ze stosowaniem dawek wyższych, efekt terapeutyczny, przy istotnie niższym ryzyku powikłań. Wykazano, że 1 mg estradiolu/dobę jest optymalną dawką niwelującą objawy wypadowe, a w połączeniu z niską dawką (0,5 mg) octanu noretisteronu (NETA) powoduje szybsze złagodzenie objawów wazomotorycznych. Niskie dawki estrogenów zapewniają ochronę przed rozwojem i postępem osteoporozy pierwotnej, a najlepsze efekty w tej kwestii uzyskuje się w połączeniu niskiej dawki estrogenów z octanem noretisteronu (NETA) [35].

Zalety parenteralnej HTZ

1. niewielkie dobowe dawki estradiolu uwalniane z plastra redukują objawy wypadowe już w czasie pierwszego miesiąca leczenia
2. redukuje ryzyko rozwoju cukrzycy i zaburzeń lipidowych
3. zapobiega atrofii urogenitalnej
4. niższe ryzyko nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych w porównaniu z tradycyjną dawką (2 mg/dobę)
5. nie wpływa na przyrost masy ciała
6. skuteczna metoda profilaktyki osteoporozy.

Progestageny w HTZ

Są niezbędne u kobiet z zachowaną macicą, chronią śluzówkę narządu przed nadmierną stymulacją estrogenową. Wybór progestagenu musi uwzględniać wywiad, czynniki ryzyka, schorzenia towarzyszące.

1. Dydrogesteron (*DSG*)
2. Octan noretisteronu (*NETA*):
 - nawet w niskich dawkach wykazuje silne działanie progestagenne na endometrium, skutecznie zabezpiecza przed przerostem
3. wykazuje synergistyczne z estrogenami działanie antyosteoporotyczne
4. Zmniejsza niekorzystny wpływ doustnego estradiolu na wzrost prozapalnych markerów miażdżycy
5. wykazuje korzystny wpływ na metabolizm glukozy i lipidów
 - obniża stężenie triglicerydów
 - obniża stężenie apolipoproteiny A i B
 - nie wpływa na tolerancję glukozy i nie upośledza wrażliwości tkanek na insulinę
 - w przeciwieństwie do pochodnych progesteronowych, nie stymuluje receptora trombinowego co powoduje niskie ryzyko zakrzepicy żyłnej i tętniczej
 - w terapii ciągłej obniża częstość mastopatii i mastodynii
 - poprawia nastrój i libido

6. może być stosowany u kobiet z przerostem endometrium w wywiadzie, z żylakami i czynnikami ryzyka choroby zatorowej, z cukrzycą i zaburzeniami gospodarki lipidowej [37-40].

Postępowanie niehormonalne zalecane w celu łagodzenia dolegliwości menopauzalnych

Objawy	Postępowanie
Objawy wegetatywne	Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI [36] Fitoestrogeny*
Atrofia urogenitalna	Estrogeny – globulki, kremy hialuronowe i lubrykanty
Prewencja osteoporozy szczególnie do 60 r.ż.	Wapń 1200-1500 mg Witamina D3 1000 IU/dobę Zwiększenie aktywności fizycznej Redukcja spożycia alkoholu Zaprzestanie palenia

* Dużą grupę substancji łagodzących objawy menopauzalne stanowią fitoestrogeny, które jako substancje pochodzenia roślinnego uważane są za całkowicie bezpieczne i często stosowane bez konsultacji z lekarzem. W chwili obecnej brak dowodów na ich skuteczność oraz brak danych dotyczących możliwych interakcji z lekami antyretrowirusowymi.

42.6. Osteoporoza postmenopauzalna – zapobieganie i leczenie

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się obniżeniem masy kostnej i obniżoną jakością tkanki kostnej. Patogeneza osteoporozy jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Od wielu lat poszukuje się metod diagnostycznych, które umożliwiłyby określenie podatności na złamania i wczesne wdrożenie profilaktyki. W praktyce klinicznej najczęściej stosowanym parametrem oceniającym masę kostną jest badanie gęstości mineralnej kości (*BMD – bone mineral density*), który jest również często wykorzystywany w ocenie skuteczności leczenia.

Osteoporoza pierwotna jest związana z procesami inwolucyjnymi i występuje przede wszystkim u kobiet. Ocenia się, że po 50 roku życia na tę postać osteoporozy choruje 45% kobiet. Osteoporoza wtórna towarzyszy wielu przewlekłym schorzeniom lub jest efektem ubocznym stosowanej terapii. Występuje niezależnie od wieku i z podobną częstością u obu płci, stanowiąc 50% osteoporozy u mężczyzn. W patogenezie bierze udział kilka czynników w tym przewlekłe schorzenia innych narządów, przewlekłe zapalenie, unieruchomienie oraz wpływ leków. Osteoporoza wtórna towarzyszy przewlekłym schorzeniom nerek, przewodu pokarmowego, chorobom autoimmunologicznym, nowotworom, a także przewlekłym zakażeniom. Niekorzystny wpływ na gęstość mineralną kości wywierają leki w tym glikokortykosterydy, cykloseryna, leki przeciwpadaczkowe, antydepresyjne, acenokumarol, heparyna, leki stosowane w chemioterapii nowotworów. Pojawiły się również hipotezy o wpływie leków antyretrowirusowych na metabolizm kości. Ocenia się, że 70% zakażonych HIV wykazuje zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej. Kobiety zakażone HIV leczone antyretrowirusowo i po menopauzie stanowią grupę wysokiego ryzyka osteoporozy. W profilaktyce i leczeniu bardzo ważne znaczenie odgrywa edukacja w zakresie prozdrowotnego trybu życia: regularny wysiłek fizyczny, unikanie palenia papierosów, stosowanie HTZ [35].

Zalecenia

1. Hormonalna terapia zastępcza (35)
2. Calcium 1200-1500 mg/dobę
3. Witamina D3-1000 IU/dobę
4. Bifosoniany – przez okres 3-5 lat
5. Kwas alendronowy (Fosamax 70, Alendran 70, Alendrogen, Oseomax 70, Ostelek, Ostenil 70, AledrolLek),
 - 1 tabletkę 1 raz w tygodniu na czczo, popijając 1 szklanką wody. Po przyjęciu leku konieczne utrzymanie pozycji pionowej przez 30 minut. W trakcie leczenia wyłączyć z diety kawę i sok pomarańczowy. Należy zachować co najmniej 30 minutowy odstęp pomiędzy przyjęciem leku a porannym posiłkiem i stosowaniem innych leków
6. Ryzedronian sodu – Actonel tabl a 35 mg – stosuje się podobnie jak pochodne kwasu alendronowego: 1x w tygodniu 1 tabletkę
7. Edukacja; zdrowy tryb życia (właściwa dieta, aktywność fizyczna, rezygnacja z palenia tytoniu oraz nadużywania alkoholu)

Piśmiennictwo

1. GlobalRaport/2016 URotgAehduop. UNAIDS. 2016 Raport of the global AIDS epidemic. <http://data.unaids.org/pub/GlobalRaport/2016>. 2016
2. Jarrin I, Del Amo J, Pérez-Hoyos S, Hernández-Aguado I, Meyer L, Prins M, et al., editors. Changes over time in the risk of AIDS by sex: slower progression in women in recent periods 2007
3. Nicastrì E, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2005; 19(6):577-83
4. Davis A, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac M. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecologic oncology*. 2001;80(3):350-4
5. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *The Journal of infectious diseases*. 2001; 184(6):682-90
6. Kowalska JD, Wroblewska A, Zabek P, Firląg-Burkacka E, Kalinowska M, Byczot Z, et al. Barriers to cervical cancer screening exist despite integrating HIV and gynaecological services for HIV-positive women in Poland. *Ginekologia polska*. 2018; 89(2):68-73
7. Swierczynski SL, Lewis-Chambers S, Anderson JR, Keller JM, Hinkle DA, Ali SZ. Impact of liquid-based gynecologic cytology on an HIV-positive population. *Acta cytologica*. 2004; 48(2):165-72
8. <https://www.gov.pl/zdrowie/profilaktyka-onkologiczna> MZPprsm. Ministerstwo Zdrowia. Program profilaktyki raka szyjki macicy. <https://www.gov.pl/zdrowie/profilaktyka-onkologiczna>. In: *Zdrowia M*, editor. 2017
9. de Vries HJ, Steenbergen RD. The effect of ART on cervical cancer precursor lesions. *The Lancet HIV*: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30189-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30189-3). 2017
10. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *Jama*. 2012; 308(4):362-9
11. Spaczyński M. Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia Praktyczna*. 2004;12(3):6-8
12. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97(8):577-86

13. Cu-Uvin S, Hogan J, Caliendo A, Harwell J, Mayer K, Carpenter C. HIV Epidemiology Research Study. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6):894-6
14. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wølnert-Hanssen P, et al. Hydrogen peroxide – producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *Journal of Infectious Diseases*. 1996; 174(5):1058-63
15. Duerr A, Heilig CM, Meikle SF, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo A, et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity. *Obstetrics & Gynecology*. 2003; 101(3):548-56
16. Niccolai LM, Kopicko JJ, Kassie A, Petros H, Clark RA, Kissinger P. Incidence and Predictors of Reinfection with *Trichomonas vaginalis* in HIV-infected Women. *Sexually transmitted diseases*. 2000; 27(5):284-8
17. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31(5):1225-33
18. Heng MC, Heng SY, Allen SG. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1. *The Lancet*. 1994;343(8892):255-8
19. Walker CK, Wiesenfeld HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical infectious diseases*. 2007; 44(Supplement_3):S111-S22
20. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(suppl_8):S759-S62
21. Watts DH, Park J-G, Cohn SE, Yu S, Hitti J, Stek A, et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception*. 2008; 77(2):84-90
22. Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Human reproduction*. 2006; 21(11):2857-61
23. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007; 197(2):144.e1-e8
24. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: safety, efficacy, and patient acceptability. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009; 5:561
25. Tepper NK, Curtis KM, Nanda K, Jamieson DJ. Safety of intrauterine devices among women with HIV: a systematic review. *Contraception*. 2016 Dec; 94(6):713-24
26. Nonoxynol-9 for preventing vaginal acquisition of sexually transmitted infections by women from men [database on the Internet] 2002
27. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, Young NL, Mock PA, et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. *The Journal of infectious diseases*. 2000; 181(1):99-106
28. Minkoff H, Hershov R, Watts DH, Frederick M, Cheng I, Tuomala R, et al. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2003; 189(2):552-9
29. Calvet GA, Grinsztejn BG, Quintana MdSB, Derrico M, Jalil EM, Cytryn A, et al. Predictors of early menopause in HIV-infected women: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015; 212(6): 765. e1-e13
30. Bińkowska M, Dębski R, Paszkowski T, Sendrakowska M, Zgliczyński W. Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society – state of knowledge as of December 2013. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*. 2014 03/10;13(1):1-12
31. Imai K, Sutton MY, Mudo R, del Rio C. HIV and menopause: a systematic review of the effects of HIV infection on age at menopause and the effects of menopause on response to antiretroviral therapy. *Obstetrics and gynecology international* Volume 2013, Article ID 340309, 11 pages <http://dxdoiorg/101155/2013/3403092013>; 2013
32. 2016 NYSDoHAIMCfMaOWwHIAahwhoDdM. New York State Department of Health AIDS Institute. Medical Care for Menopausal and Older Women with HIV Infection. Available at: <http://www.hivguidelines.org> Dostęp dn.25 Marca 2016 [Internet]. 2016

33. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* (New York, NY). 2007 Mar-Apr; 14(2):168-82
34. Pornel B, Chevallier O, Netelenbos JC. Oral 17 β -estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause* (New York, NY). 2002; 9(3):171-8
35. Delmas P, Confavreux E, Garnero P, Fardellone P, de Vernejoul M-C, Cormier C, et al. A combination of low doses of 17 β -estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2000; 11(2):177-87
36. Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*. 2017; 110(5):272-4

Mężczyzna żyjący z HIV

Od wielu lat obserwuje się znaczną przewagę odsetkową mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM, *men having sex with men*) w grupie osób zakażonych HIV. Choć od 2 do 7% mężczyzn deklaruje kontakty seksualne z innymi mężczyznami, to wśród osób zakażonych HIV grupa MSM stanowi od 22% do 75% (w zależności od populacji oraz okresu). Pomimo tego, że grupa MSM stanowi jedynie 0,2% populacji ogólnej, to nawet ponad 7% tej populacji może być zakażona HIV. Ponadto w latach 2000-2015 wzrost liczby nowych zakażeń HIV stwierdzono jedynie w grupie mężczyzn (liczba kobiet z nowo wykrytym zakażeniem w powyższym okresie pozostawała na stałym poziomie; niewielki wzrost stwierdzono w 2014 roku), a największy wystąpił właśnie w populacji MSM – w 2000 roku stanowili oni około 12% spośród wszystkich rozpoznanych zakażeń, a w 2016 roku ponad 80%. Dlatego też nie ma wątpliwości, że obecnie główną drogą nabywania nowych zakażeń HIV, ale również coraz większą grupą pacjentów leczonych w poradniach dla osób żyjących z HIV, są mężczyźni mających kontakty seksualne z mężczyznami. Zwrócenie uwagi na potrzeby zdrowotne i styl życia tej grupy pozwoli ograniczyć liczbę nowych zakażeń, ale również dostosować opiekę zdrowotną do potrzeb MSM. Ponadto powinno to doprowadzić do zmniejszenia liczby nowych zakażeń w grupie heteroseksualnych kobiet. Mężczyźni mających kontakty seksualne z mężczyznami to heterogenna grupa, którą łączy uprawianie seksu z innymi mężczyznami. Należą do niej zarówno mężczyźni identyfikujący się jako osoby homo- i biseksualne, ale również mężczyźni heteroseksualni, którzy sporadycznie (np. pod wpływem środków psychoaktywnych, w celach zarobkowych) mają kontakty seksualne z innymi mężczyznami. Na podstawie analizy ankiet z punktów konsultacyjno-diagnostycznych oraz badania EMIS stwierdzono, że w grupie MSM 20% osób deklarowało się jako osoby biseksualne, 39% respondentów miało w życiu co najmniej jedną partnerkę seksualną kobietę, a 9% uprawiało seks z kobietą w ciągu ostatniego roku [6,14,18,23,31].

Tak duży odsetek MSM zakażonych HIV oraz stały wzrost liczby nowych zakażeń w tej grupie wynika z częstszego niż w populacji ogólnej podejmowania zachowań ryzykownych. Ryzyko zakażenia HIV podczas receptywnego seksu analnego wynosi do 3% (dla porównania receptywnego i insertywnego seksu dopochwowego odpowiednio 0,01-0,15% i poniżej 0,01%), a dodatkowo zwiększa się ono w przypadku współwystępowania innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (w zależności od rodzaju zakażenia od 2 do 7 razy). Poza Chlamydia trachomatis wszystkie inne STI są częściej rozpoznawane w tej grupie. W ostatnich latach zwiększyła się również liczba mężczyzn zakażonych HIV niestosujących prezerwatywy podczas seksu analnego. Według badań z USA w przypadku kontaktu z mężczyzną zakażonym HIV (tzw. *serosorting*) odsetek ten wynosi 30%, jeśli partner nie zna swojego statusu serologicznego – 16%, a gdy jest niezakażony – 13% [5]. Ponadto coraz popularniejsze stają się kontakty seksualne pod wpływem środków psychoaktyw-

nych (*chemsex*). Nie bez znaczenia pozostaje również kontekst społeczny – grupa ta częściej doznaje stygmatyzacji i napiętnowania. Może to prowadzić do wzrostu częstości angażowania się w zachowania ryzykowne oraz wywoływać zaburzenia psychiczne [3,10,11,22].

W tabeli 1 przedstawiono schorzenia, których częstość występowania różni się od częstości w pozostałej populacji, a także działania profilaktyczne, które należy podejmować ze względu na styl życia MSM oraz uwarunkowania psychospołeczne.

Lp.	Schorzenie, działanie profilaktyczne / rodzaj badania, interwencja terapeutyczna	Częstość podejmowania danej interwencji				Uwagi
		Przed rozpoczęciem leczenia ARV	co 6-12 miesięcy	1 raz na 2 lata	w przypadku wystąpienia objawów	

Zaburzenia psychiczne i neurologiczne

1.	Depresja / badanie przesiewowe*	x	x			podejrzenia depresji – skierować na konsultację do psychiatry i psychologa
2.	Zaburzenia lękowe	x	x			podejrzenia zaburzeń lękowych – skierować na konsultację do psychiatry i psychologa
3.	Zaburzenia neuropsychologiczne / badanie przesiewowe	x		x		podejrzenie zaburzeń neuropsychologicznych – skierować do psychologa (w celu wykluczenia depresji oraz przeprowadzenia badania neuropsychologicznego)
4.	Uzależnienie od tytoniu / motywowanie do zaprzestania palenia	x	x			brak skuteczności interwencji (np. dialogu motywacyjnego) podczas wizyt kontrolnych przez 6 miesięcy – skierować do specjalisty terapii uzależnień
5.	Uzależnienie od alkoholu / motywowanie do zgłoszenia się do specjalisty terapii uzależnień	x	x			
6.	Przyjmowania narkotyków i innych środków rekreacyjnych / motywowanie do zgłoszenia się do specjalisty terapii uzależnień	x	x			

Choroby nowotworowe

7.	Rak odbytu / badanie per rectum ± badanie cytologiczne odbytu (w przypadku zmian – anoskopia)	x		x		
8.	Nowotwór jądra / badanie fizykalne	x			x	
9.	Rak płuca / badanie fizykalne	x			x	

Choroby weneryczne

10.	Kiła / badanie przesiewowe	x	x		x	W grupie MSM podejmujących zachowania ryzykowne – <u>oralne</u> i/lub analne kontakty seksualne bez prezerwatywy; należy rozważyć badanie co 6 miesięcy w przypadku częstego podejmowania zachowań ryzykownych
11.	HCV / badanie przesiewowe	x	x		x	W grupie MSM podejmujących zachowania ryzykowne – <u>oralne</u> i/lub analne kontakty seksualne bez prezerwatywy; należy rozważyć badanie co 6 miesięcy w przypadku częstego podejmowania zachowań ryzykownych
12.	Rzeżączka, Chlamydia trachomatis / wymaz – badanie molekularne	x	x		x	W grupie MSM podejmujących zachowania ryzykowne – <u>oralne</u> i/lub analne kontakty seksualne bez prezerwatywy; należy rozważyć badanie co 6 miesięcy w przypadku częstego podejmowania zachowań ryzykownych. Wymaz należy pobrać z cewki moczowej, odbytu i gardła (w zależności od rodzaju odbywanych kontaktów seksualnych)
13.	Mycoplasma genitalium / wymaz – badanie molekularne				x	Rozważyć pobranie wymazu i wykonanie badania molekularnego w przypadku mężczyzn, u których występują objawy ze strony układu moczowo-płciowego (ból, pieczenie, śluzowy wyciek z cewki moczowej) i wynik badania w kierunku innych STI był ujemny. Szczególnie w przypadku kontaktów seksualnych bez prezerwatywy z obcokrajowcami.
14.	Zakażenia przewodu pokarmowego przenoszone drogą płciową				x	Podczas seksu oralno-analnego należy stosować chusteczki do seksu oralnego

Działania profilaktyczne

15.	HAV / szczepienie	x				Badanie anty-HAV na początkowych wizytach. W przypadku osób nieszczepionych podczas seksu oralno-analnego należy stosować chusteczki do seksu oralnego
16.	HBV / szczepienie	x				Badanie anty-HBc i HBsAg na początkowych wizytach
17.	HPV / szczepienie	x				Zalecane u mężczyzn do 45 roku życia

* w celu wykluczenia depresji zaleca się stosowanie krótkich skal posiadających polską normalizację (np. kwestionariusza zdrowia psychicznego PHQ-9 dostępnego na stronie <http://www.iapt.nhs.uk/silo/files/the-phq9-in-polish.pdf>)

Depresja

Mężczyźni posiadający doświadczenia seksualne z innymi mężczyznami ponad dwukrotnie częściej cierpią w jakimś okresie swojego życia na nawracającą depresję lub dużą depresję (odpowiednio w zależności od badań od 12,2% do 17,1% w stosunku do od 3,5% do 5,2% w populacji ogólnej i od 13,3% do 31,0% vs. od 5,1% do 10,2%). Ponadto stwierdzono ponad 6-krotne częstsze, głównie w grupie mężczyzn poniżej 30 roku życia, podejmowanie prób samobójczych. W przypadku osób zakażonych HIV odsetek obu zaburzeń jest jeszcze większy (dodatkowy stres środowiskowy z powodu zakażenia HIV). Szacuje się, że epizody depresyjne występują u 40% mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (w grupie osób zakażonych HIV odsetek ten wynosi 20-25%). Zaleca się farmakoterapię selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny w połączeniu z psychoterapią behawioralno-poznawczą [1,3,6,10,12].

Zaburzenia lękowe

Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami prawie trzykrotnie częściej niż populacja ogólna doświadczają zespołu lęku napadowego (w zależności od badań od 6,4% do 19,5% vs od 2,0% do 7,6%). W przypadku osób zakażonych HIV częstość występowania zaburzeń lękowych jest jeszcze większa (dodatkowy stres środowiskowy z powodu zakażenia HIV). Szacuje się, że zaburzenia lękowe występują u 24% mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (dwa razy częściej niż w populacji mężczyzn HTX). W przypadku farmakoterapii ryzyko uzależnienia się od benzodiazepin jest większe w populacji MSM niż HTX. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od psychoterapii behawioralno-poznawczej, a w razie dużego lęku farmakoterapia benzodiazepinami powinna trwać maksymalnie 2-3 tygodnie (nie zaleca się nagłego ich odstawienia) [1,3,6,10].

Zaburzenia neuropsychologiczne

Część badań sugeruje, że zaburzenia neuropsychologiczne występują rzadziej w populacji MSM w porównaniu do ogółu osób zakażonych HIV (od 12 do 26% vs. od 45% do 62%). Przyczynę tego upatruje się w wyższym statusie socjoekonomicznym pacjentów MSM HIV (+) (lepszy poziom wykształcenia, wyższy poziom życia materialnego). Jednak wystąpienie zaburzeń neuropsychologicznych w grupie MSM zdecydowanie bardziej pogarsza ich jakość życia [6,12,24,25].

Przyjmowania narkotyków i innych środków rekreacyjnych

Stosowanie narkotyków i innych środków psychoaktywnych w grupie MSM może przyjmować formę: uzależnienia, rekreacyjnego ich stosowanie (w celu zwiększenia wydolności fizycznej i przedłużenia zabawy) oraz chemsex (przyjmowanie środków psychoaktywnych podczas kontaktów seksualnych). Dwie pierwsze formy zostały omówione w pozostałych rozdziałach, natomiast nowym i typowym dla grupy MSM zjawiskiem jest chemsex. Polega on na uprawianiu seksu pod wpływem środków psychoaktywnych, które są przyjmowane bezpośrednio przed lub w trakcie uprawiania seksu. Wcześniej uważano, że chemseks to długotrwałe (nawet przez kilka dni) uprawianie seksu (również grupowego podczas którego mogą zmieniać się partnerzy seksualni) bez odpoczynku, bez przerwy i bez lubrykantów. Jednak obecnie do chemseksu zalicza się również seks pod wpływem środków psychoaktywnych w stałych związkach oraz zabawy erotyczne w pojedynkę. Najczęściej stosowanymi środkami są: metamfetamina, mefedron i GHB/GBL (kwas gamma-hydroksymasłowy, butyrolakton), a niekiedy również: poppers, kokaina i ketamina. Początkowo zwiększają one aktywność seksualną, jednak po kilku tygodniach ich stosowania dochodzi do zmniejszenia potencji – osoby insertywne mogą stać się receptywne. Innym środkiem rekreacyjnym coraz popularniejszym w grupie MSM są inhibitory fosfodiesterazy typu 5: sildenafil,

wardenafil i tadalafil. Wszystkie powyższe substancje mogą wchodzić w interakcje z lekami ARV. Dlatego też osoby je przyjmujące i otrzymujące inhibitory proteazy lub kobicystat powinny przyjmować mniejsze ilości środków psychoaktywnych. Zaleca się zmniejszenie ich dawki (sildenafil – nie należy przekraczać dawki 25 mg co 48 godzin, tadalafil – nie przekraczać dawki 10 mg co 72 godziny, wardenafil – nie przekraczać dawki 2,5 mg co 72 godziny) [1,4,10,11,12,22,29].

Należy również pamiętać o możliwości przyjmowania przez grupę MSM nielegalnych sterydów anabolicznych (szacuje się, że w Wielkiej Brytanii 10-14% MSM stosowało tę grupę środków rekreacyjnych). Ich przewlekłe stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i epizodów depresyjnych. Ponadto większa dbałość o własne zdrowie składnia do częstszego przyjmowania odżywek dla sportowców oraz suplementów diety. Ze względu na bardzo różny ich skład na dzień dzisiejszy brak wiarygodnych danych nt. ryzyka wystąpienia interakcji między nimi a lekami ARV. Dlatego też należy kierować się ogólnymi wytycznymi: dieta bogata w błonnik, pektyny może adsorbować podane leki zmniejszając ich skuteczność, dieta wysokobiałkowa i niskowęglowodanowa może nasilać metabolizm, natomiast dieta o przeciwnym składzie wywołuje odwrotny efekt. Ponadto zarówno jakościowy, jak i ilościowy niedobór białek zmniejsza aktywność enzymów mikrosomalnych wątroby, zwiększając toksyczność wielu leków i innych ksenobiotyków. Pamiętać również należy o ich możliwym wpływie na wartość pH moczu: środki zakwaszające mocz powodują zwiększenie resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych, a tym samym zmniejszenie wydalania leków o odczynie kwaśnym, dieta alkalinizująca ma działanie przeciwne [12].

Przyczynę częstszego występowania wszystkich zaburzeń psychicznych oraz uzależnień w grupie MSM zakażonych HIV upatruje się w następujących zjawiskach: stres mniejszościowy (wrogie nastawienie środowiska), stygmatyzacja (z powodu występującego w religii, prawie i medycynie heteroseksizmu) oraz zinternalizowana homofobia (polega na skierowaniu na siebie przez osobę homo- lub biseksualną negatywnych ocen wyznaczanych przez heteroseksualną większość, co stanowi dewaluację siebie, obniżenie poczucia własnej wartości oraz konfliktów wewnętrznych). A więc stworzenie przyjaznego, akceptującego środowiska (choćby na poziomie poradni dla osób żyjących z HIV) dla grupy MSM może znacząco ograniczyć częstość występowania zaburzeń psychicznych oraz uzależnienia od środków psychoaktywnych [1,3,10,12].

Uzależnienie od tytoniu

MSM częściej palą papierosy niż mężczyźni HTX. Szacuje się, że aż od 27,3 do 65,9% populacji MSM jest uzależniona od tytoniu. Do czynników zwiększających ryzyko uzależnienia należą: życie niezgodnie z obowiązującymi normami społecznymi (tzw. heteronormatywność), homofobia społeczna oraz współwystępowanie depresji i zaburzeń lękowych [1,3,10].

Uzależnienie od alkoholu

Mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami ponad dwukrotnie częściej spożywają w sposób szkodliwy alkohol i są od niego uzależnieni [1,3,10].

Nowotwór jądra

Nowotwór jądra występuje najczęściej u mężczyzn w wieku pomiędzy 20 a 30 lat. Ryzyko jego rozwoju w przypadku mężczyzn zakażonych HIV jest 2,5-krotnie większe niż w populacji HIV(-) [12].

Rak odbytu

Główną przyczyną nowotworów odbytu i kłykcin kończystych jest zakażenie HPV. W populacji MSM HIV (+) mającej receptywne kontakty analne bez prezerwatywy zaleca się regularne (co 1-3

lata) badanie per rectum i (ewentualnie) badanie cytologiczne odbytu (w przypadku zmian – anoskopia i abłacja zmian) [6,12,30]. Należy również regularnie wykonywać manulane badanie kanału odbytu palcem (2cm) w celu wykrycia kłykcin niewidocznych podczas oglądania okolicy odbytu.

Rak prącia

Rak prącia występuje 5-6 razy częściej u mężczyzn zakażonych HIV w porównaniu do niezakażonych. Leczenie antyretrowirusowe nie ma wpływu na ryzyko jego rozwoju. Czynnikiemami zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia są: nieobrzezanie, zaniedbanie higieny osobistej, palenie tytoniu, liszaj twardzinowy oraz zakażenie HPV [12].

HCV

Według danych z Wielkiej Brytanii aż 7% MSM żyjących z HIV jest równocześnie zakażonych HCV. Ponadto wśród osób już zakażonych HIV i HCV odsetek osób z reinfekcją może wynosić od 25% do 39% [6,8,13,16,17,26,30].

Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HCV zaleca się w grupie MSM podejmujących ryzykowne zachowania: dzielenie się sprzętem do przyjmowania środków psychoaktywnych (w tym *chemsex*), kontakty analne bez prezerwatywy, fisting bez rękawiczek lateksowych oraz wszystkie praktyki seksualne podczas których dochodzi do kontaktu z krwią osoby zakażonej HCV lub o nieznanym statusie serologicznym. Ponadto ryzyko zakażenia HCV zwiększa się w przypadku osób z inną chorobą przenoszoną drogą płciową.

Kiła

Według danych CDC w latach 2012-2015 odsetek MSM z rozpoznąną kiłą pierwszo- lub drugorzędową zwiększył się z 83,9% do 87,5%. Ponadto częściej występowała ona w grupie MSM zakażonych HIV (9,8%) niż MSM HIV(-) (2,5%), a prawdopodobieństwo ponownego zakażenia w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia było 4,7 razy większe jeśli mężczyzna był również zakażony HIV [2,6,19,20,30].

Rzeżączka, Chlamydia trachomatis

Według danych CDC częstość zakażenia cewki moczowej dwoinką rzeżączki była większa w grupie mężczyzn zakażonych HIV w porównaniu z MSM HIV (-) (15% vs. 10,1%). Ponadto w grupie MSM HIV (+) w porównaniu z MSM HIV (-) dwukrotnie częściej stwierdzano rzeżączkę lub chlamydiozę odbytu. Badania przeprowadzone w San Francisco wykazały, że 85% zakażeń zlokalizowanych w odbycie było bezobjawowych, a 53% zakażeń wywołanych przez *Chlamydia trachomatis* oraz 64% przez dwoinkę rzeżączki było zlokalizowanych w odbycie. Dlatego też w przypadku mężczyzn mających kontakty oralne lub analne bez prezerwatywy z mężczyznami wymazy należy pobrać również z gardła i odbytu (w zależności od rodzaju kontaktu seksualnego). Pobranie materiału tylko z cewki moczowej może prowadzić do nierozpoznania pozacewkowej lokalizacji powyższych zakażeń.

Ponadto odsetek szczepów *Neisseria gonorrhoeae*, dla których MIC dla cefiksymu wynosi powyżej 0,25 µg/ml jest większy w populacji MSM niż u pozostałych osób (większy odsetek szczepów opornych na cefalosporyny II generacji). W celu zapobiegnięcia dalszemu rozwojowi lekooporności dwoinki rzeżączki, w grupie MSM antybiotykoterapia musi obejmować dwa antybiotyki: cefriakson w jednorazowej dawce domięśniowej 500 mg i 1,0 g azytromycyny podanej doustnie. Nie zaleca się stosowania cefalosporyn podawanych doustnie ze względu na mniejszą skuteczność leczenia rzeżączkowego zakażenia gardła.

Zalecanym schematem leczenia zakażenia *Chlamydia trachomatis* jest podanie doksycykliny w dawce 100 mg co 12 godzin przez 7 dni. Nie zaleca się stosowania azytromycyny ze względu na jej mniejszą skuteczność w leczeniu zakażenia chlamydiozy gardła i odbytu.

Neisseria gonorrhoeae i *Chlamydia trachomatis* są najczęstszą przyczyną zapalenia najądrzy u mężczyzn do 35 roku życia. W przypadku MSM odbywających kontakty analne insertywne bez prezerwatywy należy również rozważyć zakażenie bakteriami jelitowymi [2,6,9,15,28,30].

Mycoplasma genitalium

Nowym coraz istotniejszym pod względem epidemiologicznym patogenem przenoszonym drogą płciową jest *Mycoplasma genitalium*. Objawy zakażenia są identyczne jak w przypadku *Chlamydia trachomatis*. W Polsce brak statystyk na temat liczby zakażeń *M. genitalium*, jednak zgodnie z danymi ECDC i CDC, zakażenie nią obserwuje się głównie w USA, Wielkiej Brytanii oraz Azji Południowo-Wschodniej. W przypadku objawów (ból, pieczenie w cewce moczowej, śluzowy wyciek z cewki moczowej), ujemnych wyników badań molekularnych w kierunku innych patogenów zaleca się wykonanie badania w kierunku *M. genitalium* (zwłaszcza jeśli pacjent odbywał kontakty seksualne bez prezerwatywy z obcokrajowcami). Zalecany schemat leczenia NGU jest podanie doksycykliny co 12 godzin 100 mg przez 7 dni (w przypadku zakażeń bakteryjnych) [2,28,30].

Zakażenia przewodu pokarmowego przenoszone drogą płciową

Ze względu na kontakty oralno-analne mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami są bardziej narażeni na zakażenie patogenami wywołującymi zakażenie przewodu pokarmowego, w tym również lekoopornymi. Zgodnie z wynikami badań w USA w grupie MSM odsetek zakażeń wywołanych przez *Shigella* spp. opornych na cyprofloksacynę, azytromycynę i inne antybiotyki jest większy niż w pozostałych populacjach. W przypadku MSM mających kontakty analne insertywne bez prezerwatywy jedną z przyczyn zapalenia najądrzy może być zakażenie bakteriami jelitowymi [2,12,28,30].

HAV

Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami są bardziej narażeni na zakażenie HAV – z powodu częstszych niż w populacji ogólnej kontaktów oralno-analnych. W przypadku ujemnego badania przesiewowego anty-HAV (badanie należy wykonać na początkowych wizytach) zaleca się zaproponowanie szczepienia [6,12].

HBV

U około 20% MSM w USA stwierdzono obecność markerów świadczących o zakażeniu HBV, z replikacją HBV lub bez niej. Ponadto 15-25% nowych zakażeń HBV stwierdza się w grupie MSM, głównie zakażonych HIV. Wśród mężczyzn w wieku 40-49 lat w porównaniu do MSM w wieku 18-24 lat odsetek osób, u których występowały markery zakażenia HBV był większy, natomiast odsetek osób zaszczepionych był mniejszy. Ze względu na podejmowanie zachowań ryzykownych (kontakty analne bez prezerwatywy, dzielenie się sprzętem do iniekcji) każdy mężczyzna mający kontakty seksualne z mężczyznami powinien zostać zaszczepiony przeciw HBV. Odsetek MSM, którzy byli szczepieni ciągle jest zbyt mały i wynosi w zależności od kraju oraz wieku osób od 17,2% do 45% [6,7,13,21,27].

HPV

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia raka odbytu w grupie MSM HIV (+) zaleca się szczepienie przeciw HPV do ukończenia 45 roku życia. Obecnie zalecana jest szczepionka zapobiegająca zakażeniu serotypami: 6, 11, 16 i 18 (czterowalentna) lub 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (dziewięciowalentna). W cyklu szczepienia wszystkie trzy dawki powinny być identyczne [6,12,28,30].

Osoby trans

Pracując z populacją osób trans przede wszystkim należy pamiętać o możliwości przyjmowania przez nie hormonów płciowych pochodzących zarówno z legalnych jak i nielegalnych źródeł. Ich stosowanie może wpływać na metabolizm leków ARV (więcej szczegółów w rozdziale o interakcjach). Ponadto z powodu utrudnionego dostępu do operacji korygujących płęć biologiczną i konieczności wykonania zabiegu na własny koszt odsetek osób świadczących usługi seksualne oraz z różnego rodzaju zaburzeniami psychicznymi i uzależnieniami w tej populacji jest większy (m.in. z powodu wcześniej omówionego stresu mniejszościowego) [1,11,22].

Piśmiennictwo

1. Bostwick W.B., Boyd C.J., Hughes T.L., McCabe S.E.: Dimensions of sexual orientation and the prevalence of mood and anxiety disorders in United States. *Am. J. Publ. Health*, 2010, 100, 468-475
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2014. Department of Health and Human Services, Atlanta, 2015. <http://www.cdc.gov/std/stats12/Surv2014.pdf>
3. Cochran S.D., Mays V.M.: Relation between psychiatric syndromes and behaviorally defined sexual orientation in sample of U.S. population. *Am. J. Epidemiol*, 2000, 151, 516-523
4. Colfax G., Coates T.J., Husnik M.J., Huang Y., Buchbinder S., Koblin B., Chesney M., Vittinghoff E.: Longitudinal patterns of methamphetamine, popper (amyl nitrite), and cocaine use and high-risk sexual behavior among a cohort of San Francisco men who have sex with men. *J. Urban Health.*, 2005, 82, i62-70
5. Crepaz N., Marks G., Liau A., Mullins M.M., Aupont L.W., Marshall K.J., Jacobs E.D., Wolitski R.J.: Prevalence of unprotected anal intercourse among HIV-diagnosed MSM in the United States: a meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23, 1617-1629
6. European AIDS Clinical Society: Guidelines. Version 8.0. October 2015
7. Falade-Nwulia O., Seaberg E.C., Snider A.E., Rinaldo C.R., Phair J., Witt M.D., Thio C.L.: Incident hepatitis B virus infection in HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men from pre-HAART to HAART periods: a cohort study. *Ann. Intern. Med.*, 2015, 163, 673-680
8. Gamage D.G., Read T.R., Bradshaw C.S., Hocking J.S., Howley K., Chen M.Y., Fairley C.K.: Incidence of hepatitis-C among HIV infected men who have sex with men (MSM) attending a sexual health service: a cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2011, 11, 39
9. Gunn R.A., O'Brien C.J., Lee M.A., Gilchick R.A.: Gonorrhea screening among men who have sex with men: value of multiple anatomic site testing, San Diego, California, 1997-2003. *Sex. Transm. Dis.*, 2008, 35, 845-848
10. Hatzenbuehler M.L., McLaughlin K.A., Keyes K.M., Hasin D.S.: The impact of institutional discrimination on psychiatric disorders in lesbian, gay, and bisexual populations: a prospective study. *Am. J. Publ. Health*, 2010, 100, 452-459
11. Hoenig M., Chaillon A., Moore D., Morris S.R., Smith D., Little S.J.: Clear links between starting methamphetamine and increasing sexual risk behavior: a cohort study among men who have sex with men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2016, 71, 551-557
12. Hoffmann C., Rockstroh J.K., HIV 2015/16. ZMedizin Fokus Verlag, Hamburg
13. Hoover K.W., Butler M., Workowski K.A., Follansbee S., Gratz B., Hare C.B., Johnston B., Theodore J.L., Tao G., Smith B.D., Chorba T., Kent C.K.: Low rates of hepatitis screening and vaccination of HIV-infected MSM in HIV clinics. *Sex. Transm. Dis.*, 2012, 39, 349-353

14. Ipsos Polska. Analiza ankiet z Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych z 2013 r. Raport przygotowany dla: Krajowego Centrum ds. AIDS. Warszawa, 2014
15. Kent C.K., Chaw J.K., Wong W., Liska S., Gibson S., Hubbard G., Klausner J.D.: Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, 67-74
16. Lambers F.A., Prins M., Thomas X., Molenkamp R., Kwa D., Brinkman K., van der Meer J.T., Schinkel J.: Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS*, 2011, 25, 21-27
17. Martin T.C., Martin N.K., Hickman M., Vickerman P., Page E.E., Everett R., Gazzard B.G., Nelson M.: Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS*, 2013, 27, 2551-2557
18. Openchowska M., Kuźma K.: Badanie dotyczące wiedzy i zachowań mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami w oparciu o ankiety zebrane w projekcie EMIS. Raport przygotowany przez TNS OBOP na zlecenie Krajowego Centrum ds. AIDS. Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa, 2011
19. Patton M.E., Su J.R., Nelson R., Weinstock H.: Primary and secondary syphilis – United States, 2005-2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2014, 63, 402-406
20. Phipps W., Kent C.K., Kohn R., Klausner J.D.: Risk factors for repeat syphilis in men who have sex with men, San Francisco. *Sex. Transm. Dis.*, 2009, 36, 331-335
21. Pitasi M.A., Bingham T.A., Sey E.K., Smith A.J., Teshale E.H.: Hepatitis B virus (HBV) infection, immunity and susceptibility among men who have sex with men (MSM), Los Angeles County, USA. *AIDS Behav.*, 2014, Suppl 3, 248-255
22. Reback C.J., Fletcher J.B., Shoptaw S., Grella C.E.: Methamphetamine and other substance use trends among street-recruited men who have sex with men, from 2008 to 2011. *Drug Alcohol. Depend.*, 2013, 133, 262-265
23. Rosińska M., Gwiazda P., DeAngelis D., Presanis A.: Bayesian evidence synthesis to estimate HIV prevalence among men who have sex with men in Poland at the end of 2009. *Epidemiol. Infect.*, 2015, DOI: 10.1017/S0950268815002538
24. Sackor N., Skolasky R.L., Seaberg E., Munro C., Becker J.T., Martin E., Ragin A., Levine A., Miller E.: Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 2016, 86, 337-340
25. Schouten J., Su T., Wit F.W., Kootstra N.A., Caan M.W.A., Geurtsen G.J., Schmand B.A., Stolte I.G., Prins M., Majoie C.B., Portegies P., Reiss P.: Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2016, 30, 1027-1038
26. Wandeler G., Gsponer T., Bregenzer A., Gunthard H.F., Clerc O., Calmy A., Stockle M., Bernasconi E., Furrer H., Rauch A.: Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55, 1408-1416
27. Weinbaum C.M., Lyerla R., Mackellar D.A., Valleroy L.A., Secura G.M., Behel S.K., Bingham T., Celentano D.D., Koblin B.A., Lalota M., Shehan D.A., Thiede H., Torian L.V.: The Young Men's Survey phase II: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am. J. Public Health*, 2008, 98, 839-845
28. Workowski K.A., Bolan G.A.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2015, 64, 1-138
29. <http://www.hiv-druginteractions.org/data/ExtraPrintableCharts/ExtraPrintableChartID12.pdf>
30. www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm
31. www.sialon.eu

Postępowanie dietetyczne u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Ze względu na skalę zakażeń i tempo rozprzestrzeniania się ludzkiego wirusa niedoboru odporności, zakażenia HIV są jednym z priorytetowych zagadnień zdrowia publicznego. W Polsce opieka nad pacjentem zakażonym skoncentrowana jest na klasycznej terapii, lecz nie uwzględnia zagadnień związanych z prawidłowym odżywianiem. Żywnienie powinno odgrywać istotną rolę w multidyscyplinarnej opiece nad pacjentem zakażonym HIV. Prawidłowe odżywianie pomaga poprawić nie tylko stan zdrowia, ale również jakość życia. Utrzymanie optymalnego statusu żywieniowego stanowi obecnie wyzwanie dla zakażonych.

44.1. Metaboliczne następstwa i żywienie u zakażonych HIV

Przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej duży problem kliniczny stanowiło wyniszczenie i znaczne niedożywienie osób zakażonych. Wyniszczenie organizmu definiowane jest, jako niespodziewany spadek masy ciała powyżej 5%. Niedożywienie organizmu związane jest ze wzrostem umieralności, jak i występowaniem licznych powikłań.

Głównym celem terapii żywieniowej u pacjentów zakażonych HIV jest utrzymanie beztłuszczowej masy ciała a leczenie dietetyczne powinno być skoncentrowane na optymalnym odżywianiu i jakości życia.

44.1.1. Energia

Odpowiednia podaż energii jest odpowiedzialna za utrzymanie prawidłowej masy ciała. Zalecane jest spożywanie 30-35 kcal na kilogram rzeczywistej masy ciała. Aby dokładnie oszacować zapotrzebowanie energetyczne należy podejść indywidualnie do każdego pacjenta. Głównymi determinantami do obliczenia całodobowego wydatku energetycznego są: masa ciała, wzrost, wiek, płeć oraz stan fizjologiczny. Ponadto elementem składowym całkowitej przemiany materii jest stopień aktywności fizycznej. Pomocny w tym celu jest wzór Harissa-Benedicta.

$$\text{PPM (dla kobiet)} = 665 + (9,56 \times W) + (1,85 \times H) - 4,67 \times L$$

PPM (dla mężczyzn) = $66,5 + (13,75 \times W) + (5 \times H) - 6,75 \times L$

PPM – podstawowa przemiana materii [kcal]

W – waga [kg]

H – wzrost [cm]

L – wiek [lata]

CPM = PPM × PAL

CPM – całkowita przemiana materii [kcal]

PAL – współczynnik aktywności fizycznej:

- 1,4-1,6 (niska aktywność fizyczna)
- 1,7-1,9 (umiarkowana aktywność fizyczna)
- 2,0-2,4 (wysoka aktywność fizyczna).

U osób znacznie niedożywionych i pacjentów pełnoobjawowych należy zwiększyć ilość podanej energii w pożywieniu o 20-30%. Zwiększona podaż energii związana jest ze wzrostem podstawowej przemiany materii.

44.1.2. Białko

Białko stanowi zasadniczy element budowy wszystkich tkanek ustroju człowieka i wielu czynnych biologicznie związków. U osób zakażonych podaż białka w codziennej diecie powinna wynosić 1,5 g na kilogram rzeczywistej masy ciała. Należy również pamiętać, że białka powinny pochodzić w połowie z produktów zwierzęcych: chudego mięsa, mleka i jego przetworów oraz ryb.

44.1.3. Tłuszcz

U osób zakażonych nie ma powodów do zwiększania procentowego udziału tłuszczów w diecie. Zalecana norma spożycia tłuszczów wynosi 30% dobowego zapotrzebowania energetycznego. Produkty najlepiej tolerowane przez chorych to tłuszcze łatwostrawne, pochodzące z: masła, śmietany, mleka i olejów. Ich zaletą jest poprawianie smaku, ponadto są źródłem witamin i energii. Należy wykluczyć definitywnie z diety tłuszcze zwierzęce o wysokim punkcie topnienia, takie jak smalec, słonina i tójs.

44.1.4. Węglowodany

Uzupełnieniem zapotrzebowania energetycznego są węglowodany. Spożycie tego składnika u osób zakażonych powinno wynosić 55-60% dobowego zapotrzebowania energetycznego.

44.1.5. Składniki mineralne i witaminy

Niedobory witamin oraz składników mineralnych upośledzają podstawowe funkcje immunologiczne. Liczne badania dowodzą, że witaminy, w szczególności z grupy B oraz witaminy A, E i C mają właściwości immunostymulujące. Niski poziom tych witamin można zaobserwować u osób zakażonych a rekomendacje spożycia witamin dla tej grupy są znacząco wyższe, w porównaniu z zaleceniami dla osób zdrowych. Rekomenduje się podaż mikroskładników pokrywającą 100-150% zalecanego dziennego spożycia.

44.1.6. Posiłki

Oprócz podstawowych składników pokarmowych ważne w codziennej diecie osoby zakażonej jest optymalne spożywanie posiłków. Należy pamiętać, aby pacjenci spożywali od 4 do 6 posiłków dziennie. Równomierne rozłożenie posiłków w ciągu dnia jest w stanie zapewnić prawidłowy dawkowanie podstawowych składników diety.

Tabela 1. Przykładowy jadłospis dla pacjenta zakażonego HIV bez wprowadzonego leczenia antyretrowirusowego

Śniadanie	Pełnoziarniste płatki zbożowe z jabłkiem, cynamonem, orzechami włoskimi i jogurtem naturalnym
II Śniadanie	Kanapki z sałatą, pieczonym indykiem i pomidorem
Obiad	<i>I</i> Zupa krem z jarzyn z dzikim ryżem
	<i>II</i> Pieczona ryba morska podawana z surówką z marchewki z dodatkiem oliwy oraz ziemniakami z koperkiem
Podwieczorek	Pudding z kaszy jaglanej z dodatkiem gruszki i posiekanych migdałów
Kolacja	Twarożek ziarnisty z koperkiem, pomidorem i pieczywem pełnoziarnistym

44.2. Terapia antyretrowirusowa a żywienie

Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej zmieniło postępowanie żywieniowe u pacjentów. Wdrożenie skojarzonego leczenia poprawiło znacznie jakość życia, jak również zmniejszyło śmiertelność. Jednak terapia antyretrowirusowa u 30-50% pacjentów powoduje przyrost masy ciała oraz zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej. Zmianom tym towarzyszą często niepożądane zaburzenia metaboliczne:

- Hiperglikemia
- Hipercholesterolemia
- Hipertriglicydemia
- Kwasica mleczanowa
- Insulinooporność.

U pacjentów, u których stwierdzono hiperlipidemię należy wprowadzić racjonalną dietę dopasowaną do rodzaju zaburzeń lipidowych.

44.2.1. Zasady postępowania dietetycznego u osób z dyslipidemią zakażonych HIV

Należy zachować równowagę pomiędzy ilością spożywanych kalorii, a całkowitym dziennym wydatkiem energetycznym

Ograniczyć spożycie tłuszczów <30%

- W codziennej diecie należy zmniejszyć ilość spożywanych tłuszczów nasyconych. Winny one stanowić 7-10% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Produkty bogate w nasycone kwasy tłuszczowe to: tłuste mięsa, tłuste produkty mleczne, twarde margaryny, smalec, olej palmowy
- Ponadto należy ograniczyć spożycie kwasów tłuszczowych trans, poniżej 1%, które powstają podczas uwodornienia olejów roślinnych
- Należy ograniczyć spożycie cholesterolu do < 300 mg na dobę

- Do codziennej diety należy wprowadzić jednonienasycone kwasy tłuszczowe, które zmniejszają stężenie cholesterolu LDL. Winny one stanowić do 20% dziennego zapotrzebowania. Źródłem kwasów jednonienasyconych są: oliwa z oliwek, olej rzepakowy, orzechy laskowe, pistacje, migdały, awokado
- Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-6 i omega-3 powinny stanowić do 10% dziennego zapotrzebowania. Źródła w żywności: tłuste ryby morskie, orzechy włoskie, olej rzepakowy, olej lniany, ziarna słonecznika, olej krokoszowy, olej rydzowy, słonecznikowy.

Białko w codziennej diecie powinno wynosić 12-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Źródłem białka w diecie są: chude mięsa, ryby, chude mleko i jego przetwory, rośliny strączkowe.

Spożycie węglowodanów powinno stanowić 55-60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego.

- Zawartość błonnika w diecie powinna wynosić powyżej 30 g na dobę
- Należy ograniczyć spożycie cukrów prostych pochodzących z cukru rafinowanego, przetworów cukierniczych, słodzonych napojów owocowych i gazowanych
- Głównym źródłem cukrów powinny być węglowodany złożone pochodzące z gruboziarnistych kasz, surowych warzyw i owoców, orzechów, roślin strączkowych, pełnoziarnistych płatków zbożowych.

Należy unikać alkoholu, gdyż jego spożycie zwiększa stężenie trójglicerydów

44.2.2. Produkty zalecane i przeciwwskazane w dyslipidemii u osób zakażonych HIV

Tabela 2. Produkty zalecane i przeciwwskazane u osób zakażonych w przebiegu dyslipidemii

<i>Grupa</i>	<i>Produkty zalecane</i>	<i>Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach</i>	<i>Produkty przeciwwskazane</i>
Produkty zbożowe	Pieczywo pełnoziarniste, maca, owsianka, ryż brązowy, makaron pełnoziarnisty, musli domowe, kasze pełnoziarniste		Rogaliki francuskie
Nabiał	Chude mleko, sery twarogowe, chude jogurty naturalne, białko jaja kurzego, kefir	Mleko półtłuste, ser brie, gouda, jajka całe	Pełne mleko, śmietana pełna, mleko skondensowane, zabielaćce do kawy, jogurt grecki, sery pełnotłuste
Zupy	Zupy i wywary warzywne, zupy na chudym mięsie		Zupy zagęszczane śmietaną, zasmażką
Ryby	Ryby bez skóry z rusztu, gotowane, pieczone		Ryby smażone w głębokim tłuszczu i w panierkach
Mięso	Indyk, kurczak, królik, cielęcina, dziczyzna	Bardzo chuda wołowina	Kaczka, podroby, tłuste części wieprzowiny, paszety mięsne, salami, salcesony
Tłuszcze		Oliwa z oliwek, olej lniany, rydzowy, krokoszowy, rzepakowy	Masło, smalec, tój, słonina, olej palmowy
Owoce i warzywa	Warzywa i owoce świeże i mrożone, ziemniaki		Ziemniaki lub frytki smażone na olejach, warzywa solone i konserwowe, owoce marynowane

<i>Grupa</i>	<i>Produkty zalecane</i>	<i>Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach</i>	<i>Produkty przeciwwskazane</i>
Desery	Sorbety, galaretki, budynie na chudym mleku, sałatki owocowe, koktajle owocowe i warzywne		Lody na śmietanie, kremy, sosy na śmietanie i maśle
Wypieki			Torty i ciasta przemysłowe
Wyroby cukiernicze			Czekolady, karmelki, batony, chałwa
Napoje	Herbata zielona, owocowa, woda, soki warzywne		Pitna czekolada, kawa mocna, herbata czarna, soki przecierowe, owocowe gotowane. Alkohol, wody smakowe, coca-cola, napoje energetyzujące
Sosy i przyprawy	Pieprz, zioła, przyprawy korzenne		Majonez, sosy kremy na śmietanach i zasmażkach
Orzechy	Włoskie, migdały, kasztany	Laskowe, ziemne, pistacjowe, brazylijskie	Orzechy kokosowe, orzeszki solone

W przypadku insulinooporności czy kwasicy mleczanowej postępowanie dietetyczne jest identyczne jak u osób niezakażonych HIV. Podstawowe zasady dietetyczne u osób z insulinoopornością to:

- Spożywanie 5-6 posiłków dziennie, co 3-3,5 h
- Zapotrzebowanie na białko w ilości 15% pochodzące z chudych mięs, ryb, produktów mlecznych fermentowanych, jajek, czy roślin strączkowych
- Ograniczenie tłuszczów poniżej 30%
- Węglowodany w ilości 55%. Należy szczególnie zwrócić uwagę na węglowodany złożone pochodzące z pieczywa pełnoziarnistego, gruboziarnistych kasz, pełnoziarnistych płatków zbożowych, świeżych warzyw
- Codzienna dieta powinna być wzbogacona o błonnik pokarmowy >30 g na dobę
- Należy spożywać produkty o niskim indeksie glikemicznym
- Przygotowując codzienne posiłki należy je gotować w wodzie, na parze, piec, dusić z dodatkiem małej ilości tłuszczu
- Należy unikać rozgotowywania produktów zbożowych i jarzyn, gdyż powoduje to szybki wzrost stężenia glukozy we krwi
- Należy ograniczyć spożycie potraw smażonych, napojów słodzonych i słodczy oraz potraw bogatych w tłuszczce i cukier rafinowany.

Tabela 3. Przykładowy jadłospis dla pacjenta zakażonego HIV w trakcie leczenia antyretrowirusowego

<i>Śniadanie</i>		Płatki owsiane z tartym jabłkiem, nasionami chia, orzechami nerkowca, cynamonem oraz jogurtem naturalnym
<i>II Śniadanie</i>		Kanapki z chudym serem twarogowym i pomidorem
<i>Obiad</i>	<i>I</i>	Zupa krem z pomidorów i pełnoziarnisty makaronem
	<i>II</i>	Pieczona pierś z kurczaka podawana z surówką z marchewki i brązowym ryżem
<i>Podwieczorek</i>		Koktajl z kefiru i truskawek
<i>Kolacja</i>		Sałatka z mieszanki sałat, pomidorami koktajlowymi, pieczoną rybą morską oraz lekkim winegretem podawana z pieczywem pełnoziarnistym

44.2.3. Leczenie antyretrowirusowe a pożywienie

Leki antyretrowirusowe mogą wchodzić w interakcje z żywnością w różny sposób wywołując pozytywne lub negatywne skutki.

Żywność może wpływać na wchłanianie, metabolizm, dystrybucję i wydzielanie leków. Wybrane produkty poprawiają skuteczność jednych leków, a obniżają innych. Dlatego też niektóre leki powinny być przyjmowane na pusty żołądek, a inne wraz z pożywieniem, niekiedy uwzględniając szczególny jego skład.

Zależności pomiędzy lekami antyretrowirusowymi (zarejestrowanymi w Polsce) i przyjmowaniem posiłków zebrano w tabeli 4.

Tabela 4. Zależności pomiędzy lekami antyretrowirusowymi (zarejestrowanymi w Polsce) i przyjmowaniem posiłków

<i>Grupa</i>	<i>Lek</i>	<i>Zalecenia</i>
NRTI	Lamiwudyna	Bez związku z posiłkiem
	Abakawir	Bez związku z posiłkiem
	Emtrycytabina	Bez związku z posiłkiem
	Tenofowir	Przyjmować z posiłkiem
	Zydowudyna	Bez związku z posiłkiem (lepiej na pusty żołądek lub z niskotłuszczowym posiłkiem)
NNRTI	Efawirenz	Przyjmować na pusty żołądek lub z lekkim niskotłuszczowym posiłkiem)
	Newirapina	Bez związku z posiłkiem
	Etrawiryna	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Rilpiwiryna	Przyjmować z posiłkiem
PI	Atazanawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Darunawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Fosamprenawir	Bez związku z posiłkiem
	Indynawir	Przyjmować na pusty żołądek
	Lopinawir	Bez związku z posiłkiem
	Nelfinawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Rytonawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Sakwinawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Typrenawir	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
INHIBITORY INTEGRAZY	Raltegrawir	Bez związku z posiłkiem
	Elwitegrawir	Przyjmować z posiłkiem
	Dolutegrawir	Przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami
INHIBITORY KORECEPTORA CCR-5	Marawirok	Bez związku z posiłkiem
FI	Enfuwirtyd	Bez związku z posiłkiem

Leki z kolei mogą wpływać na wchłanianie, metabolizm, dystrybucję i wydzielanie składników pokarmowych. Udowodniono, że niektóre z nich (np. AZT, d4T, EFV, ETV, RPV, ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, SQV, TPV) mogą indukować zaburzenia gospodarki lipidowej oraz powodować redystrybucję tkanki tłuszczowej. Wykazano także wpływ wybranych leków (ETV, ATV, DRV, IDV, LPV, SQV) na gospodarkę węglowodanową, prowadzący do powstawania insulinooporności i cukrzycy.

Ponadto objawy niepożądane związane z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych, takie jak brak apetytu, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, biegunka mogą negatywnie wpływać na spożywanie pokarmów i wchłanianie składników pokarmowych.

Na szczególną uwagę zasługują także konkretne interakcje pomiędzy wybranymi lekami i produktami spożywczymi:

- sok grejpfrutowy – skutek blokowania cytochromu P450 3A4 wpływa na metabolizm wielu leków, m. in. sakwinawiru (wzrost stężenia), indynawiru (obniżenie stężenia)
- czosnek i preparaty czosnku – należy ich unikać, gdy pacjent przyjmuje sakwinawir (obniżenie dostępności SQV, skutek indukcji CYP450 3A4 oraz działania glikoproteiny P)
- dziurawiec (ziele św. Jana) – należy unikać przyjmowania podczas stosowania leków z grupy NNRTI i PI oraz marawiroku (obniżenie stężenia)
- alkohol – przyjmowanie nie jest wskazane z żadnym z leków, szczególną uwagę należy zwrócić na NNRTI i efawirenz.

Piśmiennictwo

1. Lebidzińska A., Bierzyńska N., Lemańska M., Jankowska M., Trocha H.: Witaminy w diecie osób dorosłych HIV-pozytywnych, *Bromat.Chem. Toksykol.* XLII, 2009, 3, 672-677
2. Maksymowicz-Jaroszczyk J., Grzeszczuk A., Fiłon J., Karczewski J.: Ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia pacjentów na terenie Podlasia zakażonych wirusem HIV, *Probl. Hig. Epidemiol.* 2013, 94(4), 919-922
3. Hendricks M., Eley B., Bourne L.: Nutrition and HIV/AIDS in infants and children in South Africa: implications for food-based dietary guidelines. *Matern Child Nutr* 2007, 3: 322-333
4. Capili B., Anastasi JK.: Body mass index and nutritional intake in patients with HIV and chronic diarrhoea: A secondary analysis. *JAANP* 2008, 20: 463-470
5. Lebidzińska A i wsp.: Ocena wartości energetycznej całodziennych racji pokarmowych osób dorosłych HIV-pozytywnych. *Rocz PZH* 2009, 60: 191-194
6. WHO: Global summary of the HIV/AIDS epidemic. <http://www.aapa.org/.../26-GlobalEpidemicHIV.pdf>. (December 2009)
7. Salamon J., De Truchis P., Melchior J.: Nutrition and HIV infection, *British Journal of Nutrition* (2002), 87, 1, 111-119
8. World Health Organization, Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS, Report of a technical consultation, Geneva, 13-15 May, 2003
9. Saskia de Pee, Semba R.: Role of nutrition in HIV infection: Review of evidence for more effective programming in resource-limited settings, *Food Nutr Bull* December 22, 2010, 31, 4, 4, 313-344
10. Orlicz-Szczęśna G., Szymańska M., Kucharska K.: Rola żywienia w leczeniu zaburzeń lipidowych, *Curr Probl Psychiatri* 2011, 12, 3, 363-366
11. Pribram V., Childs K., Poulton M.: A nutritional screening audit of new adult out-patients with HIV, *J Hum Nutr Diet* 2008, 21, 373-406
12. Simon P., Karin B., Berger M. i wsp.: Podstawy żywienia klinicznego, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 411-416
13. Białkowska M., Cybulska B., Gawęcki J., Gertig H. i wsp.: Żywnienie człowieka zdrowego i chorego, Warszawa 2000, tom 2, 136-153

Zmiany skórne u pacjentów zakażonych HIV

Wprowadzenie

W praktyce klinicznej zmiany skórne i śluzówkowe są obserwowane u 90% pacjentów zakażonych HIV. Występują we wszystkich okresach zakażenia. Mogą one stanowić pierwsze objawy choroby prowadząc do jej wykrycia i wczesnego wdrożenia leczenia. Często są też manifestacją chorób układowych. Mają znaczenie prognostyczne, pozwalając na ocenę stopnia niedoboru immunologicznego, zaawansowania infekcji HIV i rozwoju AIDS. Do zmian tych należy zaliczyć schorzenia o charakterze infekcyjnym, rozrosty nowotworowe o często nietypowym przebiegu, a także dermatozy zapalne o nieustalonej etiopatogenezie.

45.1. Wczesny okres zakażenia

Zmiany skórne i śluzówkowe pojawiają się już we wczesnym okresie zakażenia HIV. Obserwuje się je u 40-80% pacjentów z ostrą chorobą retrowirusową. Najczęściej przybierają postać osutki skórnej – drobnoplamistej, drobnogrudkowej, plamisto-grudkowej, czasem drobnopęcherzykowej lub pokrzywkowej, albo zlewnych zmian rumieniowych, głównie na skórze tułowia i okolicy barkowej. [1] W obrębie błon śluzowych jamy ustnej mogą pojawić się afty – okrągłe białawe zmiany, o średnicy 5-10 mm, otoczone rumieniową obwódką. Afty występują na ruchomych odcinkach błony śluzowej jamy ustnej, zazwyczaj goją się samoistnie bez pozostawienia blizn, jednak mają tendencję do nawrotów. W leczeniu miejscowym aft stosuje się glikokortykosteroidy w żelu lub zawiesinie, tetracykliny w zawiesinie lub GM-CSF (40 µg w 200 ml 5% glukozy). W leczeniu ogólnym znajduje zastosowanie talidomid (jego stosowanie jest obciążone ryzykiem zakrzepicy żył głębokich) oraz glikokortykosteroidy.

45.2. Dermatozy zakaźne

45.2.1. Zakażenia wirusowe

A. Zakażenia wirusami opryszczki pospolitej (HSV-1 i HSV-2) [1, 2]

Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej w grupie chorych HIV(+) są bardzo częste. Manifestacja kliniczna jest bardziej nasiloną niż w populacji ogólnej, objawy trwają dłużej, zmiany są bardziej rozległe i mają nietypową morfologię, a nawroty zakażenia występują częściej. Opryszczka może

przybierać postać głębokich, trudno gojących się owrzodzeń z dużym ryzykiem wtórnych nadkażeń bakteryjnych. Zmiany na czerwieni wargowej szerzą się często na skórę policzków, błonę śluzową jamy ustnej i przełyku. W obrębie narządów płciowych wirus HSV-2 jest przyczyną powstawania bolesnych owrzodzeń, którym towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych. W grupie homoseksualnych mężczyzn zakażenie HSV-2 często przebiega ze zmianami wokół odbytu lub na jego błonie śluzowej. Opryszczka narządów płciowych, zwiększa ryzyko zakażenia HIV drogą kontaktu seksualnego, gdyż zmiany opryszczkowe zawierają dużą liczbę limfocytów T CD4+. Z kolei transmisja HIV jest bardziej prawdopodobna od osób zakażonych HSV-2, ponieważ podczas reaktywacji zakażenia HSV w wydzielinie narządów płciowych znajduje się duża liczba kopii wirusa HIV. Leczenie zakażeń wirusem opryszczki pospolitej w zależności od stadium infekcji przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Leczenie infekcji skóry i błon śluzowych spowodowanych przez wirusy opryszczki pospolitej (HSV) u pacjentów HIV-dodatnich

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

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

B. Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) [1]

U osób zakażonych HIV 10 razy częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do reaktywacji latentnej postaci VZV. Zmiany są atypowe, przebieg choroby ciężki, z obecnością głębokich, przewlekających się owrzodzeń, zmian krwotocznych i zgorzeliń, czasem z wtórną infekcją bakteryjną. Półpaśiec w tej grupie chorych często rozwija się jako postać uogólniona z zajęciem rozległych powierzchni skóry lub przetrwała z obecnością hiperkeratocytynych strupów. Leczenie zakażeń VZV u pacjentów HIV-dodatnich przedstawiono w tabeli 2.

C. Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV)

Do najczęstszych zmian skórnych i śluzówkowych spowodowanych przez wirusy HPV zalicza się brodawki zwykłe i płaskie, kłykciny kończyste oraz raki odbytu i narządów płciowych, a także nabytą postać dysplazji brodawkowatej naskórka (*Epidermodysplasia verruciformis*). Zakażenie HPV oraz leczenie zmian z nim związanych omówiono szczegółowo w rozdziale dotyczącym chorób przenoszonych drogą płciową.

Tabela 2. 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× dziennie	7-10 dni
	walacyklowir	doustnie 1 g 3× dziennie	7 dni
	famcyklowir	doustnie 500 mg 3× dziennie	7 dni
ostra infekcja	acyklowir	dożylnie 5-10 mg/kg m.c. 3× dziennie	7 dni

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

D. Mięczak zakaźny (*Molluscum Contagiosum* – MC) [1, 3]

Zakażenia MC występują u 5-18% osób zakażonych HIV. Dotyczą zarówno dzieci, jak i dorosłych. U dorosłych MC często jest zlokalizowany w okolicy narządów płciowych oraz (nietypowo) na twarzy, np. wokół oczu, w okolicach zgięciowych kończyn i na tułowie. Czynnikiem etiologicznym jest wirus z rodziny *Poxviridae*. Choroba manifestuje się niekiedy bardzo licznymi zmianami o charakterze perlistobiałych, czasem dużych (Ø 2-3 cm) guzków z zagłębieniem w środku.

Leczenie obejmuje:

- usuwanie zmian przez łyżeczkowanie, elektrokoagulację, kriochirurgię ciekłym azotem (-195,8°C) lub podtlenkiem azotu (-88,7°C), usuwanie laserowe, chemabrazję 50% kwasem trójchloroocetowym
- metody zachowawcze – imikwimod w kremie raz dziennie na noc, 3-10% nalewka jodowa 1-2× dziennie, preparaty zawierające wodorotlenek potasu, retinoidy, podofilotoksynę, azotan srebra, kwas mlekowy, kwas salicylowy.

E. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)

Zmiany skórne stanowią rzadką manifestację infekcji CMV u osób zakażonych HIV. Występują pod postacią swędzącej plamistej osutki, zmian grudkowych o brodawkowatej powierzchni lub owrzodzeń okołoodbytnicznych. Objawy te są wyrazem rozsiewu infekcji i stanowią niekorzystny objaw rokowniczy.

W leczeniu ogólnym zakażenia CMV stosuje się:

- gancyklowir 5 mg/kg m.c. 2× dziennie dożylnie w powolnym wlewie (w terapii podtrzymującej 6 mg/kg m.c. 5× w tygodniu),
- walgancyklowir doustnie 900 mg 2× dziennie (900 mg/d w leczeniu podtrzymującym),
- cidofowir 5 mg/kg m.c. dożylnie w powolnym wlewie raz w tygodniu przez pierwsze 2 tyg., a następnie co 2-gi tydzień.

F. Leukoplakia włochata jamy ustnej (HL) [4]

Za powstawanie HL odpowiedzialny jest wirus Epsteina-Barr, który replikuje w komórkach nabłonkowych. Zmiany umiejscawiają się na bocznych powierzchniach języka, tworząc szorstkie, brodawkowate „włochate” grudki o szaro-białym zabarwieniu. Inną lokalizacją mogą stanowić: grzbietowa i brzuszna powierzchnia języka, śluzówki jamy ustnej i dziąseł, gdzie tworzą się wykwitły płaskie, gładkie, pozbawione charakterystycznego „owłosienia”. Łagodne postaci HL nie wymagają leczenia, chyba że przemawiają za tym względy estetyczne. Leczenie przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Leczenie leukoplakii włochatej jamy ustnej

leczenie przeciwwirusowe	leczenie miejscowe
<ul style="list-style-type: none"> acyklowir 800 mg 5× dziennie doustnie famcyklowir 500 mg 3× dziennie doustnie <p>Leczenie to nie eliminuje jednak stanu zakażenia utajonego</p>	<ul style="list-style-type: none"> roztwory podofiliny tretynoina w żelu leczenie zabiegowe – ablacja laserowa, kriochirurgia podtlenkiem azotu lub ciekłym azotem

45.2.2. Zakażenia bakteryjne

A. Zapalenie dziąseł i przyzębia [5]

Zapalenie dziąseł i przyzębia występuje u większości pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, a u około 9% przechodzi w ostre martwicze wrzodziejące zapalenie dziąseł (*acute necrotizing ulcerative gingivitis*, ANUG). Etiologia tych zmian jest złożona. Składają się na nią czynniki infekcyjne (bakterie beztlenowe i tlenowe, jak np. pałeczki *Enterobacter cloacae* i *Klebsiella pneumoniae*, a także prątki *Mycobacterium avium* i grzyby *Candida*), niedożywienie oraz niewłaściwa higiena jamy ustnej. Początkowo zmiany mają charakter ograniczony – martwicy ulegają brodawki przestrzeni międzyczębowych, dochodzi do wypadania zębów, po czym zmiany wrzodziejące i martwicze gwałtownie się szerzą, prowadząc do destrukcji kości i samoistnych krwawień. Objawy te dotyczą szczególnie pacjentów z AIDS.

Leczenie obejmuje:

- ogólne stosowanie chemioterapeutyków i antybiotyków zgodnie z wynikami posiewów bakteriologicznych (metronidazol, trimetoprym-sulfametoksazol, antybiotyki z grupy aminoglikozydów, tetracyklin i makrolidów)
- miejscowe stosowanie roztworów do odkażania zawierających np. chlorheksydynę oraz środków przeciwgrzybiczych do stosowania na błony śluzowe
- tkanki martwicze wymagają usunięcia przez stomatologa lub chirurga szczękowego.

B. Bakteryjna angiomatoza (Bacillary angiomatosis – BA) [6]

Czynnikiem etiologicznym BA jest *Bartonella henselae* (źródłem zakażenia jest kot) lub *Bartonella quintana* (źródłem zakażenia jest wesz), które u osób z prawidłową odpornością wywołują odpowiednio chorobę kociego pazura i gorączkę okopową. BA występuje u około 0,12% pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS, szczególnie w zaawansowanym stadium, gdy liczba limfocytów T CD4+ spada poniżej 100 kom/μl. Wykwity skórne mają postać kopulastych, rumieniowych guzków przekształcających się w ciemnoczerwone, krwawiące i wrzodziejące guzki. Zmiany guzowate mogą szerzyć się i obejmować tkankę podskórną i kości, prowadząc do osteolizy. Niekiedy nacieki zapalne stwierdza się także w narządach wewnętrznych – wątrobie, śledzionie, płucach oraz w mózgu.

Leczenie przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Leczenie bakteryjnej angiomatozy

leczenie ogólne	leczenie miejscowe
<ul style="list-style-type: none"> • erytromycyna – 500 mg co 6 godzin • doksycyklina 100-200 mg/dobę 8-12 tygodni doustnie • azytromycyna (pierwszego dnia 500 mg/dobę, a następnie 250 mg/dobę przez kolejne 4 dni) • klarytromycyna (2x 250 mg) <p>W przypadku rozległych zmian skórnych oraz przy zajęciu narządów wewnętrznych antybiotyki te podaje się dożylnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • erytromycyna w maści, kremie lub żelu • okłady odkażające (np. 0,05% hibitan w roztworze wodnym, 0,25% wodny roztwór chloraminy)

C. Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych

Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych u pacjentów zakażonych HIV przebiega jako ropne zapalenie mieszków włosowych i tkanki okołomieszkowej. Najczęściej wywołane przez gronkowce (zazwyczaj *Staphylococcus aureus*). Dermatoza ta charakteryzuje się obecnością swędzących okołomieszkowych krost na podłożu rumieniowym, które mają predylekcję do zajmowania skóry głowy, szyi, pleców, ud i pośladków, a także dołów pachowych i okolicy odbytu. Zmiany są uporczywe i mają tendencję do nawrotów. W leczeniu stosuje się antybiotykoterapię ogólnie, zgodnie z wynikami antybiogramów. Miejscowo zaleca się antybiotyki w roztworach, zawiesinach i emulsjach.

45.2.3. Zarażenia pasożytnicze

Zarażenia pasożytnicze (w tym te dotyczące skóry) omówiono w odrębnym rozdziale.

45.2.4. Zakażenia grzybicze

A. Zakażenia powierzchniowe grzybami z rodzaju *Candida* [7]

Kandydoza skóry i błon śluzowych uważana jest za marker postępującego niedoboru odporności i może towarzyszyć każdej fazie zakażenia HIV. Zmiany w jamie ustnej i gardle występują u około 90% tych chorych. Głównym czynnikiem etiologicznym powierzchniowych zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* jest gatunek *C. albicans*, jakkolwiek z pobranego materiału izoluje się też szczepy: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* i *C. parapsilosis*, a także nowe gatunki *Candida*, takie, jak: *C. dubliniensis* i *C. inconspicua*. Do klinicznych manifestacji kandydozy błon śluzowych jamy ustnej, gardła i należą postacie:

- rzekomobłoniasta (białawe naloty na błonie śluzowej jamy ustnej, podniebienia, języka i gardła, które można usunąć przy pomocy szpatułki)
- przewlekła rozrostowa (zmiany o „froterowatej” powierzchni, u części pacjentów powodujące dolegliwości w postaci bólu, pieczenia, zaburzeń smaku i trudności w połykaniu)
- zanikowa (z typowym tkliwym, obrzękniętym i wygładzonym językiem oraz zmianami nadżerkowymi)
- zapalenie kącików ust
- rumieniowa.

Zmiany śluzówkowe mają postać czerwonych plam, zlokalizowanych na grzbiecie języka lub na podniebieniu twardym, bądź też jednocześnie w obydwu tych miejscach, jako tak zwane plamy kontaktowe. Drożdżaki z rodzaju *Candida* powodują często nawracające infekcje pochwy u kobiet

oraz żołądki i napletka u mężczyzn. Z wykwitami drożdżakowymi na błonach śluzowych współistnieć mogą zmiany wyprzeniowe w fałdach skórnych oraz drożdżycza narządów paznokciowych.

Leczenie kandydozy błon śluzowych jamy ustnej i gardła u pacjentów HIV-dodatnich uzależnione jest od ciężkości zakażenia oraz gatunku wyhodowanego drożdżaka. Lekiem pierwszego rzutu jest zwykle

- lek I rzutu – flukonazol doustnie 100-200 mg/d przez 14-21 dni w łagodnych i średnio nasilonych infekcjach, w cięższych doustnie lub dożylnie 400-800 mg/d
- leczenie podtrzymujące – flukonazol 100-200 mg/d 3× w tygodniu
- nieskuteczność terapii flukonazolem – itraconazol doustnie lub dożylnie 200-400 mg/d, albo vorikonazolu dożylnie (pierwszego dnia 6 mg/kg.m.c. co 12 godzin, a następnie 3-4 mg/kg.m.c. co 12 godzin, u chorych ważących poniżej 40 kg dawki są o połowę mniejsze) lub doustnie (200 mg 2× dziennie w pierwszej dobie, a następnie 100 mg co 12 godz.), względnie posakonazolu (200 mg w pierwszym dniu, potem 100 mg 1× dziennie w zawiesinie 40 mg/ml przez 13 dni), bądź echinokandyny (kaspofunginy lub mikafunginy dożylnie 50-100 mg/d przez 7-14 dni), rzadko amfoterycyny B (w klasycznej postaci w dawce 0,3 mg/kg m.c. na dobę)
- leczenie ogólne uzupełnia się terapią miejscową – leki przeciwgrzybicze – nystatyna, dostępna w zawiesinie (100 000j/ml), pochodne imidazolowe do miejscowego stosowania na błony śluzowe (np. 2% mikonazol w żel) oraz niektóre antyseptyki przeciwgrzybicze w roztworach do płukania jamy ustnej (np. 0,12% roztwór chlorheksydyny).

B. Czarny język włochaty

Występuje u 25% osób zakażonych HIV. Zmiany śluzówkowe są wynikiem kolonizacji niepatogennych grzybów drożdżopodobnych i bakterii na nadmiernie wydłużonych brodawkach języka. Schorzenie nie wymaga leczenia ogólnego. Miejscowo stosuje się preparaty antybakteryjne i przeciwgrzybicze. Dobre efekty przynosi też zastosowanie tretynoiny w żelu.

C. Zakażenie grzybami lipofilnymi z rodzaju *Malassezia*

U pacjentów zakażonych HIV i chorych z AIDS grzyby z rodzaju *Malassezia* są drugą – po grzybach z rodzaju *Candida* – przyczyną chorób skóry. Zarówno łupież pstry, jak i zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* u osób zakażonych HIV mają zazwyczaj podobny przebieg, jak w populacji ogólnej, choć zmiany chorobowe mogą być bardziej rozległe i uporczywe w leczeniu. Grzyby z rodzaju *Malassezia* kolonizować mogą w zasadzie całą powierzchnię skóry, choć do obszarów najbardziej predysponowanych do rozwoju zmian skórnych należą okolice łojotokowe. Ze skóry pleców i klatki piersiowej najczęściej izoluje się *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. restricta*, z obszaru głowy owłosionej i twarzy *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. furfur*. Łupież pstry charakteryzuje się obecnością żółtobrunatnych (postać przebarwieniowa) lub odbarwionych (postać odbarwieniowa), lekko złuszcających się plam, zlewających się w duże „mapowate”, nierówne ogniska zmienionej chorobowo skóry, rozmieszczone na ogół na skórze tułowia, ramion i twarzy. Zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* cechuje obecność na skórze twarzy i tułowia swędzących okółomieszkowych grudek.

W leczeniu obu schorzeń stosuje się:

- miejscowo preparaty przeciwgrzybicze w postaci maści, kremów i roztworów z grupy pochodnych imidazolowych (bifonazol, klotrimazol, ekonazol, flutrimazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol) oraz pochodnych pirydynonu (np. cyklopiroksolamine)
- ogólnie stosuje się ketokonazol 200-400 mg/d, itraconazol 200 mg/d w terapii ciągłej lub flukonazol 100 mg/d przez 7-14 dni.

45.2.5. Dermatozy niezakaźne

A. Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) [1,8]

ŁZS jest jedną z pierwszych dermatoz stwierdzanych u chorych zakażonych HIV. Zapadalność w tej grupie pacjentów jest znacznie wyższa niż w populacji ogólnej (20-83% vs. <10%). Przebieg może być bardziej ostry i obejmować nawet całe ciało. Częściej obserwuje się też nawroty po leczeniu.

Choroba ma charakter swędzących zmian rumieniowo-żółtawych rozsianych na skórze owłosionej głowy, fałdów nosowo-wargowych, małżowin usznych, klatki piersiowej i okolic zgięciowych. Wykwity skórne mają tendencję do zlewania się i uogólniania (postać erythrodermiczna).

Leczenie obejmuje przede wszystkim stosowanie preparatów miejscowych, a w ciężkich przypadkach oraz nawrotach leczenie ogólne (tabela 5).

Tabela 5. Leczenie łojotokowego zapalenia skóry

<i>leczenie miejscowe</i>	<i>leczenie ogólne</i>
<ul style="list-style-type: none">szampony/kremy z 2% ketokonazolem 2-3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie raz w tygodniu jako terapia podtrzymującainne środki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych imidazolowych (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol)kortykosteroidy o małej i średniej mocyna 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%)	<ul style="list-style-type: none">preparaty przeciwgrzybicze z grupy azoli (flukonazol 100 mg/d przez 7-10 dni, itrakonazol w terapii ciągłej 200 mg/d przez 14 dni)rzadko krótkie kursy sterydoterapii (prednizolon w dawce 10-30 mg/d)przy nasilonym świądzie preparaty przeciwhistaminowe (dichlorowodorek cetyryzyny 10 mg/d, loratadyna 10 mg/d)

B. Eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych (Eosinophilic folliculitis – EF) [1,9]

EF stwierdza się u 5-18% chorych zakażonych HIV, szczególnie o orientacji homoseksualnej. Częstość występowania jest związana z zaawansowaniem choroby (liczba limfocytów T CD4+ poniżej 250 kom/μl). Spośród trzech wyróżnianych aktualnie postaci tej choroby: klasycznej Ofuji, niemowlęcej i związanej z immunosupresją, w omawianej grupie chorych dominuje ta ostatnia. Charakteryzuje się ona obecnością bardzo swędzących, rozsianych na skórze głowy, tułowia i kończyn wykwitów okołomieszkowych, o charakterze grudek na rumieniowym podłożu i krost, a także zmian pokrzywkowatych i przeczosów. Zmianom skórnym towarzyszy eozynofilia obwodowa i podwyższony poziom całkowitej IgE. EF ulega zaostrzeniu w pierwszych 3-6 miesiącach stosowania terapii HAART.

Leczenie uzależnione jest od nasilenia objawów i obejmuje:

- doustne preparaty przeciwhistaminowe
- miejscowe preparaty z siarką i kortykosteroidami o średniej mocy (np. betametazon)
- miejscowe preparaty z antybiotykami, 0,1% takrolimusem
- fototerapia UVB
- doustne retinoidy, itrakonazol, metronidazol, dapson.

Po przerwaniu leczenia bardzo często obserwuje się nawrót dolegliwości.

C. Plamica małopłytkowa

Występuje u pacjentów zakażonych HIV w kategorii B zakażenia i objawia się skłonnością do siniaczenia, powstawania zmian wybroczynowych na błonach śluzowych (szczególnie podniebienia twardego) i skórze, a także wylewów podskórnych oraz krwawień z dziąseł i nosa. Patrz także podrozdziały: „Małopłytkowość w przebiegu zakażenia HIV” „HIV a zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)”.

D. Nowotwory skóry

Nowotwory skóry zostały omówione w rozdziale poświęconym chorobom nowotworowym w przebiegu zakażenia HIV.

E. Zespół Stevensa-Johnsona (SJS), zespół toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) [1]

Zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół toksycznej nekrolizy naskórka stanowią nagłe, zagrażające życiu, nekrotyczne reakcje skórne. Najczęściej wywołane są przez leki, a niekiedy przez zakażenie. SJS stanowi ostra martwica naskórka i błon śluzowych, która obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, natomiast proces zajmujący ponad 30% powierzchni ciała określane jest jako TEN.

Odnotowano, że TEN zmiennie częściej występuje w grupie osób zakażonych HIV. SJS i TEN mogą występować zarówno u pacjentów leczonych, jak i nie leczonych lekami antyretrowirusowymi. Do leków najczęściej wywołujących reakcje w populacji HIV(+) należą sulfonamidy, leki przeciwgruźlicze, amoksylicyna z kwasem klawulanowym, klindamycyna oraz newirapina.

Postępowanie polega na identyfikacji przyczyny, odstawieniu leku oraz wdrożeniu intensywnego leczenia, najlepiej w ośrodku specjalizującym się w leczeniu oparzeń. Istotną rolę odgrywają prewencja zakażeń oraz łagodzenie bólu.

F. Zmiany skórne związane z terapią antyretrowirusową [10]

Skórne odczyny polekowe u pacjentów zakażonych HIV występują 10 razy częściej niż w populacji ogólnej. Związane jest to zarówno z niedoborem odporności, jak i z równoczesnym stosowaniem wielu leków, znanych ze zdolności do wywoływania objawów skórnych. W grupie chorych HIV-dodatnich skórne reakcje polekowe, szczególnie o typie osutki odropodobnej, zlokalizowanej na głowie, tułowiu i dosiebnych częściach kończyn, są najczęściej efektem stosowania: trimetoprymu z sulfametoksazolem, antybiotyków z grupy penicylin i cefalosporyn, sulfonamidów, dapsonu, chinolonów, ketokonazolu oraz leków antyretrowirusowych związanych z HAART. Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry

Powikłania	Leki
Powikłania niealergiczne	
lipodystrofia	NRTI PI
hiperpigmentacja skóry i paznokci	NRTI (AZT, 3TC, FTC, ABC)
zespół nadwrażliwości	NRTI (ABC)
zespół retinoidopodobny	PI (IDV)
zespół rekonstrukcji immunologicznej	HAART

Powikłania	Leki
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
naczyniakomięśniakottuszczak	IDV
hirsutyzm	AZT
kontaktowa reakcja alergiczna	3TC
reakcja fotoalergiczna	EFV
rozstępny	IDV
pokrzywka	IDV, NFV
owrzodzenia śluzówek	AZT

G. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) dotyczące skóry i błon śluzowych [1]

Skórną oznaką ZRI jest najczęściej zaostrzenie się symptomów łojotokowego zapalenia skóry i trądziku pospolitego (w tym także progresja w kierunku ich ciężkich postaci) oraz rozwój takich chorób infekcyjnych skóry i błon śluzowych, jak: grzybice skóry i błon śluzowych, zapalenia mieszków włosowych, opryszczka narządów płciowych i odbytu, półpasiec, mięczak zakaźny, brodawki pospolite i łupież pstry. Zespół ten wymaga różnicowania ze zmianami wywołanymi przez leki oraz nieefektywnie leczonymi zakażeniami oportunistycznymi. W okresie stosowania terapii HAART możliwe jest zapoczątkowanie rozwoju lub nasilenie już istniejących zmian w przebiegu mięsaka Kaposiego, trądu i brodawek narządów płciowych. Zaostrzeniu mogą ulec także objawy skórne tocznia rumieniowatego układowego, sarkoidozy, gruźlicy i kryptokokozy.

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., Tyring S.: Skin complications of HIV infection. Expert Review of Dermatology. 2009;4(5):509-521
3. Gur I.: The epidemiology of Molluscum contagiosum in HIV-seropositive patients: a unique entity or insignificant finding? International journal of STD & AIDS. Aug 2008;19(8):503-506
4. Kreuter A., Schugt I., Hartmann M., Rasokat H., Altmeyer P., Brockmeyer N. H.: Dermatological diseases and signs of HIV infection. European journal of medical research. Feb 21 2002;7(2):57-62
5. Rodgers S., Leslie K. S.: Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. Current opinion in infectious diseases. Apr 2011;24(2):124-129
6. Mateen F. J., Newstead J. C., McClean K. L.: Bacillary angiomatosis in an HIV-positive man with multiple risk factors: A clinical and epidemiological puzzle. The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale / AMMI Canada. Jul 2005;16(4): 249-252
7. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Mar 1 2009;48(5):503-535

8. Chatzikokkinou P., Sotiropoulos K., Katoulis A., Luzzati R., Trevisan G.: Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC.* 2008;16(4):226-230
9. Kuwano Y., Watanabe R, Fujimoto M., et al.: Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. *Int J Dermatol.* Oct 2006;45(10):1265-1267
10. Hartmann M., Enk A.: Cutaneous Effects of Antiretroviral Therapy. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(16):A 1098-1103

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

Pacjenci zakażeni HIV wykazują wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CHSN), większe zaawansowanie i przyśpieszoną progresję subklinicznych zmian miażdżycowych w porównaniu z populacją ogólną. Zarówno zakażenie HIV jak i leczenie antyretrowirusowe należą obecnie do grupy czynników modyfikujących ryzyko sercowo-naczyniowe.

Etiopatogeneza CHSN

1. Wpływ zakażenia HIV *per se*
2. Większa częstość występowania niektórych tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (płeć męska, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, styl życia)
3. Proaterogenne działanie terapii antyretrowirusowej oraz rozwój zaburzeń metabolicznych (lipodystrofia, dyslipidemia, insulinooporność)

Choroba niedokrwienna serca

Ryzyko wystąpienia CHSNu osób żyjących z HIV jest około dwukrotnie wyższe (RR 2.16), w tym ryzyko zawału serca – ok. 1.8 razy (RR 1.79) większe w porównaniu z osobami bez zakażenia HIV. Wskaźnik częstości hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród osób zakażonych HIV jest istotnie wyższy w porównaniu z ogólną populacją. Względne ryzyko zawału serca wzrasta z kumulatywnym czasem leczenia z zastosowaniem PI, ale nie w związku ze stosowaniem NNRTI. Wykazano wzrost ryzyka zawału serca u pacjentów aktualnie leczonych abakawirem; leczenie przez okres ostatnich 6 miesięcy abakawirem lub PI powoduje wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego (RR 1.92 i 2.13). Ryzyko zawału serca wzrasta również z każdym dodatkowym rokiem stosowania lopinawiru (RR 1.22).

Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest wyższe u pacjentów zakażonych HIV. U 1-5% pacjentów rozwija się udar mózgowy, a w badaniach autopsyjnych wykazano zmiany niedokrwienne mózgu w 4%-34% przypadków. Ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu wzrasta u osób stosujących dożylnie środki odurzające, z niską liczbą limfocytów T CD4 przed zastosowaniem cART leczonych aba-

kawirem. Rolę w patogenezie udaru u osób zakażonych HIV odgrywają: koagulopatie, zatępienie naczynia sercowego, zakażenia oportunistyczne, 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 (*ankle-brachial index*) $\leq 0,9$) u pacjentów zakażonych HIV występuje częściej niż w populacji ogólnej, dotyczy 2,7-8,7% zakażonych osób. Częstość bezobjawowego niedokrwienia kończyn dolnych wynosi od 1,1-6,3% i wzrasta z wiekiem. W polskiej kohorcie projektu WroVasc częstość objawowego i bezobjawowego niedokrwienia była bardzo niska, ale obserwowano wyższą częstość nieprawidłowych wartości ABI (niskie lub wysokie, wskazujące na wzrost sztywności ścian). Nieprawidłowa wartość ABI wiąże się z aktualnie niską liczbą limfocytów CD4+ oraz z leczeniem inhibitorami proteazy

Diagnostyka CHSN u pacjentów zakażonych HIV

1. Zaawansowanie zmian miażdżycowych u bezobjawowych pacjentów (badane parametry stanowią zastępcze markery miażdżycy i wspomagają szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego):
 - pomiar grubości kompleksu intima-media (dalej: cIMT) tętnic szyjnych
 - współczynnik kalcyfikacji tętnic wieńcowych (CAC)
 - badania rozszerzalności tętnicy ramiennej (FMD)
 - prędkości fali tętna (PWV)
 - prób reaktywności naczyniowej w warunkach przekrwienia.Spośród wymienionych metod – ocena blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych/udowych i CAC należą do tych badań obrazowych, których wynik może modyfikować ryzyko SN w przypadkach, gdy oceniono je jako niskie lub umiarkowane
2. U pacjentów objawowych – nieinwazyjne i inwazyjne techniki diagnostyczne układu krążenia.

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

Tabela 1. Schemat postępowania profilaktycznego i leczniczego w chorobach sercowo-naczyniowych (EACS 2019)

W prewencji pierwotnej: ocena 10-letniego RSN raz na 2 lata u mężczyzn powyżej 40r.ż. i kobiet powyżej 50 r.ż. wg skali Framingham (lub innej lokalnej skali)

Zalecenia dotyczące stylu życia i diety dla wszystkich pacjentów

Rozważenie modyfikacji cART, jeżeli 10-letnie RSN $\geq 10\%$

Identyfikacja czynników ryzyka podlegających modyfikacji i ich leczenie (nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe omówione poniżej, cukrzyca, palenie papierosów – omówione w dedykowanych rozdziałach)

Profilaktyka p/zakrzepowa: gdy występuje choroba SN (kwas acetylosalicylowy 75-150 mg lub podwójna terapia p/zakrzepowa po zawale serca, udarze mózgu lub po implantacji stentu)

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 czynników mogących niekorzystnie wpływać na prowadzone leczenie kardiologiczne, związanych z zakażeniem HIV i pomoc w ustaleniu interakcji lekowych między ARV i lekami kardiologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem antykoagulantów, β -adrenolityków i statyn.

Z badań nad miażdżycą u pacjentów zakażonych HIV w ramach projektu **WroVasc** wynika, że wśród pacjentów tej populacji w ramach prewencji pierwotnej powinny być wyłaniane grupy dyspanse-ryjne, szczególnie narażone na rozwój chorób sercowo-naczyniowych. Wśród nich znajdują się:

1. pacjenci z koinfekcją HCV, u których obserwuje się stany nadkrzepliwości i cechy dysfunkcji śródbłonna
2. pacjenci z miernie lub znacznie zaawansowanym zespołem lipodystrofii, któremu towarzyszy nasilony rozwój subklinicznej miażdżycy tętnic szyjnych.

W prewencji CHSN u osób zakażonych HIV należy wcześniej wprowadzać obiektywne metody oceny układu krążenia, analizować RSN, rozwój subklinicznych zmian miażdżycowych i redukować modyfikowalne czynniki ryzyka, szczególnie w zakresie stężenia aterogennych frakcji cholesterolu (LDL-C lub nie-HDL-C), palenia papierosów i nadciśnienia tętniczego. U osób zakażonych HIV z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy wykonać badanie ABI.

46.1. Zaburzenia lipidowe

Patogeneza zaburzeń lipidowych u osób żyjących z HIV

Patogeneza zaburzeń lipidowych u osób żyjących z HIV

1. Zakażenie HIV per se: przed okresem wprowadzenia cART w zaawansowanych stadiach AIDS obserwowano hipertriglicydemię, obniżone stężenie TC, LDL-C i HDL-C. Wykazano związek pomiędzy występowaniem hipertriglicydemii i podwyższoną wiremią
2. Terapia antyretrowirusowa często powoduje wzrost stężenia TG, TC, LDL-C z obecnością małych, gęstych LDL, nie wpływa istotnie na stężenie HDL-C. Siła oddziaływania w tym zakresie leków antyretrowirusowych jest zróżnicowana

Diagnostyka zaburzeń lipidowych

Badania w kierunku zaburzeń lipidowych należy wykonać w okresie postawienia diagnozy zakażenia HIV, w chwili rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, a następnie wykonywać badania **co najmniej jeden raz w roku**. Głównym parametrem lipidowym, na którym opiera się strategia oceny RSN, prewencji pierwotnej i leczenia jest LDL-C. Zaleca się również estymację stężenia non-HDL-C (TC – HDL-C), kiedy LDL-C nie może być oznaczone lub obliczone z powodu wysokiego poziomu triglicerydów. Ocena TC nie jest wystarczająca do scharakteryzowania zaburzeń lipidowych przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku stwierdzenia zaburzeń lipidowych należy oceniać stężenie LDL-C co 6-12 miesięcy, jeśli to możliwe – również pełny profil lipidowy.

Strategia leczenia zaburzeń lipidowych

1. Wszystkie osoby zakażone HIV należy traktować **a priori jako obciążone wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**.
2. **Do kategorii bardzo wysokiego ryzyka** kwalifikujemy pacjentów obciążonych dodatkowo jednym z czynników: udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CHSN, hipercholesterolemia rodzinna z CHSN lub z innym głównym czynnikiem ryzyka, ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), 10-letnie ryzyko śmierci spowodowanej CHSN wynoszące ponad 10%, cukrzyca z powikłaniami narządowymi lub w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka m.in. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe, lub cukrzyca t.1 o wczesnym początku, trwająca ponad 20 lat.
3. **Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych** jest zmniejszenie stężenia LDL-C. Stężenie TC należy rozważyć jako cel terapeutyczny, tylko wtedy gdy inne parametry nie są dostępne. Jako dodatkowe cele terapeutyczne można rozważyć stężenie nie-HDL-C lub apolipoproteiny B.
4. W prewencji pierwotnej CHSN u pacjentów zakażonych HIV celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 2,0 mmol/l (80 mg/dl) lub non-HDL-C < 3mmol/l (115 mg/dl). U osób z CHSN lub obciążonych **bardzo wysokim ryzykiem** sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) lub non-HDL-C < 2,2 mmol/l (85 mg/dl). W obu przypadkach należy również uzyskać redukcję stężenia LDL-C o ponad 50% w stosunku do wartości początkowej.
5. W leczeniu hipolipemizującym stosuje się głównie statyny, wśród których za najbardziej bezpieczne u pacjentów zakażonych HIV i leczonych ARV uważa się: rozuwastatynę, atorwastatynę, prawastatynę. Ze względu na liczne interakcje z lekami ARV należy odpowiednio dostosowywać dawki statyn do wybranego schematu ARV (tabela 2).
6. Brak skuteczności w osiągnięciu docelowej wartości stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn może być wskazaniem do dołączenia ezetyminy, lek ten może być stosowany w monoterapii hipercholesterolemii pierwotnej w przypadku nietolerancji statyn. Przy braku właściwego efektu terapeutycznego po zastosowaniu ezetyminy należy rozważyć zmianę schematu terapii antyretrowirusowej. W leczeniu pacjentów z najwyższym RSN i niepowodzeniem terapii maksymalnymi dawkami statyn, lub z nietolerancją statyn, należy rozważyć zastosowanie evolocumabu (inhibitor PCSK9). Nie zaleca się stosowania leków wiążących kwasy żółciowe, ponieważ ich wpływ na wchłanianie leków ARV nie został dotychczas zbadany.
7. Hipertriglicydemia nie jest celem leczenia w aspekcie profilaktyki sercowo-naczyniowej. Farmakoterapię należy rozważyć u pacjentów ze stężeniem TG > 2,3 mmol/l (200 mg/dl), jeżeli modyfikacja stylu życia nie przynosi rezultatów. Interwencja farmakologiczna obejmuje statyny, fibraty oraz PUFA z grupy omega 3. Metabolizm fibratów nie jest związany z cytochromem P450, co eliminuje poważne interakcje z większością leków antyretrowirusowych, wyjątek stanowi DTG, którego stężenie może rosnąć na skutek stosowania gemfibrozilu. Stężenie TG > 5,65 mmol/l (500 mg%) wymaga zastosowania fibratów (gemfibrozil, fenofibrat) i/lub kwasów omega-3 jako profilaktyki zapalenia trzustki.

Tabela 2. Leki hipolipemizujące stosowane w celu obniżenia cholesterolu LDL (EACS 2019, Dube)

<i>Grupa leków</i>	<i>Nazwa leku Dawka dzienna</i>	<i>Metabolizm leku hipolipemizującego</i>	<i>Wpływ ARVs na stężenie leku hipolipemizującego</i>	<i>Stosowanie z PI/r</i>	<i>Stosowanie z NNRTI**</i>	<i>Stosowanie z INSTI**</i>
Statyny	Atorwastatyna 10-80 mg	CYP3A4	3-6× ↑LPV/r, DRV/r, SVR/r, ↓ 35% EFV, potencjalnie ↑ EVG/c	Zacznąć od małych dawek max. 40 mg	Rozważyć wyższe dawki; RPV: bez zmian	EVG/c: wymaga monitorowania
	Fluwastatyna 20-80 mg	CYP2C9	Możliwe interakcje z: EFV	Rozważyć wyższe dawki	Rozważyć wyższe dawki	EVG/c: wymaga monitorowania
	Prawastatyna 20-80 mg	Glukuronizacja	↓ 50% LPV/r, ↑ 80% DRV/r (zacznąć od niższych dawek prawastatyny), ↓ EFV	Rozważyć wyższe dawki	Rozważyć wyższe dawki	EVG/c: wymaga monitorowania
	Rosuwastatyna 5-40 mg	Wydalana niezmieniona, mały udział CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↑ 5× LPV/r, ↑ DRV/r ↑ o 38% EVG/c	Zacznąć od małych dawek max. 20 mg	Zacznąć od małych dawek,	EVG/c: nieistotna interakcja
	Simwastatyna 10-40 mg	CYP3A4	↑↑↑ z PI ↓ 60% EFV	Przeciwwskazana	Rozważyć wyższe dawki	EVG/c: przeciwwskazana
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu w jelicie	Ezetymib 10 mg	Glukuronizacja	Nie są znane interakcje z ARV	10 mg/d	10 mg/d	
Inhibitory PCSK9	Evolocumab	Metabolizowany i wydalany jak immunoglobuliny	Interakcje nie są przewidywane	140 mg raz na 2 tyg. lub 420 mg miesięcznie podskórnie		

** Nie wykazano/nie są oczekiwane kluczowe interakcje dla RPV i statyn, DTG i statyn
Nie wykazano/nie przewidyje się istotnych interakcji dla TAF i statyn

44.2. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako występowanie podwyższonych wartości ciśnienia skurczowego, lub/i rozkurczowego w pomiarach klinicznych, gdy średnia wartość z co najmniej dwóch pomiarów z różnych wizyt w gabinecie lekarskim jest równa lub wyższa niż 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i/lub równa/wyższa niż 90 mm Hg – dla ciśnienia rozkurczowego.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób zakażonych HIV jest wyższa niż w ogólnej populacji (21% vs 16%). W patogenezie nadciśnienia tętniczego u osób zakażonych HIV odgrywają rolę następujące czynniki:

- powikłania naczyniowe zakażenia HIV
- naczyniowe i metaboliczne skutki leczenia antyretrowirusowego. Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem antyretrowirusowym rozwija się po 5 latach cART i zwykle nie jest obserwowane w okresie dwóch pierwszych lat.

Tabela 3. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg ESC i ESH 2018

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

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

Diagnostyka

Poza standardowymi badaniami (BMI, pomiar RR, częstość rytmu serca (>80/min. jest obecnie uznana za czynnik RSN), EKG, kreatynina, elektrolity, glikemia, gospodarka lipidowa, stężenie kwasu moczowego, TSH) podkreśla się:

1. Znaczenie pozagabinetowych metod monitorowania ciśnienia:
 - samodzielne pomiary ciśnienia poza gabinetem lekarskim. Wartości definiujące nadciśnienie tętnicze przy tej metodzie pomiaru: ≥135 i/lub ≥85 mmHg
 - całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego (24 godziny). Wartości definiujące nadciśnienie tętnicze przy tej metodzie pomiaru: średnia dobowa ≥130 i/lub ≥80 mmHg, w ciągu dnia: ≥135 i/lub ≥85 mmHg, w ciągu nocy: ≥120 i/lub ≥70 mmHg. Wartości pomiaru nocnego mają ścisły związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym aspekcie pomiary całodobowe ciśnienia tętniczego są szczególnie przydatne u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS), cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek
2. Określenie powikłań narządowych w celu doprecyzowania oceny ryzyka SN (albuminuria, zmiany na dnie oka, echokardiografia, USG erek z dopplerowską oceną tętnic nerkowych).
3. Nadciśnienie prawdziwie odporne – wskazana diagnostyka wtórnych przyczyn nadciśnienia, szczególnie OBS, pierwotnego hiperaldosteronizmu, depresji

Leczenie nadciśnienia tętniczego

1. **Wskazanie do leczenia farmakologicznego:** nadciśnienie tętnicze 1 stopnia (p. tab.3) z współistniejącymi CHSN, przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4, lub cukrzycą, nie reagujące na zastosowane przez kilka miesięcy leczenie niefarmakologiczne (bez czynników ryzyka) lub kilka tygodni (z czynnikami ryzyka SN)
2. nadciśnienie 2 stopnia z więcej niż 3 czynnikami RSN lub maksymalnie dwoma czynnikami ryzyka, jeżeli w okresie kilku tygodni niefarmakologicznego leczenia nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego oraz w każdym przypadku współistniejących powikłań narządowych
3. nadciśnienie tętnicze 3 stopnia

Cel leczenia nadciśnienia tętniczego – osiągnięcie pożądaných wartości ciśnienia tętniczego, optymalnie w ciągu 1-3 miesięcy. Głównym celem leczenia jest osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/80 mmHg, a przy dobrej tolerancji leczenia dalsze obniżenie poniżej 130/80 mmHg. U osób poniżej 65 r.ż. zaleca się obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości 120-129 mmHg, ale nie niżej niż 120 mmHg. U pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. zalecane docelowe wartości są niższe niż 140/80 mmHg i nie niższe niż 130/70 mmHg. U pacjentów po 80 r.ż. zaleca się jeszcze ostrożniejsze obniżanie skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 150mmHg. U chorych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym docelową wartością ciśnienia jest poziom poniżej 140 mmHg, a przy dobrej tolerancji leczenia u pacjentów do 65 r.ż. – poniżej 130 mmHg i nie mniej niż 120 mmHg.

W leczeniu NT podkreśla się obecnie następujące zalecenia

1. Modyfikacja stylu życia: zmniejszenie spożycia soli do 5 g/d, alkoholu, redukcja masy ciała (BMI <25 kg/m²) i obwodu talii (<80 cm u kobiet i <94 cm u mężczyzn), zwiększenie aktywności fizycznej, zwiększenie spożycia warzyw, owoców.
2. U osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym: wprowadzenie zmian stylu życia i konieczność rozważenia farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego w przypadku występowania CHSN, a szczególnie choroby niedokrwiennej serca.
3. Farmakologiczna terapia NT opiera się na zastosowaniu od początku dwóch leków przeciwnadciśnieniowych, preferowany jest preparat złożony: ACEI (lub ARB) i bloker kanału wapniowego lub diuretyk tiazydowy. W drugim etapie zalecane jest zastosowanie trzech leków hipotensyjnych, także przy użyciu jednego preparatu złożonego: ACEI (lub ARB) z blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. Trzecim krokiem jest dołączenie do powyższego schematu spironolaktonu lub innego leku (inny diuretyk, alfa-bloker lub beta-bloker).
4. Znaczenie monoterapii jest ograniczone, można ją stosować u chorych w podeszłym wieku z niskim RSN lub zespołem kruchości, u osób w wieku bardzo podeszłym i u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia obciążonych małym ryzykiem sercowo-naczyniowym.
5. Beta-blokery znalazły się w grupie podstawowych leków przeciwnadciśnieniowych, ale nie uwzględniono ich w podstawowej strategii leczenia. Należy je stosować, gdy występują wskazania takie, jak niewydolność serca, przebyty zawał serca, objawowa choroba niedokrwienności serca, migotanie przedsionków.
6. Nie należy łączyć leków hamujących układ RA (ACEI i ARB).

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

46.3. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, diagnostyka i leczenie

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻCHZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i zator płucny (ZP). Diagnostykę obu chorób prowadzi się w oparciu o algorytmy diagnostyczne, w ZŻG stosuje się skalę prawdopodobieństwa Wellsa, oznaczenie stężenia D-dimerów i ultrasonograficzną próbę kompresji, w diagnostyce ZP – skalę prawdopodobieństwa, D-Dimery, angiografię tomografii komputerowej (jeżeli niedostępna – echokardiografia lub ultrasonografia żył obwodowych). Rozpoznaną ZŻG i ZP mogą być leczone wg schematów:

1. Heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach terapeutycznych jednocześnie z antagonistami witaminy K (acenokumarol lub warfaryna) do momentu uzyskania dwóch terapeutycznych wartości INR 2-3 w odstępie 24 godzin. Od tego momentu stosuje się doustnie preparat antagonisty witaminy K.

Antagoniści witaminy K, acenokumarol i warfaryna są metabolizowane w wątrobie przez izoenzym cytochromu P450 – CYP2C9, którego aktywność może być zmieniona przez leki antyretrowirusowe. Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K i inhibitorów proteazy może wystąpić trudny do przewidzenia efekt – albo nasilenie albo osłabienie działania przeciwzakrzepowego, w związku z czym zalecane jest częstsze monitorowanie INR.

2. Terapia sekwencyjna: heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach terapeutycznych 5-10 dni, w dalszym leczeniu: nowe doustne leki przeciwzakrzepowe: bezpośredni inhibitor trombiny: dabigatran (2× 150 mg lub 2× 110 mg w zależności od wieku i klirensu kreatyniny) albo bezpośredni inhibitor czynnika Xa: edoksaban (1× 60 mg lub 1× 30 mg, niższa dawka u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-50 ml/min, masą ciała ≤ 60 kg, leczonych inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp)).

Dabigatran jest substratem dla P-gp. Inhibitory proteazy nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z dabigatranem. Nie jest również znany wpływ ryłpiwiryny na stężenie dabigatranu, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności przy konieczności jednoczesnego leczenia tymi lekami. Podobnie preparaty zawierające kobicystat mogą zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych, jednoczesne stosowanie dabigatranu z kobicystatem wymaga monitorowania hemostazy.

3. Monoterapia: nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X: rywaroksaban (2× 15 mg przez 21 dni, potem 1× 20 mg lub 1× 15 mg w zależności od klirensu kreatyniny) lub apiksaban (2× 10 mg przez 7 dni, potem 2× 5 mg lub 2× 2,5 mg).

Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban są metabolizowane przez CYP3A4, są także substratami dla P-gp. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych antykoagulantów i inhibitorów proteazy, preparatów antyretrowirusowych zawierających kobicystat. Połączenia takie mogą powodować wzrost ryzyka krwawienia.

Leczenie ŻCHZZ (w wyborze leczenia należy uwzględnić wiek, funkcję nerek, wątroby, stan hemostazy, ryzyko krwawienia i choroby współistniejące), powinno trwać:

1. 3 miesiące, jeżeli znany jest czynnik sprawczy ŻCHZZ
2. przez co najmniej 3 miesiące w przypadku niesprowokowanej izolowanej dystalnej lub proksymalnej ZŻG, lub ZP

3. przewlekłe u pacjentów z pierwszym (proksymalna zakrzepica lub ZP) lub drugim epizodem niesprowokowanej ŻCHZZ z niskim lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia.

Obecnie u pacjentów z ŻCHZZ sugerowane jest leczenie przeciwzakrzepowe z zastosowaniem nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych przed antagonistami witaminy K. U pacjentów z ŻCHZZ i chorobą nowotworową – sugeruje się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych. U kobiet z rozpoznaną ŻCHZZ w okresie ciąży zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej.

46.4 Niewydolność serca u zakażonych HIV.

Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza uszkodzenia mięśnia sercowego u osób zakażonych HIV jest złożona, a jego obraz kliniczny i główne czynniki ryzyka zmieniały się na przestrzeni lat. Do czynników mogących mieć związek z rozwojem kardiomiopatii w tej populacji chorych zalicza się zakażenie HIV i innymi patogenami m.in. CMV, EBV, HSV, HCV, Parwowirus B19 czy *Toxoplasma gondii*, stosowane w przeszłości i aktualne leczenie ARV (głównie AZT, d4T, ddI, ABC, PI/r), występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowo-lipidowej, układu krzepnięcia i innych chorób układu sercowo-naczyniowego, palenie papierosów. W patogenezie podkreśla się znaczenie dysregulacji immunologicznej związanej z zakażeniem HIV, utrzymujący się przewlekły stan zapalny, nadekspresję autoprzeciwciał skierowanych przeciwko kardiomiocytom i skłonność do innych chorób autoimmunologicznych czy postępujące włóknienie i/lub stłuszczenie mięśnia sercowego. [19, 20]

Postacie kliniczne niewydolności serca u zakażonych HIV

Od początku pandemii aż do czasu wprowadzenia skutecznej terapii trójlekowej dominowała AIDS-kardiomiopatia, a jej głównymi czynnikami ryzyka były liczba limfocytów CD4 < 100 kom/ul, wykrywalna wiremia HIV oraz współwystępowanie choroby oportunistycznej. Obecnie AIDS-kardiomiopatia jest nadal diagnozowana w krajach rozwijających się, z ograniczonym dostępem do leczenia ARV. W przeszłości, w latach obowiązywania wytycznych warunkujących rozpoczęcie leczenia ARV od określonej wyjściowej liczby limfocytów CD4 oraz stosowania innych, bardziej toksycznych schematów terapeutycznych, u osób leczonych antyretrowirusowo dominującą postacią była niewydolność serca skurczowa ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF; heart failure with reduced ejection fraction), a jej wystąpienie związane było z długością trwania wykrywalnej wiremii HIV w surowicy oraz liczby limfocytów CD4 < 200 kom/ul. Od czasu wprowadzenia zaleceń stosowania leczenia ARV u wszystkich pacjentów zakażonych HIV, niezależnie od wyjściowej liczby limfocytów CD4, zaczyna dominować niewydolność serca rozkurczowa z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF; heart failure with preserved ejection fraction). Ta postać występuje głównie u osób z liczbą limfocytów CD4 < 200 kom/ul oraz innymi odwracalnymi i nieodwracalnymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Obraz kliniczny

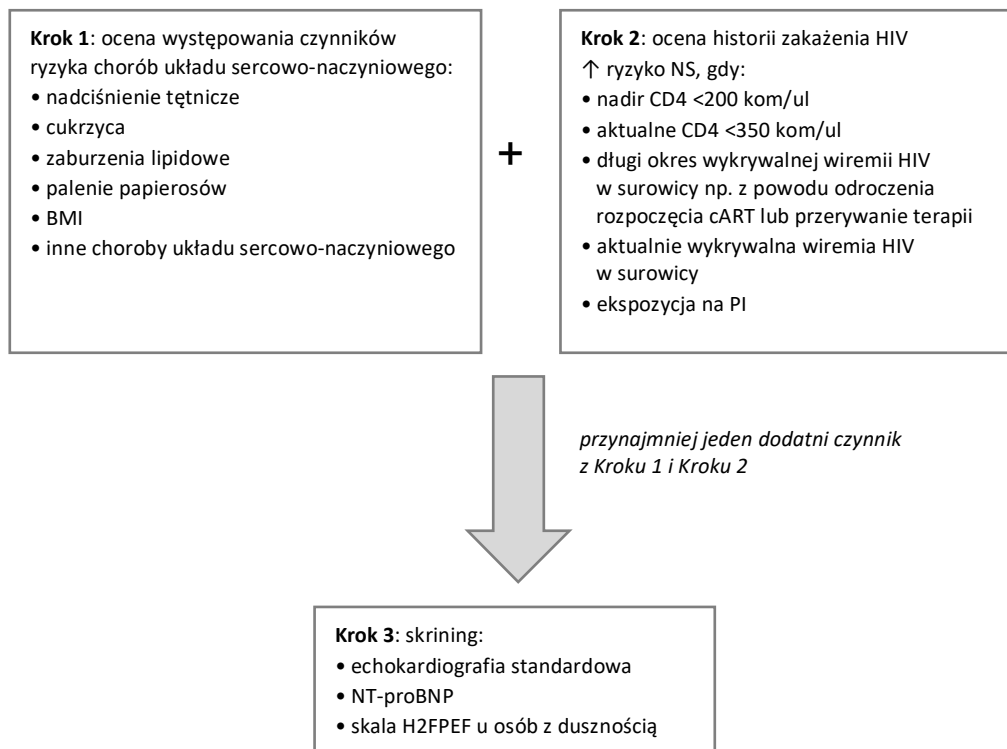
Obraz kliniczny przewlekłej niewydolności serca, zwłaszcza HFpEF, u osób zakażonych HIV przez wiele lat może być bezobjawowy. W postaciach objawowych najczęściej obserwuje się:

- w niewydolności lewokomorowej – duszność, typowo orthopnoe lub napadową duszność nocną, kaszel, świszczący oddech, tachypnoe, świsty i furczenia nad polami płucnymi

- w niewydolności prawokomorowej – obrzęki obwodowe zwłaszcza w okolicy kostek, bóle brzucha, brak apetytu, nudności, zaparcia, nykturię, obecność płynu przesiękowego w jamach ciała, hepatomegalię
- objawy występujące w każdej postaci niewydolności serca – zmniejszoną tolerancję wysiłku, męczliwość, wydłużenie czasu odpoczynku, zadyszkę przy schyleniu się, szybki przyrost masy ciała >2 kg/tydz., III ton serca, boczne przemieszczenie uderzenia koniuszkowego.

Diagnostyka, leczenie i profilaktyka

Każda osoba zakażona HIV powinna być oceniona pod względem ryzyka wystąpienia niewydolności serca. W celu wczesnego wykrycia subklinicznej niewydolności serca, zwłaszcza HFpEF, można posłużyć się poniżej przedstawionym algorytmem łatwym do zastosowania w praktyce klinicznej zarówno ambulatoryjnie jak i w warunkach szpitalnych (na podstawie Sinha i wsp.) :



Skala H2FPEF jest prostym narzędziem przesiewowym u osób z dusznością opierająca się na najczęstszych cechach współistniejących z HFpEF. Pod uwagę brane są takie czynniki jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, nadciśnienie płucne, wiek >60 r.ż., ciśnienie napełniania. Uzyskanie 0-1 punktu w opisanym skali czyni rozpoznanie HFpEF mało prawdopodobnym, zaś 6 i więcej punktów oznacza prawdopodobieństwo rzędu 90-95%. W 2019 roku przedstawiono nowy algorytm HFA-PEFF oparty na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w którym uwzględniono wiele innych kryteriów diagnostycznych pomagających w prawidłowej identyfikacji pacjentów z HFpEF zarówno na poziomie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej jak i internisty czy kardiologa.

Skala H2FPEF (na podstawie Reddy i wsp.)

Zmienna kliniczna			Kryteria	Punkty
H2	Heavy	Otyły	BMI > 30 kg/m ²	2
	Hypertensive	Nadciśnienie tętnicze	> 2 leki hipotensyjne	1
F	Atrial fibrillation	Migotanie przedsionków	Napadowe lub utrwalone	3
P	Pulmonary hypertension	Nadciśnienie płucne	PASP > 35 mmHg	1
E	Elderly	Starszy	Wiek > 60 lat	1
F	Filling pressure	Ciśnienie napełniania	Wskaźnik E/e' > 9	1

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; wskaźniki uzyskane z przezklatkowej echokardiografii dopplerowskiej: PASP (pulmonary artery systolic pressure) – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej; E/e' (the ratio of the early diastolic transmitral flow velocity [E] and early diastolic mitral annular velocity [e']) – stosunek maksymalnej prędkości fali biernego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego

Pacjenci z HFpEF stanowią grupę chorych z różną patofizjologią prowadzącą do rozwoju niewydolności serca, a w konsekwencji z różnie wyrażonymi poszczególnymi składowymi zalecanego procesu diagnostycznego. W przypadku tej jednostki chorobowej możliwy jest dość długotrwały mechanizm kompensacji i bezobjawowy przebieg, a potem gwałtowna manifestacja kliniczna, na przykład pod postacią ostrej niewydolności serca. W populacji ogólnej roczna śmiertelność osób z zdiagnozowaną HFpEF wynosi 10-30%, z czego 50-60% stanowi zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a pozostałe 40-50% z powodu chorób współistniejących. 5-letnia śmiertelność z powodu niewydolności serca u osób zakażonych HIV wynosi ponad 50% stąd tak ważne jest, w tej grupie chorych, wczesne wykrycie i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia HFpEF, najlepiej jeszcze w fazie kompensacyjnej.

Najprostszy proponowany schemat leczenia chorych z HFpEF (na podstawie Gard i wsp.) to:

- A. Avoid tachycardia – unikaj tachykardii
- B. Blood pressure control – kontroluj ciśnienie tętnicze
- C. Comorbidities – lecz choroby współistniejące
- D. Diuretics – stosuj diuretyki w razie potrzeby
- E. Exercise training – zachęcaj do aktywności fizycznej

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, "Wro-vasc – 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 10.1, October 2020, http://www.eacsociety.org/files/2020_eacsguidelines_10_1-english.pdf
 8. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.R. Taskinen, L. Tokgozoglu, O. Wiklund; ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal*, 2020; 41:111-188
 9. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*, 2012; 13:453-468
 10. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*, 2013; 8:e59551
 11. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med. J*, 2011,5,49-63
 12. 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”
 13. 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
 14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report *Chest*. 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
 15. Eckhardt BJ, Gulick RM, in *Infectious Diseases (Fourth Edition)*, 2017; <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/rilpivirine>
 16. ViiV Healthcare and NEAT-ID announce results from the NEAT 022 study at the International AIDS Society meeting in Paris <https://www.viivhealthcare.com/media/press-releases/2017>
 17. Williams B, Mancia G., Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A et al: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal* 2018, 39, 33:3021-3104
 18. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S et al.: Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living with HIV. Systematic Review and Meta-Analysis; *Circulation*, 138, Issue 11, 11 September 2018, Pages 1100-1112
 19. Belkin MN, Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2018 May;33(3):317-324
 20. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Prog Cardiovasc Dis*. Mar-Apr 2020;63(2):134-141
 21. Interna Szczeklika – mały podręcznik 2020/2021. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2020, wyd. 12
 22. Komorowska A, Lelonek M. Heart failure with preserved ejection fraction – the challenge for modern cardiology. *Folia Cardiol*. 2020; 15(6):407-412
 23. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018; 138(9):861-870
 24. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(3):391-412
 25. Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction. *Aust Prescr*. 2020; 43(1):12-17

Choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV

Choroby nerek stanowią nadal istotny problem w opiece nad pacjentami zakażonymi HIV, a ich wystąpienie wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu [1]. Dostęp do skutecznego leczenia ARV sprawił jednak, że zmieniło się ich spektrum. Obecnie rzadziej obserwuje się choroby nerek spowodowane replikacją wirusa i immunosupresją, częściej natomiast związane z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym czy leczeniem antyretrowirusowym.

U pacjentów z zakażeniem HIV w Ameryce Północnej i Europie przewlekła choroba nerek (CKD), definiowana jako GFR <60 mL/minutę/ 1,73 m², występuje u średnio co dziesiątej osoby [2,3]. Do głównych czynników związanych z jej rozwojem należą: starszy wiek, płeć żeńska, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niższa liczba limfocytów CD4, zakażenie HCV, zakażenie HBV, ostre uszkodzenie nerek w wywiadzie, stosowanie niektórych leków antyretrowirusowych [3,4,5]. Przewlekła choroba nerek ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko zgonu, a obniżenie eGFR i białkomocz to niezależne czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak znajomość czynników ryzyka, monitorowanie pacjentów oraz szybkie leczenie przyczynia się do zmniejsza tego zagrożenia.

Należy podkreślić, że korzyści leczenia antyretrowirusowego, zwłaszcza u osób z niską liczbą limfocytów CD4, wielokrotnie przewyższają ryzyko związane z ich stosowaniem [6,7].

Patologię nerek u pacjentów HIV+ można podzielić na:

- choroby będące bezpośrednio związane z HIV
- choroby będące skutkiem zakażenia innymi wirusami
HCV (błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków, krioglobulinemia)
HBV (błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków, nefropatia błoniasta, IgA nefropatia)
Parvovirus B19
- infekcje oportunistyczne (np. gruźlica)
- toksyczne uszkodzenia nerek: m.in. leki antyretrowirusowe, antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), heroina,
- w przebiegu innych chorób np. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego

Do chorób nerek bezpośrednio związanych z wpływem HIV na nerki zaliczamy:

- nefropatię wywołaną zakażeniem HIV (HIV Associated Nephropathy – HIVAN)
- choroby kłębuszków nerkowych związane z odkładaniem kompleksów immunologicznych u osób żyjących z HIV (HIV immune complex kidney disease – HIVICK)
- mikroangiopatię zakrzepową związaną z HIV.

HIVAN – nefropatia związana z zakażeniem HIV

Klasyczna postać HIVAN jest definiowana jako ogniskowe segmentalne twarwienie kłębuszków nerkowych (FSGS) z zapadaniem pętli kłębuszkowych („collapsing variant”) z współistniejącymi zmianami kanalikowo-śródmiąższowymi (mikrocysty w komórkach kanalików, zapalenie śródmiąższowe, uszkodzenie cewek). W mikroskopie elektronowym obserwuje się masywne zlewianie się wypustek podocytów oraz wtręty w komórkach endotelialnych. Zmiany cewkowo-śródmiąższowe są nieodłącznym elementem HIVAN i często ich nasilenie jest nieproporcjonalnie duże w porównaniu ze zmianami kłębuszkowymi [8].

Nefropatia ta zazwyczaj pojawia się późno w przebiegu zakażenia HIV, zazwyczaj przy wartościach CD4 < 200 kom/mm³. Występuje przede wszystkim u osób rasy czarnej, co jest genetycznie uwarunkowane i wiąże się z polimorfizmem genu APOL1, zlokalizowanym na chromosomie 21, kodującym apolipoproteinę 1. Klinicznie choroba objawia się zazwyczaj nasilonym białkomoczem w zakresie nercycowym (>3 g/d, stosunek białka do kreatyniny – UP/C > 100 mg/mmol) oraz szybko postępującą niewydolnością nerek (tygodnie – miesiące od chwili rozpoznania). W badaniu USG często można obserwować powiększenie nerek i nasilenie ich echogeniczności [9].

Mimo często typowego przebiegu klinicznego, ostateczne rozpoznanie HIVAN wymaga wykonania biopsji nerki. Niestety, obraz histopatologiczny może być trudny do interpretacji, szczególnie w przypadku niestwierdzenia zmian o typie „collapsing variant” i w różnicowaniu należy brać pod uwagę inne przyczyny FSGS.

W leczeniu HIVAN kluczową rolę odgrywa jak najszybsze włączenie leczenia ARV [10, 11, 12]. Dodatkowo należy włączyć leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny [13]. W leczeniu stosowane są również glikokortykosteroidy, jednak ich skuteczność nie została jednoznacznie potwierdzona.

HIVICK – choroby nerek z odkładaniem kompleksów immunologicznych

Jest to niejednorodna grupa chorób obserwowanych u osób żyjących z HIV. Opisano wiele przypadków obecności w kłębuszkach nerkowych kompleksów immunologicznych zawierających antygeny wirusa lub specyficzne przeciwciała anti-HIV. Obecnie, z powodu heterogeniczności tej grupy chorób oraz braku pewności, że zmiany w każdym przypadku są rzeczywiście związane z zakażeniem HIV, preferuje się nazywanie obserwowanych zmian histopatologicznych z zaznaczeniem, że występują łącznie z zakażeniem HIV. W tej grupie opisywano toczniopodobne zapalenie kłębuszków nerkowych (przy braku serologicznych wykładników tocznia), nefropatię IgA, czy też błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek. Objawy kliniczne obejmują szerokie spektrum nieprawidłowości, takich jak krwinkomocz, różnego stopnia białkomocz oraz upośledzenie czynności nerek.

Leczenie antyretowirusowe ma korzystny wpływ na przebieg choroby. Ważne jest poszukiwanie dodatkowych czynników wywołujących, jak np. zakażenia wirusami hepatotropowymi i ewentualne ich leczenie [8].

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV jest obecnie rzadka. Choroba dotyczy głównie osób nie leczonych antyretrowirusowo, z nasiloną replikacją wirusa. Przyczyną jest uszkodzenie śródbłonek drobnych naczyń przez wirusa HIV (bezpośredni efekt cytotacyjny), a także prozapalne działanie cytokin. Prowadzi to do aktywacji płytek krwi, trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Obserwuje się ponadto zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej,

wzrost aktywności LDH oraz cechy niewydolności różnych narządów, w tym ostrą niewydolność nerek. [14]. Leczenie obejmuje włączenie cART, plazmaferezę i ew. zastosowanie glikokortykosteroidów.

Polekowe uszkodzenie nerek

Istotnym problemem w praktyce klinicznej jest polekowe uszkodzenie nerek. Może to być:

- uszkodzenie cewek nerkowych (TDF, adefowir, pentamidyna, foscarnet, cidofovir, amfoterycyna B, aminoglikozydy)
- kamica nerkowa (IDV, ATV, DRV, ciprofloksacyna, acyklowir, sulfadiazyna)
- śródmiąższowe zapalenie nerek (IDV, ATV, trimetoprim/sulfametoksazol, rifampicyna, beta-laktamy)

TDF powodując uszkodzenie kanalików proksymalnych, może wywołać zarówno ostre uszkodzenie nerek, jak i przewlekłą chorobę nerek. Pełnoobjawowy zespół Fanconiego w przebiegu jego stosowania rozwija się jednak bardzo rzadko. Zwykle występuje on u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak: mała masa ciała, współistniejące choroby nerek czy stosowanie równocześnie innych leków nefrotoksycznych [15]. Jego występowanie obserwowano częściej również przy połączeniu TDF z inhibitorami proteazy. Klinicznie zespół ten objawia się odwodnieniem, polidypsją i polifagią. W badaniach dodatkowych obserwuje się natomiast białkomocz cewkowy, glikozurię z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny, hypofosfatamię, hypokalcamię, hyperfosfaturię, kwasicę z prawidłową luką anionową. Najczęściej objawy te ustępują po odstawieniu TDF.

Leczenie TDF wiąże z częstszym, w porównaniu do leczenia innymi lekami antyretrowirusowymi, występowaniem przewlekłej niewydolności nerek, jednak do tej pory nie stwierdzono, czy zwiększa ryzyko schyłkowej niewydolności nerek. Zmniejszenie eGFR obserwowano również w trakcie leczenia innymi lekami ARV. W badaniu EuroSIDA [3] każdy dodatkowy rok stosowania terapii z użyciem TDF zwiększał ryzyko obniżenia eGFR o 16%, LPV/r o 8%, ATV o 22%, IDV – 11%, ATV+TDF o 41%. Po 12 miesiącach od przerywania leczenia TDF częstość występowania nieprawidłowej czynności nerek była taka sama jak u osób nieleczonych TDF.

W listopadzie 2015 zarejestrowano w Europie lek złożony o nazwie Genvoya, w którego składzie znajduje się prolek tenofowiru – fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF) [16]. Później zostały też wprowadzone kolejne preparaty, w których składzie znajduje się TAF. Liczne badania potwierdzają, że stosowanie TAF jest tak samo skuteczne jak TDF, a wiąże się z mniejszym ryzykiem nefrotoksyczności [17-19].

W przebiegu leczenia RTV, RPV, a zwłaszcza DTG czy COBI może dojść do zmniejszenia eGFR wywołanego hamującym działaniem tych leków na wydzielanie kanalikowe kreatyniny, najprawdopodobniej bez wpływu na czynność kłębuszków nerkowych [20].

W przypadku przewlekłej niewydolności nerek istnieje konieczność zmniejszenia dawek niektórych leków ARV w zależności od klirensu kreatyniny. Dokładne informacje na temat dawkowania leków w niewydolności nerek podane są w tabeli 1 w rozdziale 15 [21-22].

Nefrotoksyczność jest często nasilana lub powodowana stosowaniem leków innych niż ARV. Należą do nich wymienione powyżej leki stosowane w leczeniu infekcji, ale również leki dostępne bez recepty (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) czy też substancje psychoaktywne.

47.1. Wybrane badania funkcji nerek

1. Przesączanie kłębuszkowe

Współczynnik przesączania kłębuszkowego można oszacować za pomocą odpowiednich wzorów, na podstawie stężenia kreatyniny. W związku z możliwością wpływu czynników pozanerkowych na stężenie cystatyny C, jej wykorzystywanie do oceny eGFR u pacjentów zakażonych HIV nie jest rutynowo zalecane. Obecnie za najbardziej precyzyjny sposób szacowania GFR uważa się wzór CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) i jego stosowanie jest preferowane [23]. Dopuszcza się stosowanie wzorów MDRD oraz Cockrofta-Gaulta. Wzór Cockrofta-Gaulta jest szczególnie polecany do przeliczenia dawek leków w przypadku uszkodzenia nerek u pacjentów, których powierzchnia ciała znacznie różni się od 1,73 m² (we wzorach CKD-EPI i MDRD wartość eGFR jest standaryzowana do tej wartości powierzchni ciała). [33] (www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).

2. Białkomocz

Białkomocz może być pochodzenia przednerkowego (białkomocz nadmiarowy: mioglobina, hemoglobina, łańcuchy lekkie i ciężkie immunoglobulin), nerkowego (uszkodzenie błony podstawnej kłębuszków nerkowych lub uszkodzenie cewek bliższych), zanerkowego (stan zapalny dróg moczowych, wydzielanie uromoduliny przez cewki dalsze). [33]

Oceny białkomoczu

- Metoda półilościowa – paskowa (umiarkowany białkomocz od ślad do +) Ocena białkomoczu metodą paskową (dipstick proteinuria) jest przeznaczona przede wszystkim do wykrywania albuminurii.
- Ilość białka lub albumin w dobowej zbiórce moczu (wynik nieprawidłowy – odpowiednio dla białka powyżej 150 mg/dobę, dla albumin powyżej 30 mg/dobę)
- Stosunek białka lub albumin (w mg) do kreatyniny (w mmol/l) w porannej próbce moczu (wynik nieprawidłowy – odpowiednio dla białka powyżej 15 mg/mmol, dla albumin powyżej 3 mg/mmol).

3. Badania stosowane przy podejrzeniu uszkodzenia kanalików bliższych nerek to [21]:

- ocena stosunku stężeń białka do kreatyniny w porannej próbce moczu pobranej na czczo
- frakcjonowane wydalanie fosforanów w porannej próbce moczu pobranej na czczo (> 0,2 nieprawidłowe)
- glikemia w surowicy i ocena glukozy w próbce moczu (wystąpienie glukozurii nerkowej)
- frakcjonowane wydalanie kwasu moczowego w porannej próbce moczu pobranej na czczo (> 0,1 nieprawidłowe)
- ocena dwuwęglanów w surowicy i ocena pH moczu (stężenie wodorowęglanów w surowicy < 21 mmol/l i pH moczu > 5,5 może sugerować kwasicę nerkową)
- ocena α 1-mikroglobuliny, β 2-mikroglobuliny, białka wiążącego retinol w moczu.

45.2. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja

Przewlekła choroba nerek jest definiowana jako istotne klinicznie uszkodzenie struktury lub czynności nerek, trwające co najmniej 3 miesiące. W praktyce klinicznej najczęstszymi wykładnikami zaburzeń funkcji nerek są: zmniejszenie GFR i albuminuria. Zgodnie z zaleceniami KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [24] przy ocenie rokowania uwzględnia się przyczynę choroby nerek, wartość eGFR oraz albuminurię (tabela 1).

Tabela 1. Ocena ryzyka progresji w przewlekłej chorobie nerek

		A1	A2	A3
		< 3 mg/mmol Norma lub mały wzrost	3-30 mg/mmol Umiarkowany wzrost	> 30 mg/mmol Duży wzrost
G1	≥90 ml/min/1,73 m ² Norma lub wysoki	Bez choroby nerek, jeśli nie ma inny markerów ich uszkodzenia	Średnie ryzyko	Duże ryzyko
G2	60-89 ml/min/1,73 m ² Małe obniżenie względem młodych zdrowych osób		Średnie ryzyko	Duże ryzyko
G3a	45-59 ml/min/1,73 m ² Małe do średniego obniżenie	Średnie ryzyko	Duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko
G3b	30-44 ml/min/1,73 m ² Średnie do dużego obniżenie	Duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko
G4	15-29 ml/min/1,73 m ² Duże obniżenie	Bardzo duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko
G5	< 15 ml/min/1,73 m ² Niewydolność nerek	Bardzo duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko	Bardzo duże ryzyko

A – albuminuria, G – eGFR

47.3. Inne zagadnienia

Chorzy, którzy wymagają leczenia nerkozastępczego powinni być włączeni do programu dializ na tych samych zasadach co pacjenci HIV(-). Chociaż ryzyko zakażenia związanego z cewnikiem do dializ otrzewnowych może być większe, badania obserwacyjne pokazują porównywalne wyniki leczenia hemodializami i dializami otrzewnowymi. Preferowaną metodą dostępu naczyniowego do hemodializ jest przetoka tętniczo-żylna. Należy pamiętać, że dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego pozostaje transplantacja nerki. Sam fakt zakażenia HIV nie jest przeciwwskazaniem do tego zabiegu. Temat ten został szczegółowo omówiony w rozdziale 39.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jednym z najważniejszych czynników obciążających rokowanie jest nadciśnienie tętnicze. Wartości docelowe ciśnienia tętniczego powinny być indywidualizowane w zależności od wieku, chorób współistniejących, ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek, oraz tolerancji leczenia. U pacjentów do 80 r.ż., bez białkomoczu wartości te nie powinny przekraczać 140 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego oraz 90 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego. Należy jednak unikać obniżania RR skurczowego < 120 mmHg, gdyż tak niskie ciśnienie krwi wiąże się z pogorszeniem rokowania i zwiększoną liczbą zgonów [25-27]. Decyzja o obniżeniu ciśnienia skurczowego poniżej 120 mmHg, u pacjentów z dużym białkomoczem, powinna pozostać w gestii nefrologa [28]. Wpływ na progresję choroby nerek mają również inne choroby współistniejące, takie jak cukrzyca czy zakażenie wirusami HBV i HCV.

U pacjentów z chorobami nerek zaleca się również modyfikację trybu życia (regularny wysiłek fizyczny) oraz zaprzestanie palenia papierosów. Udowodniono że palenie tytoniu sprzyja progresji choroby nerek zarówno u pacjentów z rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, jak i z prawidłowym ciśnieniem krwi [29-31].

Przedstawione rekomendacje opierają się na doświadczeniach własnych, przeanalizowanym piśmiennictwie oraz rekomendacjach podanych przez innych autorów [21,22,24,32].

47.4. Podsumowanie rekomendacji dotyczące chorób nerek u pacjentów zakażonych HIV

1. Przy rozpoznaniu zakażenia HIV: ocena ryzyka chorób nerek. Zwiększone ryzyko występuje m.in. u osób:
 - rasy czarnej
 - z chorobami nerek w rodzinie
 - stosujących leki potencjalnie nefrotoksyczne
 - z koinfekcją HCV lub HBV
 - z cukrzycą (+ ocena albuminurii 1× w roku)
 - z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami sercowo-naczyniowymi
 - z $CD4 < 200$ kom/mm³.
2. U pacjentów nie leczonych cART
 - badanie moczu na obecność białka oraz ocena stężenia 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.
3. U pacjentów stabilnych, leczonych cART: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny oraz ocena eGFR co najmniej 1-2 razy w roku. Ponadto badania te zalecane są przy włączeniu cART i zmianie schematu. U pacjentów z w/w grup ryzyka badania wykonuje się częściej (3-4 razy w roku).
4. Dla pacjentów u których wynik stężenia białka w teście paskowym przekracza lub jest równy jednemu plusowi, należy wykonać ocenę stosunku stężeń białka do kreatyniny w porannej próbce moczu lub ocenę wydalania białka w dobowej zbiorce moczu oraz rozważyć modyfikację stosowanego leczenia antyretrowirusowego. W przypadku stwierdzenia u pacjenta utrzymującego się białkomoczu $> 1,0$ g/dobę wskazana jest dalsza diagnostyka nefrologiczna.
5. Niestosowanie TDF u pacjentów gdy:
 - $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²
 - stosunek białka do kreatyniny w porannej próbce moczu > 50 mg/mmol
 - toksyczność nerkowa TDF w wywiadzie
 - przyjmowane są inne leki/substancje potencjalnie nefrotoksyczne.
6. Unikanie stosowania TDF u pacjentów:
 - otrzymujących inhibitory proteazy (zwłaszcza bustowany ATV lub LPV)
 - z masą ciała < 60 kg,
 - chorych z cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym
 - u których obserwuje się potwierdzony spadek eGFR o 25 % lub spadek o ≥ 5 ml/min/1,73 m² w kolejnych 3 latach
 - u których stosunek białka do kreatyniny w porannej próbce moczu wynosi 20-50 mg/mmol.
7. U pacjentów leczonych IDV, ATV, DRV wskazane jest zwiększenie podaży płynów, a przy rozpoznaniu kamicy nerkowej rozważenie zmiany zestawu leków ARV.

8. U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawek leków do klirensu kreatyniny (rozdział 14, tabela 1).
9. Rozpoznanie HIVAN lub innego zespołu zależnego od zakażenia HIV, nefropatii cukrzycowej, czy wtórnych nefropatii (HBV, HCV) powinno być dodatkowym powodem do szybkiego włączenia cART. W przypadku wtórnych nefropatii (HBV, HCV) dodatkowo konieczne jest leczenie choroby wywołującej.
10. Kierowanie pacjentów do poradni nefrologicznej gdy:
 - nieznan lub niepewny powód pogarszającej się funkcji nerek (potrzebna biopsja)
 - eGFR < 30 ml/min/1,73 m²
 - obniżenie eGFR > 25% wartości wyjściowej i < 60 ml/min/1,73 m²
 - białkomocz powyżej 1000 mg/dobę lub albuminuria powyżej 300 mg/dobę
 - krwiomocz z towarzyszącym białkomoczem lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi.
11. U pacjentów z CKD utrzymanie ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg. U pacjentów z wysokim białkomoczem docelowe ciśnienie tętnicze wynosi poniżej 130/80. Lekami z wyboru są inhibitory ACE i blokery AT1. Zaleca się kontrolę kaliemii oraz eGFR na początku leczenia tymi lekami i po zwiększeniu dawki.
12. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych u osób z CKD.
 U pacjentów zakażonych HIV z przewlekłą chorobą nerek (bez rozwiniętej schyłkowej niewydolności nerek) wskazane jest leczenie statynami według zasad obowiązujących dla pacjentów z najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do rozważenia jest również włączenie aspiryny 75-100 mg/dobę, w grupie pacjentów bez zwiększonego ryzyka krwawień. Zalecenie zdrowego stylu życia (optymalna waga, zaprzestanie palenia papierosów, dostosowana dieta i aktywność fizyczna).
13. U pacjentów, u których planowana jest hemodializoterapia, wskazane jest, przed jej rozpoczęciem, wykonanie przetoki tętniczo-żylniej. Stosowanie wkłucia centralnego do dializoterapii jest obciążone zwiększonym ryzykiem zakażeń i nie jest zalecane.
14. Kwalifikowanie do zabiegu przeszczepienia nerki (po spełnieniu kryteriów opisanych w rozdziale 39).

Piśmiennictwo

1. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG i wsp. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1199-206
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 1; 59(9):e96-138)
3. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. EuroSIDA Study Group. *AIDS*. 2010 Jul 17; 24(11):1667-78.
4. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. *J Infect Dis*. 2008 Jun 1; 197(11):1548-57.
5. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, Koirala J, Szymczak A, Lundgren J, Ross MJ, Wyatt CM; INSIGHT SMART Study Group; ESPRIT Study Group. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*. 2012;7(7)
6. Ryom L, Mocroft A, Lundgren JD. Antiretroviral therapy, immune suppression and renal impairment in HIV-positive persons. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jan;9(1):41-7

7. Gill J et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010 May 15;50(10):1387-96
8. Swanepoel et al. *Kidney International.* 2018; 93:545–5599.
9. Heron et al. *AIDS Res Ther.* 2020;17:11
10. Scheurer D. Rapid reversal of renal failure after initiation of HAART: a case report. *AIDS Read.* 2004;14(8):443-7
11. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, van der Horst C, Bartlett JA, Heald AE, Svetkey LP. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol.* 2002;57(5):336-41
12. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin – converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 2003;64(4):1462-71
13. Wyatt CM. *Kidney Disease and HIV Infection, Top Antivir Med.* 2017 Feb-Mar; 25(1): 13-16
14. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, Zaidi SA, Cervia J. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J.* 2002;78(923):520-5
15. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15;42(2):283-90
16. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf
17. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. Brief Report: A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* May 1 2016;72(1):58-64
18. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV.* Apr 2016;3(4):e158-165
19. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* Jun 27 2015;385(9987):2606-2615. Available at
20. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, Tashima K, Arribas JR, Rashbaum B, Cheret A, Brunetta J, Mussini C, Tebas P, Sax PE, Cheng A, Zhong L, Callebaut C, Das M, Fordyce M; GS-US-292-01040111 Study Team. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Jan 29
21. EACS Guidelines, wersja 10.1 z października 2020: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
23. Bonjoch A, Bayés B, Riba J, Puig J, Estany C, Perez-Alvarez N, Clotet B, Negredo E. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res.* 2010 Dec;88(3):347-54
24. Swanepoel Chr, Atta MG, D'Agati WD, et al. wspKidney Disease in the Setting of HIV Infection: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; 93(3): 545-559
25. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al.: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027-3037
26. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al.: Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360-1369
27. 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
28. Zasadny postępowania w nadciśnieniu tętniczym Wytyczne PTNT 2019

29. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, et al.: Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis* 2006; 47:396-405
30. Shankar A, Klein R, Klein BE: The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164:263-271
31. Regalado M, Yang S, Wesson DE: Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:687-694
32. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Chronic kidney disease in adults: assessment and management July 2014. <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg182>
33. Kokot F. Badania diagnostyczne w rozdz. Choroby nerek i dróg moczowych w *Interna Szczeklika* 2018

Choroby kości u zakażonych HIV: osteoporoza, osteomalacja, osteonekroza. Deficyt witaminy D

Wprowadzenie

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zaburzeniom metabolizmu kostnego u zakażonych HIV i chorych na AIDS. Na podstawie dotychczas prowadzonych badań częstość osteopenii oceniono na 22% do 77%, a osteoporozy od 3% do 33% wśród zakażonych HIV. Problem ten dotyczy zarówno osób leczonych, jak i nieleczonych antyretrowirusowo. Populacja osób zakażonych HIV jest szczególnie narażona na wystąpienie utraty masy kostnej o wieloczynnikowym mechanizmie. Rozważa się bezpośredni wpływ HIV na metabolizm kostny poprzez zahamowanie proliferacji mezenchymalnych komórek pnia oraz hamowanie aktywacji i różnicowania się osteoblastów przez wirusową glikoproteinę gp 120 oraz pośredni wpływ – poprzez cytokiny wśród których najlepiej poznany jest udział systemu RANK/RANKL/OPG. Obniżenie mineralnej gęstości kości stwierdzano przy stosowaniu leków ARV, szczególnie tenofowiru (TDF), efawirenzu (EFV) i inhibitorów proteazy (PIs), a także w związku z zaburzeniami hormonalnymi i niedożywieniem. Największy ubytek masy kostnej zaobserwowano w pierwszych latach leczenia antyretrowirusowego. Istotną rolę w rozwoju zaburzeń kostnych odgrywa również witamina D. Jej niedobór we krwi jest ważną przyczyną chorób kości u zakażonych HIV, zwłaszcza leczonych antyretrowirusowo. W badaniach kohort europejskich i amerykańskich niedobór definiowany stężeniem metabolitu 25(OH)D₃ we krwi < 30 ng/ml sięgał nawet 80% badanych.

48.1. Osteoporoza

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu polegająca na zmniejszeniu mineralnej gęstości kości (*bone mineral density*) – BMD i upośledzeniu jej wytrzymałości prowadzącą do zwiększonego ryzyka złamań. Złotym standardem pomiaru BMD jest technika dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual-energy x-ray absorptiometry*) – DXA. Osteoporozę rozpoznaje się, jeżeli u kobiet po menopauzie i mężczyzn > 50 r.ż. **T-score** jest równy lub mniejszy niż minus 2,5. T-score jest porównaniem gęstości masy kostnej do wartości referencyjnej, jaką jest szczytowa masa kostna zdrowych młodych kobiet w wieku 20-29 lat, a wynik wyrażony jest w wielokrotności odchylenia standardowego. Natomiast dla kobiet i mężczyzn ≤ 50 r.ż. osteoporozę rozpoznajemy

przy **Z-score** \leq minus 2 i złamaniu niskoenergetycznym. Z-score wyraża porównanie uzyskanej u badanego wartości gęstości masy kostnej do średniej wartości BMD osób w tym samym wieku. Osteopenia (niższa od normy gęstość mineralna kości) rozpoznawana jest przy T-score pomiędzy -1 a -2,5. Zaleca się pomiar BMD w bliższym odcinku kości udowej lub w kręgach L1-L4 w projekcji tylnoprzodniej.

W celu oceny ryzyka złamań i wskazań do leczenia przeciwosteoporotycznego EACS (European AIDS Clinical Society) jak i PTN AIDS zaleca użycie kalkulatora FRAX[®] (www.shef.ac.uk/FRAX). W kalkulatorze FRAX[®] uwzględniono następujące czynniki ryzyka: wiek, płeć, wagę, wzrost, przebyte złamania niskoenergetyczne, złamania biodra u rodziców, używki, reumatoidalne zapalenie stawów, wtórną osteoporozę tj. schorzenia mające silne powiązanie z osteoporozą (cukrzyca typu I, wrodzona łamliwość kości u dorosłych, nieleczona nadczynność tarczycy, hipogonadyzm lub przedwczesna menopauza, zespół złego wchłaniania, przewlekłe niedożywienie, przewlekłe choroby wątroby), leczenie glikokortykosteroidami oraz opcjonalnie BMD. Ze względu na niedoszacowanie ryzyka u pacjentów HIV (+), należy rozważyć i odznaczyć zakażenie HIV, jako wtórną przyczynę osteoporozy w tym kalkulatorze. Otrzymujemy wynik odpowiadający prawdopodobieństwu 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania szyjki kości udowej oraz innego złamania osteoporotycznego wyrażoną w %. Polskie zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie rekomenduje pilne wdrożenie leczenia, jeżeli wartość FRAX jest większa niż 10% niezależnie od BMD. W przypadku braku możliwości zastosowania FRAX[®] należy rozważyć wykonanie DXA u pacjentów z co najmniej jednym z podanych dużych czynników ryzyka złamań:

1. kobiety w wieku postmenopauzalnym
2. mężczyźni \geq 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 mc.)

PTN AIDS zaleca również kontrolne badanie DXA u wszystkich pacjentów stosujących cART.

Leczenie przeciwosteoporotyczne powinno odbywać się w porozumieniu ze specjalistą leczenia osteoporozy. W leczeniu i profilaktyce osteoporozy stosowane są takie same leki jak w populacji ogólnej. Lekami pierwszego rzutu są bisfosfoniany wraz z wapniem i witaminą D w optymalnych dawkach – tabela 1. Stosowanie bisfosfonianów nie wymaga dostosowywania dawek ani schematów cART. Po 2 latach leczenia osteoporozy bisfosfonianami zaleca się kontrolne wykonanie DXA.

U pacjentów szczególnie zagrożonych osteoporozą i/lub z wysokim ryzykiem złamań, zaleca się wybór lub modyfikację schematu leczenia antyretrowirusowego z pominięciem leków o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny. Grupą leków o potencjalnie korzystnym „profilu kostnym” wydają się być inhibitory integrazy (InI). Innym rozwiązaniem mogłoby być zastosowanie nowej formy tenofowiru – alafenamid tenofowiru – TAF, który w badaniach klinicznych okazał się mieć znacznie mniej niekorzystny wpływ na metabolizm kostny niż TDF.

W leczeniu osteoporozy w populacji ogólnej bardzo obiecujące wyniki uzyskano stosując Denosumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne w klasie IgG2 przeciwko RANKL. Jego antyresorpcyjne działanie na kości polega na hamowaniu osteoklastogenezy jak i blokowaniu aktywności dojrzałych osteoklastów. Działanie leku wybiórczo ogranicza się do tkanki kostnej nie wpływając na funkcjonowanie układu odpornościowego. Chociaż nie ma jeszcze dostatecznych badań oceniających działanie Denosumabu w grupie zakażonych HIV, wydaje się, że może on być stosowany w przypadkach nietolerancji, obecności przeciwwskazań lub nieskuteczności bisfosfonianów. Leczenie biologiczne powinno być prowadzone pod kontrolą specjalisty leczenia osteoporozy.

48.2. Osteomalacja (OM)

Jest wynikiem upośledzenia mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia się miękkiej nieuminerlizowanej tkanki kostnej, zmniejszenia jej wytrzymałości wraz ze zmniejszeniem BMD i wzrostem ryzyka złamań. Odpowiednikiem osteomalacji dorosłych u dzieci jest krzywica. OM najczęściej związana jest z niedoborem witaminy D, rzadziej wapnia bądź fosforu (np. wtórny zespół Fanconiego w przebiegu leczenia TDF). Klinicznie dominują uogólnione bóle kostne o charakterze stałym nasilające się podczas obciążenia kości oraz osłabienie mięśni kończyn – głównie proksymalnych. Leczenie polega na suplementacji niedoborów.

48.3. Deficyt witaminy D

Witamina D powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieni UVB i jest aktywowana przez podwójną hydroksylację – w pozycji 25 w wątrobie oraz w pozycji 1 – w nerkach. Jej produkcja jest niedostateczna u osób z obniżoną ekspozycją na słońce, stosujących filtry przeciwsłoneczne, otyłych, z czarnym kolorem skóry, z zaburzeniami wchłaniania, dietą ubogą w ryby, uszkodzeniem funkcji wątroby i/lub nerek. U pacjentów zakażonych HIV dodatkowym czynnikiem ryzyka niedoboru jest leczenie antyretrowirusowe czy obniżenie liczby komórek CD4. Podstawową rolę witaminy D jest zapewnienie optymalnego dla organizmu wchłaniania wapnia z jelit i resorpcji z kości celem utrzymania jego prawidłowego stężenia we krwi. Niedobór witaminy D przyczynia się nie tylko do rozwoju osteomalacji i osteoporozy, ale jest także czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zespołu metabolicznego, zaburzeń układu immunologicznego oraz rozwoju lub progresji niektórych nowotworów. Z uwagi na powszechność jej niedoboru, szczególnie w miesiącach zimowych w strefach klimatu umiarkowanego, profilaktyka i uzupełnianie jej niedoboru jest ważnym elementem kompleksowej opieki nad osobami zakażonymi HIV.

Tabela 1. Stężenia witaminy D: suplementacja/leczenie

Poziom 25(OH)D w surowicy		Stopień niedoboru	Dawka vit. D (IU/d)	Dawka profilaktyczna vit. D (IU/d)
< 10 ng/ml	< 25 nmol/l	ciężki	6000/dobę	-
10-20 ng/ml	25-50 nmol/l	średni		-
20-30 ng/ml	50-75 nmol/l	lekki	dawka lecznicza	-
30-50 ng/ml	75-125 nmol/l	stężenie optymalne	-	800-2000
50-100 ng/ml	125-250 nmol/l	stężenie wysokie	-	0-2000
> 100 ng/ml	> 250 nmol/l	stężenie toksyczne	-	-

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

Polski Zespół Ekspertów zaleca suplementację witaminą D zdrowej dorosłej populacji polskiej od 18 r.ż. do 65 r.ż. w dawce 800-2000 IU/dz. w zależności od masy ciała i podaży witaminy D w diecie, w miesiącach od września do kwietnia natomiast powyżej 65 r.ż. przez cały rok.

W niektórych chorobach z powstawaniem ziarninaków (np. sarkoidozie czy gruźlicy) suplementacja witaminą D może wywołać przełom hyperkacemiczny z powodu niekontrolowanej produkcji 1,25-dihydroksy witaminy D (aktywnego metabolitu) w pobudzonych makrofagach.

Tabela 2. Maksymalne dawki witaminy D dla osób zdrowych

<i>Maksymalne dopuszczalne dawki wit D (bez konieczności oznaczania stężenia w surowicy)</i>	
Dorośli i seniorzy z prawidłową masą ciała	4000 IU/dz.
Otyli dorośli i otyli seniorzy	8000 IU/dz.
Kobiety ciężarne i karmiące piersią	4000 IU/dz.

48.4. Osteonekroza – jałowa martwica kości

Osteonekroza spowodowana jest zawałem nasady kostnienia kości długich powodującym okołostawowe dolegliwości bólowe ustępujące po odpoczynku, nieznaczne ograniczenie zakresu ruchów, przy prawidłowych parametrach laboratoryjnych. Patomechanizm choroby jest niejasny, najprawdopodobniej związany zarówno z zakażeniem HIV i/lub leczeniem cART. W około 85% przypadków dotyczy głowy kości udowej jedno lub obustronnie

Czynniki ryzyka:

- zaawansowane zakażenie HIV (niska liczba CD4+)
- steroidoterapia
- starszy wiek, nadużywanie alkoholu/narkotyków, hiperlipidemia.

W diagnostyce i monitorowaniu choroby wykorzystuje się badania obrazowe takie jak MRI/Rtg.

Leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą ortopedyczną. Stosuje się leczenie:

- zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe
- chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach [10].

Tabela 3. Choroby kości: Diagnostyka i leczenie

Zaburzenia kostne określenie	Charakterystyka, Czynniki ryzyka	Diagnostyka	Leczenie
<p>Osteoporoza – uogólniona choroba szkieletu polegająca na zmniejszeniu mineralnej gęstości kości (<i>bone mineral density</i>) – BMD i upośledzeniu jej mikroarchitektury prowadzących do zwiększonego ryzyka złamań</p> <p>BMD T-score równym lub niższym $\leq -2,5$ (kobiety po menopauzie, mężczyźni po 50 r.ż.)</p> <p>BMD Z-score równym lub niższym ≤ -2 i złamaniami osteoporotycznymi (kobiety i mężczyźni < 50 r.ż.)</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 wchłaniania, przewlekłe niedożywienie, przewlekłe choroby wątroby, leczenie glikokortykosteroidami</p>	<p>Kalkulator FRAX > 40 r.ż. (rozważyć zakażenie HIV jako wtórną przyczynę osteoporozy) 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 mc.). <p>Rtg kręgosłupa lędźwiowego i piersiowego lub VFA (Vertebral Fracture Assessment)</p>	<p>Bisfosfoniary (Alendronian 70 mg/tydz. p.o. lub Risendronian 35 mg/tydz. p.o. lub Ibandronian 150 mg/mc. p.o. lub 3 mg co 3 mc. iv.), Zoledronic acid 5 mg 1x/rok iv. + Wapń i wit. D (dawki optymalne)</p> <p>Zastosowanie lub modyfikacja terapii ARV o mniejszej toksyczności na metabolizm kostny*</p> <p>Denosumab** (przeciwciało monoklonalne anty RANKL)</p>
<p>Osteomalacja – upośledzenie mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości</p>	<p>Uogólnione bóle kostne, osłabienie mięśni szczególnie proksymalnych</p> <p>Czynniki ryzyka: niedobory dietetyczne, unikanie ekspozycji na słońce, otyłość, przewlekła choroba nerek, niektóre leki arv: EFV, Pis</p>	<p>wit.D w surowicy</p> <p>Wapń i fosforany w surowicy i moczu</p> <p>PTH</p>	<p>Suplementacja wit. D i wapnia w razie niedoboru</p>
<p>Osteonekroza – jałowa martwica kości spowodowana zawałem nasady kostnienia kości długich</p>	<p>Bóle okołostawowe ustępujące po odpoczynku, ograniczenie zakresu ruchów w stawach</p> <p>Czynniki ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niska liczba CD4 Steroidoterapia Nadużywanie alkoholu/narkotyków Hiperlipidemia 	<p>MRI / Rtg kości</p>	<p>Zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe</p> <p>Chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach</p>

* Leki antyretrowirusowe o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny: TDF, EFV, PI; ** brak danych w populacji HIV(+), pod kontrolą specjalisty leczenia osteoporozy

48.5. Standardy PTN AIDS dotyczące postępowania monitorującego zaburzenia kostne u zakażonych HIV

Podczas pierwszych wizyt zakażonego HIV należy ocenić ryzyko złamań.

U osób > 40 r.ż. – skala FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX)

U wszystkich osób – ocena ryzyka w oparciu o wywiad uwzględniając:

- wiek i płeć
- skłonność do upadków
- przebyte złamania niskoenergetyczne
- złamania osteoporotyczne u matki
- używki (papierosy, alkohol)
- zażywanie leków obniżających stężenie wapnia zwłaszcza takich jak: glikokortykosteroidy, heparyny, lit, leki przeciwpadaczkowe
- inne choroby: przytarczyc, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne przyzębia, szpiczak mnogi, przerzuty nowotworowe do kości, choroby jelit, niedoczynność gonad
- podaż wapnia w diecie.

Badanie fizykalne

- wzrost, waga, BMI (*body mass index*)
- ocena sylwetki
- ocena siły mięśniowej
- próba Romberga.

Badania dodatkowe

Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej:

- wapń, fosfor w surowicy i moczu
- fosfataza zasadowa
- poziom 25(OH) wit. D w surowicy
- PTH.

Przy podejrzeniu złamań kompresyjnych w obrębie kręgosłupa lub bólów kostnych – rtg kręgosłupa/kości, MRI lub VFA.

W wybranych przypadkach szczególnego zagrożenia osteoporozą ocenę ryzyka złamań/FRAX® lub DXA zaleca się wykonać bezpośrednio przed leczeniem cART i co 2 lata niezależnie od stosowanego schematu leczenia antyretrowirusowego.

Piśmiennictwo

1. Contesa-Botella A, Eric F i wsp. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res Ther* 2010, 7:40-45
2. Bonjoch A, Figueres M i wsp. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010, 24:2827-2833
3. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV Infected Adults in Europe 2017 v 9.0 Prevention and management of non infectious co-morbidities in HIV

4. McComerse GA, Tebas P i wsp. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010, 51:937-946
5. Brown TT, Hoy J i wsp. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015, 15;60(8):1242-51
6. Compston J. HIV infection and osteoporosis. *Bonekey Rep*. 2015, 11;4:636
7. Marcinowska-Suchowierska E, Czerwiński E, Badurski J i wsp. Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych. *Post Nauk Med* 2011, 5:410-423
8. Diagnostyka i leczenie osteoporozy – zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne* 2015, 1:12-24
9. Witamina D: rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów – wytyczne dla Europy Środkowej 2013. www.standardy.pl
10. Sarathi V, Karethimmaiah H, Goel A. High-dose Vitamin D Supplementation Precipitating Hypercalcemic Crisis in Granulomatous Disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017, 21:815-819
11. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M i wsp. Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018. *Postępy Neonatologii* 2018; 24, 1-24

Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS

W celu usystematyzowania dysfunkcji neuropsychologicznych (NP), stworzono klasyfikację HAND (ang. HIV Associated Neurocognitive Disorders) wg A. Antinori, która rozdziela na trzech poziomach rodzaj i głębokość zaburzeń neuropoznawczych (tabela 1) [1].

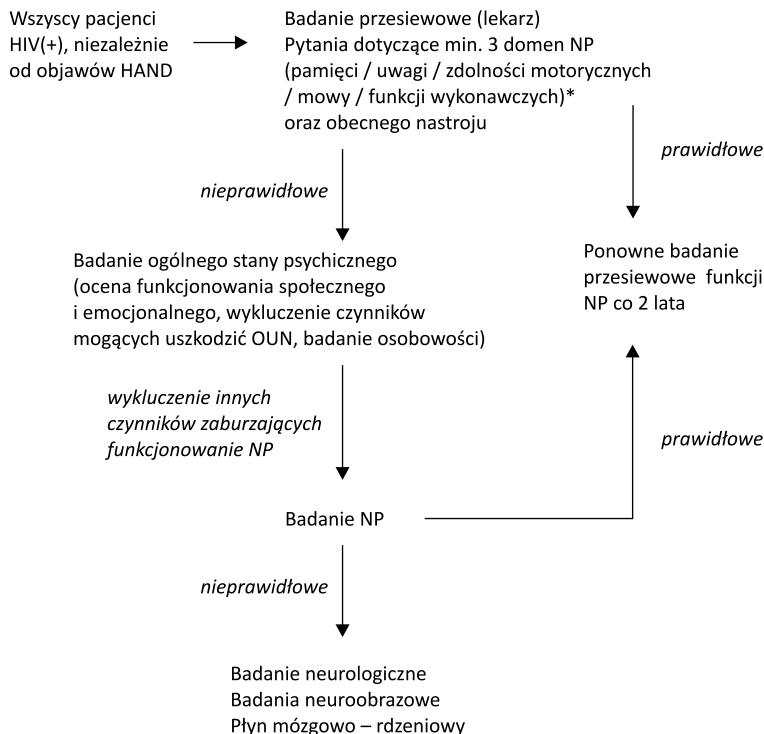
Tabela 1. Charakterystyka zaburzeń neuropoznawczych (HAND)

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

Konieczne jest stosowanie badań neuropsychologicznych u dzieci zakażonych HIV, ponieważ niedojrzałe struktury mózgowe są bardziej podatne na zmiany i nieprawidłowy rozwój psychiczny [2].

Rycina 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 męczy się Pan/Pani szybciej niż dotychczas?

49.1. Neurorehabilitacja i trening poznawczy u pacjentów z zaburzeniami NP

Sukcesem terapeutycznym w rehabilitacji nie jest uzyskanie przez pacjenta lepszych wyników tylko w testach NP w badaniu kontrolnym, lecz osiągnięcie stabilności, która daje odzwierciedlenie w jakości życia i codziennym funkcjonowaniu pacjenta po treningu NP. W Polsce istnieją wytyczne neurorehabilitacji dedykowanej osobom HIV(+). W ramach treningu NP lekarz i/lub psycholog może zalecić pacjentowi wykonywanie prostych ćwiczeń aktywujących różne obszary mózgu odpowiedzialne za poszczególne domeny NP. Przykładowe ćwiczenia NP to:

- 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
- 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.

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

1. **Opieka nad pacjentem z zaburzeniami neuropsychologicznymi powinna obejmować:**
 - redukcję czynników wpływających na zaburzenia intelektualne: alkohol, leki, narkotyki (w tym ChemSex)
 - odpowiednie reżimy terapeutyczne ARV
 - diagnostykę neuropsychologiczną
 - farmakoterapię zaburzeń w OUN
 - interwencję psychologiczną / 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 występowaniem objawów zaburzeń neuropsychologicznych)*
 - 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

* W ostatnim czasie ukazało się kilka doniesień, które potwierdzają przerwanie terapii dolutegrawirem z powodu nietolerancji związanej głównie z zaburzeniami neuropsychicznymi. W badaniu wielośrodkowym na grupie 556 pacjentów potwierdzono, że istniała konieczność przerwania leczenia dolutegrawirem u 85 osób (15,3%). Główną przyczyną przerwania terapii była bezsenność i zaburzenia snu (5,6%), niespecyficzne bóle brzucha (4,3%), niepokój, depresja, psychoza (4,3%). Przełączenia wymagał szczególnie schemat, który oprócz dolutegrawiru, zawierał też abakawir. Autorzy zauważyli, że ten schemat antyretrowirusowy miał wysokie relatywne ryzyko konieczności zmiany terapii (1.92, 95%CI 1,09-3,38). Tym niemniej, u tych pacjentów nie wystąpiło wirusolo-

giczne niepowodzenie ani nie rozwinęli oni lekooporności wobec dolutegrawiru [3]. Inni autorzy, oceniając porównawczo bezpieczeństwo schematów: dolutegrawir + abacawir/lamiwudyna oraz efawirenz + tenofowir/emtricytabina (SINGLE Study), potwierdzili, że w schematach z dolutegrawirem występowało znacząco mniej niepożądanych objawów neuropsychologicznych w porównaniu ze schematami zawierającymi efawirenz. Bezsenność wykazano u 15% leczonych, na podstawie specjalnie dopasowanych kwestionariuszy dotyczących zaburzeń snu. Także w tym badaniu potwierdzono wyższą częstość przerwania tej terapii w grupie leczonej DTG+ABC/3TC [4]. Na konferencji naukowej CROI 2016, pokazano retrospektywną analizę pacjentów leczonych dolutegrawirem albo w schematach rozpoczynających terapię cART, albo przełączanych z różnych powodów na schemat z DTG. Oceniano konieczność odstawienia dolutegrawiru, w populacji 16% badanych (n = 387). Zaburzenia snu dotknęły tutaj 31,1%, objawy neuropsychiatryczne – 19,7%, parestezje – 9,7%, ból głowy – 12,9%, zespół chronicznego zmęczenia – 14,6% [3].

Cztery duże, prospektywne badania kliniczne dotyczące oceny zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów naive leczonych dolutegrawirem (n=1315), prezentowano na konferencji HIV w Glasgow 2016 (R. Quercia, J. Roberts, A. murungi et al. Psychiatric Adverse Events From the DTG ART-naive Phase III/IIIb Clinical Trials. Abstr.P-210): SPRING-2, FLAMINGO, SINGLE i ARIA. Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych natury neuropsychiatrycznej ogólnie była niska (<5% wszystkich działań niepożądanych, które były powodem odstawienia DTG), i wszystkie były na poziomie 1 i 2 stopnia AEs. W analizach czterech badań klinicznych, nie zarejestrowano jednego, charakterystycznego wzorca objawów neuropsychiatrycznych; obserwowano objawy takie jak niepokój, lęk, depresja, zaburzenia snu, myśli i próby samobójcze. Nie ma też typowego profilu czasu wystąpienia ww. objawów po rozpoczęciu terapii inhibitorami integrazy. Autorzy podkreślali ograniczenia badań klinicznych, które nie uwzględniały też wcześniejszej historii występowania u pacjentów problemów psychiatrycznych, czy zaburzeń snu albo napadowego niepokoju. W ostatnim roku ukazało się wiele publikacji dotyczących ww. zagadnień i wszystkie one wykazują podobne wnioski co do częstości i ciężkości objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów leczonych dolutegrawirem [5].

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS zaleca, by przed decyzją o przerwaniu terapii dolutegrawirem, bardzo dokładnie ocenić przyczyny zaburzeń snu i innych objawów neuropsychologicznych oraz ustalić, czy istnieje związek przyczynowo – czasowy zgłaszanych przez pacjenta objawów z rozpoczęciem leczenia dolutegrawirem. Warto w takich przypadkach skorzystać z konsultacji psychologa i/lub psychiatry. Ze względu na wysoką skuteczność przeciwwirusową DTG, jak również priorytet klasy inhibitorów integrazy w terapii ARV pacjentów naive, trzeba dokonać bardzo wnikliwej analizy zysków i strat z użycia inhibitorów integrazy. Mając na uwadze, że depresja, stany lekowe i zaburzenia snu mogą podawać się różnym formom leczenia, a korzyść ze skutecznego stłumienia wirerii HIV-1 RNA jest niepomierne wyższa w stosunku do dyskomfortu sfery psychicznej.

Współczesne badania nad patomechanizmem zaburzeń neuropoznawczych u pacjentów z HIV/AIDS

Zaburzenia neuropoznawcze u pacjentów zakażonych HIV-1 stanowią nadal interesujący przedmiot badań naukowych. Wiele projektów koncentruje się obecnie na badaniach, w jaki sposób HIV uszkadza mózg i przyczynia się tym samym do postępującej neurodegradacji nawet u osób, których infekcja jest dobrze kontrolowana cART. Neurologiczna sekcja NIH (National Institute of Health) pracuje nad eksperymentami, które mają na celu ustalenie, na czym polega uszkodzenie bariery krew-mózg w infekcji HIV i w jaki sposób w mózgu utrzymuje się stale rezerwuar aktywnego wirusa. Bada się także nowe formuły farmakologiczne leków antyretrowirusowych, które będą

lepiej przenikać do mózgu. W ostatnich dwóch latach badacze szczególnie zainteresowali się wpływem mechanizmów zapalnych w OUN na rozwój i postępującą HIV-demencję. Przypuszcza się, że białka powstające w OUN pod wpływem zakażenia HIV-1, zmieniają mechanizmy sygnalizacji komórkowej w taki sposób, który przyczynia się ostatecznie do utraty funkcji poznawczych. Kilka badań ma na celu zrozumienie roli genetyki w HAND, a więc na ile różnice genetyczne modyfikują wpływ wirusa na uszkodzenie struktur mózgu i neurodegradację.

Nowe podejście terapeutyczne

Zakażenie HIV-1 ośrodkowego układu nerwowego tworzy środowisko prozapalne i neurotoksyczne. Uwalnianie cytokin prozapalnych, tak samo jak rozpad białek wirusa, prowadzi bezpośrednio do degradacji neuronów. Istnieje już wystarczająco dużo dowodów na to, że samonapędzający się proces zapalny w OUN, odpowiada za uszkodzenie mózgu i rozkręca niepohamowany proces dysfunkcji neuropoznawczych. Podobnie jak w innych neuroinfekcjach, także w HAND za progresję zmian odpowiadają głównie reaktywne formy tlenu, a dla przewlekłego procesu zapalnego typowe staje się niedotlenienie. Przez długi czas sądzono, że w zahamowaniu tego procesu może wystarczyć tylko zmniejszenie ładunku HIV-1 w ośrodkowym układzie nerwowym, a więc skuteczne leczenie przeciwwirusowe. Nowe podejście do patomechanizmów i terapii HAND ujawniło kilka obiecujących kandydatów na leki przeciwzapalne w leczeniu neuroinfekcyjnych procesów HAND. Leki modulujące procesy zapalne, obok terapii cART, wydają się interesującą opcją uzupełniającą w redukcji HAND. Poniżej przedstawiono fakty uzasadniające zastosowanie leków p/zapalnych razem z lekami antyretrowirusowymi [6].

- **Fumaran dimetylu (DMF)** – zarejestrowany do leczenia SM oraz niektórych postaci łuszczycy. DMF *in vitro* indukuje odpowiedź przeciwutleniającą, nieznacznie hamuje replikację wirusa HIV-1 i obniża uwalnianie neurotoksyn, co skutkuje znacznym zmniejszeniem uszkodzenia neuronów.
- **Fingolimod** – działa na receptor 1 fosforanu sfingozyny-1 (S1P1) i również może być używany jako terapia rzutów stwardnienia rozsianego. Reaktywność fosforanu sfingozyny-1 jest zmniejszona u pacjentów HIV+, zwłaszcza nie odpowiadających na leczenie ARV. Ponadto S1P1 katalizuje degradację receptora CCR5, który jest odpowiedzialny za wejście wirusa HIV-1 do komórek T CD4 i monocytów w OUN. Eksperymenty *in vitro* ujawniają zmniejszone uwalnianie neurotoksycznych białek – metaloproteinaz po zastosowaniu S1P1. Ponadto fingolimod indukuje właściwości neuroprotektyjne neuronalnych komórek progenitorowych i zwiększa ekspresję genów związanych z glikolizą w neuronach narażonych na HIV.
- **Teriflunomid** – zmienia szlak NF-kB, co skutkuje zmniejszonym wydzielaniem czynników prozapalnych i neurotoksycznych. Jego poprzednik – leflunomidem przed wieloma laty był używany w jednym badaniu klinicznym u pacjentów HIV+ nie leczonych cART, ze względu na swoje właściwości przeciwwirusowe w stosunku do *poliomawirusa* BK-27.
- **Natalizumab** – jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko integrynie $\alpha 4$. W modelu SIV-makaka po 28 dniach terapii Natalizumabem zarejestrowano zmniejszenie aktywności produktywnej infekcji HIV w ośrodkowym układzie nerwowym.
- **Interferony** – pomimo swojego udokumentowanego działania przeciwwirusowego, nie znalazły twardych dowodów potwierdzających skuteczność w zapobieganiu rozwojowi HAND.

Najnowsze badania pokazują, że patologiczne procesy prowadzące do HAND polegają na uwalnianiu prozapalnych cytokin, chemokin, reaktywnych metabolitów tlenu i glutamianu. Aktywność zapalną w OUN można zahamować za pomocą leków o właściwościach przeciwzapalnych i neuroprotektyjnych, które po badaniach klinicznych mogłyby stanowić terapię uzupełniającą cART [7].

Piśmiennictwo

1. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorders. *Inf Dis*. 2013; 13(11): 976-986
2. 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
3. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszcyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K. Intolerance of dolutegravir containing combination antiretroviral therapy regimen in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016, 28; 30(18): 2831-34
4. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017, 3: 1807-1817
5. Quercia R., Roberts J., Murungi A. et al. Psychiatric Adverse Events From the DTG ART-naïve Phase III/IIIb Clinical Trials. HIV Glasgow, October 23-26 2016, Abstr. No 210
6. Ambrosius B., Gold R., Chan A., Faissner S. Antineuroinflammatory drugs in HIV-associated neurocognitive disorders as potential therapy. First published April 2019, DOI://<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000551>
7. Barbier F., Mer M., Szychowiak P., et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit. 2020. *Intensive Care Medicine*, Vol. 46:329-342

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.

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

A. Czynniki nie związane bezpośrednio z zakażeniem HIV:

- obciążenia rodzinne
- wcześniejsze epizody depresyjne lub zaburzenia lękowe
- wiek, zwłaszcza okres dorastania i wiek podeszły
- płeć żeńska
- niski poziom edukacji
- bezrobocie, problemy zawodowe
- problemy rodzinne, brak stałego partnera seksualnego, samotność
- uzależnienie od alkoholu, papierosów, narkotyków, leków i innych używek
- brak ubezpieczenia zdrowotnego
- odrzucenie społeczne, stygmatyzacja
- inne współistniejące choroby np. neurologiczne, ko-infekcje

B. Czynniki związane bezpośrednio z zakażeniem HIV:

- wiadomość o zakażeniu HIV
- zakażenie HIV traktowane jako choroba przewlekła, nieuleczalna, wymagająca bezterminowego leczenia

- niska liczba limfocytów CD4
- wykrywalna wiremia HIV w surowicy
- choroby wskaźnikowe AIDS
- działanie niepożądane leków, np. EFV, RAL, IFN- α , steroidy [4].

50.2. 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 jakiejkolwiek zachowania samobójcze
4. skargi na zmniejszoną zdolność myślenia lub skupienia się albo jej przejawy takie jak niezdecydowanie lub wahanie się
5. zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej w postaci pobudzenia lub zahamowania
6. zaburzenia snu wszelkiego typu
7. zmiany łaknienia z odpowiednią zmianą wagi.

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

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

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

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

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

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

50.3. 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 sera, wzmożona potliwość, uczucie duszności, ból w klatce piersiowej, strach prze śmiercią, zawroty głowy itp.)
3. **Zaburzenie lękowe uogólnione** – co najmniej 6-miesięczny okres nasilonego napięcia, martwienia się i odczuwania obaw dotyczących codziennych wydarzeń i trudności, zaburzenia koncentracji uwagi, napięciowe dolegliwości bólowe, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu.
4. **Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne** – charakteryzujące się nawracającymi, uporczywymi myślami natrętnymi lub/oraz czynnościami przymusowymi, którym pacjent próbuje się przeciwstawić.
5. **Zaburzenia adaptacyjne** – początek objawów pojawia się w okresie 1 miesiąca od narażenia na rozpoznawalny stresor psychospołeczny np. informacja o zakażeniu HIV. Mogą mieć różną postać kliniczną np. łagodny stan depresyjny, reakcje lękowe, lękowo-depresyjne.

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

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

Podsumowanie

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

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

Piśmiennictwo

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

Działania zmierzające do zaprzestania palenia

Duże znaczenie mają działania zmierzające do zaprzestania palenia tytoniu przez osoby zakażone HIV. Na problem ten należy zwracać uwagę przy każdej wizycie pacjenta, motywując go do podjęcia próby zaprzestania palenia. Każda osoba zakażona HIV paląca tytoń powinna rzucić palenie. W przypadku pacjentów, którzy podjęli już tę próbę lub rzucili palenie, warto dowartościowywać tę decyzję podkreślając jej bardzo pozytywne znaczenie dla zdrowia. Ryzyko wystąpienia większości chorób odtytoniowych jest istotnie wyższe u osób żyjących z HIV, szybsza jest również progresja już istniejących chorób odtytoniowych, a przewidywana długość życia palącej osoby zakażonej HIV jest o około 10 lat krótsza niż zakażonej HIV osoby niepalącej. W rezultacie choroby tytoniozależne znacznie zmniejszają efekty skutecznego leczenia antyretrowirusowego i stanowią obecnie największe ryzyko zdrowotne dla osób żyjących z HIV.

Zaleca się regularne stosowanie poniższego schematu działań

<i>Czy pacjent pali tytoń?</i>	<i>Działanie</i>	<i>Czy pacjent chce rzucić?</i>	<i>Działanie</i>
Tak	Krótko wyjaśnij, dlaczego powinien rzucić?	Tak	Farmakoterapia Terapia behawioralno-poznawcza
	Powiedz o zdrowotnych konsekwencjach palenia i o korzyściach z rzucenia	Nie	Dialog motywacyjny. Podkreśl korzyści z ograniczania palenia
Nie	Dowartościuj kontynuowanie abstynencji		

Farmakoterapia – nikotynowa terapia zastępcza: substytucja nikotyny (plastry, gumy do żucia z nikotyną, tabletki z nikotyną, aerozol), wareniklina – selektywny agonista receptorów nikotynowych, bupropion – inhibitor zwrotnego wychwytu katecholamin (możliwe interakcje z PI i NNRTI).

Terapia behawioralno-poznawcza indywidualna i/lub grupowa – skierowanie pacjenta do profesjonalnej placówki, skontaktowanie z terapeutą, przy kolejnych wizytach zainteresowanie przebiegiem terapii.

Dialog motywacyjny – identyfikowanie ryzyka wynikającego z palenia, identyfikowanie i podkreślanie korzyści wynikających z rzucenia palenia, identyfikowanie i omawianie z pacjentem barier, obaw i trudności, które powstrzymują go przed podjęciem decyzji o zaprzestaniu palenia.

Działania motywujące pacjenta do zaprzestania palenia powinny być przez lekarza podejmowane dopóty dopóki pacjent nie podejmie skutecznej próby rzucenia. Bardzo skutecznym rozwiązaniem wydaje się być implementacja antynikotynowego programu terapeutycznego w ofertę poradni HIV.

Piśmiennictwo

1. Zyambo CM, Willig JH, Cropsey KL, Carson AP, Wilson C, Tamhane AR, Westfall AO, Burkholder GA: Factors Associated With Smoking Status among HIV-Positive Patients in Routine Clinical Care. *J AIDS Clin Res.* 2015 Jul;6(7)
2. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, Skarbinski J: Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med.* 2015 Mar 3;162(5):335-44
3. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

Standardy opieki medycznej i psychoterapeu- tycznej dla pacjenta z infekcją HIV, uzależnionego od środków psychoaktywnych

52.1. Infekcja HIV u osób uzależnionych – charakterystyka zjawiska

W informatorach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podaje się, że około 10-15% wszystkich żyjących z HIV to osoby, u których do zakażenia doszło w wyniku stosowania środków odurzających drogą iniekcji. Potwierdzają to także raporty EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) oraz eCDC (*European Centre for Diseases Control and Prevention*). W ostatnich latach notuje się zmniejszenie rejestrowanych nowych zakażeń HIV wśród narkomanów w krajach wysoko rozwiniętych. Jednakże w Europie Wschodniej i dalekiej Azji wzrost zakażeń HIV wiąże się właśnie z rozpowszechnieniem zjawiska narkomanii [1]. W Polsce, wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia – PZH z 28 lutego 2014 r., ogółem zakażonych HIV było 17 693 osoby, w tym co najmniej 6 023 (38%) zakażyło się w związku z używaniem narkotyków [2]. Oprócz zmniejszającego się odsetka dożylnych narkomanów pośród wszystkich HIV(+) osób, wyraźnie zarysowuje się w ostatnich latach zmiana jakościowa używanych substancji psychoaktywnych, tak samo jak zmienia się systematycznie wiek osób stosujących środki odurzające. Ten zmieniający się trend występuje w całej Europie. Starzenie się populacji narkomanów ma swoje odzwierciedlenie w funkcjonowaniu zdrowotnym, mentalnym, a także we wskaźnikach zwiększonej śmiertelności w tej grupie. Z tych właśnie powodów zaczyna się już dziś wyłaniać problem nazywany „*Senior Drug Dependents Care*”. Polska i Rumunia są krajami, gdzie połowa pacjentów uzależnionych przekroczyła 50 rok życia, a około 10% to osoby po 60 roku życia [10].

Raporty na temat dystrybucji środków odurzających pokazują, że wśród starszych narkomanów przeważają opiaty (około 70%), natomiast młodzi ludzie używają w większym odsetku kokainę i marihuanę [10]. Nowym zjawiskiem na polskiej scenie narkotykowej są od pewnego czasu tzw. „dopalacze” – substancje farmakologiczne i parafarmakologiczne, które w domowym przygotowaniu stanowią niebezpieczną dla zdrowia i życia substancję uzależniającą, ze skutkami o wiele groźniejszymi niż heroina.

Osobom HIV(+) z uzależnieniem od środków psychoaktywnych, terapia antyretrowirusowa (cART) dała nadzieję na długie przeżycie. Dla pracowników zajmujących się ludźmi zakażonymi HIV i uzależnionymi głównym celem oddziaływania staje się teraz motywowanie chorych do podjęcia walki z wirusem i walki z nałogiem. Niskie poczucie własnej wartości u narkomana pozbawionego po-

mocy wiąże się z tworzeniem wypaczonej oceny swojej osoby. Każde niepowodzenie w walce o zdrowie pogłębia poczucie bycia osobą nic nie wartą. Stąd pochodzi niechęć do zajęcia się własnym zdrowiem, wykonywania testów w kierunku HIV, a także brak wiary w powodzenie leczenia zarówno infekcji HIV, jak i swojego uzależnienia od środków odurzających.

Osoby HIV(+) używające aktywnie substancji odurzających i uzależnione od nich, stanowią grupę najtrudniejszych pacjentów. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest rozbieżność ustalonych algorytmów i procedur medycznych przeznaczonych dla ludzi niezakażonych HIV, a postępowaniem wobec narkomana z HIV/AIDS. Brakuje też na rynku wydawniczym kompleksowych opracowań opieki nad narkomanem z infekcją HIV, więc brakuje dobrego wzorca terapeutycznego. Przedstawiany w „Zasadach Opieki nad Zakażonymi HIV – Rekomendacjach PTN AIDS” projekt standardów opieki w dużej mierze opiera się na wieloletnim doświadczeniu autorów w pracy z tego typu pacjentem. W rzeczywistości, współwystępowanie HIV i uzależnienia wymaga tworzenia osobnych standardów diagnostyczno-leczniczych. Zasadniczym celem standardów jest zwiększanie skuteczności cART wśród osób IDU’s (ang: IDU’s – *intravenous drug users*). Nie mniej ważna jest organizacja warunków, które umożliwiają skuteczne leczenie przeciwwirusowe, podnoszenie jakości opieki, wyznaczanie i ujednoczenie poziomu pracy w ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny, zapewniać jak najlepszą realizację, jak również musi dawać możliwość oceny i/lub weryfikację. Opieka nad uzależnionym pacjentem HIV(+) powinna mieć charakter interdyscyplinarnej terapii kompleksowej. Zapewnienie wysokiego standardu wymaga od pracowników profesjonalnej wiedzy i współdziałania na różnych płaszczyznach. Dopiero zapewnienie takiej holistycznej pomocy może powodować w przyszłości znaczącą redukcję szkód zdrowotnych u pacjentów z HIV/AIDS uzależnionych od dożylnych środków odurzających.

52.2. Zmiana jakości opieki w związku ze zmianą sceny narkotykowej – dopalacze

Obecnie częstym zjawiskiem jest fakt, że osoby uzależnione zgłaszające się do leczenia zażywają więcej niż jedną substancję. Zjawisko to nazywamy **politoksykomanią**. W trakcie wywiadu wstępnego okazuje się, że dominującą substancją, którą przyjmują, są dopalacze łączone z innymi środkami psychoaktywnymi. Trudno ustalić, jakie konkretnie środki pacjent przyjmuje z uwagi na to, że preparaty złożone zawierają różne kombinacje związków farmakochemicznych. Wywiad jest zwykle utrudniony ze względu na ciężki stan pacjenta. Ponadto brakuje na rynku laboratoryjnych testów do wykrywania tego typu substancji.

Sposób zażywania i drogi podawania dopalaczy są takie, jak innych substancji. Następstwa zażywania dopalaczy, w zakresie problemów somatycznych i psychicznych, są takie same jak przy pozostałych środkach psychoaktywnych.

Poważny problem kliniczny stanowi łączenie wielu dopalaczy w celu uzyskania przez pacjenta zamierzonych efektów odczuwania.

Toksyczność

- Dla większości dopalaczy nie przeprowadzono wiarygodnych badań.
- Ocena toksyczności jest nadal orientacyjna.
- Ustalenie toksyczności na podstawie opisów zatruc jest nieprzekonujące ze względu na brak dostępnych testów laboratoryjnych
- Zatrucia dopalaczami zazwyczaj nie są śmiertelne, ale opisano kilkanaście zgonów w Europie. Śmierć następuje z powodu łączenia dopalaczy z różnymi środkami psychoaktywnymi, często o przeciwstawnym mechanizmie działania na OUN.

Kategorie dopalaczy:

Pochodne piperazy: **efedron, mefedron**.

Są to środki działające podobnie do substancji stymulujących.

Do uzyskania efedronu wykorzystuje się ogólnie dostępne (bez recepty) leki zawierające pseudoefedrynę. Stymulant otrzymuje się w oparciu o prostą syntezę chemiczną z m.in nadmanganianem potasu. Po zażyciu tak uzyskanego środka dochodzi do obwodowej polineuropatii pomanganianowej, a często do trwałego uszkodzenia niektórych struktur mózgu.

Z tego powodu do zespołu leczącego pacjentów HIV(+) uzależnionych od dopalaczy należy włączyć specjalistę neurologa. Badanie neurologiczne i diagnoza obszarów deficytowych może przyczynić się do lepszego poznania zdolności poznawczych pacjenta, a przez to do oceny adherencji pacjentów i wyboru odpowiednich schematów cART.

Inną grupą dopalaczy są substancje działające podobnie do środków halucynogennych. W skład substancji wchodzi **szalwia wieszczą** zawierająca **salwinorynę A** – najsilniejszy naturalny halucynogen.

Środki te są pochodzenia roślinnego. Objawy przyjęcia są podobne, jakie powodują: LSD, konopie indyjskie, fencyklidyna.

Nowe wyzwania w opiece nad pacjentem uzależnionym z HIV

- Bezwzględna konieczność różnicowania uzależnienia od dopalaczy oraz od innych substancji psychoaktywnych, a także nowych substancji używanych w ChemSeks i SlamSeks.
- Odpowiednia kwalifikacja do programów substytucyjnych, które z założenia służą do leczenia uzależnienia opiatowego; stałe przyjmowanie dopalaczy powinno dyskwalifikować pacjenta od leczenia substytucyjnego.
- Badania neurologiczne pozwalające na szerszą diagnozę zaburzeń wywołanych przez dopalacze
- Nadzorowana terapia/ włączenie maksymalnie uproszczonych schematów ARV.
- Okresowa ocena postępującego otępienia przeprowadzana przez psychoneurologa – proponowanie adekwatnych treningów mogących mieć wpływ na poprawę funkcji poznawczych
- Interakcje leków ARV z dopalaczami (brak danych).

Opieka nad takim pacjentem wymaga pracy zespołowej

- Lekarza POZ/ lekarza chorób zakaźnych, specjalisty HIV
- Neurologa
- Toksykologa
- Psychiatry
- Neuropsychologa
- Specjalisty terapii uzależnień
- Pracownika socjalnego w razie potrzeby.

52.2.1. Zagrożenia związane z nowymi formami zachowań – *chemseks i slamseks*

Współczesne używki stosowane przez pacjentów z HIV/AIDS, oprócz starych substancji, takich jak heroina, amfetamina, kokaina, marihuana, to często stosowane nowe substancje psychoaktywne (NSP), głównie syntetyczne – mefedron i GHB, czyli pochodna kwasu gama-hydroksyamino-masłowego, a także środki o działaniu wyłącznie relaksacyjnym, poprawiające wybiórczo erekcję oraz wiele innych komponentów, które wchodzi w skład „kompozycji wieloskładnikowych” o działaniu odurzającym. W niektórych populacjach okazjonalne przyjmowanie nowych substancji

psychoaktywnych stało się niebezpiecznym trendem kulturowym w okolicznościach związanych z praktykami seksualnymi. Niepokojąco dużo „nowych” substancji na rynku narkotykowym, coraz łatwiejszy dostęp i większy zasięg użytkowników wskazują, że zjawisko to przybiera na sile i niesie ze sobą szkodliwe skutki zdrowotne, społeczne i przede wszystkim epidemiologiczne. Udowodniono związek wzrostu nowych zakażeń HIV, HCV, chorób przenoszonych drogą płciową, psychoz, a także zgonów, ze stosowaniem niebezpiecznych używek. Obserwuje się nie tylko nowe zakażenia HCV, ale reinfekcje u pacjentów uprzednio skutecznie wyleczonych, z SVR po 24 tygodniach od zakończenia terapii przeciw-HCV. W planowaniu opieki nad tego typu użytkownikami należy uwzględnić, że nie istnieje dla nich terapia zastępcza (np. metadon), nie działają jeszcze programy redukcji szkód i nie ma odpowiednich przewodników, podręczników, informatorów. Obecnie jedyną, potwierdzoną metodą pomocy jest opieka psychologiczna w ramach interwencji kryzysowej lub psychoterapii, np. w ujęciu poznawczo-behawioralnym (CBT) [16].

Nowe zjawiska behawioralne opisuje się określeniem slangowym „chemseks” i „slamseks” i obie nazwy przyjęły się zarówno w języku potocznym, jak i w publikacjach i materiałach naukowych. **Chemseks**, to zażywanie substancji psychoaktywnych wyłącznie w sytuacjach związanych z seksem i odnosi się do tego rodzaju substancji (stymulujących, relaksujących, pobudzających), które poprawiają doznania seksualne. **Slamseks** – odnosi się do tych samych substancji, tylko podawanych dożylnie. W doniesieniu E. Pufall i wsp., na dużej brytyjskiej populacji (n=387) mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM) pokazano, że 29% używa powszechnie substancji psychostymulujących przed lub w trakcie seksu, w tym 29% stosuje mefedron, 19% GHB, 15% krystaliczną metamfetaminę i 11% ketaminę. Na tej samej grupie autorzy wykazali, że 77% nie używa prezerwatyw, 46% badanych jest w związku z partnerem o odmiennym statusie serologicznym HIV, a 9,2% miało wykrywalną wirusę HIV-1 RNA podczas seksu [17,18]. Jedyne w Polsce doniesienie o ww. zjawisku pochodzi z pracy M. Rosińskiej, zawartej w *Report on a Bio-Behavioural Survey Among MSM in 13 European Cities, 2013*, przeprowadzonej na grupie 52 pacjentów HIV(+) i 338 osób HIV(-). Osoby badane potwierdziły w kwestionariuszu stosowanie *chemseks/slamseks*, odpowiednio w 10,7% u HIV(+) i 6,4% wśród HIV(-) [19].

Substancje poprawiające doznania seksualne przyjmuje się w formie doustnej, dożylniej, donosowej i doodbytniczo tuż przed lub w trakcie seksu. Częściej używają ich MSM, osoby biseksualne, trans-gender i heteroseksualne mające wielu partnerów. Statystycznie częściej *chemseks* praktykują osoby HIV(+), młodsze. Zmiana zachowań seksualnych po przyjęciu *chemseks* i *slamseks*, niesie ryzyko zwiększenia liczby partnerów i niezabezpieczenia się prezerwatywą oraz podejmowanie takich technik seksualnych, które stanowią najbardziej istotną drogę transmisji zakażenia.

Pacjenci z HIV/AIDS, którzy stosują *chemseks/slamseks*, stanowią obecnie nowe wyzwanie dla specjalistów HIV. Przede wszystkim są oni słabo adherentni i łatwo opuszczają dawki leków antyretrowirusowych, gdy pozostają pod wpływem substancji zaburzających świadomość. Przerwy w leczeniu najczęściej dotyczą weekendu i/lub wyjazdów rekreacyjnych.

Większość przyjmowanych, aktywnych substancji, jest metabolizowana przez cytochrom P-450, zwłaszcza przez jego izoenzymy: 2D6, 1A2, 2B6, 2C9 i 3A4, wpływając bezpośrednio na stężenia terapeutyczne leków ARV, głównie kobicystatu i rytonawiru. Nagminnie używane wśród MSM benzodiazepiny i środki poprawiające erekcję, są również metabolizowane przez CYP 3A4. Silnym induktorem CYP 3A4 jest kokaina. Ponadto jej metabolit – norkokaina jest związkiem silnie hepatotoksycznym [20]. Przy doborze schematu ARV należy sprawdzić wzajemne interakcje z substancjami psychoaktywnymi.

Zalecenia PTN AIDS wobec osób stosujących środki psychoaktywne typu *chemseks/slamseks*

1. Zaleca się wykonywanie testów przesiewowych anty-HIV i anty-HCV we wszystkich podmiotach opieki zdrowotnej dla osób uzależnionych – na „wejściu”, potem co najmniej 1 raz w roku, a wśród MSM o dużej aktywności seksualnej co 3-6 miesięcy.
2. Zaleca się opracowanie i wdrażanie programów redukcji szkód dla MSM stosujących *chemseks/slamseks* – ulotki, informatory o formach pomocy, kampanie antynarkotykowe, itp.
3. Zaleca się zróżnicowane formy oddziaływania informacyjnego o *chemseks/slamseks* w przestrzeni przebywania MSM stosujących środki psychoaktywne w celu poprawienia doznań seksualnych – w dark klubach, dyskotekach, domowych party, imprezach masowych.
4. PTN AIDS zaleca szkolenia i zróżnicowane formy informacji o *chemseks/slamseks* wśród pracowników medycznych – SOR, izby przyjęć, ratownictwo medyczne, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej.
5. Przed rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego i okresowo w trakcie terapii, należy sprawdzić w wywiadzie lekarskim, czy pacjent stosuje *chemseks/slamseks*. Przy doborze leków ARV należy uwzględnić interakcje substancji psychoaktywnych z lekami oraz wspólne szlaki metaboliczne w cytochromie P-450.
6. Włączanie pacjentów uzależnionych od *chemseks/slamseks* do leczenia p/HCV.
7. Ułatwianie pacjentom dostępu do instytucji/organizacji leczniczych i pomocowych opieki psychologicznej i psychoterapeutycznej.

52.3. Starzenie się pacjentów uzależnionych

Starzenie się pacjentów z infekcją HIV jest potwierdzeniem skuteczności terapii antyretrowirusowej. Wiek pacjentów nie tylko wpływa na progresję zakażenia, ale również na zwiększoną zapadalność na choroby wynikające z procesu starzenia (np. choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza, itp.). U pacjentów starszych stwierdza się patologię zależną od HIV i od procesu starzenia. Otępienie w przebiegu HIV/AIDS wpływa na procesy emocjonalne i motywacyjne, istotnie narusza zdolności intelektualne. Apatia, zmniejszenie aktywności i wycofanie często są mylnie rozpoznawane u starszych pacjentów z uzależnieniem i HIV jako zespół depresyjny.

52.3.1. Zaburzenia psychiczne oraz poznawcze u pacjentów uzależnionych od substancji psychoaktywnych, w wieku 50+

Część zakażonych HIV, to uzależnieni od substancji psychoaktywnych. Osoby te są bardziej podatne na **zaburzenia psychiczne** pod postacią depresji, stanów nerwicowych, psychotycznych lub **dysfunkcji behawioralnych**.

Większość zaburzeń psychicznych jest wynikiem interakcji między strukturą osobowości a obciążającymi zdarzeniami życiowymi. Jeżeli sytuacja życiowa przekracza możliwości adaptacyjne, pojawiają się objawy psychopatologiczne, zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania (np. uzależnienie od środków psychoaktywnych), które w istocie są wyrazem patologicznej adaptacji, blokującej zasoby psychiczne i uniemożliwiającej rozwój życiowy.

Epizody depresyjne o podłożu lękowym, występują u osób seropozytywnych dwukrotnie częściej, niż u niezakażonych, a są szczególnie charakterystyczne dla osób uzależnionych od substancji

psychoaktywnych. Lekarz/psycholog/terapeuta uzależnień powinien zwrócić szczególną uwagę na aspekty dotyczące nastroju, takie jak smutek, przygnębienie, utrata przyjemności, zaniżone poczucie wartości lub tendencje samobójcze. Wyżej wymienione symptomy, zwłaszcza u pacjentów uzależnionych po 50. roku życia, z zaawansowanym AIDS, stanowią szczególny problem dla personelu medycznego, dla bliskich i rodziny. Myśli i próby samobójcze powinny być postrzegane jako charakterystyczny wskaźnik diagnostyczny.

Depresji niejednokrotnie towarzyszą zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak zaburzenia pamięci i koncentracji. Obok objawów związanych z lękiem i zmianą nastroju, w zaawansowanej infekcji HIV przy długotrwałym uzależnieniu i starzeniu się mogą wystąpić również zaburzenia psychotyczne o nieznannej etiologii. Zaburzenia uwagi, wolniejsze przetwarzanie informacji są dowodem postępującego **otępienia**. Rzadziej występują bardziej wyraźne deficyty poznawcze, tj. spowolnienie językowe i spowolnienie psychoruchowe. Deficyty u pacjentów uzależnionych, mogą być również spowodowane przyjmowaniem dopalaczy czy *mefedronu*.

52.3.2. Standardy PTN AIDS w zakresie opieki terapeutycznej dla narkomanów HIV(+) powyżej 50 roku życia

1. Motywowanie pacjentów uzależnionych do zmiany stylu życia.
2. Wykonywanie pełnej diagnozy u pacjentów z podejrzeniem zespołu otępienia (psychiatra, neuropsycholog, psycholog/terapeuta).
3. Dostosowanie metod psychoterapeutycznych do możliwości pacjenta starszego.
4. Stworzenie oferty ośrodków całodobowych dla pacjentów uzależnionych HIV(+) z możliwością podawania leków substytucyjnych, leków ARV, fizjoterapii, poprawy funkcji intelektualnych.

52.4. Standard leczenia osób uzależnionych

Standard opieki dla pacjentów z uzależnieniem powinien dotyczyć wielu kwestii:

- medycznych – leczenie infekcji HIV i innych chorób
- leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych
- leczenia zaburzeń psychicznych
- rozwiązań prawnych
- socjalnych i egzystencjalnych
- edukacji zdrowotnej.

Dostosowanie się do standardów jest procesem ciągłym i wymaga długiego okresu wdrażania zmian oraz współpracy różnych serwisów (tabela 1).

Tabela 1. Współpraca serwisów

Współpraca w obszarze	Zakres oddziaływań
medycznym	<ul style="list-style-type: none"> • diagnozowanie i wykrywanie zakażenia HIV • leczenie infekcji HIV • leczenie zakażeń oportunistycznych • leczenie chorób związanych z uzależnieniem (HCV, HBV) • leczenie uzależnienia • leczenie toksykologiczne • leczenie psychiatryczne • profilaktyka chorób zakaźnych (m.in. szczepienia profilaktyczne) • opieka nad ciężarną i noworodkiem kobiety uzależnionej
socialnym	<ul style="list-style-type: none"> • stworzenie warunków, w których pacjent samodzielnie lub z pomocą ma możliwość rozwiązywania swoich problemów egzystencjalnych • pomoc w planowaniu i realizacji indywidualnych potrzeb
psychologicznym i psychoterapeutycznym	<ul style="list-style-type: none"> • motywowanie do rozpoczęcia cART i leczenia nałogu • wzmacnianie adherencji • motywowanie do utrzymania się w terapii jak najdłużej • interwencja kryzysowa • pomoc w planowaniu i realizowaniu osobistych zmian życiowych i behawioralnych • diagnostyka zaburzeń poznawczych i trening mentalny
prawnym	<ul style="list-style-type: none"> • wzmacnianie promocji niektórych dokumentów prawnych, które gwarantują narkomanom dostęp do leczenia • rozwiązywanie indywidualnych problemów prawnych
edukacyjnym	<ul style="list-style-type: none"> • edukacja pacjentów w zakresie: zasad przestrzegania reżimów terapeutycznych cART; konsekwencji przerywania przyjmowania leków; prokreacji, bezpiecznego seksu; gruźlicy, chorób przenoszonych drogą płciową • edukacja pracowników sprawujących opiekę nad IDU's: szkolenie specjalistów HIV w problematyce uzależnień; i szkolenie psychiatrów w problematyce HIV/AIDS

52.4.1. Problemy zdrowotne osób HIV(+) przyjmujących substancje psychoaktywne

Wśród problemów zdrowotnych u narkomanów w ostatnich trzech dekadach dominują trzy groźne choroby, których jak do tej pory nie udało się zwalczyć ani nawet ograniczyć. Należą do nich: infekcja HIV, wirusowe zapalenia wątroby wywołane przez wirusy HCV i HBV (*hepatitis C, hepatitis B*) oraz gruźlica (*TB – tuberculosis*) [3].

Długotrwałe uzależnienie prowadzi do istotnych szkód zdrowotnych; somatycznych i psychicznych. Zakres zagadnień w obszarze zdrowotnych problemów zależnych od przyjmowanych środków odurzających dotyczy wielu schorzeń, które muszą być regularnie diagnozowane, leczone i monitorowane, tak samo jak ustawicznie prowadzone oddziaływania profilaktyczne. Główne obszary problematyczne dotyczą przede wszystkim zagadnień takich jak:

- **Choroby będące konsekwencją przyjmowania środków odurzających, szczególnie drogą dożylną:**
 - infekcja HIV
 - wirusowe zapalenie wątroby – HBV, HCV, HDV
 - posocznica i wstrząs septyczny
 - zakażenia wirusowe – opryszczka, CMV

- zakrzepica żył głębokich i zespól pozakrzepowy
- toksyczne uszkodzenie narządów: wątroby, nerek, mózgu
- uszkodzenie struktur OUN.
- **Choroby zależne od trybu życia:**
 - gruźlica
 - zapalenie płuc
 - choroby skóry – ropnie, świerzb, grzybice
 - „choroby brudnych rąk” – WZW typu A, zakażenia gronkowcowe
 - niedobory pokarmowe – białko, witaminy, sole mineralne.
- **Choroby przenoszone drogą płciową u osób z uzależnieniem:**
 - infekcja HIV
 - kiła
 - rzeżączka
 - kłykciny kończyste infekcja HPV (rak szyjki macicy u narkomanek).

52.4.2. Zaburzenia immunologiczne u pacjentów przyjmujących opiaty

W wielu badaniach naukowych istnieją dowody o wpływie opiatów, szczególnie krótkodziałających, na czynność układu immunologicznego. Opiaty modulują odpowiedź immunologiczną poprzez aktywację receptorów opioidowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie heroiny jest istotnym induktorem reakcji immunologicznej, która przypomina stan hiperimmunizacji w następstwie stymulacji antygenowej po wprowadzeniu do organizmu zanieczyszczonej heroiny. Opiaty są także kofaktorem odpowiedzi komórkowej. Wykazano również mniejszą aktywność komórek NK w wyniku blokowania D1 receptora i obniżenie produkcji IL-2 i IL-4 u narkomanów niezakażonych HIV [4]. Badania pokazują, że zaburzenia odpowiedzi komórkowej u heroinistów mogą być wyrównywane przez długoterminową terapię metadonem lub buprenorfiną. Ostatnio wyniki potwierdziły, że przewlekła terapia substytucyjna buprenorfiną jest w stanie odbudować funkcje immunologiczne u uzależnionych od heroiny [5]. Regularnie przyjmowane opiaty stanowią ważny czynnik indukcyjny w patogenezie i rozwoju nie tylko infekcji HIV, ale też HCV, HPV, HSV oraz nowotworów. Poprzez obniżanie poziomu kortykosteronu wywierają bezpośredni wpływ na krążące czynniki reakcji zapalnej. Tabela 2 przedstawia oddziaływanie opiatów na układ immunologiczny.

Tabela 2. Efekt działania opioidów w układzie immunologicznym

<i>Efekt supresji w układzie immunologicznym</i>	<i>Efekt naśladujący naturalne reakcje w układzie immunologicznym</i>
Morfina Kodeina Fentanyl Remifentanyl	Buprenorfina Metadon

52.4.3. Terapia antyretrowirusowa u pacjentów uzależnionych

Narkomani zazwyczaj rozpoczynają leczenie z opóźnieniem i trudniej uzyskują efekt skutecznej terapii. Powodem tego jest niewłaściwe stosowanie reżimów terapeutycznych przez osoby uzależnione i częste samowolne przerwy w leczeniu. Szerokie włączenie osób uzależnionych do terapii antyretrowirusowej przekłada się bezpośrednio na spowolnienie rozwoju infekcji i opóźnienie pełnoobjawowego AIDS w tej grupie, tak samo jak na redukcję wskaźników epidemii HIV w całości. Decyzja o leczeniu infekcji HIV powinna być wolna od jakichkolwiek uprzedzeń i dyskryminacji. Aby skutecznie realizować terapię antyretrowirusową, muszą być spełnione trzy kluczowe uwarunkowania. Pacjent powinien rozumieć i okazywać zainteresowanie leczeniem, lekarz musi chcieć leczyć pacjenta uzależnionego od przyjmowania środków psychoaktywnych, a placówka lecząca musi stworzyć warunki do leczenia narkomanów z HIV/AIDS.

Stosowanie środków psychoaktywnych nie może być powodem opóźnienia terapii antyretrowirusowej w stanach uzasadnionych klinicznie. W systemowej opiece oferowanej osobie uzależnionej tylko jednoczesna realizacja dwóch strategii – leczenie uzależnienia i leczenie infekcji HIV, mogą przynieść spodziewane efekty. Większość działań powinna być nastawiona na pomoc w całkowitym zaprzestaniu przyjmowania środków odurzających. Jednakże w przypadkach uzasadnionych klinicznie, **narkoman nie musi wykazać się dłuższym okresem całkowitej abstynencji** przed rozpoczęciem cART, gdyż jest to praktycznie nierealne. Pacjent natomiast musi rozumieć, że aktywne przyjmowanie środków psychoaktywnych będzie negatywnie wpływać na kontynuowanie i monitorowanie terapii antyretrowirusowej. Pacjent sam musi podjąć takie rozwiązania, które umożliwią mu utrzymanie się w długoterminowym leczeniu.

Terapia ARV obarczona jest wysokim stopniem skomplikowania i bardzo restrykcyjnym reżimem dotyczącym przestrzegania dawek leków i ilości tabletek, przyjmowania leków o ściśle określonej porze, specjalnej diety, częstych wizyt u lekarza itd. Wymaga to od pacjenta-narkomana radykalnej zmiany stylu życia, uregulowania swoich spraw egzystencjalnych, socjalnych, akceptacji leczenia długoterminowego, a przede wszystkim przzerwania nałogu [6]. Pacjent aktywnie przyjmujący środki odurzające i pozostający „w ciągu”, na pewno nie zdoła udźwignąć ciężaru tak trudnej terapii. Dlatego decyzja lekarza o rozpoczęciu leczenia ARV powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem i dokładnie przedyskutowana. W leczeniu cART, bardziej niż w jakiegokolwiek innej terapii, powodzenie ostateczne zależy od samego pacjenta; od jego adherencji, gotowości do współpracy, samodyscypliny, a przede wszystkim od trzeźwości. Brak dyscypliny w leczeniu, samowolne przerwy w przyjmowaniu leków, skutkują wygenerowaniem zmutowanych szczepów wirusa HIV i oporność na dotychczas stosowane leki.

Tabela 3. Uwarunkowania przy wyborze leków antyretrowirusowych dla pacjentów uzależnionych

<i>Wybór schematu leków antyretrowirusowych dla pacjenta uzależnionego</i>
1. kryteria rozpoczynania cART – takie same jak u osób nieuzależnionych
2. wybór leków – w oparciu o wytyczne ogólne – Rekomendacje DHHS, WHO, Euro-Guidelines
3. przy wyborze leków należy uwzględnić: <ul style="list-style-type: none">• ryzyko słabszej adherencji• schemat najprostszy – najlepiej schematy 1× dziennie• interakcje i działania niepożądane, właściwości farmakokinetyczne leków

52.5. Terapia substytucyjna (TS)

TS jest najskuteczniejszą metodą poprawy stanu zdrowia oraz jakości życia osób uzależnionych od opioidów. TS powinna być pacjentowi zaoferowana jak najszybciej, najlepiej zanim jeszcze poniesie określone szkody zdrowotne (np. zakażenie HIV, HCV i in.), społeczne, zawodowe i rodzinne związane z uzależnieniem. Rekomenduje się kwalifikowanie do TS wszystkich pacjentów uzależnionych od opioidów. W przypadku osób uzależnionych i zakażonych HIV, TS ma często charakter leczenia ratującego życie, stąd też tacy pacjenci powinni być kwalifikowani do TS w pierwszej kolejności.

52.5.1. TS – znaczenie

TS jest skuteczna i bezpieczna, a jej znaczenie przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Cele i znaczenie terapii substytucyjnej

Terapia substytucyjna polega na doustnym podawaniu osobom uzależnionym leków o działaniu agonistycznym na receptor opioidowy w celu:

- poprawy stanu somatycznego
 - poprawy stanu psychicznego oraz reintegracji społecznej
 - ograniczenia rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV, zakażeń bakteryjnych, chorób przenoszonych drogą płciową, gruźlicy.
-

Leki o działaniu agonistycznym wobec receptorów opioidowych stosowane w Polsce to metadon (MET) i buprenorfina (BUP).

52.5.2. TS – korzyści

TS przynosi korzyści w zapobieganiu i leczeniu HIV/AIDS i innych chorób, m.in. poprzez:

- zwiększenie dostępności do leczenia ARV i innych schorzeń
- poprawę funkcji immunologicznych wynikającą z zaprzestania lub znacznego ograniczenia stosowania narkotyków
- poprawę adherencji w stosunku do wszystkich rodzajów stosowanych terapii
- utrzymanie w terapii osób aktywnie uzależnionych
- zmniejszenie transmisji HIV, wirusami zapalenia wątroby i infekcji bakteryjnych
- zmniejszenie konieczności hospitalizacji.

Celem TS nie jest leczenie ani wyleczenie uzależnienia. Jest to terapia, która zmniejsza, ale nie zawsze całkowicie eliminuje stosowanie przez pacjentów środków odurzających. Uzależnienie jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną. TS ma prowadzić do poprawy jakości życia i złagodzenia negatywnego wpływu choroby na różne obszary życia człowieka.

Miarą skuteczności programu TS powinien być czas „utrzymania się” pacjenta w programie. Należy dążyć raczej do jak najdłuższego stabilnego utrzymania pacjenta w programie TS niż zakładać inne cele w aspekcie terapii uzależnienia. Warunkiem powodzenia terapii antyretrowirusowej u osoby leczonej substytucyjnie jest bardzo ścisła współpraca między placówką prowadzącą leczenie infekcji HIV a placówką TS.

Tabela 5. Czynniki poprawiające efekt funkcjonowania pacjenta w programie substytucyjnym

Korzyści wynikające z TS można zwiększyć poprzez:

- stosowanie wyższych dawek metadonu lub buprenorfiny
 - orientowanie programów na podtrzymanie zamiast na abstynencję
 - różnicowanie programów na wysoko- i niskoprogowe (rozdzielonych czasowo i lokalowo)
 - stosowanie psychoterapii, terapii schorzeń psychicznych, pomoc socjalną, prawną
 - właściwe określenie przez personel TS realistycznych, możliwych do osiągnięcia celów
 - oferowanie terapii innych schorzeń, np. zakażenia HIV, HCV, itd.
-

W przypadku pacjentów rozpoczynających TS, leczenie ARV powinno być wdrożone po uzyskaniu względnej stabilizacji pacjenta w programie TS, raczej nie jednocześnie. Minimalny wymagany czas wstępnej stabilizacji można określić na 3-4 tygodnie.

Leki ARV w przypadku pacjentów zgłaszających się do programu TS codziennie, powinny być także codziennie wydawane, w systemie DOT (*Directly Observed Therapy*). Najlepiej, jeśli stosowany jest schemat cART pozwalający na podawanie wszystkich leków w pojedynczej dawce dobowej. Leki powinny być wówczas przyjmowane o tej samej godzinie, najlepiej 30-60 minut po MET/BUP. Jeżeli – zwłaszcza na początku TS – pacjent z powodu nudności nie jest w stanie przyjąć leków ARV razem z MET/BUP – leki ARV (1 lub 2 dawki) należy wydawać do domu. Zarówno pacjenci, jak i personel poradni TS powinni być szczegółowo poinformowani o znaczeniu regularnego przyjmowania leków ARV. Leczenie ARV powinno mieć w takiej sytuacji priorytet i należy podejmować wszelkie działania mające na celu ochronę właściwego przebiegu tej terapii. Personel programu TS powinien starać się unikać generowania takich sytuacji w przebiegu terapii, które mogłyby zagrozić ciągłości cART.

Pacjenci otrzymujący MET/BUP do domu powinni również otrzymywać do domu leki ARV. Nie należy dopuszczać do takiej sytuacji, aby u pacjentów dochodziło do przerw w ciągłości cART z powodu nieregularnego zgłaszania się do programu TS. Leki ARV powinny być wydawane do domu z pewną bezpieczną rezerwą.

Należy pamiętać, że najważniejszym celem TS (również w aspekcie cART) jest stabilizacja funkcjonowania osoby uzależnionej, nie zaś osiągnięcie abstynencji od środków odurzających. Często jedynym efektem, jaki udaje się osiągnąć, jest zmniejszenie częstotliwości dożylnego przyjmowania narkotyków. Taki efekt w przypadku indywidualnych pacjentów należy uznać za powodzenie TS. Może on umożliwić m.in. prowadzenie u takiego pacjenta skutecznej cART. Specjaliści HIV/AIDS realizujący leczenie ARV u uczestników programów TS muszą mieć świadomość tego, że ich pacjenci będą okresowo (częściej lub rzadziej) przyjmować narkotyki i alkohol, nawet pomimo optymalnej dawki leku substytucyjnego i pełnego zaangażowania psychoterapeutycznego personelu. Nie wyklucza to możliwości prowadzenia u nich skutecznej cART. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności substytucji jest zbyt niska dawka leku.

52.5.3. Metadon

Metadon – agonista receptorów opioidowych stosowany doustnie w postaci pojedynczej dawki dobowej lub 2 razy dziennie w proporcji 1/2-1/2 lub 2/3-1/3 lub 1/3-2/3 dawki dobowej. Średnia dawka dobową MET wynosić może od 5 do ponad 250 mg. Wysokie dawki MET częściej stosuje się u osób leczonych cART. Dawki powyżej 60-80 mg są lepsze w osiągnięciu stabilizacji pacjenta i zaprzestania stosowania przez niego nielegalnych opiatów.

MET metabolizowany jest przez układ cytochromu P450, stąd też prawdopodobne jest wystąpienie klinicznie istotnych interakcji MET z innymi lekami, w tym również z lekami ARV.

Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych MET jest możliwość wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i powstanie groźnego dla życia wielokształtnego częstoskurczu komorowego. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że ryzyko wydłużenia QT i pojawienia się komorowych zaburzeń rytmu jest wyższe u osób zakażonych HIV, chorych na AIDS, leczonych ARV, zakażonych HCV, jeśli stosuje się u nich terapię MET. Stąd też rekomendujemy wykonanie EKG i pomiar odstępu QTc u każdego pacjenta zakażonego HIV rozpoczynającego terapię MET, jak również następnie w trakcie terapii co 3 miesiące. Dotyczy to zwłaszcza dawek MET przekraczających 100 mg.

U pacjentów leczonych substytucyjnie MET obserwuje się często nadużywanie alkoholu, jak również innych substancji odurzających, w tym również przyjmowanych dożylnie, a szczególnie pochodnej metamfetaminy. Należy pamiętać, że stosowanie tych substancji przez pacjentów leczonych MET i ARV może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności i wpływać na metabolizm leków ARV.

52.5.4. Interakcje metadonu

U tego typu pacjentów można się spodziewać interakcji między dowolnym lekiem ARV a MET (7). Szczególną ostrożność należy jednak zachować w przypadku stosowania u pacjentów leczonych MET, następujących leków ARV:

- ZDV – MET może znacząco zwiększać stężenie ZDV. Należy obserwować pacjenta pod kątem ryzyka wystąpienia typowych działań niepożądanych ZDV.
- EFV, NVP – mogą znacząco obniżać stężenie MET powodując pojawienie się objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle po 7 dniach od wdrożenia leczenia EFV, NVP. Pacjent musi być o tym poinformowany. Zwykle konieczne jest znaczące zwiększenie dawki MET (nawet o 50%).
- TPV/r – może znacząco obniżać stężenie MET powodując pojawienie się objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle po kilku (3-4) dniach od wdrożenia leczenia TPV/r. Pacjent musi być o tym poinformowany. Zwykle konieczne jest znaczące zwiększenie dawki MET (nawet o 50%).
- LPV/r, ATV/r, SQV/r, DRV/r, NFV – może wystąpić zmniejszenie stężenia MET wymagające zwiększenia jego dawki.

Ryzyko wystąpienia klinicznych efektów interakcji jest największe ok. 7 dnia od połączenia leków, może jednak wystąpić już 3-4 dnia. W przypadku konieczności zwiększenia dawki MET z uwagi na objawy abstynencyjne, zwiększenia dokonuje się o 5-10 mg co 2-3 dni. O wyżej wymienionych interakcjach należy również koniecznie pamiętać przy zmianie stosowanych u pacjenta leków ARV, szczególnie przy zmianie leku zmniejszającego stężenie MET na inny, który takiej interakcji nie wykazuje. Z uwagi na potencjalne ryzyko przedawkowania MET konieczne jest często w takich sytuacjach – np. równocześnie z odstawieniem EFV – zmniejszenie dawki MET. W przypadku konieczności łącznego stosowania MET, cART, leków p/prątkowych, antybiotyków, leków p/grzybiczych należy zachować szczególną ostrożność. Wskazana jest konsultacja farmakologa lub farmaceuty klinicznego.

52.5.5. Buprenorfina

Jest częściowym agonistą (ago-antagonistą) receptorów opioidowych. Z powodu swego działania antagonistycznego jest lekiem znacznie bezpieczniejszym niż MET – nie ma ryzyka depresji ośrodka oddechowego z powodu przedawkowania leku. W leczeniu substytucyjnym w Polsce stosowana może być w postaci preparatu złożonego **Suboxone** zawierającego buprenorfinę i nalokson.

Połączenie takie zabezpiecza preparat przed stosowaniem dożylnym w celach odurzających. Preparat stosowany jest w postaci tabletek podjęzykowych (lingwetka). Stabilizująca dawka substytucyjna BUP wynosi średnio 16 mg w postaci pojedynczej dawki dobowej (12-34 mg). Parametry farmakologiczne umożliwiają podawanie Suboxone co 2. dzień, 3 lub nawet 2 razy w tygodniu (dawka wówczas stanowi sumę dni, na które lek jest przyjmowany). Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakologicznych między BUP a lekami antyretrowirusowymi, choć dla większości leków ARV badania takie nie były prowadzone. W praktyce klinicznej zaleca się ostrożność i monitorowanie objawów abstynencyjnych, jednakże ryzyko interakcji jest znacząco mniejsze niż w przypadku MET. Dlatego też buprenorfina powinna być preferowana u osób leczonych ARV.

Objawów abstynencyjnych można oczekiwać przy połączeniu BUP z EFV. Natomiast przy jednoczesnym podawaniu BUP i ATV/r należy obserwować pacjenta z uwagi na ryzyko wzrostu stężenia BUP i senność. Może być potrzebne zmniejszenie dawki BUP. BUP nie wydłuża odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym.

BUP w mniejszym stopniu niż MET wpływa na funkcje poznawcze pacjenta; wskazana jest dla osób, dla których dużą wartością w leczeniu jest poczucie „czystego umysłu”, tj. osoby prowadzące pojazdy, pracujące umysłowo, wychowujące małe dzieci, itp. Nie wszystkie osoby uzależnione są jednak gotowe się z tym zmierzyć, zwłaszcza na początku terapii. BUP jest lepszym lekiem dla ludzi dobrze funkcjonujących społecznie, radzących sobie z rzeczywistością, pracujących, uczących się, prowadzących samochód, nie dobierających nielegalnych środków odurzających i alkoholu.

Z uwagi na to, że jest lekiem bezpieczniejszym od MET, buprenorfina polecana jest również u ludzi uzależnionych od wielu substancji psychoaktywnych. BUP bardziej niż MET zalecana jest u osób z niektórymi współwystępującymi chorobami psychicznymi (szczególnie z depresją; ma działanie przeciwdepresyjne), z niewydolnością wątroby, cukrzycą.

52.6. Standard w zakresie pracy terapeuty uzależnień – oferta dla pacjenta z infekcją HIV i uzależnieniem od środków psychoaktywnych

Zasadniczym celem wprowadzania standardów jest poprawa skuteczności terapii antyretrowirusowej wśród osób uzależnionych. Równie ważna jest organizacja warunków, które umożliwią leczenie ARV, podnoszenie jakości opieki w terapii HIV/AIDS, wyznaczenie i ujednoczenie poziomu pracy we wszystkich ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny i zapewniać realną realizację. Wdrażanie standardów jest procesem ciągłym i wymaga współpracy personelu medycznego, terapeutyczno-psychologicznego i socjalnego. Koniecznym jest włączenie wszystkich członków zespołu w planowanie leczenia pacjenta.

Niezbędnym elementem procesu leczenia osoby uzależnionej żyjącej z HIV/AIDS jest *interwencja kryzysowa* konieczna w przypadku nagłych lub trudnych zdarzeń wynikających ze specyfiki leczenia, np. niepomysłne rokowania, brak postępów w leczeniu, trudności w respektowaniu zaleceń, niepożądane działania leków itp. [8].

Opieka psychologiczno-terapeutyczna sprzyja (9):

- zabezpieczeniu potrzeb psychicznych pacjenta
- uświadomieniu jego własnej sytuacji zdrowotnej
- nabyciu umiejętności konstruktywnego rozwiązywania problemów
- podjęciu decyzji o zmianie jakości życia
- uświadomieniu odpowiedzialności za swoje życie i zdrowie.

Tabela 6. Standardy opieki psychoterapeutycznej

Edukacja	Dostarczanie rzetelnej, zrozumiałej dla pacjenta wiedzy z zakresu choroby i postępowania leczniczego
Terapia motywacyjna	Motywowanie pacjenta do zmiany postaw i zachowań w aspekcie zdrowotnym
Wsparcie emocjonalne	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb psychicznych
Pomoc socjalna	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb bytowych

Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Antiretroviral therapy and Injecting drug users. Geneva, WHO, 2005
2. www.pzh.gov.pl – aktualizacja 02.03.2010
3. Aceijas C, Simon GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV-infected drug users. *AIDS* 2004; 18, 2295-2303
4. Sommani L.: *Brain Behavior & Immunity*, 2008, 47-59
5. Kuehn BM. Buprenorphine may boost HIV treatment. *JAMA*, 2010; 304(3):261-263
6. Bouchnik AD et al. Non-adherence among HIV-infected injecting drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2002; 31 Suppl (3): 149-153
7. Leavitt SB et al. Methadone – drug interactions: 3-th edition. *Addiction Treatment Forum*. November 2005
8. Nawrocki A. (2000) Pacjent HIV pozytywny w procesie psychoterapeutycznym. Wydawnictwo SWPS
9. Miller WR. (2009) Wzmacnianie motywacji do zmiany terapii nadużywania substancji. Wydawnictwo Edukacyjne PARPAMedia
10. ECDC and EMCDDA Guidance. Prevention and Control of Infectious Diseases Among People who Inject Drugs. 2011
11. Gładysz A., Knysz B. (red.) (2009) Diagnostyka, profilaktyka i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy, Wydawnictwo Continuo
12. Emilia Łojek – HIV w siedlisku duszy „Wiedza i Życie” nr 3/1999
13. Förstl H., Zyss T. (red.) (2005) Leczenie zespołów otępiennych, Wrocław: Elsevier Urban&Partner
14. Krzyżanowski J. (2006) *Psychogeriatrya*, Warszawa: wyd. MEDYK
15. Dziegielewska M. (red.) (2000) *Przestrzeń życiowa i społeczna ludzi starych*, ITE, Łódź
16. Berg C, Raminani S, Greer J, Harwood M, Safran S. Participants’ perspectives on cognitive-behavioral therapy for adherence and depression in HIV. *Psychother Res.* 2013; 18(3): 271-280
17. Pufall, E.L., Kall, M., Shahmanesh, M., Nardone, A.2, Gilson, R., Delpech, V., Ward, H.1, The Positive Voices Study Group, Imperial College London, Public Health England, University College London
18. Jules Levin CROI 2016 Feb 22-24 Boston
19. Report on a Bio-behavioural Survey among MSM in 13 European cities. Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM, dostęp: http://eprints.brighton.ac.uk/15833/1/Si-alon_II_Final%20Report.pdf; marzec 2017
20. Schifano A et al. *Psychopharmacology*. 2011; 214(3):593-602

Opieka psychologiczna u pacjentów z HIV/AIDS

Wprowadzenie

Dzięki wprowadzeniu skutecznych leków przeciwwirusowych, które zahamowały umieralność z powodu AIDS, wydłużył się okres przeżycia osób zakażonych HIV. W efekcie tego, wirus HIV pokazał jeszcze inne oblicze; nie tylko zdrowotne, epidemiologiczne i społeczne, ale także ujawnił inne zaburzenia o podłożu psychologicznym. Ich źródłem często są indywidualne doświadczenia życiowe z okresu przedchorobowego i/lub konsekwencje bycia zakażonym. Należą do nich różnego rodzaju psychopatologie związane z przewlekłym zakażeniem oraz przeżycia występujące niezależnie od statusu serologicznego. Wiele współczesnych doniesień naukowych dowodzi istotnego znaczenia opieki psychologicznej u pacjentów z HIV/AIDS, która może wspomagać medyczne działania, wpływać na adherencję pacjentów, wspierać ich w trudnych sytuacjach życiowych oraz dawać poczucie bezpieczeństwa. Aktualnie zakażenie HIV można także rozpatrywać jako zakażenie, które wkracza w intymne sfery życia. Niejednokrotnie naruszając granice bezpieczeństwa, ocierając się o tematy tabu.

53.1. Psychopatologia i opis oddziaływań psychologicznych

Informacja o zakażeniu HIV dla większości osób jest silnym stresem wywołującym duży szok i silne napięcie. Jest to sytuacja kryzysowa, niekorzystnego wydarzenia o szerokim zasięgu, zaś stres jest reakcją na pojedyncze zdarzenie, np. wykonanie testu w kierunku HIV lub serię zdarzeń, np. informacja o zakażeniu, wizyta w specjalistycznej poradni dla osób zakażonych, poinformowanie partnera seksualnego o wyniku testu, itp. Z tym wiążą się negatywne emocje o dużym natężeniu, które powodują silne poczucie dyskomfortu, rozdrażnienie, poczucie wstydu i zażenowania, osłabienie motywacji do działania, wycofanie z życia społecznego. Wywołuje to poczucie bezsilności, niemocy, przegranego życia, a to z kolei powoduje frustrację, rozczarowanie, zaburzenia nastroju, zachowania, motywacji, lęku i inne.

53.1.1. Interwencja w kryzysie oraz pomoc psychologiczna

Według jednej z wielu definicji kryzys jest to stan, który powoduje zachwianie dotychczasowej równowagi psychicznej [1]. Ma on aspekt poznawczy, powodując osłabienie działania mechanizmów poznawczych, emocjonalny – wywołujący ogólny niepokój, lęk, smutek, panikę, zaprzeczanie, poczucie utraty kontroli, rozpacz, poczucie winy, żal i bezradność oraz aspekt behawioralny – wycofanie, zaburzenia snu, spadek apetytu, wybuchy złości, płacz, nieadekwatne zachowania, nadmierną czujność i inne.

Reakcja kryzysowa u każdej osoby przebiega indywidualnie i wieloetapowo. Najczęściej po pojawieniu się przeszkody, trudności lub wydarzenia losowego, występuje szok. Następnie pojawia się poczucie bezradności, niezrozumienia i osamotnienia. Kolejny etap to okres „wyrównania”, zamrożenia i koncentracji na problemie. Później pacjenci poszukują ulgi. Może to prowadzić do pojawienia się wyczerpania życiem w ciągłym napięciu lub skłaniać do podjęcia działania mającego na celu doznanie ulgi za pomocą konstruktywnych działań. W momencie kiedy zawiodą wszystkie możliwe działania skierowane na redukcję napięcia, osoba dojrzewa do sięgnięcia po inne źródła zaradcze, np. wizyta u specjalisty, psychologa lub psychiatry. Można nazwać to fazą buntu i niezgodny na dalsze życie w kryzysowej sytuacji. Najczęściej pacjenci mają opory przed wejściem do gabinetu i otwarciem się przed psychologiem, ale jeśli zrobią ten pierwszy krok, następne pójść już znacznie łatwiej. W ramach pierwszej wizyty psycholog – interwent kryzysowy – powinien „z badać” sytuację, czyli dowiedzieć się co się wydarzyło i jak wpłynęło to na pacjenta, udzielić wsparcia, czyli normalizacji objawów oraz pracować przede wszystkim na zasobach, czyli znaleźć i wyłuszczyć inne sposoby „zabezpieczające” pacjenta.

Do najczęściej występujących kryzysów u pacjentów z infekcją HIV należą: kryzys rozwojowy, sytuacyjny i egzystencjalny lub nakładanie się kilku kryzysów jednocześnie.

Wiadomość o zakażeniu może być silnym stresem lub może być przyjmowana łagodnie bez silnej reakcji stresowej. Jednak, prędzej czy później stres i lęk związany z zakażeniem „dopadnie” każdego. Pacjenci mogą zgłaszać paradoksalne korzyści płynące z informacji o zakażeniu, dotyczące przewartościowania światopoglądu, własnego życia, wyznawanych zasad, swoich poczynań. Mówią, że jest to lekcja pokory, której konsekwencje będą towarzyszyły im całe życie lub do momentu nadejścia kolejnego kryzysu. Inną przyczyną kryzysu jest zaawansowanie choroby, początek terapii ARV lub też życiowe trudności, jakie mogą spotkać każdego człowieka, niezależnie od statusu serologicznego, np. utrata pracy lub kogoś bliskiego, wypadek komunikacyjny, stres zawodowy, itp. Osoby żyjące z HIV są bardziej podatne na silną reakcję związaną z kryzysami sytuacyjnymi, rozwojowymi lub egzystencjalnymi.

Kryzysy „przychodzą” w momentach: dowiedzenia się o zakażeniu, rozpoczęcia terapii ARV, występowania chorób oportunistycznych wskazujących na AIDS, po zakończeniu związku partnerskiego, w okresie tzw. środka życia (ok. 40 r.ż), po zmianie miejsca zamieszkania, np. opuszczenie domu rodzinnego i innych losowych sytuacjach. Na ogół, kryzysy trwają ok. 6 do 8 tygodni, po czym zmniejsza się subiektywne poczucie zamętu. To, co dzieje się bezpośrednio po wydarzeniu kryzysowym decyduje, czy kryzys stanie się rezerwuarem choroby przekształcającej się w stan chroniczny. Wydarzenie kryzysowe pierwotnie może zostać wyparte ze świadomości, więc pacjent jest w stanie uwierzyć, że problem został rozwiązany. Jednakże pojawienie się nowych czynników stresujących może po raz kolejny wprowadzić i wzmocnić stan kryzysu. „Huśtawka emocjonalna” może występować przez różny okres czasu, z różnym natężeniem i częstotliwością. Pacjenci, którzy nie uporali się z negatywnymi emocjami w stosunku do zakażenia przenoszą swój gniew na inne obszary życia, np. pracę, kontakty towarzyskie, itp. To oznacza, że pacjent znajduje się w stanie transkryzysowym. Na pierwszy rzut oka, wydawać by się mogło, że doszedł on do normalnego,

przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychicznego. Jednak ten wizerunek stworzył kosztem wypierania i tłumienia reakcji związanej z HIV lub innymi „niedokończonymi sprawami”.

Wielokrotnie zdarza się, że forma interwencji w kryzysie jest niewystarczająca. W takiej sytuacji pacjenci potrzebują szerszej pomocy psychoterapeutycznej, która może być oferowana zgodnie z różnymi nurtami psychoterapii. Do skutecznych form pomocy zaliczają się protokoły terapeutyczne w nurcie poznawczo-behawioralnym (CBT). Są one oparte na dowodach naukowych (EBM, *evidence based medicine*) oraz rekomendowane, jako metoda pierwszego wyboru lub uzupełniająca zarówno przez brytyjski *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), jak i *American Psychiatric Association*, w algorytmach postępowania terapeutycznego w leczeniu m.in.: zaburzeń lękowych, nastroju, psychosomatycznych i uzależnień [7]. Zaliczyć do nich można klasyczne metody CBT, terapię schematów, terapię zaangażowania i regulacji emocji, trening uważności (MBSR), oraz w ramach wsparcia procesu leczenia – terapię CBT skoncentrowaną na adherencji i objawach depresji (CBT-AD, ang. *Cognitive – Behavioral Therapy for Adherence and Depression*), itd. Program 8-10 sesji terapeutycznych zawiera: identyfikację problemu, psychoedukację w zakresie adherencji, sposobów leczenia, współpracy z lekarzem prowadzącym i personelem medycznym, aktywację zachowań, zmianę przekonań, trening relaksacyjny [3].

Oczywiści inne nurty psychologiczne i podejścia w psychoterapii, także mogą być korzystne dla osób zakażonych. Jest to kwestia indywidualnych preferencji pacjenta. W związku z tym, osoba rekomendująca podjęcie psychoterapii powinna wybrać najbardziej efektywny, zrozumiały i przystępny sposób oddziaływań terapeutycznych.

53.1.2. Najczęściej występujące psychopatologie u pacjentów z HIV/AIDS i ich wpływ na adherencję

Poza kryzysami, które związane są z infekcją HIV należy wspomnieć o różnych zaburzeniach i deficytach psychopatologicznych. Do najczęściej występujących można zliczyć zaburzenia nastroju (afektu), zaburzenia lękowe, adaptacyjne, fobie, uzależnienia oraz zaburzenia osobowości.

Pacjenci zakażeni HIV są znacznie bardziej narażeni na występowanie objawów depresji. Szacuje się, że ok. 20-30% pacjentów z HIV cierpi na depresję, a u 50% pacjentów występują objawy wskazujące na depresję [2]. U kobiet HIV(+) objawy te pojawiają się częściej niż u mężczyzn. Szybkie i trafne rozpoznanie depresji pomaga w procesie leczenia ARV, pozytywnie wpływa na adherencję i jakość życia pacjenta [2]. Nierozpoznane i nieleczone objawy depresji dodatkowo korelują z progresją choroby oraz 3-krotnie zwiększają ryzyko nieadherencji [3,4]. Niektóre leki ARV mogą wzmacniać występowanie objawów depresyjności lub wpływać na osłabienie nastroju. Zaliczają się do nich głównie EFV i AZT [5]. Często u pacjentów pojawia się hiperkortyzolemia, która uszkadza dendryty w polu hipokampa. Długotrwałe, nadmierne pobudzenie osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej znacznie wpływa na zdolności intelektualne pacjentów zakażonych. Wykazują oni bardzo podobne trudności poznawcze jak pacjenci z HAND. Dodatkowo towarzyszy temu brak motywacji do działania, niskie zaangażowanie w proces zmiany i brak wiary w możliwą zmianę [3]. Przy diagnozowaniu depresji u pacjentów zakażonych HIV należy pamiętać, że nie każde osłabienie nastroju wskazuje na depresję.

Osoby żyjące z infekcją HIV częściej doświadczają podwyższonego poziomu lęku (ponad 45%) w porównaniu z osobami niezakażonymi [6]. Zaburzenia lękowe na tle zakażenia HIV najczęściej mają charakter uogólniony. Rzadziej są to napady lęku panicznego. Epizody lękowe trwają od ok. jednego do kilku miesięcy. Znaczna większość napadów nie jest związana z pojawieniem się pierwszych objawów infekcji HIV, lecz z samą świadomością zakażenia i jego konsekwencjami. Lęk najczęściej dotyczy poczucia straty, śmierci i przyspieszonego przemijania, obawy przed od-

rzuceniem i demaskacją, przyjmowaniem leków ARV, itp. Dodatkowo ważne jest to, że u znacznej części pacjentów nakłada się kilka obaw/ lęków jednocześnie.

Pozostałe stany psychopatologiczne należy rozpatrywać indywidualnie. Jednakże, przed postawieniem końcowej diagnozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad z pacjentem, jeśli to możliwe, jego rodziną / osobą bliską, zalecić konsultację specjalistyczną m.in. psychiatryczną. Przy tego typu działaniach ważna jest kompleksowa opieka nad pacjentem żyjącym z przewlekłą infekcją HIV oraz współpraca interdyscyplinarnego zespołu specjalistów.

53.2. Psychologiczne konsekwencje pandemii COVID-19 wśród osób żyjących z infekcją HIV oraz opis oddziaływań psychologicznych

53.2.1. Opis zjawiska

Pandemia COVID-19, trwająca w Polsce od marca 2020 roku, odcisnęła piętno na całej populacji. Nie pozostała obojętna także dla osób żyjących z HIV. W jej wyniku zaobserwowano zdecydowany wzrost występowania objawów klinicznych o podłożu psychicznym oraz zwiększone zapotrzebowanie pacjentów HIV+ na wsparcie i opiekę psychologiczną.

Z obserwacji klinicznych należy wskazać, iż objawy które mogą pojawić się w odpowiedzi na długo-trwale utrzymujący się stan pandemii mogą różnić się w zależności od okresu jej trwania oraz osobistych doświadczeń i ograniczeń wynikających z ogólnie panujących obostrzeń. Nie należy zatem uogólniać profilu psychologicznego pacjenta zakażonego HIV w dobie pandemii SARS CoV-2, ponieważ zagadnienie to zawiera w sobie wiele istotnych czynników. Niektóre osoby HIV-dodatnie wskazują znamienne świadomości życia w podwyższonym stanie niepokoju i wręcz oswojenie się z koniecznością stosowania ścisłych procedur i zaleceń medycznych, co stanowi swego rodzaju bufor bezpieczeństwa i daje względnie dobrą odpowiedź psychologiczną poprzez wykorzystanie strategii radzenia sobie ze stresem i przeciwnościami losu w sytuacji zagrożenia (Ballivian i in. 2020). Jednakże, na uwagę zasługuje fakt, że pandemia SARS CoV-2 ma swoje konsekwencje zarówno globalne w skali marko, jak i osobiste w skali mikro u każdego człowieka. Do najczęściej obserwowanych objawów klinicznych u pacjentów HIV+ zaliczyć można występowanie przedłużonej reakcji lękowej dotyczącej zdrowia i życia. Silnemu lękowi związanemu z obawą przed podwójnym zakażeniem HIV/SARS CoV-2 towarzyszą m.in. poczucie niepewności i dezinformacji odnośnie postępowania w przypadku ko-infekcji, a także dostępności do opieki medycznej, wizyt specjalistycznych i leków ARV. Utrzymujący się strach i poczucie bezradności nasilane jest poprzez powszechne zagrożenie egzystencjalne. Na skutek ogólnych nakazów, koniecznej izolacji lub kwarantanny, utrudnionych możliwości zarobkowych uwidaczniają się symptomy uogólnionych zaburzeń lękowych, ataków paniki, depresji i psychicznej rozpacz, w porównywalnym stopniu jak w populacji ogólnej. Stan psychicznego napięcia może być wzmagany poprzez tzw. ruminacje myślowe, które dotyczą jedynie tematu pandemii, zasad bezpieczeństwa, możliwego zagrożenia, itp. Obronna mobilizacja poznawcza i behawioralne nie u wszystkich daje oczekiwane efekty ulgi i bezpieczeństwa, wręcz nasila objawy lęku i depresji. Wpływa na szybko narastające uczucie zmęczenia i wyczerpania psychicznego, wybuchy złości i agresywne zachowania, niepokój motoryczny, niemożność pogodzenia się z utratą dotychczasowego stylu życia, wartości i dóbr osobistych. To nakręca kolejną spiralę destrukcji poprzez m.in. wzmożoną częstotliwość zachowań ryzykownych, w tym ChemSex, jako mechanizmu autoobronnego.

Obecnie toczą się liczne badania kliniczne i obserwacyjne dotyczące konsekwencji psychicznych występujących w wyniku pandemii COVID-19.

53.2.2. Pomoc psychologiczna i psychoterapia online w dobie pandemii COVID-19

Sytuacja epidemiczna wymusiła zmianę dotychczasowych form porozumiewania się i realizowania wizyt specjalistycznych w ramach kompleksowej opieki, w tym także wizyt psychologicznych. Ciągłej opieki psychologicznej lub psychoterapeutycznej wymagają osoby, które zmagają się z dyskomfortem psychicznym lub zaburzeniami zdrowia psychicznego w czasie sprzed COVID-19, a także osoby które na skutek pandemii doświadczyły zakłóceń o podłożu emocjonalnym. W związku z tym, należy zapewnić pacjentom dostęp do opieki psychologicznej lub psychoterapeutycznej w zmienionej formie, aby nie przerywali oni toku terapii lub w możliwie szybkim czasie rozpoczynali pracę terapeutyczną.

Znana i dostępna w Polsce od ponad 20 lat formuła psychoterapii online zyskała zdecydowane zainteresowanie i popularność w dobie pandemii COVID-19, także wśród pacjentów żyjących z HIV. Oczywiście, wciąż budzi ona wiele niepewności i obaw, jednak w wielu badaniach naukowych udowodniono porównywalną jej skuteczność z metodami terapii stacjonarnej (tradycyjnej) w zakresie: terapii poznawczo-behawioralnej zaburzeń ze spektrum lęku, depresji, zaburzeń odżywiania, uzależnień oraz stresu i wypalenia zawodowego. Zdalna droga porozumiewania się zwiększyła dostępność korzystania z różnych form pomocy. Pacjenci cierpiący na zaburzenia „stygmatyzujące” często chętniej poszukują informacji i pomocy online niż osoby, u których występują inne schorzenia: zaburzenia psychosomatyczne, choroba wieńcowa, nowotwory [8]. Wskaźnik skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej online jest stosunkowo wysoki [9]. Jest on porównywalny z metodą tradycyjną. Poziom rezygnacji z terapii także okazuje się być podobny jak w terapii stacjonarnej [9]. Według doniesień Ruwaard i współautorów satysfakcja pacjentów w populacji ogólnej ujawniła wśród 60-71% osób, które ukończyły terapię online jak i tradycyjną. Ważnym aspektem przemawiającym za skutecznością terapii online jest fakt, że 50-80% osób deklaruje zaprzestanie odczuwania objawów zaburzeń [10]. Na uwagę zasługuje zagadnienie związane z aspektem etycznym prowadzenia sesji online. Osoba świadcząca pomoc online zobowiązana jest do prawidłowego przygotowania sesji, dbałości o bezpieczeństwo pacjenta i własne oraz minimalizowania możliwych negatywnych konsekwencji, poprzez zwiększenie uważności na pewne bodźce i zachowania destrukcyjne. Ważnym czynnikiem zachęcającym do podjęcia terapii i/lub innych form pomocy psychologicznej jest ergonomia czasu i kosztów, związanych np. z dojazdem.

Istnieją także protokoły terapii online dedykowane osobom HIV-dodatnim. Program WBI Avanti (ang. *Web-Based Intervention Avanti*), trwający 5 tygodni, obejmuje 14 sesji tematycznych związanych z infekcją HIV i jej psychologicznymi konsekwencjami oraz możliwymi oddziaływaniami interwencyjnymi, w tym techniki poznawczo-behawioralne oraz Trzeciej Fali, np. trening uważności (*mindfulness*) [11]. Inny program terapii online zawiera protokół Dobra Perspektywa (ang. *Positive Outlook*) dedykowany MSM HIV+. Siedmiotygodniowy cykl 90-minutowych sesji grupowych ma na celu wzmocnienie zdolności radzenia sobie ze stresem, budowania relacji i promocji zdrowego stylu życia [12]. W Polsce nie są powszechne tego typu inicjatywy, jednak czas pandemii SARS CoV-2 obliżyje różne instytucje pomocowe, fundacje, stowarzyszenia dla pacjentów oraz placówki medyczne do rozwijania różnych form wsparcia, rozszerzając zakres swoich usług także o metody zdalnego porozumiewania się, przy użyciu komunikatorów internetowych. Należy podkreślić, że ta forma świadczenia pomocy jest także nowa dla pacjentów. Nie dla wszystkich jest ona przystępna, dlatego warto zadbać o komfort w relacji terapeutycznej oraz odpowiedni czas na zaadaptowanie się do bieżącej sytuacji.

Piśmiennictwo

1. James RK, Gilliland BE. Strategie interwencji kryzysowej. Warszawa: Wydawnictwo edukacyjne Parpamedia. 2008; 33-48
2. Achappa B, Madi D, Bhaskaran U, Ramapuram JT, Rao S, Mahalingam S. Adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV. *New American Journal of Medicine Science*. 2013; 5(3):220-223
3. Berg C, Raminani S, Greer J, Harwood M, Safran S. Participants' perspectives on cognitive-behavioral therapy for adherence and depression in HIV. *Psychother Res*. 2013; 18(3):271-280
4. Husstedt I. Depression and HIV. North European Workshop on HIV-infection in the CNS. HANSA 2011. 26-28 May 2011 in Gothenburg, Sweden
5. Yilmaz A. Penetration into the CNS. North European Workshop on HIV-infection in the CNS. HANSA 2011. 26-28 May 2011 in Gothenburg, Sweden
6. Liu L, Pang R, Sun W, Wu M, Qu P, Lu C, Wang L. Functional social support, psychological capital, and depressive and anxiety symptoms among people living with HIV/AIDS employed full-time. *BMC Psychiatry*. 2013; 13:324
7. Popiel A, Pragłowska E. Psychoterapiapoznawczo-behavioralna – praktyka oparta na badaniach empirycznych. *Psychiatria w praktyce klinicznej*. 2009; 2(3): 146-155
8. Berger M, Wagner TH, Baker LC. Internet use and stigmatized illness. *Social Science & Medicine*. 2005; 61(8): 1821-1827
9. Skrzypińska D. Terapia poznawczo-behavioralna online. W: K. Tucholska, M. Wysocka-Pleczyk (red.). *Człowiek zalogowany. 3, Różnorodność sieciowej rzeczywistości*. Kraków: Biblioteka Jagiellońska. 2014
10. Ruwaard J, Lange A, Schrieken B et al. The effectiveness of online cognitive-behavioral treatment in routine clinical practice. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40089
11. Drozd F, Skeie L, Kraft, P, Kvale, D. A web-based intervention trial for depressive symptoms and subjective well-being in patients with chronic HIV infection. *AIDS Care*. 2013; 26:1080-1089.
12. Millard T, Elliott J, Slavin S, McDonald K, Rowell S, Girdler S. The positive outlook study – a randomized controlled trial evaluating the effectiveness of an online self-management program targeting psychosocial issues for men living with HIV: a study protocol. *BMC Public Health*. 2014; 106.



Opieka paliatywna

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

54.1. Opieka paliatywna

Opieka paliatywna jest to wszechstronne aktywne postępowanie, którego celem jest poprawa jakości życia chorych i ich rodzin stojących wobec problemów związanych z postępującą, ograniczającą życie chorobą, w okresie kiedy wyleczenie nie jest możliwe, poprzez zapobieganie oraz łagodzenie cierpienia, dzięki wczesnemu rozpoznawaniu i uśmierzaniu bólu i innych objawów somatycznych, psychologicznych, socjalnych i duchowych [1]. W okresie, kiedy przewlekłej chorobie towarzyszą dokuczliwe objawy, postępowanie paliatywne (leczenie objawowe) powinno być wdrażane zgodnie z aktualną wiedzą medyczną przez każdego specjalistę w uzupełnieniu leczenia przyczynowego. W celu zapewnienia specjalistycznej opieki paliatywnej została w Polsce stworzona sieć hospicjów stacjonarnych, poradni oraz hospicjów domowych, które swoją opieką otaczają również pacjentów w stadium AIDS.

W przypadku rozwoju nowotworów i innych chorób związanych z AIDS, powodujących dokuczliwe objawy wymagające uśmierzenia, opieka paliatywna powinna być komplementarną składową postępowania, nie wykluczającą dalszego leczenia przyczynowego w poradni nabytych niedoborów odporności. Decyzja o rodzaju stosowanego leczenia objawowego jest zależna od stanu chorego, rokowania, przeszłości związanej z nadużywaniem środków psychoaktywnych oraz interakcji z aktualnie stosowaną cART. Ogólne wytyczne dotyczące opieki paliatywnej nad pacjentami z AIDS zostały zdefiniowane przez WHO oraz UNAIDS w 2000 roku [2].

Pomimo znacznej poprawy rokowania u chorych z AIDS, nadal u dużej grupy pacjentów choroba rozwija się osiągając stadium znacznego zaawansowania. Wynika to z późnego rozpoznania zakażenia oraz braku pełnej współpracy z ośrodkami terapeutycznymi i zaniebdywania przez chorych leczenia. Zakażeniu HIV może towarzyszyć szerokie spektrum objawów. Wśród najczęściej występujących należy wymienić: utratę masy ciała i wyniszczenie (37-91%), ból (29-76%), anoreksja (26-51%), zaburzenia poznawcze (32%), kaszel (19-60%), suchość i świąd skóry (27%), bezsenność (21-50%), lęki (25-40%), depresja (15-40%), nudności i wymioty (17-43%), biegunki (11-32%), zaparcia (10-29%), duszność i inne objawy ze strony układu oddechowego (15-48%) oraz bóle głowy (11%) [2]. Objawy te mogą być wynikiem zarówno obecności HIV i zakażeń oportunistycznych, jak również działań niepożądanych leków antyretrowirusowych.

54.2. Najczęstsze dolegliwości

54.2.1. Ból

Częstość zgłaszania bólu u chorych zakażonych HIV jest wyższa niż w populacji ogólnej i znacząco różnie u osób z zaawansowaną chorobą [3].

Dobór leków powinien się opierać na określeniu rodzaju bólu, jego natężenia, czasu trwania oraz wzorca czasowego (ból ostre lub przewlekłe, przerywane lub ciągłe oraz przebijające – samoistne i incydentalne). Pod względem patofizjologii wyróżnia się:

1. bóle receptorowe, powstające w wyniku pobudzenia receptorów bólowych (nocyceptorów) w tkankach i narządach – obejmują one bóle trzewne i somatyczne (np. kostne, mięśniowe i z owrzodzeń skórnych) oraz
2. bóle neuropatyczne, które powstają w następstwie uszkodzenia nerwów przewodzących bodźce bólowe, np. przez uraz, wirusy neurotropowe i niektóre leki (w tym: przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe) [4].

Bóle neuropatyczne należą do najbardziej dokuczliwych i trudnych do leczenia. Na ich obraz składają się:

1. bóle o charakterze ciągłym odczuwane przez chorych w postaci pieczenia/parzenia w określonym obszarze skóry, odpowiadającym zakresowi uszkodzonego nerwu i/lub
2. bóle napadowe, przesywające, opisywane przez chorych jako „rażenie prądem”
3. zaburzenia czucia w postaci parestezji (mrowienia, drętwienia) i/lub hiperalgezji (nadmiernej reakcji na bodźce bólowe) oraz alodynii (reakcji bólowej pod wpływem delikatnego bodźca, np. dotyku).

Bóle neuropatyczne w przebiegu zakażenia HIV najczęściej przybierają postać neuropatii obwodowych.

U pacjentów z AIDS występują wszystkie wymienione wyżej rodzaje bólu, z najczęściej zgłaszanymi bólami somatycznymi i neuropatycznymi [3]. Obok bólów przewlekłych z reguły łagodzonych przy użyciu stosowanych regularnie analgetyków, u części chorych (podobnie jak u chorych na nowotwór) występują zaostrzenia (z reguły krótkotrwałe) nazywane bólami przebijającymi. Bóle przebijające mogą występować spontanicznie lub pod wpływem określonego bodźca, np. przy ruchu, przy zmianie opatrunku itp. Poza szczegółową oceną bólu przed wdrożeniem leczenia przeciwbólowego u pacjentów z HIV należy wziąć pod uwagę pełną historię pacjenta, w tym obecność chorób psychicznych oraz uzależnień od leków i narkotyków. Należy pamiętać, że według aktualnych badań wśród pacjentów zakażonych HIV bez choroby nowotworowej ból jest najczęściej zgłaszany przez osoby uzależnione od narkotyków oraz leczone z powodu zaburzeń psychiatrycznych. W takich sytuacjach niezbędna jest konsultacja psychiatryczna w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu uzależnień.

54.2.1.1. Bóle neuropatyczne

Epidemiologia i etiologia

Symetryczna polineuropatia obwodowa (dystalna) jest jednym z najczęstszych zaburzeń u pacjentów z zaawansowaną postacią zakażenia HIV (zwłaszcza w trakcie cART) i może dotyczyć nawet połowy chorych [5]. W przypadku osób leczonych w przeszłości wysokimi dawkami stawudyny, odsetek ten był wyższy [6]. Neuropatia obwodowa rzadko występuje u dzieci.

Powszechne występowanie neuropatii u chorych z HIV tłumaczy się uszkodzeniem neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego przez cytokiny prozapalne, wytwarzane przez komórki Schwanna pod wpływem glikoproteiny gp120, a w szczególności czynnik martwicy guza (ang. *Tumor Necrosis Factor*) [7]. Dodatkowo udowodniono rolę makrofagów, stymulowanych przez gp120, których obecność (podobnie jak limfocytów T) stwierdza się w rogach tylnych i nerwach obwodowych chorych, co prowadzi do przewlekłego, niespecyficznego zapalenia [7]. Przyczynę neuropatii u pacjentów z HIV stanowią również powikłania cART. Jatrogenna neuropatia występuje najczęściej u osób leczonych NRTIs, np. didanozyną, zalcytabiną i zwłaszcza stawudyną [6]. Nie ma możliwości rozróżnienia neuropatii o etiologii jatrogennej od związanej z samym zakażeniem HIV.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia neuropatii wśród osób, u których nie stosowano leczenia antyretrowirusowego jest stopień upośledzenia odporności, wiremia HIV oraz wiek chorych. Czas trwania zakażenia, współistnienie cukrzycy i alkoholizm nie mają istotnego wpływu na częstość występowania neuropatii u pacjentów zakażonych HIV [6].

Objawy

W badaniu przedmiotowym pierwszym wykładnikiem neuropatii jest osłabienie lub zniesienie odruchu ze stawu skokowego. Pierwszymi zgłaszanymi dolegliwościami są zaburzenia czucia w obrębie dystalnych części kończyn dolnych, a następnie pojawiające się mrowienie, drętwienie z dokuczliwym kłująco-piekącym bólem. Z czasem objawy te obejmują bardziej proksymalne części kończyn dolnych, a następnie kończyny górne (z reguły w mniejszym stopniu). Zaburzenia neuropatyczne są symetryczne na obu kończynach, jednak z uwagi na dominację np. kończyny prawej, mogą być bardziej uciążliwe po tej stronie.

Diagnostyka

Obecnie trwają prace nad ustaleniem kryteriów rozpoznania dystalnej polineuropatii obwodowej związanej z HIV. Badane są protokoły diagnostyczne oparte na wywiadzie i rozszerzonym badaniu neurologicznym [5].

W praktyce klinicznej wywiad dotyczący bólu oraz historia przebiegu zakażenia, są zazwyczaj wystarczające do postawienia rozpoznania. Rozpoznanie postawione przez lekarza, nie będącego specjalistą w dziedzinie neurologii, jest wystarczające do wskazania polineuropatii jako podstawy do refundacji właściwych leków. W przypadkach wymagających różnicowania z innymi przyczynami zaburzeń czucia wskazane jest badanie elektroneurograficzne, które pomimo braku rekomendacji dla etiologii HIV, może być wykorzystane w procesie diagnostycznym dzięki podobieństwu do polineuropatii w następstwie cukrzycy lub z niedoboru witaminy B12.

54.2.1.2. Leczenie przeciwbólowe

W leczeniu bólu u pacjentów w przebiegu HIV/AIDS, w tym również u pacjentów bez chorób rozrostowych, obowiązują zasady Światowej Organizacji Zdrowia opracowane do terapii bólu u pacjentów z chorobą nowotworową [2][8]. Klasyczna drabina analgetyczna WHO obejmuje trzy stopnie, odpowiadające lekom o rosnącym potencjale przeciwbólowym, tj. nieopiodowym lekiem przeciwbólowym (NLO), słabym opiodom oraz silnym opiodom. Na każdym stopniu drabiny analgetycznej obok leków przeciwbólowych należy rozważyć zastosowanie leków adjuwantowych (koanalgetyków), czyli leków, które nie należą do środków analgetycznych, ale stwierdzono ich działanie przeciwbólowe lub nasilają efekt leków przeciwbólowych w określonych rodzajach bólu. W przypadku leczenia bólu u osób, u których nie stwierdza się choroby nowotworowej, zaleca się większą ostrożność w stosowaniu silnych opiodów oraz poszukiwanie alternatywnych sposobów terapii w postaci doboru właściwych koanalgetyków, psychoterapii i innych metod postępowania. Odnosi się to szczególnie do osób uzależnionych od opiodów [9]

Leczenie bólów stabilnych, czyli o podobnym nasileniu w ciągu doby, powinno się opierać na stosowaniu doustnych preparatów opioidów o przedłużonym uwalnianiu i 8- do 12-godzinnym działaniu (preparaty retard) lub plastrów przezskórnych. Pozwala to ograniczyć ilość tabletek leku przeciwbólowego, co ma szczególnie znaczenie u chorych w trakcie terapii cART. Obok regularnego przyjmowania analgetyków zalecane jest również stosowanie doraźne (interwencyjne) dodatkowych dawek tych leków w postaci preparatów o szybkim początku i krótkim czasie działania w celu szybkiego uśmierzenia bólów przebiegających. Preparaty te można również zastosować z wyprzedzeniem, np. przed bolesnymi zabiegami.

Leczenie przeciwbólowe należy rozpoczynać od niskich dawek (tabele 1-3), co dotyczy zarówno analgetyków stosowanych regularnie jak i interwencyjnie. Przy doborze dawki początkowej należy wziąć pod uwagę wiek, stan ogólny pacjenta, masę ciała, stadium zaawansowania HIV/AIDS, wydolność wątroby i nerek oraz wcześniejsze leczenie przeciwbólowe. Po okresie kilku dni monitorowania efektu, należy dawki leków przeciwbólowych (o ile jest potrzeba) dostosować, kierując się zasadą, że jeżeli chory wymagał podawania ≥ 3 dawek interwencyjnych przez co najmniej dwa kolejne dni, należy zwiększyć wysokość stosowanej dawki regularnej (o sumę dawek dodatkowych, co z reguły odpowiada 30-50% aktualnie stosowanej dawki). Dawkę leków przeciwbólowych należy podwyższyć również w przypadku chorych, u których nasilenie bólu ≥ 3 (w skali numerycznej – NRS 0-10), a którzy z różnych powodów nie przyjmowali zaleconych dawek interwencyjnych. Efekt leków doustnych należy oceniać po upływie co najmniej doby leczenia (z wyjątkiem metadonu – w tym przypadku czas do uzyskania stanu stacjonarnego i długość obserwacji wynosi 6-10 dni!). Efekt leków w postaci przezskórnej (buprenorfina, fentanyl) należy oceniać po upływie co najmniej 3 dób.

Nieopioidowe leki przeciwbólowe

Preparaty te należy stosować na początku leczenia przeciwbólowego, w przypadku bólów słabych, a także w bólach o średnim i dużym natężeniu w uzupełnieniu opioidów.

Tabela 1. Najczęściej stosowane NLO w Polsce

<i>Leki nieopioidowe</i>	<i>Postać²</i>	<i>Dawki jednorazowe</i>	<i>Zalecane dawkowanie w bólu przewlekłym</i>
Paracetamol	Tabl. 0,5, zawiesina 0,12 i 0,25/5 ml, czopki 0,25 i 0,5, postać dożylna 1,0/100 ml	0,5 g, 1 g	3× 0,5-1 g lub 0,5 g co 4 godziny; skuteczny w bólach receptorowych, w mniejszym stopniu – w bólach neuropatycznych. Nie należy przekraczać dawki 3-4 g/dobę
Ketoprofen ¹	Tabl./kaps. 0,1, 0,15 i 0,2, postać dożylna, amp. 0,1/2 ml	0,1 g	2× 100 mg; zalecany szczególnie w bólach receptorowych, zwłaszcza kostnych i innych zapalnych
Dexketoprofen ¹	Tabl. 0,025	12,5-25 mg	4× 12,5 mg lub 3× 25 mg; zalecany szczególnie w bólach receptorowych, zwłaszcza kostnych i innych zapalnych
Ibuprofen ¹	Tabl. 0,2, zawiesina 0,1 i 0,2/5 ml	0,2 g, 0,4 g	4× 200-400 mg; zalecany szczególnie w bólach receptorowych, zwłaszcza kostnych i innych zapalnych

Leki nieopiodowe	Postać²	Dawki jednorazowe	Zalecane dawkowanie w bólu przewlekłym
Metamizol	Tabl. 0,5, granulaty do sporządzania roztworu doustnego (0,5/saszetka), amp. 1,0/2 ml, 2,5/5 ml	0,5 g, 1 g	3× 0,5-1 g; zalecany szczególnie w bólach trzewnych kolkowych (posiada właściwości spazmolityczne)

¹ przy przewlekłym stosowaniu wskazane dołączenie inhibitora pompy protonowej (IPP)

² w gramach

NLO – nieopiodowe leki przeciwbólowe

Słabe opioidy

Do leków II szczebla drabiny analgetycznej należą tramadol, kodeina i dihydrokodeina (tabela 2). W przypadku tych leków nie ma wymogu stosowania recept Rpw, jednak w przypadku kodeiny i dihydrokodeiny należy odnotować na receptie sumaryczną dawkę leku, podobnie jak w przypadku silnych opioidów. W przypadku wszystkich opioidów konieczne jest zamieszczenie zaleceń dotyczących dawkowania leku. Należy zwrócić uwagę na możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia samochodów, co się odnosi do wszystkich opioidów.

Tabela 2. Słabe opioidy dostępne w Polsce

Słaby opioid	Postać¹	Dawki jednorazowe	Zalecane dawkowanie
Tramadol	Krople doustne, 0,1 mg/1 ml = 40 kropli, kaps. 0,05, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,05-0,2, czopki 0,1, amp. 0,05/1 ml, 0,1/2 ml, preparaty złożone z paracetamolem (tramadol/paracetamol 0,037,5/0,325 oraz tabletki o przedłużonym uwalnianiu 0,075/0,650)	Krople doustne: 12,5-100 mg	Początkowo krople: 10-40 kr. co 4-6 h, z przerwą nocną (dawkę wieczorną można zwiększyć o 50%) lub preparaty o przedłużonym uwalnianiu od 50 do 200 mg co 12h. U chorych z zaburzeniami połykania tramadol można stosować podskórnym (w dawkach równych doustnym)
Kodeina	Substancja do przygotowania roztworu wodnego, np. <i>Rp. Codeini phosphorici 2,0/Aq.dest. ad 100,0</i> , tabl. złożone z paracetamolem (kodeina/paracetamol 0,02/0,5 i 0,03/0,5)	10-60 mg	10-60 mg co 4-6 godzin, 1-2 tabletki złożone z paracetamolem co 6-8h
Dihydrokodeina	Tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,6, 0,9	60-120 mg	2× 60-240 mg/dobę

¹ w gramach

Istnieją dowody na synergistyczne działanie kodeiny i tramadolu z paracetamolem [7]. Czas działania preparatów złożonych wynosi 4-6h.

Przykład zalecanej terapii u pacjenta z bólem o umiarkowanym natężeniu, nieustępującym po lekach nieopiodowych, przedstawiono poniżej:

Tramadol retard 100-200 mg – co 12 godzin + Paracetamol 3x 1 g. W przypadku bólów przebijających: tramadol w kroplach (12,5-100 mg) lub preparat złożony tramadol + paracetamol – 1 tabl (tramadol 37,5 mg i 325 mg paracetamolu – nie należy przekraczać 400 mg tramadolu i 3-4 g paracetamolu na dobę).

Silne opioidy

W przypadku bólów o dużym nasileniu, przy braku efektu słabych opioidów stosowanych w skojarzeniu z NLO i lekami ko-analgetycznymi, należy zastosować opioid z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. W Polsce zarejestrowane są preparaty zawierające morfinę, oksykodon (włączając preparat złożony oksykodonu z naloksonem), fentanyl, buprenorfinę, metadon oraz tapentadol. Preparaty te, poza buprenorfiną, muszą być wypisywane na receptach Rpw. W przypadku wszystkich silnych opioidów (włącznie z buprenorfiną przepisywaną na recepty Rp) należy na recepcie wpisać słownie sumaryczną dawkę leku i zalecone dawkowanie. Należy zwrócić uwagę na inną refundację leków opioidowych u pacjentów z chorobą nowotworową oraz chorobami nienowotworowymi, w tym w przebiegu HIV/AIDS. Wytyczne dotyczące leczenia bólu u chorych na nowotwory sugerują rozpoczęcie leczenia od podawania preparatów doustnych, a w przypadku zaburzeń połykania – od postaci przezskórnych (plastry buprenorfiny lub fentanylu – tylko w przypadku bólów stabilnych) lub podskórnej morfiny [5]. Zgodnie z ogólnymi zasadami postępowania w leczeniu bólu przewlekłego (jak wspomniano powyżej) silne opioidy należy wdrożyć od niskich dawek początkowych (tab. 3), podawanych w regularnych odstępach czasu. Dodatkowo należy zalecić choremu przyjmowanie dawek doraźnych w razie wystąpienia bólów przebijających (najczęściej jest to morfina doustna w dawce od 2,5-10 mg). Jeżeli chory (jak wspomniano powyżej) wymaga podania dodatkowo 3 lub więcej dawek interwencyjnych na dobę przez co najmniej kolejne dwa dni, należy stosowaną regularnie dawkę opioidu zwiększyć o ok. 30-50% (co odpowiada sumie dawek dodatkowych). Silne opioidy poza buprenorfiną nie posiadają dawki maksymalnej (pułapowej). Dawki tych leków zwiększa się stopniowo, pod kontrolą efektu i tolerancji leczenia. Zaleca się leczenie przy zastosowaniu jak najniższej skutecznej dawki opioidu, w przypadku pacjentów z bólem o innej etiologii niż nowotwór preferencyjnie nie przekraczającej 120 mg na dobę w przeliczeniu na morfinę doustą [10, 11]. Jeżeli stosowany opioid nie przynosi oczekiwanego efektu pomimo zwiększania dawek, należy rozważyć jego zamianę na inny opioid (rotację opioidów) lub łączenie dwóch opioidów.

W niektórych przypadkach bardzo silnego bólu, leczenie opioidem 3. stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się z pominięciem słabego opioidu. W przypadku leczenia bólu podawanymi regularnie małymi dawkami silnych opioidów doraźnie mogą być stosowane zarówno niskie dawki silnych opioidów jak i słabe opioidy. Przykład: oksykodon – tabletki o przedłużonym uwalnianiu 5 mg 2x dziennie i dodatkowo w razie potrzeby 20-50 mg tramadolu.

Leczenie przeciwbólowe przy zastosowaniu opioidów według przedstawionych powyżej zaleceń jest bezpieczne. Jednak zalecenie zbyt wysokiej dawki może spowodować poważne działania niepożądane. Do objawów niepożądanych występujących najczęściej na początku leczenia należą: sennaść, obniżenie ciśnienia tętniczego, nudności, wymioty i zawroty głowy. Objawem stałym, występującym u większości chorych są: suchość w jamie ustnej i zaparcia stolca, oraz rzadziej występujące trudności w oddawaniu moczu (u mężczyzn). Sposoby przeciwdziałania tym objawom przedstawiono w punkcie 54.2.1.3.

Leczenie bólu u osób uzależnionych od opioidów zostało przedstawione w punkcie 54.2.1.2.

Tabela 3. Silne opioidy dostępne w Polsce

Silny opioid ¹	Postać ²	Zalecane dawkowanie
Morfina	Tabl. o natychmiastowym uwalnianiu 0,02, substancja do przygotowania roztworu wodnego, np. <i>Rp. Morphini hydrochlorici 0,5/Aq.dest. ad 100,0</i> – zakres stężeń 0,25-4,0/100 ml, tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,01-0,2, amp. 0,01/1 ml, 0,02/1 ml	Od dawki 10 mg co 8-12 godzin. Dawka zwiększana stopniowo pod kontrolą efektu
Oksykodon	Tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,005-0,08, płyn, amp.	Od dawki 5-10 mg – co 8-12 godzin. Dawka zwiększana stopniowo pod kontrolą efektu
Fentanyl	Plastry przezskórne 12-100 ug/h, preparaty przezśluzówkowe ³ – tabl. podjęzykowe i podjęzykowe 100-400 µg, preparaty donosowe 50-400 µg	Od dawki 12 ug/h (zmiana plastra co 72 h), z reguły nie przekracza się dawki 200 ug/h
Buprenorfina	Plastry przezskórne 35-70 ug/h, tabl. podjęzykowe 0,0002, 0,0004	Od ½ plastra 35 ug/h, do maks. 140 ug/h (zmiana plastra co 96h), tabletki SL 3-4× dziennie po 0,2-0,8 mg
Metadon	Syrop 10 mg/10 ml, 100 mg/100 ml	Od 3-5 mg co 8 godzin

¹ wszystkie silne opioidy wymagają uważnego ostrożnego miareczkowania, zaczynając od niskiej dawki początkowej, pod kontrolą efektu

² w gramach

³ preparaty przezśluzówkowe fentanylu są przeznaczone do stosowania wyłącznie u chorych z bólem przewlekłym w przebiegu choroby nowotworowej, którzy przyjmują co najmniej: 60 mg morfiny doustnie/dobę lub odpowiadającą dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej.

Tabela 4. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów – potencjał przeciwbólowy (wartości przybliżone)

Morfina doustna	Morfina podskórna i dożylna	Fentanyl – plastry	Buprenorfina – plastry	Oksykodon
60 mg/dobę	20 mg/dobę	25 ug/h	35 ug/h	40 mg/dobę

Uwaga: Przy wyższych dawkach zamiany opioidów należy dokonywać stopniowo, rozpoczynając od 25-50% obliczonej dawki (z uwagi na rozwój tolerancji na dotychczas stosowany opioid), monitorując uważnie efekt.

Morfina

Dostępne są preparaty szybko i krótko działające (IR – ang. *immediate release*) oraz o przedłużonym uwalnianiu (SR – ang. *slow release*). U pacjentów z dysfagią może być zastosowany doustny roztwór chlorowodorku morfiny, przygotowany przez farmaceutę. Preparaty morfiny o szybkim uwalnianiu działają około 4 godzin, preparaty o przedłużonym uwalnianiu – od 8-12 godzin. W przypadku niewydolności nerek dochodzi do kumulowania aktywnych metabolitów morfiny, co może prowadzić do wystąpienia śpiączki i depresji oddechowej [8]. U tych chorych zaleca się stosowanie z wyboru fentanylu, buprenorfiny lub metadonu. Jeżeli zastosowanie morfiny jest konieczne (np. pozostałe opioidy nie są skuteczne) można podjąć próbę leczenia morfiną podawaną podskórnie (dawki zredukowane do 1/3 przy tej drodze podania, omińcie efektu pierwszego przejścia; leczenie to będzie lepiej tolerowane przez chorego).

Przykład dawkowania:

- Morfina w postaci retard 10 mg – 1 tabl. co 12 godzin, w przypadku bólów przebijających: paracetamol z kodeiną (500 mg/20-30 mg, tramadol 50-100 mg lub morfina w roztworze wodnym 2,5-5 mg

lub

- Morfina w formie retard 30 mg – 1 tabl. co 12 godzin,
- Ból przebijający: morfina o szybkim uwalnianiu 10 mg

Oksykodon

Lek stosowany doustnie w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (SR), 1,5 raza silniejszy od morfiny. Oksykodon posiada aktywny metabolit, jednak jego ilość nie przekracza 10% leku macierzystego, w związku z tym ryzyko kumulacji u chorych z niewydolnością nerek jest wielokrotnie niższe niż w przypadku morfiny doustnej. Preparaty oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu (IR) nie są w Polsce refundowane, w związku z tym u chorych leczony oksykodonom w sposób regularny preparatami typu SR, doraźnie stosuje się z reguły tabletki morfiny, rozpoczynając od 2,5-10 mg. Zarejestrowana jest też postać złożona oksykodonu z naloksonem-, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (dawki obu leków w stosunku 2:1), zalecana u chorych z zaparciami poopiodowymi (nalokson po podaniu doustnym działa w jelitach antagonistycznie na receptory opioidowe; po wchłonięciu podlega szybkiemu metabolizmowi do nieaktywnych pochodnych i z tego powodu nie odwraca systemowego działania opioidów) [10]. Preparat ten jest przeciwwskazany u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, należy go stosować uważnie u chorych z niewydolnością nerek (zwiększa się znacznie biodostępność naloksonu).

Fentanył

Dostępny w postaci plastrów zmienianych co 72 godziny (u niektórych chorych, zwłaszcza wyniszczonych – częściej – co 48 godzin) oraz preparatów przezśluzówkowych o szybkim początku działania – aerozoli donosowych lub tabletek podjęzykowych i podjęzykowych (stosowane od najmniejszej dostępnej dawki – 50-100 µg, według zaleceń producenta). Preparaty fentanylu przezśluzówkowego (jak wspomniano powyżej) są przeznaczone do stosowania w bólach przebijających u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym, którzy od co najmniej tygodnia są leczeni doustną morfiną w dawce co najmniej 60 mg na dobę lub innym silnym opioidem w dawce równoważnej. Preparaty te podlegają w Polsce refundacji (tylko u chorych na nowotwór) w przypadku przeciwwskazań do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Fentanył może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (ma nieaktywne metabolity, nie podlega kumulacji, stężenie leku nie podlega istotnemu obniżeniu w trakcie dializy).

Przykładowe dawkowanie:

- Fentanył plaster przezskórny 12 µg/h co 72 godziny
- Ból przebijający: morfina o szybkim uwalnianiu 5 mg.

Buprenorfina

Dostępna w postaci plastrów zmienianych co 96 godzin oraz w postaci tabletek podjęzykowych, do stosowania co 6-8 godzin. Maksymalna zalecana dawka buprenorfiny w postaci plastra przezskórnego wynosi 140 µg/godz. Buprenorfina może być stosowana u chorych z niewydolnością nerek (aktywne metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg, stężenie leku nie podlega istotnemu obniżeniu w trakcie dializy). Buprenorfina jest lekiem polecanym u chorych starszych z uwagi na dobrą tolerancję leczenia.

Jak wspomniano powyżej wszystkie postaci buprenorfiny należy przepisywać na recepty Rp. (wymagane zapisanie dawkowania i sumaryczna dawka opioidu).

Przykładowe dawkowanie:

- Buprenorfina – plaster 35 ug/h co 96 h
- Ból przebijający: morfina o szybkim uwalnianiu 5-10 mg.

Metadon

Metadon z powodu złożonego profilu farmakokinetycznego oraz długiego okresu półtrwania (nawet do 100 godz.) powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu bólu. Chorych należy kierować w tym celu do poradni medycyny paliatywnej lub leczenia bólu.

Interakcje lekowe

Większość leków antyretrowirusowych silnie oddziałuje na klirens innych leków, przede wszystkim poprzez działanie indukujące lub inhibicyjne na aktywność enzymów cytochromu P450, a w szczególności na izoenzym CYP3A4. Dotyczy to między innymi leków przeciwbólowych (takich jak metadon, oksykodon i fentanyl, w mniejszym stopniu buprenorfina) oraz innych stosowanych w celu łagodzenia objawów (niektóre benzodwazepiny, kortykosteroidy, leki przeciwpsychotyczne i inne).

54.2.1.2.1. Leczenie bólu neuropatycznego

U chorych zakażonych HIV i z chorobą AIDS bóle neuropatyczne występują najczęściej w przypadku uszkodzenia włókien nerwowych przez proces rozrostowy, w następstwie polineuropatii spowodowanej zakażeniem HIV lub leczeniem antyretrowirusowym oraz neuralgii popółpaścowej.

Leczenie bólu neuropatycznego obejmuje (podobnie jak w przypadku bólów neuropatycznych o innej etiologii) leki przeciwdrgawkowe, wybrane leki przeciwdepresyjne (amitryptylinę, duloksetynę), leki nieopiodowe oraz (w przypadku braku skuteczności tych leków) opioidy. Wykazano również wspomagającą rolę wybranych zabiegów fizykalnych oraz medycyny alternatywnej [8].

Obecnie brak jest odrębnych standardów leczenia objawowego polineuropatii w przebiegu HIV. Do preparatów rekomendowanych do stosowania z wyboru należy:

Gabapentyna kaps. – lek stosowany od niskich dawek, tj. od 3× 100 mg, następnie stopniowo zwiększany o 100 mg co kilka dni, do dawki skutecznej, maksymalnie 3× 600 mg.

Pregabalina kaps. – dawkowanie od 75 mg 1× dz, następnie po 5 dniach zwiększenie dawki do 2× 75 mg i po kolejnych kilku dniach (w razie potrzeby) – do 150 mg 2× dz.

Efekt obu powyższych leków występuje z reguły po 5-7 dniach regularnego stosowania. W przypadku większości chorych leki te są dobrze tolerowane. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą senność i zawroty głowy (upadki!). Refundacja obejmuje leczenie bólu u pacjentów z chorobą nowotworową.

Duloksetyna – lek zalecany w leczeniu neuropatii cukrzycowej, może mieć zastosowanie również u chorych z AIDS. Ograniczenie w jej stosowaniu może wynikać z działań niepożądanych i interakcji lekowych. **Karbamazepina** jest obecnie rzadziej stosowana z uwagi na liczne interakcje (na skutek indukcji enzymów CYP450).

Dużą rolę w terapii bólu odgrywają **kortykosteroidy**, zwłaszcza deksametazon, stosowany jako lek zmniejszający naciek leukocytarny wokół włókien nerwowych.

W przypadku zlokalizowanego bólu neuropatycznego mogą być skuteczne plastry zawierające **lignokainę 5%** lub **kapsaicynę 8%** [17]. Te ostatnie mogą być stosowane wyłącznie pod nadzorem

doświadczonego specjalisty leczenia bólu (aplikacje kapsaicyny nieumiejętnie zastosowane są bolesne).

Badania dotyczące skuteczności **kanabinoidów** w leczeniu bólu u pacjentów HIV/AIDS, włączając dystalną neuropatię są niskiej jakości i nie upoważniają obecnie do sformułowania jednoznacznych zaleceń [10][11]. Poza leczeniem bólu istnieją niskiej jakości dowody na skuteczność kanabinoidów u pacjentów HIV/AIDS w leczeniu spastyczności, nudności, wymiotów, zaburzeń snu, utraty apetytu i kacheksji (objawy opisane poniżej) [12]. Obecnie jest w Polsce dostępny wyłącznie preparat kanabinoidów do stosowania w jamie ustnej zawierający tetrahydrokanabinol i kanabidiol, zarejestrowany w celu łagodzenia spastyczności u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Dopuszczalne jest stosowanie kanabinoidów na podstawie importu docelowego.

54.2.1.2.2. Leczenie przeciwbólowe u chorych uzależnionych od środków psychoaktywnych

Leczenie bólu u pacjentów uzależnionych od narkotyków, z uzależnieniem w wywiadzie oraz w terapii substytucyjnej stanowi dodatkową trudność [9]. Pacjenci z tej grupy bez aktywnej choroby nowotworowej, często zgłaszają ból i domagają się leczenia silnymi analgetykami. Zaleca się (jak wspomniano powyżej), aby przed podjęciem decyzji o leczeniu przeprowadzić konsultację psychiatryczną i zapewnić opiekę psychologa doświadczonego w pomocy chorym z uzależnieniami. W leczeniu przeciwbólowym duży nacisk kładzie się na wykorzystanie możliwości leczenia przy zastosowaniu leków nieopiodowych, oraz ko-analgetycznych. W miarę możliwości należy rozważyć również zastosowanie dostępnych metod nefarmakologicznych leczenia bólu, np. akupunkturę. Ryzyko powrotu do uzależnienia po wprowadzeniu opioidowych leków przeciwbólowych w przypadku osób w przeszłości używających narkotyki, jest wysokie. Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku rozpoznania choroby nowotworowej ta grupa pacjentów jest narażona najbardziej na zaniedbania w zakresie leczenia bólu. Chorych uzależnionych od środków narkotycznych cechuje większa wrażliwość na bodźce bólowe (obniżony próg bólowy), mniejsza wrażliwość na stosowane leki opioidowe (tolerancja krzyżowa) oraz szybszy rozwój tolerancji opioidowej. Oznacza to, że leki opioidowe w tej grupie chorych mogą być mniej skuteczne, chorzy mogą wymagać częstszych zmian dawek i ostatecznie wyższych dawek opioidów. Warto podkreślić, że u chorych uzależnionych od środków narkotycznych będących w trakcie terapii metadonowej, dawki początkowe opioidów, które przynoszą zadowalający skutek są z reguły zbliżone do stosowanych w ogólnej populacji. Dużą trudność w tej grupie chorych może stanowić ocena nasilenia bólu i efektów leczenia. Należy wykazać szczególną staranność w monitorowaniu leczenia. Pomoc może fakt objęcia chorego opieką i wypisywania recept przez jednego lekarza, ścisła współpraca z opiekunem chorego, ustalenie z chorym zasad leczenia, m.in. stanowcze zastrzeżenie braku możliwości wydania dodatkowych recept z powodu ich „zagubienia” i podobnych zachowań, wskazujących na próbę wymuszenia dostępu do większych dawek opioidu. Opieka nad chorym w warunkach oddziału ułatwia nadzór nad prawidłowym leczeniem. Zaleca się stosowanie z wyboru preparatów opioidowych o kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu.

54.2.1.2.3. Powikłania leczenia opioidami – zapobieganie i leczenie

Zaparcie stolca związane z zastosowaniem opioidów

Zaparcie stolca występuje u większości chorych leczonych opioidami, zarówno po słabych jak i silnych opioidach. Leczenie powinno przebiegać podobnie jak w przypadku zaparc o innej etiologii w przebiegu zakażenia HIV. Początkowo zalecane są środki osmotyczne, np. makrogole 10 g – do 2× dz lub laktuloza 30 ml – do 3× dz, oraz łagodnie stymulujące perystaltykę, np. herbata z senesu (2 saszetki na pół szklanki wrzątku przyjęte wieczorem) i czopki glicerynowe, następnie leki zmiękczające masy kałowe, środki poślizgowe (dokuzan sodowy, parafina płynna) i wlewki

zawierające fosforany. W przypadku braku efektu należy rozważyć dalsze leczenie z zastosowaniem preparatów oksykodonu zawierających dodatek naloksonu. W przypadkach bardzo nasilonych dolegliwości stosowane mogą być doraźnie lewatywy oraz ręczna ewakuacja stolca. Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zaparc zostały opublikowane przez Grupę Roboczą Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej [10].

Nudności i wymioty spowodowane opioidami

Działanie emetogenne opioidów występuje głównie na początku terapii (ustępuje z reguły w ciągu 3-5 dni na skutek rozwoju tolerancji na ten objaw) i (podobnie jak poprzednio) może dotyczyć wszystkich opioidów. Metoklopramid w postaci tabletek skutecznie przeciwdziała wystąpieniu nudności i wymiotów u większości chorych. Zalecana dawka doustna wynosi 3× 10 mg (przyjmowana przed posiłkami). W przypadku wystąpienia wymiotów, lek stosuje się podskórnie. Alternatywnie można zastosować małe dawki haloperidolu (od 0,5-1 mg 1× dz) lub antagonistów receptorów 5HT₃.

Obok zaparc oraz nudności i wymiotów stosowanie opioidów może prowadzić do wystąpienia innych działań niepożądanych, takich jak np. świąd skóry, nadmierne pocenie, trudności w oddawaniu moczu, delirium, których omówienie przekracza ramy niniejszych zaleceń.

54.2.2. Wyniszczenie/Kacheksja

Zaburzenia gospodarki węglowodanowo-lipidowej oraz hipogonadyzm w przebiegu zakażenia HIV prowadzą do różnie nasilonej utraty masy mięśniowej oraz tkanki podskórnej, którym towarzyszy przewlekłe zmęczenie, apatia oraz obniżony nastrój. U podstaw takiego zaburzenia leży zwiększona produkcja mediatorów zapalenia, zwłaszcza interleukiny-6 i -8 oraz TNF alfa.

Leczenie kacheksji nie odbiega od postępowania w przebiegu choroby nowotworowej lub przewlekłej niewydolności sercowo-płucnej. Pomimo licznych badań z wieloma środkami na przestrzeni ostatnich lat brak jest leków o zadowalającej skuteczności. Lekiem o ograniczonej skuteczności jest octan megestrolu (wpływ głównie na poprawę apetytu), dostępny w Polsce w postaci zawiesiny doustnej. Dawkowanie jest podobne jak u chorych z chorobą nowotworową, tj. 10-20 ml – 1× dz. Do działań niepożądanych megestrolu należy zwiększone ryzyko zakrzepicy żyłnej. W Polsce octan megestrolu jest refundowany jedynie w kacheksji związanej z nowotworami. Aktualne badania potwierdzają niską skuteczność analogów hormonu wzrostu i kanabinoidów (w tym wskazaniu nie są one dopuszczone do stosowania w Polsce). W ciągu najbliższych lat należy spodziewać się nowych cząstek do leczenia kacheksji (obecnie badania trwają) [12].

54.2.3. Duszność

Duszność (trudności w oddychaniu) oraz inne zaburzenia oddychania należą do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów zakażonych HIV. Podstawą postępowania powinna być zawsze diagnostyka oraz w razie możliwości działanie przyczynowe. U chorych u schyłku życia, działania dążące do ustalenia przyczyny duszności powinny być ukierunkowane jedynie na czynniki potencjalnie odwracalne. Przykładem jest odbarczenie płynu w jamie opłucnej lub antybiotykoterapia w przypadku zapalenia płuc. Farmakoterapia zmniejszająca odczuwanie duszności u chorych w ostatnich dniach życia różni się od tej stosowanej w innych sytuacjach klinicznych. Nie są zalecane leki pobudzające ośrodek oddechowy, takie jak metyloksantyny. Lekiem pierwszego rzutu są opioidy, w szczególności morfina. Jej działanie polega na zmniejszaniu wrażliwości na stężenie dwutlenku węgla we krwi, zmniejszeniu częstości oddechów przy ich pogłębieniu oraz zmniejszeniu powrotu żylnego (rozszerzenie łóżyska naczyniowego). Początkowe, zalecane dawki morfiny

w przypadku duszności są mniejsze niż w przypadku bólu (2-5 mg doustnie, 2-3 mg podskórną, podawane co 4-6 godzin i dodatkowo doraźnie pod kontrolą efektu, dożylnie od 1-2 mg dożylnie i następnie w stałym wlewie IV). W przypadku osób wyniszczonych i z niewydolnością nerek, dawki te powinny być odpowiednio mniejsze. Objawem towarzyszącym duszności jest lęk. Zwiększa on częstość oddechów przy ich jednoczesnym spłyceciu, co wpływa na zwiększenie przestrzeni martwej. U osób z dusznością znaczną poprawę może przynieść zastosowanie preparatów przeciwłękowych, zwłaszcza krótkodziałających benzodiazepin (mogą być ostrożnie dodane do morfiny – należy pamiętać o nasileniu działania depresyjnego na OUN w przypadku skojarzonego stosowania leków opioidowych i benzodiazepin!). Lekiem z wyboru w tych przypadkach jest midazolam, dostępny w postaci doustnej, podskórnej i dożylną. Dawkowanie rozpoczyna się od 3,75 mg doustnie, 1-1,5 mg podskórną lub dożylną jednorazowo (dawkę można powtórzyć w razie potrzeby lub zastosować stały wlew od najniższych skutecznych dawek). Skuteczne mogą być również benzodiazepiny o średnim oraz długim czasie działania, np. lorazepam 1 mg – co 6 h (może być stosowany podjęzykowo lub doustnie). Nie zaleca się stosowania diazepamu ze względu na długi okres półtrwania leku i jego aktywnych metabolitów.

54.2.4. Czkawka

Pojawienie się czkawki u osoby zakażonej HIV może być objawem stanów zagrażających życiu, takich jak tętniak aorty, guzy przełyku, zatorowość płucna, choroby rozrostowe śródpiersia lub OUN.

W leczeniu objawowym zaleca się:

- Haloperidol (0,2%, krople) od 1-2,5 mg (10 kropli = 2 mg) – lek można stosować 1× dziennie. Czkawka ustępuje zazwyczaj po pierwszym podaniu leku
- Chlorpromazyna – od 10-25 mg mg doustnie 3-4× dziennie
- Gabapentyna 100-300 mg – 3× dziennie, lek skuteczny zwłaszcza jako leczenie przewlekłej czkawki
- Baclofen 5 mg (tabl.) – 3× dziennie.

Należy pamiętać o potencjalnych działaniach ubocznych tych leków.

54.2.5. Niedrożność przewodu pokarmowego

W przebiegu zaawansowanego AIDS, szczególnie z towarzyszącą chorobą nowotworową, może wystąpić niedrożność przewodu pokarmowego. Niedrożność przewodu pokarmowego w przebiegu mięsaka Kaposiego może pojawić się nawet przy braku innych, w tym skórnych, manifestacji choroby [2]. Postępowanie paliatywne możliwe jest jedynie po wykluczeniu potrzeby i/lub możliwości interwencji chirurgicznej. U pacjentów przyjmujących opioidy należy wykluczyć również niedrożność spowodowaną zaleganiem mas kałowych („kamieni kałowych”) w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Z praktycznego punktu widzenia postępowanie farmakologiczne w niedrożności jelit, w zależności od używanych metod, dzieli się na działanie przełamujące niedrożność (próba zmniejszenia stopnia niedrożności/odwrócenia niedrożności) oraz działanie ściśle objawowe.

Próba odwrócenia niedrożności jelit (przeprowadzona z reguły przez 3-7 dni pod ścisłą kontrolą efektu) polega na stosowaniu leków przeciwobrzękowych (kortykosteroidy), prokinetycznych oraz wykonywaniu (powtarzanych) delikatnych wlewów doodbytniczych. Preferowanym steroidem jest deksametazon podawany dożylną raz na dobę w dawce od 8 mg i.v. lub s.c. Podając leki prokinetyczne, np. metoklopramid, należy zwrócić uwagę, czy działanie to nie prowadzi do nasilenia bólu i wymiotów. Postępowanie objawowe obejmuje leki przeciwbólowe (morfina), środki zmniejszające odczuwanie nudności, zmniejszające sekrecję do przewodu pokarmowego oraz działające rozkurczowo na mięśniówkę jelit (haloperidol i pochodne hioscyny). Leki te z reguły podaje się

podskórnie w postaci powtarzanych wstrzyknięć (co 4 godziny, z przerwą nocną) lub wlewu ciągłego: morfinę od 10-20 mg/dobę, haloperidol (amp.) 2,5-15 mg/dobę i butylobromek hioscyny w dawce 30-120 mg/dobę. Nie zaleca się łączenia leków prokinetycznych z lekami spazmolitycznymi, np. metoklopramidu z hioscyną, ponieważ leki te wzajemnie antagonizują swoje działanie na mięśniówkę gładką.

Dodatkowo w każdym przypadku, przy nasilonych wymiotach, wskazane jest założenie sondy dożołądkowej.

54.2.6. Świąd skóry

Ocenia się, że około 1/3 pacjentów zakażonych HIV odczuwa przewlekły świąd skóry [14]. Częstość występowania świądu zależy od wirerii, zaś jego etiologia jest wieloczynnikowa [14]. Uwzględniając etiopatogenezę, można podzielić świąd na pochodzący z pobudzenia receptorów, uszkodzenia nerwów oraz świąd psychogeny. Rozpoznanie etiologii jest istotne w ustaleniu odpowiedniego leczenia objawowego.

Leczenie miejscowe polega na nakładaniu na skórę kremów lub lotionów zawierających substancje aktywne, takie jak fenol, lignokaina, glikokortykosteroidy i mentol. Stosowane są w świądzie niezależnie od jego przyczyny, jednak są szczególnie skuteczne w przypadku świądu receptorowego. Samo nawilżenie i ochłodzenie okolicy, w której występuje świąd powoduje przejściową ulgę. Skuteczne mogą być również maści zawierające kapsaicynę (w niskich stężeniach) [15].

Preparaty ogólnosystemowe są skuteczne zwłaszcza w przypadku świądu wynikającego z pobudzenia włókien przekaźnikowych. Leczenie obejmuje m.in. leki wymienione w leczeniu bólu neuropatycznego takie jak pregabalina, gabapentyna oraz karbamazepina. Dodatkowo skuteczne mogą być niektóre inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, zwłaszcza sertralina. Skuteczność sertraliny jest również potwierdzona w przypadku świądu związanego z cholestazą. Dawkowanie: 50 mg – 1× dziennie o stałej godzinie. Efekt przeciwświądowy, podobnie jak przeciwdepresyjny, pojawia się po minimum 7 dniach stosowania.

54.3. Opieka nad chorym u schyłku życia

W tym określeniu zawiera się opieka nad pacjentem w ostatnich tygodniach, dniach i godzinach życia. Rozpoznanie tego momentu, przez osobę nie mającą doświadczenia, a zwłaszcza przez lekarzy nie znających wcześniej chorego, może być trudne. Cechy zbliżającej się śmierci, takie jak zaostrenie rysów twarzy, zaleganie w drogach oddechowych, nieregularny oddech, centralizacja krążenia i ochłodzenie kończyn, mogą pojawiać się stopniowo. Tym objawom często towarzyszy niepokój i lęk. Na tym etapie choroby największe znaczenie ma objęcie chorego możliwie wszechstronną opieką, uwzględniającą jego potrzeby psychiczne i duchowe. Ważne jest umożliwienie obecności i wsparcia osoby bliskiej – rodziny lub przyjaciół chorego (stała obecność przy chorym nie więcej niż 1-2 osób). Duże znaczenie ma odstąpienie od zbędnych zabiegów oraz badań, ważne jest skoncentrowanie wysiłku personelu na zapewnieniu optymalnej jakości życia choremu i wsparcie najbliższych (rodzina, przyjaciele). Dość powszechnym błędem jest medykalizacja okresu umierania, polegająca na intensywnej farmakoterapii, a zwłaszcza prowadzeniu zbędnych badań diagnostycznych. Jeżeli jest to możliwe, warto zapewnić opiekę personelu znajdującego realne ryzyko związane z opieką nad chorym umierającym w przebiegu AIDS, w celu uniknięcia stosowania np. zbędnych maseczek, podwójnych rękawiczek oraz fartuchów ochronnych. Innym częstym błędem jest „ukrywanie śmierci” w rozmowach z pacjentem i jego rodziną. Odbiera się tym samym możliwość decyzji o miejscu umierania oraz ostatniej świadomej rozmowy z rodziną. Pacjent przeczuwający zbliżającą się śmierć, nie mogąc porozumieć się na ten temat z personelem, rozwija

pewien rodzaj „emocjonalnej samotności” potęgującej lęk. Obecność osób najbliższych, tj. partnerów, współmałżonków i dzieci zmniejsza odczuwanie lęku i wpływa uspokajająco.

Opieka duchowa nad osobą umierającą powinna być sprawowana po wcześniejszych rozmowach z pacjentem na ten temat. Należy przy tym pamiętać, że niekiedy osoby deklarujące się wcześniej jako niewierzące, w ostatnich dniach proszą o posługę kapłańską, co powinno być im zapewnione.

54.3.1. Leki stosowane u schyłku życia

Z powodu zaburzeń połykania u pacjentów w ostatnich dniach życia preferowaną drogą podawania leków jest droga parenteralna (z wyboru podskórna). Należy unikać iniekcji domięśniowych, szczególnie u pacjentów wyniszczonych. W celu uzyskania stałego dostępu podskórnego stosuje się igłę tzw. motylek, którą wkłada się podskórnie w dobrze ucieplone miejsce na ciele, np. okolicę podobażyczkową lub ramię (centralizacja krążenia może zaburzyć dystrybucję leków podawanych w obrębie części dystalnych). Celem zmniejszenia liczby podań możliwe jest przygotowanie leków (wymienionych poniżej) w jednej strzykawce.

Hioscyna 30-120 mg/dobę – podawana podskórnie zmniejsza sekrecję w drzewie oskrzelowym, tym samym zapobiega rżężeniom u chorych umierających. Działaniem niepożądanym jest m.in. obniżenie ciśnienia tętniczego i suchość śluzówek.

Midazolam – działa przeciwlękowo, uspokajająco i nasennie. Zmniejsza również niepokój spowodowany odczuwaniem duszności. Dawkowanie należy rozpocząć od 0,5 mg s.c. Większe dawki midazolamu, po uzyskaniu uprzedniej zgody pacjenta, mogą być stosowane w przypadku braku możliwości opanowania objawów, w celu zapewnienia okresowej lub ciągłej sedacji.

Morfina – stosowana w celu opanowania bólu i/lub duszności. Działa silnie sedatywnie. Dawkowanie u osób dotychczas nie leczonych opioidami należy rozpocząć od 1,5-3 mg s.c. co 4 godziny.

Metoklopramid – lek podawany w uzupełnieniu opioidów, w celu zapobiegania wymiotom.

Haloperidol – działa przeciwwymiotnie i przeciwpsychotycznie – poprawia funkcje poznawcze, zapobiega i opanowuje halucynacje oraz działa uspokajająco u pacjentów splątanych i pobudzonych, stosowany od dawek 0,5-1 mg, w razie potrzeby do kilku razy dziennie.

W przypadku duszności niewskazane jest stosowanie teofiliny (antagonizuje działanie leków stosowanych objawowo w duszności – morfiny i benzodiazepin, powoduje ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). Duże znaczenie ma odpowiednie nawodnienie chorego. W przypadku braku dostępu dożylnego możliwe jest podanie 0,9% NaCl w postaci powolnego, kroplowego wlewu podskórnego. Ustalając nawodnienie należy zwrócić uwagę na często występującą hipoalbuminemię oraz zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca i obrzęku płuc.

Piśmiennictwo

1. WHO, 'WHO Definition of Palliative Care.', 2002. [Online]. Available: www.who.int/cancer/palliative/definition/en
2. WHO 2000, 'Palliative care for people living with HIV. Clinical Protocol for the WHO European Region'
3. D. J. Hewitt, M. McDonald, R. K. Portenoy, B. Rosenfeld, S. Passik, and W. Breitbart, 'Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients', *Pain*, vol. 70, no. 2-3, pp. 117-123, 1997
4. G. Hanks, N. Cherny, and N. Christakis, *Oxford Textbook of Palliative Medicine (4 ed.)*. Oxford University Press, 2009
5. Y. W. Woldeamanuel, P. R. Kamerman, D. G. A. Veliotis, T. J. Phillips, D. Asboe, M. Boffito, and A. S. C. Rice, 'Development, Validation, and Field-Testing of an Instrument for Clinical Assessment of HIV-Associated Neuropathy and Neuropathic Pain in Resource-Restricted and Large Population Study Settings.', *PLoS One*, vol. 11, no. 10, p. e0164994, 2016

6. H. N. Luma, B. C. Tchaleu, M. S. Doualla, E. Temfack, V. N. Sopouassi, Y. N. Mapoure, and V. D. Djientcheu, 'HIV-associated sensory neuropathy in HIV-1 infected patients at the Douala General Hospital in Cameroon: a cross-sectional study', *AIDS Res Ther*, vol. 9, no. 1, p. 35, 2012
7. V. C. J. Wallace, J. Blackbeard, T. Pheby, A. R. Segerdahl, M. Davies, F. Hasnie, S. Hall, S. B. McMahon, and A. S. C. Rice, 'Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy', *Pain*, vol. 133, no. 1-3, pp. 47-63, Dec. 2007
8. M. S. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, Woron J, Dobrogowski J, Krajnik M, Przeklasa-Muszyńska A, Jas-sem J, Drobnik J, Wrzosek A, Janecki M, Pyszkowska J, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Filipczak-Bryniarska I, Boczar K, Jakowicka-Wordliczek J, M, 'Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i I', *Ból*, vol. 18, no. 3, pp. 11-53, 2017
9. K. Miotto, A. Kaufman, A. Kong, G. Jun, and J. Schwartz, 'Managing Co-Occurring Substance Use and Pain Disorders', *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 35, no. 2, pp. 393-409, Jun. 2012
10. M. Cheatle, D. Comer, M. Wunsch, A. Skoufalos, and Y. Reddy, 'Treating pain in addicted patients: recommendations from an expert panel.', *Popul. Health Manag.*, vol. 17, no. 2, pp. 79-89, Apr. 2014
11. S. A. i wsp. Dobrogowski J, Wordliczek J, 'Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego.', *Ból*, vol. 16, no. 3, pp. 9-30, 2015
12. P. F. Whiting, R. F. Wolff, S. Deshpande, M. Di Nisio, S. Duffy, A. V. Hernandez, J. C. Keurentjes, S. Lang, K. Misso, S. Ryder, S. Schmidkofer, M. Westwood, and J. Kleijnen, 'Cannabinoids for Medical Use', *JAMA*, vol. 313, no. 24, p. 2456, Jun. 2015
13. W. Häuser, F. Petzke, and M. A. Fitzcharles, 'Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews', *Eur. J. Pain*, vol. 22, no. 3, pp. 455-470, Mar. 2018
14. M. Blanes, I. Belinchon, J. Portilla, I. Betlloch, S. Reus, and J. Sanchez-Paya, 'Pruritus in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy: a study of its prevalence and causes', *Int J STD AIDS*, vol. 23, no. 4, pp. 255-257, 2012
15. D. M. Simpson, S. Brown, and J. Tobias, 'Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy', *Neurology*, vol. 70, no. 24, pp. 2305-2313, 2008

M

Program polityki zdrowotnej

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

Wprowadzenie

Ujednolicone i zintegrowane leczenie antyretrowirusowe (ARV) wraz z diagnostyką monitorującą terapię HAART jest prowadzone od 2001 roku, w ramach Programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”. Krajowe Centrum ds. AIDS działając w imieniu Ministra Zdrowia podpisuje umowy ze szpitalami lub innymi placówkami medycznymi, na bazie których działają ośrodki referencyjne leczące pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce, które zostały wybrane w konkursie na realizatorów Programu polityki zdrowotnej.

55.1. Polityka Państwa w zakresie HIV/AIDS

Celem Programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” (aktualna edycja NPLA) jest ograniczenie skutków epidemii HIV/AIDS, poprzez zapewnienie skutecznego leczenia antyretrowirusowego, wraz z monitorowaniem jego skuteczności, u pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS, powodujące zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z powodu AIDS w populacji osób żyjących z HIV oraz zmniejszenie ich zakaźności dla populacji osób zdrowych w Polsce i tym samym ograniczenie transmisji wirusa (*w tym szczepów lekoopornych*).

Specyfika leczenia antyretrowirusowego, a także wszystkie aktualnie dopuszczone do obrotu leki antyretrowirusowe dają możliwości leczenia ARV zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Zgodnie z aktualnym stanem zdrowia pacjenci są leczeni ambulatoryjnie i w razie potrzeby okresowo szpitalnie.

Program leczenia ARV jest programem terapii ambulatoryjnej, o ile nie zaistnieją inne wskazania medyczne do hospitalizacji – nie zawsze związane bezpośrednio z zakażeniem HIV. Obecnie leczeniem szpitalnym objętych jest okresowo ok. 1% pacjentów, a leczeniem ambulatoryjnym ok. 99%.

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 i oporności na leki ARV oraz szczepionek dla dzieci urodzonych przez matki zakażone HIV (*szczepionki spoza ogólnopolskiego kalendarza szczepień*).

Zgodnie z założeniami aktualnego Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” strategia leczenia antyretrowirusowego powinna być tak prowadzona, aby przy wykorzystaniu środków finansowych przeznaczonych na ten cel – **średnio 2250,00 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 polityki zdrowotnej leczenia antyretrowirusowego są objęte wszystkie osoby zakażone HIV i chore na AIDS, których możliwość objęcia Programem nie pozostaje w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi przepisami prawa, tj. z *ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz.U. 2020 poz. 1398, z późn. zm.), w tym również kobiety w ciąży zakażone HIV oraz noworodki urodzone z matek zakażonych HIV, zgodnie z obowiązującymi w tym zakresie standardami (*Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie zapobiegania perinatalnej transmisji HIV z dnia 24.10.2008 r. oraz Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS*).

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.

55.2. Realizacja Programu Leczenia ARV

Rok 2021 jest dwudziestym pierwszym rokiem realizacji Programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia, koordynowanym przez Krajowe Centrum ds. AIDS. Na dzień 31 marca 2021 r. Program był realizowany w 22 szpitalach/zakładach i placówkach opieki zdrowotnej oraz w jednostkach medycznych podległych Centralnemu Zarządowi Służby Więziennej – oddzielna umowa zbiorcza.

Tabela 1. Środki wydatkowane z budżetu Ministra Zdrowia na realizację Programu leczenia ARV w latach 2017-2021

Rok	Środki na Program leczenia ARV
2017	359 637 281,37 PLN
2018	257 849 389,64 PLN
2019	318 800 000,00 PLN
2020	347 995 898,92 PLN
2021*	390 000 000,00 PLN

* Plan na rok 2021

Tabela 2. Ośrodki referencyjne prowadzące terapię osób żyjących z HIV i chorych na AIDS (według stanu na dzień 31 marca 2021 r.).

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpital na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon Kliniki/Poradni
1.	Poradnia Profilaktyczno-Lecnicza ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	223-358-102, 223-358-101
	Klinika Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego WUM w Warszawie 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37	SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	223-355-292, 223 355-258
2.	Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok	Uniwersytecki Szpital Kliniczny ul. M. C. Skłodowskiej 24a 15-276 Białystok Tylko administracja.	857-416-921, 857-409-439
3.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM im. Ludwika Rydygiera ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	523-255-605, 523-255-600
4.	Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	Szpital Specjalistyczny ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	323-463-641, 323-463-650
5.	Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk	Szpital Pomorskie Sp. z o.o. ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia Administracja.	583-414-041 wew. 330
6.	Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych ul. M. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków	SP ZOZ Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36, 31 – 501 Kraków	124-002-000, 124-248-911
7.	Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Staszica 16, 20-081 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie ul. Staszica 16, 20-081 Lublin	815-323-935, 815-325-043
8.	Oddział Chorób Zakaźnych ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	Centrum Medyczne w Łańcutie Sp. z o.o. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	172-240-256, 172-240-100
9.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź	422-516-124, 422-516-050
10.	Oddział Chorób Zakaźnych ul. Końskiego 53, 45-372 Opole	Szpital Wojewódzki w Opolu Sp. z o.o. ul. Końskiego 53, 45-372 Opole	774-433-100, 774-433-044
11.	Oddział Chorób Zakaźnych Szpital w Ostródzie SA ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	Szpital w Ostródzie SA ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	896-460-601, 896-460-660
12.	Klinika Chorób Zakaźnych UM im. Karola Marcinkowskiego ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Lecznym SPZOZ ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań	618-739-000, 618-739-376

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpitala na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon Kliniki/Poradni
13.	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM im. K. Marcinkowskiego ul. Szpitalna 27 /33, 60-572 Poznań	Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera UM im. Karola Marcinkowskiego ul. Szpitalna 27 /33, 65-572 Poznań	618-491-362, 618-472-960
14.	Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych PUM ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespólny ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	914-316-242, 918-139-000
15.	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza Niedoborów Odporności ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław	713-957-548, 713-957-501
16.	Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych UM ul. Chałubińskiego 2-2a, 50-368 Wrocław	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław	717-703-151, 717-703-158
17.	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław	Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ ul. Podróżnicza 26/28, 53-208 Wrocław Tylko administracja.	713-560-780, 713-560-783
18.	Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra	Szpital Uniwersytecki im. K. Marcinkowskiego w Zielonej Górze sp. z o.o. ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra	683-296-478, 683-296-201
19.	Oddział Chorób Zakaźnych Dziecięcych ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Bożego w Lublinie ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	817-402-039, 817-402-041, 817-408-614f Tylko ekspozycje + ciężarne
20.	Oddział Obserwacyjno-Zakaźny ul. Krasieńskiego 4/4a, 87-100 Toruń	Wojewódzki Szpital Zespólny im. L. Rydygiera ul. Św. Józefa 53-59, 87-100 Toruń	566-795-528, 566-795-527, 566-793-100 Tylko ekspozycje
21.	Klinika Położnictwa i Ginekologii ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa	Instytut Matki i Dziecka ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa	223-277-044, 223-277-111 Tylko ciężarne
22.	Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Sp. z o.o. Pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa	Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Sp. z o.o. Pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa	225-830-301, 225-830-302 Tylko ciężarne

Programem leczenia ARV na dzień 31 grudnia 2020 r. objęte były wszystkie osoby HIV/AIDS spełniające kryteria medyczne: ogółem 13 475 pacjentów w tym 94 dzieci (do 18 roku życia).

Tabela 3. Roczny procentowy przyrost liczby pacjentów w okresie 2008-2020

<i>Lp.</i>	<i>Rok</i>	<i>Liczba pacjentów leczonych ARV</i>	<i>Roczny wzrost liczby pacjentów leczonych ARV, w stosunku do roku poprzedzającego (w %)</i>
1.	2008	3822	-
2.	2009	4434	16,01%
3.	2010	4897	10,44%
4.	2011	5606	14,47%
5.	2012	6297	12,33%
6.	2013	7110	12,91%
7.	2014	7881	10,84%
8.	2015	8606	9,20%
9.	2016	9537	10,82%
10.	2017	10496	10,05%
11.	2018	11063	5,41%
12.	2019	12471	12,73%
13.	2020	13475	8,05%

Tabela 4. Liczba limfocytów CD4 u pacjentów wprowadzonych do Programu w 2020 r.

<i>Ośrodek</i>	<i>0-200 komórek CD4</i>	<i>201-350 komórek CD4</i>	<i>351-500 komórek CD4</i>	<i>Powyżej 500 komórek CD4</i>
Białystok	12	3	1	4
Bydgoszcz	22	16	8	10
Chorzów	45	16	26	28
CZSW	13	1	1	3
Gdańsk	21	24	23	32
Kraków	25	24	31	68
Lublin dorośli	3	2	3	7
Łódź	6	5	5	53
Opole	5	0	3	4
Ostróda	8	3	1	2
Poznań dorośli	34	27	21	32
Poznań dzieci	0	1	0	1
Szczecin	13	10	16	14
Warszawa Szpital	101	43	69	75
Wrocławskie Centrum Zdrowia	61	22	29	33
Wrocław Koszarowa	0	0	0	0
Wrocław dzieci	0	0	1	0
Zielona Góra	1	4	13	3
Razem	370	201	251	369

55.3. Leczenie antyretrowirusowe dzieci

Aktualnie jest leczonych ARV **94 dzieci** (dane na 31 marca 2021 r.) zakażonych HIV i chorych na AIDS, w ramach Programu leczeniem ARV.

W roku 2020, w ramach Programu profilaktyki zakażeń wertykalnych, leczeniem ARV zostało objętych **58 kobiet ciężarnych zakażonych HIV**. Odnotowano 41 porodów kobiet zakażonych HIV. Leki antyretrowirusowe w ramach profilaktyki zakażeń wertykalnych otrzymało **41 noworodków**.

55.4. Przerwy w terapii antyretrowirusowej

W 2020 roku w ramach prowadzonego Programu leczenia antyretrowirusowego terapia HAART została przerwana u 466 osób. Przyczyny przerwania terapii:

- Zgony pacjentów leczonych ARV w ramach Programu: 87 osób
- Wyłączenia z terapii ARV (przerwanie leczenia): 379 osób

55.5. Profilaktyka zakażeń HIV pozazawodowych – wypadkowych

W 2020 r. wdrożono leczenie antyretrowirusowe w profilaktyce zakażeń poekspozycyjnych pozazawodowych wypadkowych u: **108 pacjentów**

vacat

N

Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV

Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV

Wprowadzenie

Wykonywanie zawodów medycznych stanowi coraz większe wyzwanie nie tylko wobec dynamicznego rozwoju medycyny, ale również regularnej implementacji kolejnych przepisów prawa, zakładających określone normy zachowań. Wymogi formalne sprawiają, że niemalże każda czynność dotycząca pacjenta zawiązana jest z koniecznością przestrzegania procedur i reguł prawnych. Polski ustawodawca wprowadza wiele narzędzi represji, po które coraz częściej sięgają pacjenci, pracodawcy i organy procesowe. Poczucie zagrożenia, towarzyszące codziennej pracy, rodzi naturalną potrzebę bezpieczeństwa. Bezpieczny lekarz jest świadomy zmieniającej się rzeczywistości i niebezpieczeństwa, które może wystąpić w sytuacji niezastosowania się do norm prawnych. Same przepisy prawa medycznego w większości przypadków, dla ich zrozumienia i użycia w praktyce, wymagają zastosowania wykładni (właściwych reguł interpretacyjnych). Ponadto nie przystają często do złożonych sytuacji klinicznych pacjentów zakażonych HIV. Sytuację komplikują odmienne od siebie poglądy prawników dotyczące prawnych aspektów zakażenia HIV, które w swych szczegółach bywają niejednoznaczne, wręcz skrajne, niejednokrotnie nieadekwatne do współczesnej wiedzy medycznej. Właściwe rozumienie prawa medycznego, ale też tworzenie utylitarnych przepisów, wymaga zarówno wiedzy prawniczej, jak i medycznej. Powodem występujących aktualnie problemów prawnych związanych z HIV jest nie tylko szczególny, wrażliwy społecznie kontekst zakażenia, ale również brak, u osób interpretujących prawo, zrozumienia etiopatogenezy, przebiegu, skutków biologicznych wywołanych przez wirusa, brak dostatecznej wiedzy o najnowszych osiągnięciach w zakresie profilaktyki i leczenia a także o problemach psychospołecznych chorych. Poniższe zalecenia stanowią konsensus doktryny, w tym nielicznego orzecznictwa. Są próbą implementacji wybranych elementów prawa do praktyki klinicznej. Ich celem jest poprawa bezpieczeństwa prawnego personelu medycznego zajmującego się pacjentami zakażonymi HIV. Ograniczeniem w zastosowaniu rekomendacji mogą być zmieniające się przepisy prawne, ich, tworzona na bieżąco, wykładnia, rozstrzygnięcia sądowe, czy też odmienność indywidualnych stanów faktycznych, które są rozpatrywane jako konkretny problem prawny.

56.1. Tajemnica medyczna a HIV

Przepisy prawne

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz. U. z 2019 r., poz. 1127, ze zm.)

Art. 13. [Zakres prawa do zachowania w tajemnicy informacji o pacjencie]

Pacjent ma prawo do zachowania w tajemnicy przez osoby wykonujące zawód medyczny, w tym udzielające mu świadczeń zdrowotnych, informacji z nim związanych, a uzyskanych w związku z wykonywaniem zawodu medycznego.

Art. 14. [Ograniczenie prawa do zachowania informacji w tajemnicy]

1. W celu realizacji prawa, o którym mowa w art. 13, osoby wykonujące zawód medyczny są obowiązane zachować w tajemnicy informacje związane z pacjentem, w szczególności ze stanem zdrowia pacjenta.

2. Przepisu ust. 1 nie stosuje się, w przypadku gdy:

1) tak stanowią przepisy odrębnych ustaw;

2) zachowanie tajemnicy może stanowić niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia pacjenta lub innych osób;

3) pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy wyraża zgodę na ujawnienie tajemnicy;

4) zachodzi potrzeba przekazania niezbędnych informacji o pacjencie związanych z udzielaniem świadczeń zdrowotnych innym osobom wykonującym zawód medyczny, uczestniczącym w udzielaniu tych świadczeń.

2a. Przepisu ust. 1 nie stosuje się także do postępowania przed wojewódzką komisją do spraw orzekania o zdarzeniach medycznych, o której mowa w art. 67e ust. 1.

2b. W sytuacjach, o których mowa w ust. 2, ujawnienie tajemnicy może nastąpić wyłącznie w niezbędnym zakresie. W sytuacji, o której mowa w ust. 2 pkt 3, zakres ujawnienia tajemnicy może określić pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy.

3. Osoby wykonujące zawód medyczny, z wyjątkiem przypadków, o których mowa w ust. 2 pkt 1-3 i ust. 2a, są związane tajemnicą również po śmierci pacjenta, chyba że zgodę na ujawnienie tajemnicy wyrazi osoba bliska. Osoba bliska wyrażająca zgodę na ujawnienie tajemnicy może określić zakres jej ujawnienia, o którym mowa w ust. 2b.

4. Zwolnienia z tajemnicy, o którym mowa w ust. 3, nie stosuje się, jeśli ujawnieniu tajemnicy sprzeciwi się inna osoba bliska lub sprzeciwił się temu pacjent za życia, z zastrzeżeniem ust. 6 i 7. Sprzeciw dołącza się do dokumentacji medycznej pacjenta.

5. Przed wyrażeniem sprzeciwu, o którym mowa w ust. 4, pacjent ma prawo do uzyskania informacji o skutkach złożenia sprzeciwu.

6. W przypadku sporu między osobami bliskimi o ujawnienie tajemnicy lub o zakres jej ujawnienia, zgodę na ujawnienie tajemnicy wyraża sąd, o którym mowa w art. 628 ustawy z dnia 17 listopada 1964 r. – Kodeks postępowania cywilnego (Dz. U. z 2018 r. poz. 1360, z późn. zm.), w postępowaniu nieprocesowym na wniosek osoby bliskiej lub osoby wykonującej zawód medyczny. Osoba wykonująca zawód medyczny może wystąpić z wnioskiem do sądu także w przypadku uzasadnionych wątpliwości, czy osoba występująca o ujawnienie tajemnicy lub sprzeciwiająca się jej ujawnieniu jest osobą bliską. Sąd, wyrażając zgodę na ujawnienie tajemnicy, może określić zakres jej ujawnienia, o którym mowa w ust. 2b.

7. W przypadku gdy pacjent za życia sprzeciwił się ujawnieniu tajemnicy, o której mowa w ust. 4, sąd, o którym mowa w art. 628 ustawy z dnia 17 listopada 1964 r. – Kodeks postępowania cywilnego, w postępowaniu nieprocesowym na wniosek osoby bliskiej, może wyrazić zgodę na ujawnienie tajemnicy i określić zakres jej ujawnienia, jeżeli jest to niezbędne:

- 1) w celu dochodzenia odszkodowania lub zadośćuczynienia, z tytułu śmierci pacjenta;
- 2) dla ochrony życia lub zdrowia osoby bliskiej.

8. W przypadku wystąpienia do sądu z wnioskiem, o którym mowa w ust. 6 albo 7, sąd bada:

- 1) interes uczestników postępowania;
- 2) rzeczywistą więź osoby bliskiej ze zmarłym pacjentem;
- 3) wolę zmarłego pacjenta;
- 4) okoliczności wyrażenia sprzeciwu.

Analogiczne zmiany wprowadzono w art. 40 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. 2018.617 t.j. ze zm.). Powyższy artykuł różni się od art. 14 ustawy o prawach pacjenta w zakresie wyjątków od obowiązku zachowania tajemnicy medycznej (lekarzkiej), wymieniając dodatkowo sytuację, gdy badanie lekarskie zostało przeprowadzone na żądanie uprawnionych, na podstawie odrębnych ustaw, organów i instytucji oraz gdy zachodzi potrzeba przekazania niezbędnych informacji o pacjencie lekarzowi sądowemu.

Art. 26. [Udostępnianie dokumentacji medycznej]

1. Podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych udostępnia dokumentację medyczną pacjentowi lub jego przedstawicielowi ustawowemu, bądź osobie upoważnionej przez pacjenta.

2. Po śmierci pacjenta dokumentacja medyczna jest udostępniana osobie upoważnionej przez pacjenta za życia lub osobie, która w chwili zgonu pacjenta była jego przedstawicielem ustawowym. Dokumentacja medyczna jest udostępniana także osobie bliskiej, chyba że udostępnieniu sprzeciwi się inna osoba bliska lub sprzeciwił się temu pacjent za życia, z zastrzeżeniem ust. 2a i 2b.

2a. W przypadku sporu między osobami bliskimi o udostępnienie dokumentacji medycznej, zgodę na udostępnienie wyraża sąd, o którym mowa w art. 628 ustawy z dnia 17 listopada 1964 r. – Kodeks postępowania cywilnego, w postępowaniu nieprocesowym na wniosek osoby bliskiej lub osoby wykonującej zawód medyczny. Osoba wykonująca zawód medyczny może wystąpić z wnioskiem do sądu także w przypadku uzasadnionych wątpliwości, czy osoba występująca o udostępnienie dokumentacji lub sprzeciwiająca się jej udostępnieniu jest osobą bliską.

2b. W przypadku gdy pacjent za życia sprzeciwił się udostępnieniu dokumentacji medycznej, o którym mowa w ust. 2, sąd, o którym mowa w art. 628 ustawy z dnia 17 listopada 1964 r. – Kodeks postępowania cywilnego, w postępowaniu nieprocesowym na wniosek osoby bliskiej, może wyrazić zgodę na udostępnienie dokumentacji medycznej i określić zakres jej udostępnienia, jeżeli jest to niezbędne:

- 1) w celu dochodzenia odszkodowania lub zadośćuczynienia, z tytułu śmierci pacjenta;
- 2) dla ochrony życia lub zdrowia osoby bliskiej.

2c. W przypadku wystąpienia do sądu z wnioskiem, o którym mowa w ust. 2a albo 2b, sąd bada:

- 1) interes uczestników postępowania;
- 2) rzeczywistą więź osoby bliskiej ze zmarłym pacjentem;
- 3) wolę zmarłego pacjenta;
- 4) okoliczności wyrażenia sprzeciwu. (...)

Zgodnie z art. 3 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (od 09.02.2019 r.), **osoba bliska** to małżonek, krewny do drugiego stopnia lub powinowaty do drugiego stopnia w linii prostej, przedstawiciel ustawowy, osoba pozostająca we wspólnym pożyciu lub osoba wskazana przez pacjenta.

Komentarz:

Tajemnica medyczna dotyczy osób wykonujących zawody medyczne. Stanowi obowiązek nieujawniania osobom i instytucjom niepowołanym i nieupoważnionym wszelkich informacji o pacjencie, uzyskanych w związku z wykonywaniem zawodu. Co ważne, chodzi tu nie tylko o informacje medyczne związane ze świadczeniami zdrowotnymi, ale również wszelkie inne, których staliśmy się posiadaczami z racji pełnionej funkcji. Prawo do zachowania tajemnicy stanowi jedno z podstawowych praw pacjenta. Za jego zawinione naruszenie możliwe jest uzyskanie przez pacjenta zadośćuczynienia za doznaną krzywdę na podstawie art. 448 Kodeksu cywilnego. Ustawodawca wyraźnie zaznacza jednak, że norma nakazująca zachowanie tajemnicy nie jest normą bezwzględną i wymienia kolejno wyjątki od tej reguły. W części sytuacji, wskazanych w przepisach jako uchylające tajemnicę, ani pacjent ani też profesjonalista medyczny nie mają prawnych możliwości nie przekazania informacji upoważnionym organom i instytucjom. Mając na uwadze ciężar społeczny informacji o zakażeniu HIV lub AIDS, należy położyć szczególny nacisk na ochronę tajemnicy pacjenta i właściwe zastosowanie wyjątków od obowiązku jej zachowania.

Zakres przekazywanej informacji o stanie zdrowia (w tym o zakażeniu HIV lub AIDS) innym profesjonalistom medycznym wykonującym świadczenia medyczne u pacjenta jest ograniczony do tych danych, które są istotne z punktu widzenia charakteru udzielanych świadczeń i bezpieczeństwa pacjenta. Oznacza to, że w dokumentacji indywidualnej zewnętrznej informacja o zakażeniu nie zawsze musi być zawarta. Z pewnością powinna znaleźć się w karcie informacyjnej, ale już nie zawsze na skierowaniu np. na rehabilitację. Nie powinna mieć ona znaczenia dla bezpieczeństwa epidemiologicznego osób udzielających świadczeń zdrowotnych pacjentowi, o ile we właściwy sposób stosują się do procedur bezpieczeństwa i higieny pracy (w tym zasad postępowania z materiałem zakaźnym, sterylizacji, dekontaminacji, stosowania środków ochrony osobistej). W wielu jednak przypadkach, gdy mogą mieć miejsce interakcje wynikające ze stosowanego leczenia antyretrowirusowego lub też gdy skutki zakażenia mają znaczenie dla strategii diagnostycznej i leczniczej, informacja taka winna znaleźć się w stosownym dokumencie.

Sytuacja, w której zachowanie tajemnicy może stanowić niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia pacjenta lub innych osób, znosi obowiązek ochrony informacji. Zapis ten bywa różnie interpretowany, zwłaszcza w kontekście partnerów seksualnych osób zakażonych. Zalecana strategia postępowania to, kolejno:

1. Poinformowanie pacjenta o drogach przenoszenia i odpowiedzialności karnej za narażenie na zakażenie (co szerzej omówione zostało w dalszej części opracowania).
2. W sytuacji wystąpienia wiarygodnych przesłanek wskazujących na możliwość narażenia na zakażenie (np. informacja od partnera pacjenta lub pacjenta o podejmowaniu ryzykownych zachowań przy zatajeniu informacji o zakażeniu), rozważenie zastosowania wyjątku od obowiązku zachowania tajemnicy i poinformowanie partnera seksualnego pacjenta o zakażeniu, w celu ochrony jego zdrowia i życia.
3. W sytuacji zakażenia partnera seksualnego pacjenta (lub innych osób w przypadku odmiennej niż seksualna drogi przenoszenia), rozważnie obowiązku denuncjacji – zawiadomienia prokuratury albo Policji; w zależności od zaistniałego skutku będzie to obowiązek społeczny zgodnie z art. 304 Kodeksu postępowania karnego w przypadku zakażenia (skutek to średni uszczerbek na zdrowiu – art. 157 § 1 Kodeksu karnego) albo obowiązek prawny zgodnie z art. 240

Kodeksu karnego w przypadku rozwoju AIDS (skutek to ciężki uszczerbek na zdrowiu – art. 156 Kodeksu karnego).

Dotychczasowa zasada obowiązywania tajemnicy medycznej po śmierci pacjenta, po nowelizacji przepisów prawa medycznego, przestała być regułą. Aktualnie ustawodawca zezwala na zwolnienie lekarza i innych osób wykonujących zawody medyczne z obowiązku zachowania tajemnicy medycznej po śmierci pacjenta przez szeroko pojętą **osobę bliską**. Nowelizacja ustawy o prawach pacjenta w 2019 roku rozszerzyła definicję osoby bliskiej o krewnych do drugiego stopnia w linii bocznej, np. rodzeństwo. Ujawnienie informacji o stanie zdrowia pacjenta, po nowelizacji, następuje w zakresie wskazanym przez osobę bliską. Co ważne **inna osoba bliska może skutecznie prawnie sprzeciwić się ujawnieniu tajemnicy**, co w sytuacjach związanych z ograniczoną możliwością wiarygodnej weryfikacji osób bliskich i ich uprawnień może tworzyć kolejne problemy w pracy lekarza. Ustawodawca wyszedł naprzeciw trudnościom związanym z ustaleniem, czy dana osoba występująca o ujawnienie tajemnicy lub wyrażająca przeciwko temu sprzeciw jest rzeczywiście do tego uprawniona. Jest to pewien rodzaj kontroli nad uprawnieniem i intencjami osób bliskich a także większe zabezpieczenie prawa do tajemnicy medycznej zmarłego pacjenta. W przypadku wątpliwości pracownika medycznego istnieje możliwość weryfikacji uprawnień osoby bliskiej na drodze sądowej. **Sąd, na wniosek osoby wykonującej zawód medyczny lub osoby bliskiej**, rozstrzyga o tym, czy tajemnicę ujawnić i w jakim zakresie. Podobnie należy postąpić w sytuacji sporu między osobami bliskimi, co do ujawnienia informacji lub ich zakresu.

Bardzo ważna zmiana w przepisach dotyczy możliwości **wyrażenia sprzeciwu przez pacjenta na ujawnienie tajemnicy po jego śmierci osobom bliskim, nawet w sytuacji żądania przez nich przekazania danych o stanie zdrowia**. Do lutego 2019 roku było to niemożliwe. Obecnie pacjent ma prawo do uzyskania informacji o skutkach złożenia sprzeciwu, tym samym personel medyczny ma obowiązek realizacji tego prawa. Pacjent może wskazać osoby, którym ujawniona zostanie tajemnica po jego śmierci, uniemożliwiając dostęp do niej pozostałym osobom bliskim. Informacja o sprzeciwie musi znaleźć się w dokumentacji medycznej. Sprzeciw pacjenta może zostać przełamany wyłącznie przez sąd na wniosek osoby bliskiej, o ile jest to niezbędne do dochodzenia odszkodowania lub zadośćuczynienia z tytułu śmierci pacjenta lub **dla ochrony życia lub zdrowia osoby bliskiej – co może mieć miejsce w przypadku zgonu z powodu AIDS**. Sąd w takich sytuacjach bada interes uczestników postępowania, rzeczywistą więź osoby bliskiej ze zmarłym pacjentem, wolę zmarłego pacjenta i okoliczności wyrażenia sprzeciwu.

Analogiczna sytuacja, po nowelizacji, dotyczy udostępniania **dokumentacji medycznej**.

56.2. Zgoda pacjenta na diagnostykę HIV

Przepisy prawne

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz. U. z 2019 r., poz. 1127, ze zm.)

Art. 16. [Prawo do wyrażenia zgody na udzielanie świadczeń zdrowotnych]

Pacjent ma prawo do wyrażenia zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych lub odmowy takiej zgody, po uzyskaniu informacji w zakresie określonym w art. 9.

Art. 17. [Przedmiot zgody; forma zgody lub sprzeciwu; uprawnienia osób małoletnich, ubezwłasnowolnionych, upośledzonych]

1. Pacjent, w tym małoletni, który ukończył 16 lat, ma prawo do wyrażenia zgody na przeprowadzenie badania lub udzielenie innych świadczeń zdrowotnych.

2. Przedstawiciel ustawowy pacjenta małoletniego, całkowicie ubezwłasnowolnionego lub niezdolnego do świadomego wyrażenia zgody, ma prawo do wyrażenia zgody, o której mowa w ust. 1. W przypadku braku przedstawiciela ustawowego prawo to, w odniesieniu do badania, może wykonać opiekun faktyczny.

3. Pacjent małoletni, który ukończył 16 lat, osoba ubezwłasnowolniona albo pacjent chory psychicznie lub upośledzony umysłowo, lecz dysponujący dostatecznym rozeznanieniem, ma prawo do wyrażenia sprzeciwu co do udzielenia świadczenia zdrowotnego, pomimo zgody przedstawiciela ustawowego lub opiekuna faktycznego. W takim przypadku wymagane jest zezwolenie sądu opiekuńczego.

4. Zgoda oraz sprzeciw, o których mowa w ust. 1-3, mogą być wyrażone ustnie albo przez takie zachowanie się osób wymienionych w tych przepisach, które w sposób niebudzący wątpliwości wskazuje na wolę poddania się czynnościom proponowanym przez osobę wykonującą zawód medyczny albo brak takiej woli.

Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2020 r., poz. 514, ze zm.)

Art. 32. [Zgoda pacjenta na przeprowadzenie badań]

1. Lekarz może przeprowadzić badanie lub udzielić innych świadczeń zdrowotnych, z zastrzeżeniem wyjątków przewidzianych w ustawie, po wyrażeniu zgody przez pacjenta.

2. Jeżeli pacjent jest małoletni lub niezdolny do świadomego wyrażenia zgody, wymagana jest zgoda jego przedstawiciela ustawowego, a gdy pacjent nie ma przedstawiciela ustawowego lub porozumienie się z nim jest niemożliwe – zezwolenie sądu opiekuńczego.

3. Jeżeli zachodzi potrzeba przeprowadzenia badania osoby, o której mowa w ust. 2, zgodę na przeprowadzenie badania może wyrazić także opiekun faktyczny.

4. W przypadku osoby całkowicie ubezwłasnowolnionej zgodę wyraża przedstawiciel ustawowy tej osoby. Jeżeli osoba taka jest w stanie z rozeznanieniem wypowiedzieć opinię w sprawie badania, konieczne jest ponadto uzyskanie zgody tej osoby.

5. Jeżeli pacjent ukończył 16 lat, wymagana jest także jego zgoda.

6. Jeżeli jednak małoletni, który ukończył 16 lat, osoba ubezwłasnowolniona albo pacjent chory psychicznie lub upośledzony umysłowo, lecz dysponujący dostatecznym rozeznanieniem, sprzeciwia się czynnościom medycznym, poza zgodą jego przedstawiciela ustawowego lub opiekuna faktycznego albo w przypadku niewyrażenia przez nich zgody wymagane jest zezwolenie sądu opiekuńczego.

7. Jeżeli ustawa nie stanowi inaczej, zgoda osób wymienionych w ust. 1, 2 i 4 może być wyrażona ustnie albo nawet poprzez takie ich zachowanie, które w sposób niebudzący wątpliwości wskazuje na wolę poddania się proponowanym przez lekarza czynnościom medycznym.

8. Jeżeli pacjent, o którym mowa w ust. 2, nie ma przedstawiciela ustawowego ani opiekuna faktycznego albo porozumienie się z tymi osobami jest niemożliwe, lekarz po przeprowadzeniu badania może przystąpić do udzielania dalszych świadczeń zdrowotnych dopiero po uzyskaniu zgody sądu opiekuńczego, chyba że co innego wynika z przepisów ustawy.

9. Do czynności, o których mowa w ust. 1, stosuje się odpowiednio przepis art. 34 ust. 7.

10. Sądem opiekuńczym właściwym miejscowo dla udzielania zgody na wykonywanie czynności medycznych jest sąd, w którego okręgu czynności te mają być wykonane.

Art. 33. [Badania i świadczenia zdrowotne bez zgody pacjenta]

1. Badanie lub udzielenie pacjentowi innego świadczenia zdrowotnego bez jego zgody jest dopuszczalne, jeżeli wymaga on niezwłocznej pomocy lekarskiej, a ze względu na stan zdrowia lub

wiek nie może wyrazić zgody i nie ma możliwości porozumienia się z jego przedstawicielem ustawowym lub opiekunem faktycznym.

2. Decyzję o podjęciu czynności medycznych w okolicznościach, o których mowa w ust. 1, lekarz powinien w miarę możliwości skonsultować z innym lekarzem.

3. Okoliczności, o których mowa w ust. 1 i 2, lekarz odnotowuje w dokumentacji medycznej pacjenta.

Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny

(t.j. Dz. U. z 2019 r., poz. 1950, ze zm.)

Art. 192. k.k. § 1. Kto wykonuje zabieg leczniczy bez zgody pacjenta, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2.

§ 2. Ściganie następuje na wniosek pokrzywdzonego.

Komentarz:

Kolejną fundamentalną zasadą prawa medycznego jest obowiązek uzyskania świadomej, poinformowanej zgody pacjenta na wszelkie udzielane mu świadczenia zdrowotne. Podobnie, jak w przypadku tajemnicy medycznej, za złamanie tego prawa pacjenta grozi odpowiedzialność cywilna a dodatkowo sankcja karna przewidziana w art. 192 Kodeksu karnego. Przepięstwo to jest umyślne, ścigane na wniosek pokrzywdzonego. Część prawniczych interpretacji pojęcia „zabieg leczniczy” skłania się ku penalizacji wykonywania bez zgody procedur nie tylko terapeutycznych, ale również diagnostyki związanej z przerwaniem ciągłości tkanek lub wnikaniem instrumentalnym w ciało pacjenta.

Jednym z najczęstszych problemów w praktyce jest zagadnienie uzyskiwania zgody na diagnostykę w kierunku HIV. Optymalną sytuacją, zgodnie z poglądami większości prawników, jest przeprowadzenie z pacjentem rozmowy na temat planowanej diagnostyki HIV – na wzór poradnictwa przedtestowego – i uzyskanie zgody ustnej. Jednak w przypadku, gdy lekarz przeprowadza diagnostykę różnicową objawów wskazujących na niedobór odporności lub innych stanów chorobowych mogących pozostawać w związku z zakażeniem HIV (np. w związku z wystąpieniem choroby wskaźnikowej), wystarczająca wydaje się zgoda konkludentna, będąca akceptacją pacjenta dla działań lekarza, służących ustaleniu rozpoznania. W takiej sytuacji lekarz przeprowadza cały szereg badań, a diagnostyka w kierunku HIV jest jednym z elementów rutynowego postępowania. Lekarz ma obowiązek poinformowania pacjenta, na jego wyraźne żądanie, o celu wykonywania badań diagnostycznych (w tym w kierunku zakażenia HIV). W każdym innym przypadku na wykonywanie testów wykrywających zakażenie HIV należy uzyskać konkretną, wypowiedzianą wprost zgodę pacjenta.

Według standardu organizacji opieki okołoporodowej (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej, Dz. U. z 2018 r., poz. 1756), określającego zakres świadczeń profilaktycznych oraz diagnostycznych przeprowadzanych u kobiet w okresie ciąży, każda ciężarna powinna mieć dwukrotnie wykonane badanie w kierunku HIV. Rozporządzenie Ministra Zdrowia określa pewien wspólny dla wszystkich wzorzec postępowania w zakresie opieki okołoporodowej. Schemat ten nie jest jednak obligatoryjny dla pacjentki, która może odmówić wykonania zleconych badań.

Nie wolno uzależniać jakichkolwiek badań i zabiegów lekarskich od uprzedniego wykonania i wyniku testu w kierunku HIV. Tzw. „podstępne testowanie”, mające służyć pozornemu bezpieczeństwu epidemiologicznemu personelu medycznego, jest prawnie niedopuszczalne. Brak jest rów-

niez możliwości wykonania badania w kierunku zakażenia HIV u osoby będącej źródłem ekspozycji bez jej zgody.

56.3. Obowiązki wynikające z ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi

Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (t.j. Dz.U. z 2019 r., poz. 1239, ze zm.)

Art. 26. [Pouczenie zakażonego lub chorego]

1. Lekarz, felczer, pielęgniarka lub położna, którzy podejrzewają lub rozpoznają zakażenie lub chorobę zakaźną, są obowiązani pouczyć zakażonego lub chorego na chorobę zakaźną lub osobę sprawującą prawną pieczę nad zakażoną lub chorą na chorobę zakaźną osobą małoletnią lub bezradną albo jej opiekuna faktycznego w rozumieniu art. 3 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta o:

- 1) środkach służących zapobieganiu przeniesienia zakażenia na inne osoby;
- 2) obowiązkach, o których mowa w art. 5 ust. 1 pkt 3 i pkt 4 lit. a oraz art. 6 ust. 1 pkt 1, 2, 4 i 5.

2. W przypadku rozpoznania zakażenia, które może przenosić się drogą kontaktów seksualnych, lekarz lub felczer ma obowiązek poinformować zakażonego o konieczności zgłoszenia się do lekarza partnera lub partnerów seksualnych zakażonego.

3. Informację o powiadomieniu zakażonego o obowiązku, o którym mowa w ust. 2, wpisuje się do dokumentacji medycznej i potwierdza podpisem zakażonego.

Art. 27. [Obowiązek zgłoszenia podejrzenia lub rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z ich powodu]

1. Lekarz lub felczer, który podejrzewa lub rozpoznaje zakażenie, chorobę zakaźną lub zgon z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej, określone na podstawie ust. 9 pkt 1, jest obowiązany do zgłoszenia tego faktu właściwemu państwowemu inspektorowi sanitarnemu określone na podstawie ust. 9 pkt 2. Zgłoszenia dokonuje się niezwłocznie, nie później jednak niż w ciągu 24 godzin od chwili powzięcia podejrzenia lub rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej, chyba że ze względu na rodzaj zakażenia lub choroby zakaźnej właściwy państwowy inspektor sanitarny postanowi inaczej.

Art. 41. [Leczenie osób zakażonych HIV lub chorych na AIDS]

1. Osoba zakażona HIV lub chora na AIDS może zastrzec dane, o których mowa w art. 24 ust. 2 i 5, art. 27 ust. 4, art. 29 ust. 3 oraz art. 30 ust. 2, umożliwiające jej identyfikację. W takim przypadku zgłoszenie lub rejestr zawierają:

- 1) inicjały imienia i nazwiska lub hasło;
- 2) wiek;
- 3) płeć;
- 4) nazwę powiatu właściwego ze względu na miejsce zamieszkania;
- 5) rozpoznanie kliniczne zakażenia lub choroby zakaźnej oraz drogę zakażenia.

2. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia, że zgon nastąpił z powodu zakażenia HIV lub zachorowania na AIDS, lekarz ma obowiązek powiadomić o tym fakcie właściwego państwowego powiatowego inspektora sanitarnego. W takim przypadku zgłoszenie lub rejestr zawierają:

- 1) inicjały imienia i nazwiska lub hasło;
- 2) wiek;
- 3) płeć;

- 4) nazwę powiatu właściwego ze względu na miejsce zamieszkania;
- 5) rozpoznanie kliniczne zakażenia lub choroby zakaźnej oraz drogę zakażenia.

Art. 52. Kto:

- 1) wbrew obowiązкови nie poucza pacjenta, osoby sprawującej prawną pieczę nad osobą małoletnią lub bezradną albo opiekuna faktycznego w rozumieniu art. 3 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, o środkach ostrożności zapobiegających przeniesieniu zakażenia na inne osoby lub o ewentualnym obowiązku wynikającym z art. 6,
- 2) wbrew obowiązкови nie informuje zakażonego o konieczności zgłoszenia się do lekarza jego partnera lub partnerów seksualnych,
- 3) wbrew obowiązкови, o którym mowa w art. 21 ust. 1, nie zgłasza niepożądanego odczynu poszczepiennego,
- 4) wbrew obowiązкови, o którym mowa w art. 27 ust. 1 lub 2, nie zgłasza zakażenia, zachorowania na chorobę zakaźną lub zgonu z powodu zakażenia lub choroby zakaźnej albo ich podejrzenia,
- 5) wbrew obowiązкови, o którym mowa w art. 29 ust. 1, nie zgłasza wyniku badania w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych, które wywołują zakażenie lub chorobę zakaźną – podlega karze grzywny.

Komentarz:

Zgodnie z art. 9 ustawy o prawach pacjenta, pacjent ma prawo do uzyskania od sprawującego nad nim opiekę lekarza informacji o stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i terapeutycznych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu. Informacje takie muszą zostać przekazane w sposób przystępny, zrozumiały dla pacjenta, dostosowany do wieku, stanu zdrowia, wykształcenia i poziomu intelektualnego. W przypadku osób podejrzanym lub zdiagnozowanym w kierunku zakażenia lub choroby zakaźnej, ustawodawca narzuca na personel medyczny (lekarza, felczera, pielęgniarkę, położną) dodatkowy obowiązek informacyjny, dotyczący stosowania środków zapobiegających przeniesieniu zakażenia na inne osoby (art. 26 ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi). Szczególny nacisk kładziony jest na choroby przenoszone drogą seksualną. W takiej sytuacji pacjent musi zostać również pouczony (przez lekarza lub felczera) o konieczności zgłoszenia się do lekarza jego partnera lub partnerów seksualnych. Co ważne, przepis nie zawęża kręgu partnerów wyłącznie do tego aktualnego, co ma szczególne znaczenie w przypadku HIV – z uwagi na wieloletni rozwój zakażenia, rzadko udaje się bowiem określić precyzyjnie przedział czasowy, w którym chory mógł je nabyć. Informację o powiadomieniu zakażonego o powyższym obowiązku należy wpisać do dokumentacji medycznej i potwierdzić jego osobistym podpisem. Celem takiej regulacji są działania przeciwepidemiczne – ograniczenie rozprzestrzeniania się zakażeń poprzez wykrywanie osób z kontaktu, szybką diagnostykę i leczenie. Nie jest jednak zadaniem lekarza aktywne kontaktowanie się z partnerami seksualnymi pacjenta, a tym bardziej ich poszukiwanie. Za niedopełnienie opisanych powyżej obowiązków, zgodnie z art. 52 omawianej ustawy, grozi lekarzowi kara grzywny. Orzekanie następuje w trybie przepisów ustawy z dnia 24 sierpnia 2001 r. – kodeks postępowania w sprawach o wykroczenia (t.j. Dz.U. z 2019 r., poz. 1120, ze zm.).

Kolejny istotny obowiązek, scharakteryzowany w art. 27 ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, dotyczy zgłaszania zarówno podejrzenia, jak i rozpoznania zakażenia, choroby zakaźnej lub zgonu z ich powodu. Zgodnie z przepisami, zgłoszenie takie powinno co do zasady zostać przesłane do właściwego państwowego inspektora sanitarnego „niezwłocznie” – nie później niż w ciągu 24 godzin od chwili powzięcia podejrzenia lub rozpoznania.

Należy zwrócić uwagę, że w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2019 r. w sprawie zgłaszania podejrzeń i rozpoznań zakażeń, chorób zakaźnych oraz zgonów z ich powodu (Dz. U. z 2019 r., poz. 2430), ponownie wprowadzono odrębny wzór formularza zgłoszenia podejrzenia lub rozpoznania zakażenia HIV, AIDS lub zgonu osoby zakażonej HIV lub chorej na AIDS, stanowiący załącznik nr 5 do rozporządzenia. Zgłoszenie przekazywane jest w postaci elektronicznej lub papierowej.

Zgodnie z art. 41 ustawy, osoba zakażona HIV lub chora na AIDS może zastrzec dane umożliwiające jej identyfikację, co dotyczy zarówno zgłoszenia podejrzenia/ zachorowania do państwowego inspektora sanitarnego, jak i zgłoszenia dodatniego wyniku badania laboratoryjnego, dokonywanego zazwyczaj przez diagnostę laboratoryjnego. W takim przypadku zgłoszenie lub rejestr będą zawierać inicjały imienia i nazwiska lub hasło, wiek, płeć, powiat (ze względu na miejsce zamieszkania), rozpoznanie oraz drogę zakażenia. O możliwości zastrzeżenia danych osobowych pacjent powinien zostać poinformowany. Jak wynika z art. 11 ustawy o prawach pacjenta, pacjent ma prawo do informacji o przysługujących mu prawach, nie tylko tych wynikających z powyższej ustawy, ale również z przepisów odrębnych.

56.4. Przestępstwo narażenia na zakażenie i zakażenia HIV

Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny

(t.j. Dz. U. z 2019 r., poz. 1950, ze zm.)

Art. 161 § 1. Kto, wiedząc, że jest zarażony wirusem HIV, naraża bezpośrednio inną osobę na takie zarażenie, podlega karze pozbawienia wolności od 6 miesięcy do lat 8.

§ 2. Kto, wiedząc, że jest dotknięty chorobą weneryczną lub zakaźną, ciężką chorobą nieuleczalną lub realnie zagrażającą życiu, naraża bezpośrednio inną osobę na zarażenie taką chorobą, podlega karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do lat 5.

§ 3. Jeżeli sprawca czynu określonego w § 2 naraża na zarażenie wiele osób, podlega karze pozbawienia wolności od roku do lat 10.

§ 4. Ściganie przestępstwa określonego w § 1 i 2 następuje na wniosek pokrzywdzonego.

Art. 156. [Ciężki uszczerbek na zdrowiu]

§ 1. Kto powoduje ciężki uszczerbek na zdrowiu w postaci:

- 1) pozbawienia człowieka wzroku, słuchu, mowy, zdolności płodzenia,
 - 2) innego ciężkiego kalectwa, ciężkiej choroby nieuleczalnej lub długotrwałej, choroby realnie zagrażającej życiu, trwałej choroby psychicznej, całkowitej albo znacznej trwałej niezdolności do pracy w zawodzie lub trwałego, istotnego zeszpecenia lub zniekształcenia ciała,
- podlega karze pozbawienia wolności na czas nie krótszy od lat 3.

§ 2. Jeżeli sprawca działa nieumyślnie, podlega karze pozbawienia wolności do lat 3.

§ 3. Jeżeli następstwem czynu określonego w § 1 jest śmierć człowieka, sprawca podlega karze pozbawienia wolności od lat 5, karze 25 lat pozbawienia wolności albo karze dożywotniego pozbawienia wolności.

Art. 157. [Średni i lekki uszczerbek na zdrowiu]

§ 1. Kto powoduje naruszenie czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia, inny niż określony w art. 156 § 1, podlega karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do lat 5.

§ 2. Kto powoduje naruszenie czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia trwający nie dłużej niż 7 dni, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2.

§ 3. Jeżeli sprawca czynu określonego w § 1 lub 2 działa nieumyślnie,

podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do roku.

§ 4. Ściganie przestępstwa określonego w § 2 lub 3, jeżeli naruszenie czynności narządu ciała lub rozstrój zdrowia nie trwał dłużej niż 7 dni, odbywa się z oskarżenia prywatnego, chyba że pokrzywdzonym jest osoba najbliższa zamieszkująca wspólnie ze sprawcą.

§ 5. Jeżeli pokrzywdzonym jest osoba najbliższa, ściganie przestępstwa określonego w § 3 następuje na jej wniosek

Komentarz:

Jak już uprzednio wskazano, pacjent zakażony HIV lub chory z AIDS, ma prawo do informacji m. in. o swoim stanie zdrowia, rozpoznaniu, drogach przenoszenia i środkach zapobiegania dalszej transmisji wirusa. Wiedza o zakażeniu, oprócz tego, że determinuje autonomię pacjenta w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych (świadome podejmowanie decyzji, współuczestniczenie w procesie diagnostyczno-terapeutycznym), może także odgrywać znaczenie w prawnokarnej ocenie jego zachowań. Jak wynika z art. 161 Kodeksu karnego (zmieniony przez art. 13 pkt 1 ustawy z dnia 31 marca 2020 r. zmieniającej nin. ustawę z dniem 31 marca 2020 r. – w zakresie § 1 zwiększono wymiar kary), osoba ze zdiagnozowanym zakażeniem HIV, która bezpośrednio narazi inną osobę na takie zakażenie podlegać może (pod warunkiem złożenia przez pokrzywdzonego wniosku o ściganie) odpowiedzialności karnej. Jak wynika z doktryny, podmiotem tego przestępstwa może być wyłącznie osoba zakażona, mająca wiedzę nie tylko o zakażeniu, ale także o drogach transmisji, ryzyku i skutkach dla ofiary – jest to bowiem przestępstwo umyślne. Samo poinformowanie przez lekarza pacjenta – potencjalnego sprawcy przestępstwa – o zakażeniu jest niewystarczające dla realizacji znamion czynu zabronionego.

Karalnym skutkiem jest sprowadzenie na ofiarę niebezpieczeństwa zakażenia HIV. Ryzyko to nie musi się jednak zrealizować – wystarczające jest spowodowanie sytuacji zagrożenia. Co ważne sprawca musi narazić bezpośrednio, co przez prawników wiązane jest z drogami transmisji wirusa. Oznacza to, że penalizowane jest sprowadzenie bezpośredniej możliwości wystąpienia zakażenia. Przepis nie określa drogi zakażenia, nie ogranicza sytuacji niebezpiecznych wyłącznie do aktywności seksualnych. W literaturze podnosi się problem tzw. kontratypu zgody osoby niezakażonej, która świadomie naraża się na zakażenie poprzez np. współżycie bez zabezpieczenia z osobą zakażoną. W przewadze są głosy uznające zwolnienie w takiej sytuacji sprawcy z odpowiedzialności karnej. Z punktu widzenia praktyki dla lekarza ważny jest fakt, że przestępstwo z art. 161 § 1 k.k. ścigane jest w trybie wnioskowym – nie ma zatem obowiązku denuncjacji. Zupełnie nowe światło na interpretację przepisu rzuciły badania dowodzące, że u osób z utrzymującą się niewykrywalną wiramią nie dochodzi do transmisji zakażenia drogą seksualną. W takiej sytuacji nie byłoby możliwe przypisanie narażenia na zakażenie. Warunkiem bezwzględny jest pełna kontrola zakażenia w okresie ekspozycji.

Choć dyskutowany występki w statystykach policyjnych zajmuje jedną z ostatnich pozycji, istotne jest, aby wyczerpująco informować pacjentów zakażonych HIV nie tylko o skutkach zdrowotnych zakażenia, drogach i sposobach zapobiegania jego transmisji na inne osoby, ale także o konsekwencjach nieujawnienia przed partnerem informacji o zakażeniu, przy niepełnej kontroli zakażenia (brak lub nieskuteczność leczenia, słaba adherencja) i niestosowaniu właściwych środków ochronnych. Kluczowe jest odnotowanie w dokumentacji medycznej faktu przekazania pacjentowi wszelkich istotnych informacji. Potencjalne skutki prawne narażenia na zakażenie HIV (w szczególności zagrożenie karą pozbawienia wolności do lat 3) mogą być w pewnych przypadkach argumentem, który przekona pacjenta o potrzebie poinformowania partnera o zakażeniu. Konsekwencje transmisji wirusa i spowodowania zakażenia u partnera, mogą być dużo bardziej dotkliwie. W zależności od fazy, w której zostanie ono zdiagnozowane, sprawca może ponieść

odpowiedzialność za spowodowanie średniego (art. 157 § 1), a w przypadku AIDS nawet ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 156 k.k.), ściganych już w trybie publicznoskargowym i zagrożonych dużo wyższą karą.

56.5. ZALECENIA

1. Obowiązek zachowania tajemnicy związanej z informacjami uzyskanymi w związku z wykonywaniem zawodów medycznych nie jest normą bezwzględną. Informacja o zakażeniu HIV i AIDS powinna być przekazywana innym profesjonalistom medycznym w niezbędnym zakresie, dla bezpieczeństwa zdrowotnego pacjenta. Dopuszczalne jest ujawnienie tajemnicy w sytuacji, gdy jej zachowanie może stanowić zagrożenie dla życia i zdrowia innych osób – w tym partnera seksualnego pacjenta. Prawo do informacji o stanie zdrowia pacjenta (w tym zakażeniu HIV) i dokumentacji medycznej ma po jego śmierci osoba bliska, nawet gdy nie została uprzednio upoważniona, chyba że sprzeciwi się temu inna osoba bliska lub sprzeciwił się temu pacjent za życia. Istnieje możliwość weryfikacji sprzeciwu lub uprawnień osoby bliskiej do zwolnienia z obowiązku zachowania tajemnicy medycznej na drodze sądowej.
2. Ustna, poinformowana zgoda na diagnostykę HIV jest postępowaniem optymalnym. W sytuacji realizacji, zgodnie z wytycznymi merytorycznymi, panelu badań w kierunku zaburzeń odporności lub innych stanów chorobowych mogących pozostawać w związku z zakażeniem HIV, dopuszczalna jest zgoda konkludentna. Brak jest możliwości „podstępnego testowania” pacjentów. Brak jest możliwości badania źródła ekspozycji bez jego zgody.
3. Obowiązkiem lekarza jest poinformowanie pacjenta zakażonego HIV o konieczności zgłoszenia się do lekarza wszystkich jego partnerów seksualnych, celem przeprowadzenia badań diagnostycznych. Informację o powyższym powiadomieniu należy wpisać do dokumentacji medycznej i potwierdzić podpisem zakażonego.
4. Pacjent zakażony HIV ma prawo zastrzeżenia danych umożliwiających jego identyfikację w formularzu zgłoszenia podejrzenia lub zachorowania do państwowego inspektora sanitarnego, jak i zgłoszenia dodatniego wyniku badania laboratoryjnego, o czym należy go poinformować.
5. Lekarz powinien poinformować pacjenta zakażonego HIV o możliwych skutkach prawnych narażenia na zakażenie innej osoby (art. 161 k.k.). Z uwagi na penalizację narażenia na zakażenie wskazane jest odnotowanie w dokumentacji medycznej faktu powiadomienia pacjenta o zakażeniu, jego przebiegu, skutkach zdrowotnych, drogach transmisji, ryzyku zakażenia – w zależności od rodzaju kontaktu – i środkach zapobiegania.

Piśmiennictwo

1. U. Drozdowska, W. Wojtal, Zgoda i informowanie pacjenta, Warszawa 2010
2. M. Filar, Postępowanie lecznicze (świadczenie zdrowotne) w stosunku do pacjenta niezdolnego do wyrażania zgody, PiM 2003, 13, s. 47-48
3. R. Kubiak, Prawo medyczne, Warszawa 2017
4. R. Kubiak, Tajemnica medyczna, Warszawa 2015
5. A. Marek (red.), Kodeks karny. Komentarz, wyd. V, 2010 r., Lex
6. M. Nesterowicz, Prawo medyczne, Toruń 2019

7. W. Pigulska Diagnostyka zakażeń HIV a prawo karne, seria AIDS i prawo, Poznań 1998
8. R.A. Stefański (red.), Kodeks karny, Komentarz 2017 r., Legalis
9. A.J. Szwarc, AIDS i prawo karne, Poznań 1996
10. M. Świdzka, Zgoda Pacjenta na zabieg medyczny, Toruń 2007
11. J. Warylewski (red.), Kodeks karny. Komentarz 2012 r., Legalis
12. Zoll (red.), Kodeks karny. Część szczególna. Komentarz 2013 r., Lex

Wykaz skrótów

3TC	lamiwudyna
ABC	abakawir
ABC-HSR	ang. <i>Abacavir Hypersensitivity Reaction</i> – reakcja nadwrażliwości na abakawir
ABCB1 (MDR1)	ATP-binding cassette 1 (multidrug receptor 1)
ABI	ang. <i>ankle brachial index</i> – współczynnik kostka/ramię
ACEI	ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> – inhibitor konwertazy angiotensyny
ACV	acyklowir
ADCs	nowotwory definiujące AIDS
Ag	antygen
ANI	ang. <i>asymptomatic neurocognitive impairment</i> – bezobjawowe zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
ARB	ang. <i>angiotensin II receptor blocker</i> – inhibitory receptora angiotensyny II
ART	antiretroviral treatment – terapia antyretrowirusowa
ARV	antyretrowirusowe
AT	ang. <i>attachment inhibitors</i> – inhibitory wiązania
ATV	atazanawir
AZT	azydotymidyna
BIC	biktegrawir
BMD	ang. <i>bone mineral density</i> – gęstość mineralna kości
CAC	ang. <i>coronary artery calcium</i> – uwapnienie tętnic wieńcowych
cART	ang. <i>combination antiretroviral treatment</i> – skojarzona terapia antyretrowirusowa
CBT	ang. <i>Cognitive-Behavioral Therapy</i> – protokoły terapeutyczne w nurcie poznawczo-behawioralnym
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
Ch. CMV	choroba cytomegalowirusowa
CHSN	choroby sercowo-naczyniowe
cIMT	ang. <i>carotid intima media thickness</i> – kompleks błona wewnętrzna środkowa tętnic szyjnych
CIN	ang. <i>cervical epithelial neoplasia</i>
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CKD-EPI	ang. <i>chronic kidney disease</i> – Epidemiology Collaboration
CMV	wirus cytomegalii
CMV-R	CMV-retinitis, cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki
DAA	ang. <i>direct acting antiviral drug</i>

DLBCL	ang. <i>diffuse large B cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany olbrzymiokomórkowy
DCV	daklataswir
DEXA	Densytometria dwuwiązkowa
DHHS	Department of Health and Human Services
DOR	dorawiryna
DRESS	drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
DRV	darunawir
DSV	dazabuwir
dT, DT	szczepionka przeciw błonicy i tężcowi
dTap, DTaP	szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (acelularna)
DTG	dolutegrawir
EBR	elbaswir
EBV	wirus Ebstein-Barr
EFV	efawirenz
eGFR	szacunkowe przesączanie kłębuszkowe
ENF	enfuwiryd
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ETB	etambutol
ETV	etrawiryna
EVG	elwitegrawir
FI	ang. <i>fusion inhibitors</i> – inhibitory fuzji
FMD	ang. <i>flow-mediated dilatation</i>
FTR	fostemsawir
FTC	emtrycytabina
FVP	fasamprenawir
GCV	gancyklowir
GLE	glekaprewir
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HAD	ang. <i>HIV-associated dementia</i> – demencja związana z HIV
HAND	ang. <i>HIV-associated neurocognitive disorders</i> – zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
HRCT	ang. <i>high-resolution computed tomography</i> – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
HHV 8	ang. <i>Human herpesvirus-8</i>
IBA	ibalizumab
KS	mięsak Kaposiego
INH	izoniazyd
MAC	Mycobacterium avium complex
MTCT	mother to child transmission
NADCs	nowotwory niedefiniujące AIDS
NAFL	ang. <i>non-alcoholic fatty liver</i> – stłuszczenie proste

NAFLD	ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
HAND	ang. <i>HIV Associated Neurocognitive Disorders</i> – zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
NASH	ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i> – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
HAD	HIV-associated dementia
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. high density lipoprotein – cholesterol HDL
Hib	Haemophilus influenzae 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
IDV	indinawir
IFN- α	interferon alfa
IGRA	testy oceniające produkcję interferonu γ
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – upośledzenie tolerancji glukozy
im.	domięśniowo
INH	izoniazyd, hydrazyd kwasu izonikotynowego
InSTI	inhibitory integrazy
IRIS	immune restoration inflammatory syndrome
iv.	dożylnie
IDU's	osoby przyjmujące dożylnie narkotyczne środki odurzające
IGRA	testy oceniające produkcję interferonu γ
K	kobiety
K. pneumonia	Klebsiella pneumonia
Kalkulator FRAX	kalkulator ryzyka złamania
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
kom.	komórek
LDV	ledipaswir
L. pneumophila	Legionella pneumophila
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – cholesterol LDL
LPV	lopinawir
M	mężczyźni
MAB	ang. <i>monoclonal antibody</i> – przeciwciała monoklonalne
M. pneumoniae	Mycoplasma pneumoniae
m.c.	masa ciała
Min.	minimum

MND	ang. <i>Mild Neurocognitive Disorders</i> – łagodne zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
MOTT	ang. <i>Mycobacteria Other Than Tuberculosis</i> – prątki inne niż gruźlicze
MRI	badanie rezonansu magnetycznego
MSM	ang. <i>men who have sex with men</i> – mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami
M.kansasii	Mycobacterium kansasii
M. tbc	Mycobacterium tuberculosis
MVC	marawirok
NHL	chłoniaki nieziarnicze
NNRTI	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
Nie-HDL-C	cholesterol nie HDL
NOP	niepożądany odczyn poszczenienny
NP	neuropsychologiczne
NRTI	nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
NVP	newirapina
OMV	ombitaswir
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. jiroveci	Pneumocystis jiroveci
p.o.	doustnie
PCNSL	pierwotny chłoniak mózgu
PCP	Pneumocystozowe zapalenie płuc
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
PCV13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom
PEG-rHuMGDF	pegylowany rekombinowany czynnik wzrostu i różnicowania megakariocytów
PEL	ang. <i>primary effusion lymphoma</i> – pierwotny chłoniak wysiękowy
PI	inhibitory proteazy
PIB	pibrentaswir
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPV23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom
PTH	parathormon
PTV	parytaprewir
PWV	ang. <i>pulse wave velocity</i> – prętkość fali tętna
PZA	pyrazynamid
PZW	przewlekłe zapalenie wątroby
RAL	raltegrawir
RFB	rifabutyna
rHuTPO	rekombinowana ludzka trombopoetyna
RMP	rifampicyna
RPV	rylpiwiryna
RRr	ciśnienie tętnicze rozkurczowe
RRs	ciśnienie tętnicze skurczowe

RSN	ryzyko sercowo-naczyniowe
Rtg	badanie radiologiczne
RTV, r	ritonawir
S. aureus	Staphylococcus aureus
SMV	symeprewir
SOF	sofosbuwir
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
SM	streptomycyna
SN	sercowo-naczyniowe
SQV	sakwinawir
SSRI	ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
STT	skórny test tuberkulinowy
SVR	ang. <i>Sustained Virologic Response</i> – trwała skuteczność leczenia
TAF	alafenamid tenofowiru
TATA box	element regulatorowy eukariotycznego promotora genu
TBC	gruźlica
TC	ang. <i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
TDF	dizoproksyl tenofowiru
TG	ang. triglycerides – triglicerydy
TK	tomografia komputerowa
TMP-SMX	trimetoprim i sulfametoksazol
TPV	typranawir
UNAIDS	Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS
VEL	velpataswir
VFA	ang. <i>Vertebral Fracture Assessment</i> – densytometryczna oceny złamań kręgow
VL	wiremia
VZV	wirus ospy wietrznej i pólpaśca
walACV	walacyklowir
walGCV	walgancyklowir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
Wt	ang. <i>wildtype</i> – najczęściej występujący, tzw. „dziki” typ allelu
WZW A	wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
zap. o. m-rdz	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZO	zakażenia oportunistyczne
ZP	zator płucny
ZRI	zespół rekonstrukcji immunologicznej
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻCHZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

vacat

Wykaz autorów

Magdalena ANKIERSZTEJN-BARTCZAK

Fundacja Edukacji Społecznej
ul. Sewerynow 4/100, 00-331 Warszawa
magda.ab@gmail.com

Dorota BANDER

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

Elżbieta BĄKOWSKA

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

Marek BENIOWSKI

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

Monika BOCIĄGA-JASIK

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

Iwona CIELNIAK

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
icielniak@gmail.com

Michał CHOJNICKI

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
mchojnicki@gmail.com

Grażyna CHOLEWIŃSKA

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

Marcin CZARNECKI

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

Aneta CYBULA

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
anetacybula@gmail.com

Marzena DAWIEC

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny Wrocław
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Krzysztof DUDEK

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Żwirki i Wigury 61, 00-001 Warszawa

Tomasz DYDA

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 GAŚSIOROWSKI

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
jacekpawelgasiowski@gmail.com

Jadwiga GIZIŃSKA

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

Edyta GRĄBCZEWSKA

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

Anna GRZESZCZUK

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

Andrzej HORBAN

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

Małgorzata INGLOT

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

Zbigniew IZDEBSKI

Katedra Biomedycznych Podstaw Rozwoju i Seksuologii
Uniwersytet Warszawski
ul. Mokotowska 16/20, 00-561 Warszawa
zbigniew.izdebski@uw.edu.pl

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

Elżbieta JABŁONOWSKA

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź
elajablonowska@gmail.com

Maria JANKOWSKA

Maria Jankowska Poradnia
Poradnia Profilaktyczno – Lecznicza
Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
maria.jankowska@gumed.edu.pl

Tomasz JUREK

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 4, 50-345 Wrocław
tomasz.jurek@umed.wroc.pl

Anna KALINOWSKA-NOWAK

Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków
now1090@gmail.com

Juliusz KAMERYS

Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź
juliuszkamerys@gmail.com

Agata KIEREPA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań

Jakub KLAPACZYŃSKI

Oddział Chorób Wewnętrznych i Hepatologii
CSK MSWiA w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
klapaj@gmail.com

Brygida KNYSZ

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
brygida.knysz@gmail.com

Aldona KOT

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
aldonakot1@gmail.com

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-Lecznicza, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
jdkowalska@gmail.com

Joanna KOZŁOWSKA

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
askak1@o2.pl

Dagny KRANKOWSKA

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
d.krankowska@gmail.com

Małgorzata KRUK

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Fundacja Studio Psychologii Zdrowia
malgorzata.krupa@poczta.onet.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
wi.kwiatkowska@gmail.com

Małgorzata LEMAŃSKA

Poradnia Profilaktyczno – Lecznicza
Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy
ul. Smoluchowskiego 18, 80 – 214 Gdańsk
malgorzata_lemanska@wp.pl

Magdalena LESZCZYSZYN-PYNKA

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

Jarosław LESZCZYSZYN

Melita Medical
ul. Traugutta 1/7, 50-449 Wrocław
j.leszczyszyn@melitamedical.pl

Łukasz ŁAPIŃSKI

Ośrodek Profilaktyczno-Leczniczny 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

Agnieszka MATKOWSKA-KOCJAN

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 2-2a, 50-368 Wrocław
agnieszka.matkowska.kocjan@interia.pl

Bartłomiej MATŁOSZ

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

Tomasz MIKUŁA

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
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.marczyńska@wum.edu.pl

Iwona MOZER-LISEWSKA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szajca 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, 85-030 Bydgoszcz
a.olczak@wszoz.pl

Agnieszka OŁDAKOWSKA

Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Chorób Zakaźnych Wieków 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, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
mparczewski@yahoo.co.uk

Regina B. PODLASIN

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

Maria POKORSKA-SPIEWAK

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

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

Katarzyna PUŁAWSKA-POPIELARZ

SZPZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

Sławomir PYNKA

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

Dorota ROGOWSKA-SZADKOWSKA

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Mieszka I 4b, 15-054 Białystok
d.rogowska.szadkowska@gmail.com

Marta RORAT

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 4, 50-345 Wrocław
marta.rorat@gmail.com

Magdalena ROSIŃSKA

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego- Państwowy Zakład Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
mrosinska@pzh.gov.pl

Błażej ROZPŁOCHOWSKI

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
blazej.rozplochowski@gmail.com

Weronika RYMER

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

Mariusz SAPUŁA

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
mariusz.sapula@gmail.com

Ewa SIWAK

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

Magdalena M. SUCHACZ

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
magdalena.suchacz@wum.edu.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
szczepanskaputz@gmail.com

Leszek SZENBORN

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny Wrocław
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Bartosz SZETELA

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

Bogna SZYMAŃSKA-KOTWICA

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
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

Magdalena THOMPSON

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział IV
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
magzz.magda@gmail.com

Agnieszka TOMASZEWSKA-OLIJCZYK

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
tomaszewska_aga@wp.pl

Anna URBAŃSKA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
urbanska@pum.edu.pl

Marta WAWRZYNOWICZ-SYCZEWSKA

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
martaws@wp.pl

Maria WESOŁOWSKA

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
ul. Mikulicza-Radeckiego 9, 50-367 Wrocław
maria.wesolowska@umed.wroc.pl

Alicja WIERCIŃSKA-DRAPAŁO

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie – Oddział X
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
awiercinska@gmail.pl

Magdalena WITAK-JĘDRA

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Chorób Tropikalnych
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych,
Samodzielny wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
magdalenka72@o2.pl

Jolanta WOJCIECHOWSKA

Wydział Nauk Społecznych Uniwersytetu Gdańskiego
Instytut Pedagogiki – Zakład Pedagogiki Społecznej
ul. Jana Bażyńskiego 4, 80-309 Gdańsk
pedjw@ug.edu.pl

Kamila WÓJCIK-CICHY

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewicza 1/5, Łódź
kamila.wojcik@umed.lodz.pl

Agnieszka WROBLEWSKA

Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
agnwr@op.pl

Agnieszka WROCZYŃSKA

Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych
Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
agnieszka.wroczynska@gmail.com

Izabela ZALESKA

Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny Wrocław
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Małgorzata ZALEWSKA

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław

Beata ZAWADA

Krajowe Centrum ds. AIDS
ul. Samsonowska 1, 02-829 Warszawa
aidspolska@yahoo.com

Konrad ZAWADKA

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

Konrad ZAWADKA

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

Piotr ZĄBEK

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