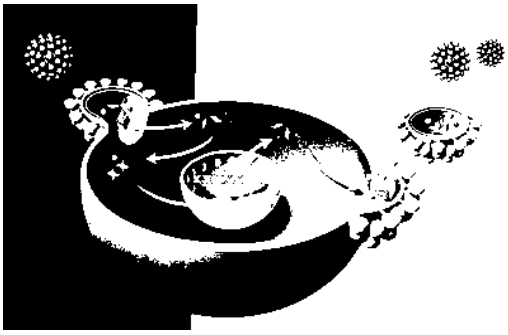
ZASADY OPIEKI NAD OSOBAMI ŻYJĄCYMI Z HIV

ZALECENIA PTN AIDS 2025



redakcja wydania 2025:

Monika **Bociąga-Jasik**
Małgorzata **Inglot**
Elżbieta **Jabłonowska**
Paweł **Jakubowski**
Mirosław **Jawień**
Anna **Kalinowska-Nowak**
Tomasz **Mikuła**
Miłosz **Parczewski**
Ewa **Siwak**
Bartosz **Szetela**

e-ISBN 978-83-67471-39-8

copyright © by:
Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
Warszawa–Kraków 2025

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

kontakt:
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2 (Budynek J)
30-688 Kraków

tel./fax. 12 400 20 00 / 12 400 20 17

realizacja:
Agencja Wydawnicza EkoPress
tel. 601 311 838

Drogie Koleżanki i Koledzy

Serdecznie zapraszamy do zapoznania się z najnowszą edycją zaleceń Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS na rok 2025, dotyczących zasad opieki nad osobami żyjącymi z HIV.

Podobnie jak w poprzednich latach również tegoroczna wersja rekomendacji została opracowana dzięki intensywnej pracy ekspertów i specjalistów współpracujących z PTN AIDS. W trakcie ich przygotowywania staraliśmy się uwzględnić najnowsze dane z badań naukowych, jak i te wynikające z wieloletniego doświadczenia klinicznego ekspertów. Mamy nadzieję, że przyczynią się one do utrzymania wysokiego standardu opieki nad naszymi pacjentami.

Oddając w Państwa ręce najnowszą wersję wytycznych chciałbym podziękować wszystkim autorom i redaktorom. Szczególnie podziękowania składam panu doktorowi Mirosławowi Jawieniowi, który z wielkim zaangażowaniem jako nowy Sekretarz PTN AIDS koordynował prace nad ich powstaniem.

Prezes PTN AIDS

Dr hab. **Monika Bociąga-Jasik,** prof. UJ

Redaktorzy poprzednich wydań

Bogusz **Aksak-Wąs**

Monika **Bociąga-Jasik**

Grażyna **Cholewińska**

Przemysław **Ciechanowski**

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 9
2. Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1 19
3. Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV *24*
4. Nadzór epidemiologiczny nad HIV/AIDS 29

B. Profilaktyka

5. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV 33
6. Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV 40
7. Postępowanie po ekspozycjach seksualnych u dzieci i młodzieży 47

C. Leczenie antyretrowirusowe

8. Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego 55
9. Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego 64
10. Leczenie antyretrowirusowe – zmiana terapii u pacjentów leczonych skutecznie i nieskutecznie 68
11. Leczenie antyretrowirusowe u kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży 76
12. Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej 84
13. Przyrost masy ciała a terapia antyretrowirusowa 90
14. Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności nerek 94
15. Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby 97
16. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) u osób żyjących z HIV. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne 99
17. Przygotowanie pacjentów do rozpoczynania terapii antyretrowirusowej i pomoc w dokładnym przyjmowaniu leków (adherencja) 103
18. Terapia antyretrowirusowa u osób z zaburzeniami połykania 106

D. Zakażenie HIV u dzieci

19. Zakażenie HIV u dzieci 116

19A. Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV 116

19B. Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci 124

19C. Leczenie dzieci żyjących z HIV 127

19D. Monitorowanie w czasie terapii ARV 132

19E. Koinfekcje HIV/HBV i HIV/HCV u dzieci 134
19F. Profilaktyka zakażeń oportunistycznych 138
19G. Postępowanie z noworodkiem po ekspozycji wertykalnej w przypadku wybranych chorób przenoszonych drogą płciową 141
19H. Zapobieganie działaniom niepożądanym ART u dzieci 145
19I. Program szczepień ochronnych u dzieci żyjących z HIV 146
19J. Nastolatki i młodzi dorośli wertykalnie zakażeni HIV – przekazywanie z opieki pediatrycznej do opieki dla dorosłych 150

E. Szczepienia osób dorosłych żyjących z HIV i medycyna podróży

20. Szczepienia osób dorosłych żyjących z HIV 155
21. Medycyna podróży 166

F. Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa

22. Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa (Primary HIV infection PHI) 177

G. Zakażenia oportunistyczne

23. Zakażenia grzybicze 185
24. Zakażenia wirusowe 194
25. Mykobakteriozy 207
26. Inwazje pasożytnicze 228

H. Koinfekcje HIV/HBV/HCV

27. Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HBV/HIV 239
28. Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HCV/HIV 242

I. Choroby przenoszone drogą płciową

29. Choroby przenoszone drogą płciową 249
29A. Diagnostyka chorób przenoszonych drogą płciową 249
29B. Kiła (*Lues*) 250
29C. Wirus brodawczaka ludzkiego)*Human papillomavirus* – HPV) 259
29D. Rzeżączka (*Gonorrhoea*) 262
29E. Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej (*Nongonococcal urethritis* – NGU), odbytnicy i koinfekcje 264
29F. Ziarniniak limfatyczny (*Lymphogranuloma vegenerum* – LGV) 267
29G. Ziarniniak pachwin (*Granuloma inguinale*) 267
29H. Mięczak zakaźny (*Molluscum contagiosum*) 268
29I. Ospa małpia (*Mpox*) 269

J. Nowotwory

30. Nowotwory definiujące AIDS 274
31. Nowotwory niedefiniujące AIDS 281

K. Choroby współistniejące

32. Zaburzenia hematologiczne u osób żyjących z HIV 290
33. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u osób żyjących z HIV 306
34. Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi u osób żyjących z HIV 314
35. Przeszczep narządowy u osoby żyjącej z HIV – zasady kwalifikacji i postępowanie potransplantacyjne 320
36. Zakażenie HIV w populacji starzejącej się 331
37. Postępowanie dietetyczne u osób żyjących z HIV 334
38. Zmiany skórne u osób żyjących z HIV 340
39. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze w chorobach układu sercowo-naczyniowego u osób żyjących z HIV 349
40. Choroby nerek u osób żyjących z z HIV 360
41. Choroby kości u żyjących z HIV: osteoporoza, osteomalacja, osteonekroza. Deficyt witaminy D 368
42. Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS 373
43. Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób żyjących z HIV 379
44. Standardy opieki medycznej i psychoterapeutycznej dla osoby żyjącej z HIV, uzależnionej od środków psychoaktywnych 384
45. Opieka psychologiczna u pacjentów z HIV/AIDS 398

L. Opieka paliatywna

46. Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad pacjentami żyjącymi z HIV 405

M. Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV

47. Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV 424

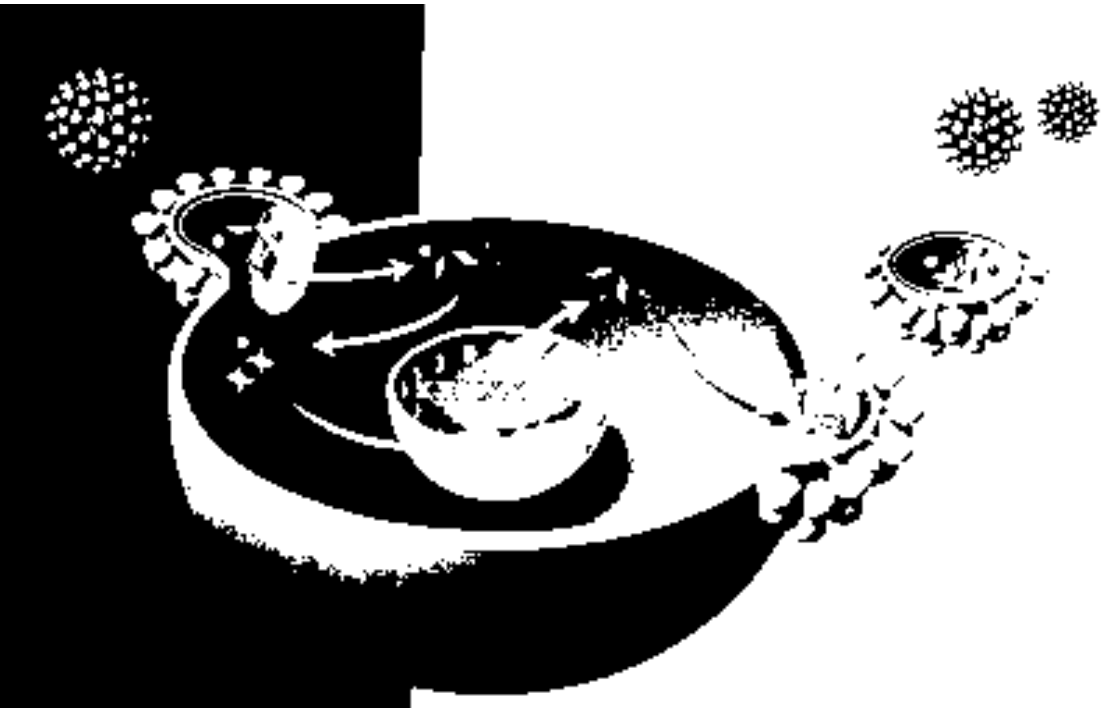
N. Zagadnienia dodatkowe

48. Opieka nad uchodźcami i migrantami żyjącymi z HIV 437
49. Zastosowanie narzędzi do samooceny jakości życia i stanu zdrowia osób żyjących z HIV w opiece zdrowotnej i ochronie zdrowia 440
50. Zdrowie seksualne i rozrodcze osób żyjących z HIV 443

Wykaz skrótów 453
Wykaz autorów 459

A

Diagnostyka



1

Bartosz **Szetela**
Magdalena **Ankiersztejn-Bartczak**
Łukasz **Łapiński**

Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV

Wprowadzenie

Do końca 2023 roku w Polsce zarejestrowano ponad 30.000 przypadków zakażenia HIV, z czego w 2023 roku zarejestrowano 2192 nowych zgłoszeń. Faktycznie liczba osób żyjących z HIV w Polsce może być inna, nie udało jej się jednak określić dokładniej. Przyczyny tej rozbieżności są różnorodne, wskazują jednak na konieczność ujednolicenia i poprawienia funkcjonowania systemu nadzoru epidemiologicznego, zwłaszcza z uwagi na migracje związane z wojną w Ukrainie. Osoby nieświadome swojego zakażenia stanowią największą grupę związaną z transmisją zakażeń. Dane z raportu o zdrowiu z grudnia 2022 r. wskazują, że 19% zgonów na AIDS to osoby w pierwszych 6 miesiącach od rozpoznania zakażenia HIV. Wskazuje to na zbyt późne diagnozy HIV i ciągle wysoki odsetek w Polsce osób późno zdiagnozowanych („late diagnosed"). Nieznana pozostaje również dokładna liczba zgonów z powodu chorób związanych z AIDS z uwagi na częste pomijanie zakażenia HIV w diagnostyce różnicowej.

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

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS wypracowało przedstawione rekomendacje dotyczące testowania pacjentów, u których podejrzewa się zakażenie HIV lub rozpoznaje określone jednostki chorobowe. Ponadto w celu ułatwienia dostępu do diagnostyki HIV zaleca posługiwanie się testami szybkimi, w tym także do użytku domowego. Model diagnostyki powinien być zróżnicowany i uwzględniać lekarzy (w tym POZ), **p**unkty **k**onsultacyjno-**d**iagnostyczne (PKD), laboratoria, kluby, „*check-pointy*" oraz szeroki panel badań w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (kiła, rzeżączka, chlamydioza, HBV, HCV).

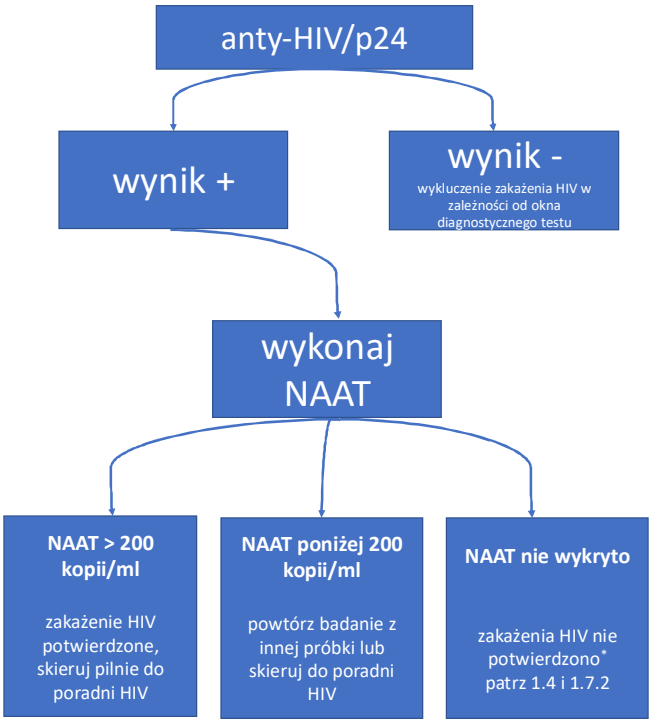
Rozwój diagnostyki, w tym szybkich testów do samodzielnego wykonania, jak i poprawa akceptacji tego typu diagnostyki wskazuje, że jest możliwość wprowadzenia łatwej i szeroko dostępnej diagnostyki przesiewowej również poza placówkami medycznymi.

1.1 Kogo testować

- każdą osobę powyżej 15. roku życia w przypadku stwierdzenia w wywiadzie ryzyka zakażenia HIV – przynajmniej jednorazowo,
- osoby zgłaszające ryzykowne zachowania – co 3 miesiące; należy zaproponować PrEP i długofalową opiekę,
- w przypadku stwierdzenia schorzeń/stanów klinicznych wymienionych w tabeli 1. lub w przypadku każdej choroby przebiegającej nietypowo, nie poddającej się leczeniu lub nawracającej.

1.2. Gdzie testować

- placówki medyczne ambulatoryjne i szpitalne (w tym m.in. izby przyjęć, POZ), laboratoria diagnostyczne,
- placówki pozamedyczne takie jak PKD, kluby i inne miejsca spotkań osób z populacji kluczowych,
- samodzielnie z wykorzystaniem testów do użytku domowego.



* konieczne wykonanie serologicznego testu weryfikującego zakażenie (np. WB lub LIA/immunoblot) jeśli pacjent jest już leczony antyretrowirusowo i ma niewykrywalną wiremię lub może być osobą naturalnie kontrolującą zakażenie HIV (tzw. elite-controler, możliwe HIV-RNA <50 kopii/ml).

Ryc. 1. Schemat przesiewowej diagnostyki laboratoryjnej
NAAT – nucleic acid amplification test (test molekularny)

1.3. Zalecane testy

1.3.1. Testy laboratoryjne

Zaleca się stosowanie testów przesiewowych tzw. IV generacji, które umożliwiają wykrycie antygenu p24 HIV (typowo po 2 tygodniach od zakażenia) oraz przeciwciał anty-HIV (po 4-12 tygodniach od zakażenia). Stosowane testy przesiewowe powinny wykrywać zarówno zakażenie HIV-1 i HIV-2.

Do weryfikacji reaktywnych wyników badań serologicznych zaleca się korzystanie z testów molekularnych (NAAT – nucleic acid amplification test).

Ujemny wynik testu przesiewowego 4. generacji po 6 tygodniach od ekspozycji pozwala zakończyć diagnostykę. W przypadku zastosowania PEP/PrEP zakończenie diagnostyki następuje po 6-8 tygodniach od końca przyjmowania leków.

W przypadku podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej lub bardzo wczesnej fazy zakażenia HIV zaleca się pilne skierowanie do poradni profilaktyczno-leczniczej w celu weryfikacji rozpoznania i ewentualnie niezwłocznego wdrożenia leczenia niezależnie od wyniku badania przesiewowego.

Wyniki testów przesiewowych i testów weryfikujących muszą być wydawane łącznie i poddawane interpretacji przez specjalistę.

1.3.2. Testy serologiczne point-of-care (POC)

Zaleca się powszechne stosowanie szybkich testów diagnostycznych HIV (tzw. *Rapid tests*), które powinny być dostępne w punktach konsultacyjno-diagnostycznych, w klubach, check-pointach, a także w gabinetach lekarskich. Nie zawsze mogą być one alternatywą dla testów laboratoryjnych – należy porównać ich charakterystykę.

Stosowanie testów poza placówkami medycznymi powinno odbywać się zgodnie z zaleceniami producenta w aspekcie przechowywania testów, utylizacji odpadów medycznych oraz zasad bezpieczeństwa w przypadku przerwania ciągłości tkanek.

Wynik ujemny testów POC III generacji pozwala wykluczyć zakażenie po 12 tygodniach od ostatniej ekspozycji, a POC IV generacji po 6 tygodniach (należy sprawdzić charakterystykę konkretnego testu).

Należy pamiętać, że w okresie pierwotnego zakażenia HIV testy POC IV generacji, w porównaniu z testami laboratoryjnymi, cechuje nieco mniejsza czułość.

W przypadku uzyskania wyniku reaktywnego w warunkach pozamedycznych zaleca się wyjaśnienie znaczenia wyniku (możliwość wyniku fałszywie dodatniego) i wydanie go pacjentowi z adnotacją o konieczności niezwłocznej weryfikacji badania w poradni profilaktyczno-leczniczej. Do poradni nie powinno być wymagane skierowanie.

1.3.3. Testy do użytku domowego

Zaleca się jak najszersze stosowanie testów do samodzielnego wykonania. Badania te powinny być dostępne w aptekach i drogeriach oraz w zakupie online. Testy powinny być również dostępne w ramach programów profilaktycznych finansowanych ze środków samorządowych lub centralnych. Wprowadzone produkty muszą posiadać certyfikat CE oraz ulotkę w języku polskim wyjaśniającą kiedy i jak należy wykonać badanie oraz jak interpretować wynik (wyniki fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie). Ulotka musi zawierać także jasną instrukcję, że w razie wyniku reaktywnego

(dodatniego) należy zgłosić się do poradni profilaktyczno-leczniczej, a także gdzie można uzyskać wsparcie psychologiczne (lista organizacji pozarządowych oraz telefony zaufania).

1.4. Specyficzne sytuacje kliniczne

Specyficzne sytuacje kliniczne mogą wymagać niestandardowej diagnostyki z wykorzystaniem różnych testów wykonywanych w odmiennym schemacie. Wymagają one wiedzy specjalistycznej i bliskiej współpracy z doświadczonym diagnostą laboratoryjnym.

- pacjent leczony antyretrowirusowo z niewykrywalną wiremią lub nieleczony elite-controler

Z uwagi na niewykrywalną w tym przypadku wiremię HIV zakażenie należy potwierdzić w oparciu o testy serologiczne. Pierwszy test powinien być testem przesiewowym o wysokiej czułości wykrywającym przeciwciała (najlepiej różnicować zakażenie HIV-1 i HIV-2). W razie reaktywnego wyniku należy wykonać test LIA/immunoblot, Western blot, etc. w celu potwierdzenia specyficzności wykrytych przeciwciał. Z tego powodu zaleca się utrzymanie dostępności serologicznych testów weryfikujących wykorzystujących technikę immunoblottingu.

- pacjent po udziale w badaniach z eksperymentalnymi szczepionkami przeciw HIV

W wyniku przyjmowania eksperymentalnych szczepionek mających zapobiegać zakażeniu HIV dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciw HIV (zjawisko VISP – vaccine induced seropositivity), a czas utrzymywania się ich w stężeniu istotnym diagnostycznie jest nieznany. W celu potwierdzenia bądź wykluczenia zakażenia HIV u tych osób diagnostyka powinna opierać się na testach molekularnych NAAT (RNA bądź DNA).

- pacjent w ostrej chorobie retrowirusowej lub bardzo wczesna faza zakażenia HIV (m.in. wykrycie antygenu p24 w teście przesiewowym)

Zaleca się diagnostykę opartą o badania molekularne (NAAT), bowiem wyniki serologicznych testów o dużej specyficzności (LIA, WB i inne) w tej fazie zakażenia będą ujemne bądź wątpliwe → (patrz rozdział 22 – Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa).

- pacjent stosujący iniekcyjną profilaktykę przedekspozycyjną HIV długodziałającym kabotegrawirem

Zaleca się korzystanie z testów serologicznych, a w szczególnych przypadkach klinicznych korzystanie również z testów molekularnych (NAAT). W przypadku niepowodzenia PrEP iniekcyjnego dochodzić może do wydłużenia czasu serokonwersji oraz uzyskiwania zmiennych wyników badań serologicznych i molekularnych (zespół LEVI) → (patrz rozdział 5 – Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV).

1.5. Diagnostyka poza systemem opieki medycznej

Testy w kierunku zakażenia HIV powinny być oferowane we wszystkich populacjach, we wszystkich dostępnych miejscach, również poza systemem opieki zdrowotnej. Łatwy dostęp pozwala zwiększyć liczbę osób świadomych zakażenia.

Diagnostyka poza systemem opieki medycznej ma charakter przesiewowy.

Osoby, które uzyskały wyniki reaktywne, powinny otrzymać je w miejscu wykonania badania. Z otrzymanym wynikiem powinny udać się do specjalistycznej poradni, gdzie powinny zostać przyjęte bez skierowań. Szybka ścieżka wprowadzana jest w celu weryfikacji wyników i jak najszybszego rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, jeśli zakażenie HIV zostanie potwierdzone.

1.5.1. Punkty konsultacyjno-diagnostyczne (PKD)

Zaleca się tworzenie, wspieranie i rozwój sieci punktów konsultacyjno-diagnostycznych skierowanych do osób podejmujących zachowania ryzykowne. Sieć taka powinna być jak największa, a diagnostyka bezpłatna. Powinno być dostępne poradnictwo okołotestowe, a wynik w miarę możliwości jak najszybciej przekazywany przez doradcę. W zależności od potrzeb i wskazań zaleca się korzystanie z szybkich testów diagnostycznych oraz testów laboratoryjnych.

W **razie podejrzenia wczesniej infekcji należy wydać wynik przesiewowy i skierować do poradni HIV**, w celu jak najszybszego potwierdzenia zakażenia w placówce specjalistycznej.

Wydłużanie diagnostyki w oczekiwaniu na wyniki testów weryfikujących (LIA, Western blot, HIV-RNA) w większości przypadków jest nieuzasadnione.

W ramach sieci PKD należy umożliwić również prowadzenie jak najszerszej diagnostyki innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, dostęp do wsparcia psychologicznego dla osób z nowo rozpoznanym zakażeniem HIV, a także prowadzić współpracę z lekarzami innych specjalności (m.in. specjalista chorób zakaźnych, dermatolog-wenerolog, ginekolog, proktolog).

1.5.2. Testy w populacjach kluczowych

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 mający kontakty seksualne z mężczyznami, osoby świadczące usługi seksualne, osoby używające substancji psychoaktywnych, migranci, osoby transpłciowe). Z uwagi na specyfikę tych miejsc (np. kluby, ulica, festiwale, miejsca prowadzące redukcję szkód jak świetlice, punkty drop-in) w miarę możliwości zaleca się korzystanie z testów nie wymagających pobrania krwi z żyły (np. testy polegające na wykonaniu wymazu z jamy ustnej bądź też badanie z krwi z palca), a całą procedurę należy skrócić jedynie do wykonania jednego szybkiego testu przesiewowego. Klientowi należy bezwzględnie wyjaśnić znaczenie wyniku badania oraz sposób jego interpretacji.

W przypadku wątpliwości i zawsze po uzyskaniu wyniku reaktywnego, klienta należy jak najszybciej skierować do odpowiedniej poradni specjalistycznej.

Wykonanie badania wymaga zapewnienia podstawowych zasad sanitarnych (płynu do dezynfekcji, rękawiczek ochronnych, pojemnika na odpady medyczne, jednorazowego sprzętu do wykonania testów). W miejscu badania należy wydzielić miejsce do prowadzenia rozmowy, a osoba badana powinna wyrazić świadomą zgodę na badanie.

1.5.3. Testy do samodzielnego użytku domowego

Samodzielne wykonanie testu w kierunku HIV to wygodna i poufna opcja testowania. W 2016 roku WHO zarekomendowała szybkie testy jako bezpieczny, wiarygodny i skuteczny sposób na dotarcie do osób, które nie mają możliwości wykonania innych testów, w tym osób z populacji kluczowych.

W związku z dużym odsetkiem osób nieświadomych zakażenia HIV i różnego rodzaju barierami w dostępie do badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV zaleca się promocję testów do samodzielnego wykonania. Testy te powinny być dostępne bezpłatne dla odbiorców i finansowane przez Ministerstwo Zdrowia jak i lokalne samorządy w ramach realizacji programów zróżnicowanej profilaktyki zakażenia HIV.

Testy te powinny cechować się wysoką czułością i specyficznością, posiadać certyfikat CE, być przeznaczone do samodzielnego użycia, 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 oraz poradni HIV, strona internetowa Krajowego Centrum ds. AIDS, lista organizacji pozarządowych).

Ulotka powinna zawierać wyraźną informację, że reaktywny wynik przesiewowy nie oznacza zakażenia i wymaga weryfikacji testem laboratoryjnym.

Zaleca się ponadto, aby szersze informacje i odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania dostępne były również na stronie internetowej producenta (adres strony www w ulotce). Należy również podać numer telefonu zaufania, gdzie każda osoba będzie mogła uzyskać wiarygodne informacje. Zalecamy jak największe uproszczenie dostępu do bezpłatnych testów do użytku domowego.

1.6. Rozpoznanie zakażenia HIV

Rozpoznanie zakażenia HIV stawia lekarz, który powinien zweryfikować prawidłowość zrealizowanych procedur i ewentualnie uzupełnić brakujące badania. W tym celu musi dysponować pełnymi wynikami zleconych badań, które laboratorium musi mu przekazać. Zakażenie HIV można rozpoznać na podstawie zgodnych reaktywnych (dodatnich) wyników testów przesiewowych i testu NAAT lub serologicznego o dużej specyficzności (m.in. LIA/immunoblot lub WB).

1.7. Ograniczenia testów diagnostycznych

1.7.1. serologicznych

Wynik fałszywie ujemny:

- zbyt niskie stężenie przeciwciał anty-HIV w próbce (np. pierwotna infekcja retrowirusowa, AIDS, niedobory odporności o innej etiologii),
- zespół LEVI (ang. long-acting early viral inhibition syndrome)
- stosowanie PEP i PrEP
- zakażenie innymi wariantami niż HIV-1 grupy M, N i O oraz HIV-2 (jeśli test ich nie wykrywa),
- suplementacja biotyny w dużych dawkach,
- hipo- i agammaglobulinemia,
- wykonanie testu niezgodnie z instrukcją dostarczoną przez producenta,
- pomylenie próbek krwi.

Wynik fałszywie dodatni:

- obecność autoprzeciwciał,
- ostre zakażenia (m.in. EBV, HSV, Treponema pallidum),
- szczepienia w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,
- ciąża,
- przetoczenia krwi i immunoglobulin (wyjątkowo rzadko),
- stan po przeszczepieniach,
- przyjmowanie eksperymentalnych szczepionek przeciw HIV,
- niewłaściwe postępowanie z próbką krwi (np. wielokrotne rozmrażanie materiału przed oznaczeniem),
- pomylenie próbek krwi.

1.7.2. molekularnych

Wynik dodatni u pacjenta niezakażonego:

- błędy przedanalityczne (np.pomylenie próbek krwi) i analityczne,
- możliwa kontaminacja próbki,
- stosowanie terapii CAR-T.

Wyniki ujemny u pacjenta zakażonego:

- zbyt wczesna faza zakażenia (poniżej 10 dni),
- błędy przedanalityczne (np. pomylenie próbek krwi) i analityczne,
- osoby z kontrolą replikacji HIV bez ART (tzw. elite-controllers) lub osoby skutecznie leczone ART,
- obecność mutacji wirusa (niezwykle rzadko),
- zespół LEVI (ang. long-acting early viral inhibition syndrome),
- stosowanie PEP i PrEP.

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

Zaleca się podjęcie wszelkich możliwych kroków w celu ułatwienia pacjentowi umówienia pierwszej wizyty, na przykład:

- pomoc w umówieniu 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.

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

Ginekologia	Pulmonologia
• ciąża (badanie zalecane również u partnera ciężarnej) – w razie braku badania test należy zaoferować bezpośrednio po porodzie, a jeśli kobieta nie wyrazi zgody, należy zaproponować wykonanie badania u noworodka • nawracająca drożdżyca pochwy • zakażenia przenoszone drogą płciową • inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy • dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia • zakażenie HPV związane z kontaktami seksualnymi	• mykobakteriozy płucne lub rozsiane • nawracające bakteryjne zapalenia płuc • śródmiąższowe zapalenia płuc, w tym o etiologii COVID-19 • zapalenie płuc o niejasnej etiologii • drożdżyca tchawicy i/lub oskrzeli • aspergiloza
Dermatologia	**Choroby wewnętrzne**
• zakażenia przenoszone drogą płciową • łojotokowe zapalenie skóry • nawracająca drożdżyca jamy ustnej • półpasiec • mięsak Kaposiego	• gorączka o niejasnej etiologii • utrata masy ciała o niejasnej etiologii • trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii • drożdżyca przełyku i żołądka

• nowotwory skóry	• biegunka przewlekła • zapalenie jelit o niejasnej etiologii • nawracające bakteryjne zapalenie płuc • śródmiąższowe zapalenia płuc, w tym o etiologii COVID-19 • lymfadenopatie • zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia
Neurologia	**Choroby zakaźne**
• pojedyncze ropnie mózgu • neurotoksoplazmoza • encefalopatia o niejasnej etiologii • PML • kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • postępujące otępienie • polineuropatia • chłoniak pierwotny mózgu • zespół Guillain-Barre • poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	• półpasiec • gorączka o niejasnej etiologii • zaburzenia hematologiczne • drożdżyca 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 • śródmiąższowe zapalenia płuc, w tym o etiologii COVID-19 • inne choroby z listy chorób wskaźnikowych AIDS
Onkologia/hematologia	**Pediatria/Neonatologia**
• chłoniaki nieziarnicze • rak/dysplazja nabłonkowa odbytu/szyjki macicy • rak płuc • nasieniak (seminoma) • ziarnica złośliwa • choroba Castelmana • lymfopatie niejasnego pochodzenia • małopłytkowość, neutropenia, limfopenia	• wszystkie noworodki urodzone przez matki, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania • zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia • ciężkie zakażenia bakteryjne • nawracająca kandydoza jamy ustnej • pneumocystodoza • gruźlica • zakażenie cytomegalowirusowe • śródmiąższowe zapalenie płuc
Onkologia/hematologia	**Pediatria/Neonatologia**
	• nawracające bakteryjne zapalenie płuc • encefalopatia niejasnego pochodzenia • upośledzenie rozwoju psycho-ruchowego • lymfadenopatie niejasnego pochodzenia • małopłytkowość • zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej
Okulistyka	**Laryngologia**
• zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (CMV, HSV, toksoplazmozowe i inne) • retinopatie niejasnego pochodzenia • półpasiec nawracający	• zapalenie ślinianek o niejasnej etiologii • nowotwory okolicy głowy i szyi • grzybica jamy ustnej, przełyku lub krtani • lymfadenopatia niejasnego pochodzenia

Stomatologia	Nefrologia/Urologia
• nawracająca drożdżyca jamy ustnej i przełyku • zmiany dysplastyczne błony śluzowej jamy ustnej • zakażenie HPV związane z kontaktami seksualnymi • opryszczkowe zapalenie jamy ustnej nawracające • zakażenia przenoszone drogą płciową • chłoniak Burkitta • mięsak Kaposiego • leukoplakia włochata	• nefropatie kłębuszkowe • zakażenia przenoszone drogą płciową • brodawczak pęcherza moczowego • nasieniak (seminoma)
Endokrynologia	
• zaburzenia endokrynologiczne o niejasnej etiologii	

Piśmiennictwo

1. 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
2. Arora DR, 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
3. Rupa Patel, Tai Few, Katherine Curoe et al. A Summary of HIV Self-Testing Program Models and Lessons Learned. CDC; 2020
4. 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
5. WHO recommends HIV self-testing – evidence update and considerations for success: World Health Organization; 2019
6. Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for HIV in Health Care Settings: A Guidance Statement From the American College of Physicians and HIV Medicine Association. Ann Intern Med.2009;150:125-131
7. NFZ o zdrowiu: HIV/AIDS. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa 2022
8. Mabileau G, Del Amo J, Rüütel K et al. Effectiveness and Cost-effectiveness of HIV Screening Strategies Across Europe. CROI 2017, Abstract 1028
9. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Witak-Jędra M et al. Expanding HIV-1 subtype B transmission networks among men who have sex with men in Poland. PLoS ONE 12(2): e0172473
10. Delaney K, Hanson D, Masciotra S et al. 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
11. British HIV Association, UK Guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis 2021
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: ECDC; Nov 2018
13. WHO Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach: World Health Organization; 2021

14. Stefic K, Mahjoub N, Desouche C et al. Difficulties of Identifying the Early HIV Antibody Seroconversion Period Depending on the Confirmatory Assay. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr 21;7(5):ofaa140
15. Eaton JW, Sands A, Barr-DiChiara M et al. Accuracy and performance of the WHO 2015 and WHO 2019 HIV testing strategies across epidemic settings. medRxiv 2021.03.31.21254700
16. Gökengin D, Wilson-Davies E, Nazlı Zeka A et al. European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021; 35: 1043-1057
17. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH – PIB Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic GIS. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2023 r. oraz w porównywalnym okresie 2022 r. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/INF_23_12B.pdf dostęp 18.02.2024

2

Piotr **Ząbek**
Tomasz **Dyda**

Testy genetyczne w diagnostyce zakażenia HIV-1

Wprowadzenie

Zalecana diagnostyka molekularna zakażeń HIV-1 obejmuje oznaczenia:

- jakościowe RNA HIV-1 – wykrywanie wirusowego RNA,
- ilościowe – pomiar wiremii,
- genotypowe – oporności wirusa na leki,
- genotypowe – subtypu,
- genotypowe – tropizmu.

Analiza profilu genetycznego pacjenta dotyczy co najmniej allelu HLA B*5701 → (patrz: rozdział 3).

Materiał do opisanych powyżej badań należy pobierać do probówek zawierających antykoagulant EDTA. Transport może odbywać się w temperaturze pokojowej, ale próbka powinna zostać dostarczona do laboratorium w ciągu 24 godzin. W przypadku transportu zamrożonego osocza próbkę należy umieścić w suchym lodzie.

2.1. Badania molekluarne HIV

Jedną z najczęściej stosowanych technik amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT – Nucleic Acid Amplification Test) jest łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR – Polymerase Chain Reaction). Do wykonania oznaczeń jakościowych i ilościowych zaleca się używanie testów opartych na technologii PCR czasu rzeczywistego poprzedzonego etapem odwrotnej transkrypcji (Real-Time – PCR). Wykazują one liczne zalety:

- bardzo wysoka swoistość i czułość diagnostyczna, dolny poziom detekcji od 15-20 kopii/ml,
- szeroki zakres liniowości pomiaru, od 20 do kilkunastu milionów kopii/ml,
- zestawy kontroli zapewniające ocenę poprawności przeprowadzonego procesu,
- wiarygodną ocenę wiremii różnych subtypów HIV-1.

2.2. Jakościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zastosowanie testów jakościowych:

- do potwierdzenia zakażenia HIV po uzyskaniu reaktywnego wyniku testu przesiewowego,
- po ekspozycji, z podejrzeniem wczesnej fazy zakażenia, przed serokonwersją,
- z możliwą serokonwersją późną – np. u pacjentów z niedoborami odporności o innym podłożu, z zespołem LEVI,
- noworodków i niemowląt matek żyjących z HIV. Z powodu obecności przeciwciał odmatczynych diagnostyka serologiczna nie ma zastosowania. Czas zanikania przeciwciał odmatczynych może wynosić do 18 miesięcy.

2.3. Ilościowe oznaczenie RNA HIV-1

Zalecamy stosowanie testów oznaczających poziom wiremii w grupach pacjentów:

1. z nowowykrytym zakażeniem – wynik przedstawia wiremię pacjenta przed rozpoczęciem leczenia,
2. nieleczonych – co najmniej dwa razy w roku; w celu monitorowania przebiegu zakażenia,
3. leczonych – co najmniej dwa razy w roku; na potrzeby oceny skuteczności leczenia, identyfikacja ewentualnego niepowodzenia terapeutycznego.

Częstsze badanie wiremii jest zalecane w diagnostyce: dzieci, po wdrożeniu leczenia antyretrowirusowego, pacjentów źle tolerujących obecny schemat leczenia oraz w każdym innym przypadku uznanym za zasadny przez lekarza.

Wyniki oznaczania wiremii HIV-1 przyjęto wyrażać w kopiach/ml. Wyniki wiremii uzyskane w innych jednostkach powinny zawierać przelicznik umożliwiający konwersję wyniku. Wynik <15-20 kopii/ml (poniżej dolnego poziomu liniowości pomiaru) oznacza wykrywalną wiremię HIV-1, niemożliwą do dokładnego przeliczenia wynikającą z ograniczeń technologicznych metody.

2.4. Ilościowe oznaczanie RNA HIV-2

Diagnostyka genetyczna zakażeń HIV-2 jest ograniczona znikomą ilością dostępnych testów. Wprowadzony na rynek test jakościowy do zastosowania z użyciem wysokoprzepustowych, zautomatyzowanych systemów umożliwia wykrywanie RNA, potwierdzanie i różnicowanie zakażenia HIV-2 oraz HIV-1. Jednakże niewielkie zapotrzebowanie na wykrywanie zakażeń HIV-2 metodami molekularnymi utrudnia wprowadzenie ich do rytunowej diagnostyki. Oferowane obecnie testy wykrywające RNA HIV-2, ilościowo oznaczające wiremię wybranych subtypów HIV-2 przeznaczone są do zastosowań naukowych. Aktualne rekomendacje nie obejmują diagnostyki genetycznej zakażeń HIV-2.

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

Zalecamy stosowanie testów genetycznych wykorzystujących technologię sekwencjonowania.

Zalecamy badanie wrażliwości HIV-1 na leki w grupach:

1. **Pacjentów nieleczonych:**

- przy noworozpoznanym zakażeniu – wykryte warianty odzwierciedlają lekooporność przenoszoną.

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

W przypadku potrzeby szybkiego rozpoczęcia leczenia nie należy czekać na wynik testu. Możliwa jest późniejsza modyfikacja schematu leczenia zgodnie z uzyskanymi wynikami badania.

Zalecamy powtórzenie badania, gdy od oznaczenia lekowrażliwości HIV-1 do inicjacji terapii upłynęło ponad 6 miesięcy lub gdy istnieje ryzyko nadkażenia kolejnym szczepem.

2. **Pacjentów leczonych:**

- z wirusowym niepowodzeniem leczenia. Próbkę należy pobrać podczas stosowania przez pacjenta dotychczasowego zestawu leków.

W przypadku poziomu wiremii rzędu do 200 kopii/ml należy uwzględnić możliwość wystąpienia zjawiska chwilowego wzrostu wiremii (tzw. blip). Przy poziomach wiremii rzędu 100-200 kopii/ml oznaczenie lekooporności jest możliwe, należy jednak uwzględnić ryzyko niewykrycia niektórych mutacji.

- kobiet w ciąży,
- źródeł ekspozycji w przypadkach zastosowania profilaktyki poekspozycyjnej, gdy stwierdza się wystarczający poziom wiremii. Nie należy opóźniać profilaktyki poekspozycyjnej czekając na wynik badania. Wynik może być przydatny przy rozpatrywaniu modyfikacji PEP.
- z przerwanym leczeniem, 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 ze względu na ryzyko archiwizacji wariantów lekoopornych,
- zbieżność historii leczenia z nowym wzorcem oporności,
- możliwość obecności wariantów opornych w ilościach poniżej poziomu detekcji stosowanego testu przy braku presji selekcyjnej leku, wskutek dominacji wariantu dzikiego,
- możliwość kontynuacji leczenia 3TC lub FTC w przypadku wykrycia mutacji M184V/I.

Niewykrycie wariantów opornych przy niepowodzeniu wirusowym może być wynikiem:

- niskiej adherencji,
- udziału opornych populacji opornych wariantów genetycznych wirusa na poziomie poniżej 20% wszystkich szczepów,
- niedostatecznej wiedzy o zależnościach pomiędzy mutacjami a klinicznie obserwowaną opornością,
- selekcji mutacji modyfikujących lekowrażliwość 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,
- błędu laboratoryjnego.

Rutynowym oznaczeniem jest identyfikacja mutacji warunkujących oporność w regionach kodujących odwrotną transktyprazę (dla leków z grupy NNRTI i NRTI), proteazę (dla PI) oraz integrazę (dla grupy InSTI). W zależności od dostępnych testów, możliwe jest oznaczenie lekowrażliwości jednocześnie na wszystkie 3 klasy leków.

Oznaczenie mutacji w regionie kodującym integrazę jest szczególnie istotne:

- w przypadku wirusowego niepowodzenia leczenia schematem zawierającym inhibitor integrazy,
- przed leczeniem, przy podejrzeniu możliwej transmisji wariantów opornych na inhibitory integrazy,
- gdy stosowano długodziałające inhibitory integrazy (LA-CAB) jako PrEP.

3. Interpretacja wyników testów lekooporności

Analiza interpretacyjna uzyskanych wyników testów lekooporności HIV-1 odbywa się z użyciem algorytmu HIVdb Unwersytetu Stanforda, zgodnie z którym stosuje się 5-cio stopniową skalę klasyfikacji oporności:

Poziom oporności	Opis	Interpretacja kliniczna
Brak oporności (No resistance)	Nie wykryto mutacji powiązanych z opornością. Szczep jest wrażliwy na dany lek.	Lek będzie skuteczny, a jego stosowanie powinno prowadzić do supresji replikacji wirusa.
Możliwa niska oporność (Potential low-level resistance)	Wykryto mutacje warunkujące oporność, ale ich wpływ na skuteczność leku jest minimalny.	Lek będzie nadal skuteczny, w połączeniu z innymi. Zaleca się ostrożność i monitorowanie odpowiedzi wirusologicznej.
Niski poziom oporności (Low-level resistance)	Wirus wykazuje pewną oporność, ale lek może nadal działać, choć mniej efektywnie.	Lek można stosować, ale jego skuteczność może być ograniczona. Może być używany w połączeniu z innymi lekami. Należy monitorować odpowiedź wirusologiczną.
Średni poziom oporności (Intermediate resistance)	Wirus wykazuje znaczne obniżenie wrażliwości na lek.	Lek ma ograniczoną skuteczność i należy unikać jego używania. Może być stosowany w szczególnych przypadkach, gdy brak jest innych opcji terapeutycznych.
Wysoki poziom oporności (High-level resistance)	Wirus jest wysoce oporny na lek. Brak skuteczności działania leku.	Lek w dopuszczalnych stężeniach terapeutycznych najprawdopodobniej nie będzie skuteczny. Należy wybrać inne opcje terapeutyczne jeśli są dostępne lub skonsultować dalsze stosowanie leku z lekarzem specjalistą chorób zakaźnych.

2.6. Identyfikacja subtypu

Zalecamy identyfikację subtypu wirusa na podstawie sekwencji genetycznej uzyskanej przy oznaczaniu lekooporności, metodą analizy filogenetycznej lub z wykorzystaniem dostępnych algorytmów interpretacyjnych. Jednym ze skutków różnorodności genetycznej wirusa HIV-1 może być różne, swoiste dla poszczególnych subtypów, tempo selekcji określonych mutacji odpowiedzialnych za narastanie oporności klinicznej. Należy podkreślić, że niektóre automatyczne algorytmy interpretacyjnie nieprecyzyjnie określają część wariantów i subtypów.

2.7. Oznaczenie tropizmu

HIV-1 wykazuje tropizm do koreceptorów CXCR4 (X4), CCR5 (R5) lub mieszany X4/R5 (*dual)* – pozwalający na wykorzystywanie dowolnego z tych koreceptorów. Do oznaczenia tropizmu HIV-1 zalecamy technikę sekwencjonowania regionu kodującego 35 aminokwasowy fragment pętli V3 glikoproteiny 120. Wynikiem badania jest tzw. współczynnik FPR (*false positive rate*). Dla pacjentów zakażonych wariantem wirusa o współczynniku wyższym niż przyjęta wartość graniczna może mieć zastosowanie leczenie lekami z grupy antagonistów CCR5; przy niższym FPR – leczenie nie jest zalecane.

Zalecamy oznaczanie tropizmu wyłącznie bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia z użyciem antagonistów CCR5.

Rutynowe wykonywanie testu o osób nowozdiagnozowanych, w celu ustalenia przyszłych schematów terapeutycznych nie jest zalecane. Tropizm wirusa podleda dynamicznym zmianom w trakcie zakażenia. Wykrycie wyłącznie wariantu CCR5 nie oznacza, ze wariant taki będzie obecny w momencie rozpoczęcia leczenia.

Piśmiennictwo

1. EACS Guidelines 12.1November 2024
2. Instrukcja do testu TaqPath Seq HIV-1 Genotyping Kit, ThermoFisher Scientific
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, rekomendacje Department of Health and Human Services, September, 2024
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, December, 2024
6. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2024, rekomendacje International Antiviral Society-USA Panel
7. 2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1, Wensing et al., Top Antivir Med. 2022 Oct-Nov; 30(4):559-574
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

3

Miłosz **Parczewski**
Anna **Urbańska**

Farmakogenetyka w praktyce klinicznej zakażenia HIV

Wprowadzenie

Farmakogenetyka – badanie wpływu pojedynczych genów na reakcję na leczenie i farmakogenomika – zastosowanie badań genetycznych włącznie z badaniami na poziomie mRNA i modyfikacji aktywności transkrypcyjnej, często związane z produkcją nowych leków mają pomóc w rozwoju terapii skrojonej na miarę (ang. *tailored therapy)* [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. s*ingle 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 ART oraz odpowiedź na terapię antyretrowirusową [3].

Badania asocjacyjne całego genomu (Whole-genome association studies) w populacji ogólnej ujawniły czynniki genetyczne związane z zaburzeniami metabolicznymi (tj. cukrzycą typu 2 i lipodystrofią); profilowanie genetyczne może być przydatne przy wyborze schematów ART w celu uniknięcia leków związanych z toksycznością metaboliczną.

Ważnym zagadnieniem jest 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]. 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. 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.

3.1. Zmienność genetyczna gospodarza a leczenie antyretrowirusowe

Aktualnie w praktyce klinicznej stosowany jest jeden wariant – ***HLA B*5701***, w związku z nadwrażliwością na abakawir. Od lat żaden nowy test nie znalazł zastosowania w praktyce.

Reakcje nadwrażliwości na abakawir (ang. *Abacavir-hypersetsitivity 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 [6]. Odstawienie leku powoduje szybkie ustąpienie objawów nadwrażliwości, natomiast ponowne włączenie może skutkować gwałtowną reakcją anafilaktyczną ze wstrząsem [7]. 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 [8-11]. Oznaczanie *HLA B*5701* pozwoliło na znaczące obniżenie częstości reakcji nadwrażliwości po włączeniu abakawiru, z dodatnią wartością prognostyczną testu na poziomie 61,2% i ujemną wartością prognostyczną 95,5%, czułością dla ABC-HSR obserwowanych klinicznie na poziomie 44%, i specyficznością 96% [10]. Częstość występowania allelu *HLA B*5701* wśród osób zakażonych HIV w Polsce wynosi 4,7% [12].

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.
- Dostępne są komercyjne testy wykorzystujące technikę realTime PCR. Wykazano, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu, oznaczonego rs2395029, zlokalizowanego w genie genie kompleksu HLA P5 (HCP5) znajduje się w wysokiej nierównowadze sprzężeń z allelem HLA-B*57:01 [13,14].
- Wdrożenie terapii abakwirem jest przeciwwskazane u osób nosicieli HLA B*5701.
- Nawet w przypadku ujemnego wyniku HLA B*5701 rzetelna informacja dla pacjenta na temat możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest wymagana.

W standardzie rutynowego testowania u osób żyjących z 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 regione *TATA box* promotora genu UDP-glukuronozylotransferazy *[A(TA)^{7}TAA]*, co skutkuje jego zmniejszoną aktywnością i zmniejszeniem aktywności enzymu. Wariant ten jest związany z występowaniem hiperbilirubinemii podczas leczenia ATV i IDV [15].
- **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 [16].

- ***Wariant ABCB1 (MDR1)* C3435T*, a skuteczność terapii antyretrowiruswej.*** 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 [17].

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, DRB1*1501 i DRB1*13 (*1301-3) (ochrona przed transmisją perinatalną) [18]. Wśród osób z HLA-B*57 obserwuje się większe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli immunologicznej [19-20].

- 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), modyfikacją ilości dostępnych koreceptorów na powierzchni komórki w wyniku zmiany aktywności części promotorowej genu kodującego dany koreceptor, czy też mutacją w części kodującej genu i w efekcie syntezą niefunkcjonalnego białka, co samo w sobie uniemożliwia połączenie wirusa z komórką [21]. Wpływ na progresję zakażenia HIV został udowodniony dla następujących wariantów: delecja 32 par zasad w części kodującej CCR5 (Δ32 CCR5), liczby powtórzeń genu CCL3L1, oraz następujących wariantów pojedynczego nukleotydu*: A190G CCR2, G744A CX3CR, C838T CX3CR1* [20-22]. Ponadto istnieją doniesienia opisujące zmniejszoną podatność na zakażenie HIV-1 u homozygot Δ32/ Δ32 CCR5 i heterozygot Δ32/wt [23-25]. Należy jednak pamiętać, o możliwości zakażenia wariantami HIV-1 o tropizmie do koreceptora CXCR4.

- Warianty ApoE i związane z ryzykiem choroby Alzheimera (AD)

Gen apolipoproteiny E (APOE) ma trzy główne warianty alleliczne, APOE*ε2, APOE*ε3 i APOE*ε4; APOE*ε4 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem i niższym wiekiem zachorowania na chorobę Alzheimera (AD), podczas gdy APOE*ε2 wydaje się zapewniać ochronę przed AD. Coraz więcej dowodów sugeruje, że wpływ APOE*ε4 na ryzyko AD jest wywierany poprzez hamowanie klirensu amyloidu-β (Aβ) i promowanie agregacji Aβ. APOE może wpływać na patologię białka tau i neurodegeneracją za pośrednictwem zmienności izoform tau. APOE4 przyczynia się do patogenezy AD poprzez upośledzenie odpowiedzi mikrogleju, transportu lipidów, integralności i plastyczności synaptycznej, metabolizmu glukozy oraz integralności i funkcji naczyń mózgowych; niektóre z tych efektów są niezależne od szlaków związanych z Aβ [26].

Wytyczne dotyczące oznaczania wariantów genetycznych związanych z podatnością na zakażenie HIV lub z jego progresją oraz związkiem wariantów genetycznych z chorobami współistniejącymi z 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 Δ32 CCR5 u osób niezakażonych HIV ze względu na możliwość promocji ryzykownych zachowań.
- W przypadku oznaczania obecności mutacji Δ32/wt CCR5 u osób żyjących z HIV-1 jej obecność nie powinna być brana pod uwagę przy decyzji o rozpoczęciu ART.
- Badania naukowe mogą pomóc w określeniu genetycznych czynników ryzyka wystąpienia chorób współistniejących włączając w to zaburzenia neuropoznawcze lub zmiany masy ciała.

Piśmiennictwo

1. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. Nat Rev Genet. 2003 Dec;4(12):937-472
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. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Rauch A, Nol an 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
12. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A, Urbańska A, Fuksińska K, Bander D, Boroń-Kaczmarska A. Introduction of pharmacogenetic screening for the HLA B*5701 variant in Polish HIV infected patients – short communication. HIV Med 2010 May; 11(5):345-8
13. Avidor B., Girshengorn S., Giladi L., Israel S., Katz R., Turner D. *Validation of two commercial real-time PCR assays for rapid screening of the HLA B*57:01 allele in the HIV clinical laboratory,* Journal of Virological Methods, Volume 237, November 2016, Pages 18-24
14. Jaya Ch., Abhilasha G., Tulika Kumari R. Prevalence of HLA-B*57:01 and complete linkage disequilibrium with HCP5 rs2395029: Prevalence and Detection, Advance. September 25.2023

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 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

21. 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

22. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease part two Ann Intern Med 134 (10): 978-976, 2001

23. 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

24. 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

25. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Kaczmarczyk M, Adler G, Binczak-Kuleta A,Loniewska B, Boron-Kaczmarska A, Ciechanowicz A. Sequence variants of chemokine receptor genes and susceptibility to HIV-1 infection. J Appl Genet. 2009; 50(2):159-66

26. Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T.R. *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Nat Rev Neurol 15, 501–518 (2019). https://doi.org/10.1038/s41582-019-0228-7

4

Magdalena **Rosińska**
Anna **Grzeszczuk**
Anna **Baumann-Popczyk**
Magdalena **Ankiersztejn-Bartczak**
Justyna D. **Kowalska**

Nadzór epidemiologiczny nad HIV/AIDS

Wprowadzenie

Ogólny cel nadzoru epidemiologicznego sformułowany w Ustawie o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dn. 5 grudnia 2008 z późniejszymi zmianami [1] obejmuje zapobieganie zakażeniom lub chorobom zakaźnym i ich zwalczanie poprzez stałe, systematyczne gromadzenie, analizę oraz interpretację informacji o zachorowaniach lub innych procesach zachodzących w sferze zdrowia publicznego.

Zbierane dane powinny umożliwić zarówno poznanie charakterystyki epidemii HIV w Polsce, jak również szybką identyfikację zmian oraz ocenę w jakim stopniu wdrażane interwencje odpowiadają na te zmiany [2]. Obecny system jest niezadowalający. Dane o zapadalności są dostępne ze znacznym opóźnieniem, brak w zgłoszeniach istotnych informacji klinicznych i epidemiologicznych. Ponadto, brak indywidualnego identyfikatora we wszystkich zgłoszeniach ogranicza możliwość weryfikacji lub/i łączenia danych dotyczących tego samego przypadku.

W konsekwencji istnieją nie tylko 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 w danym roku. Określenie czy wszystkie osoby z zakażeniem HIV korzystają z opieki specjalistycznej i leczenia antyretrowirusowego, nie jest obecnie możliwe.

Dodatkowym elementem utrudniającym monitorowanie epidemii HIV/AIDS w Polsce jest brak jasno określonych zasad prowadzenia nadzoru nad zakażeniem HIV w grupie uchodźców oraz osób migrujących. Konieczna jest również aktualizacja zakresu zbieranych informacji oraz metod zapobiegania zakażeniom z dostosowaniem do obecnej sytuacji epidemiologicznej.

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

- Wypracowanie skutecznej metody identyfikacji przypadków HIV i AIDS oraz zgonów w tej populacji, umożliwiające bieżące monitorowanie sytuacji epidemicznej.
- Zgłaszanie przypadków zakażenia HIV oraz AIDS drogą elektroniczną.
- Ustalenie zakresu informacji niezbędnych do monitorowana kontinuum opieki nad osobami żyjącymi z HIV w Polsce z uwzględnieniem migracji osób żyjących z HIV.
- Dostosowanie czasu zgłoszenia nowego zakażenia HIV/AIDS do realnych możliwości uzyskania pełnych danych niezbędnych do monitorowania sytuacji epidemicznej.

- Stworzenie systemu umożliwiającego scalenie danych pochodzących z różnych źródeł przy zachowaniu anonimowości, poprzez linkowanie na podstawie wspólnego identyfikatora.
- Przyjęcie transparentnego procesu opracowywania i udostępniania oszacowań z uwzględnieniem instytucji przekazujących dane do organizacji międzynarodowych w oparciu o opublikowaną metodologię.

Opis obecnie funkcjonującego systemu

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 (m.in. Decyzją Parlamentu Europejskiego i Rady [3] i wynikającymi z niej przepisami).

Aktualnie nadzór epidemiologiczny nad HIV/AIDS w Polsce, podobnie jak w całej Europie, opiera się na zgłoszeniach nowo wykrytych przypadków.

Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi [1] przypadki zakażenia HIV i AIDS lub zgon z ich powodu podlegają obowiązkowi zgłoszenia właściwemu państwowemu inspektorowi sanitarnemu. Zgłoszeń powinni dokonywać lekarze w przypadku rozpoznania zakażenia HIV oraz niezależnie diagności laboratoryjni w przypadku wyniku dodatniego w kierunku HIV. Ponadto lekarze mają obowiązek zgłaszania rozpoznania AIDS u pacjentów, u których już zgłoszono zakażenie HIV. Jeżeli zakażenie HIV jest rozpoznane równoczasowo z rozpoznaniem AIDS, wówczas zgłoszenie obejmuje HIV i AIDS. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2019 r. w sprawie zgłaszania podejrzeń i rozpoznań zakażeń, chorób zakaźnych oraz zgonów z ich powodu [4] – określa formularz ZLK-4 przeznaczony do dokonywanych przez lekarzy zgłoszeń rozpoznania zakażenia HIV/ zachorowania na AIDS/zgonu osoby zakażonej HIV/chorej na AIDS.

Natomiast rozporządzenie z dnia 24 czerwca 2020 r. w sprawie zgłaszania wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych u ludzi [5] – określa formularz ZLB-3, na którym dokonywane jest zgłoszenie wyniku badania w kierunku (HIV) przez diagnostę laboratoryjnego. W przypadku zgłoszeń na formularzu ZLB-3 diagnosta powinien dołączyć sprawozdanie z badań. Obecnie prowadzone są prace nad nowelizacją rozporządzenia w sprawie zgłaszania podejrzeń i rozpoznań zakażeń, chorób zakaźnych oraz zgonów z ich powodu, aby docelowo zgłoszenia ZLK odbywały się tylko drogą elektroniczną, poprzez system P1 [6].

W formularzu zgłoszenia ZLK 4 zamieszczono części dotyczące danych personalnych pacjenta i danych epidemiologicznych. W przypadku gdy osoba, której zgłoszenie dotyczy zechce zastrzec swoje dane, wówczas zamiast imienia i nazwiska wpisuje się inicjały lub hasło, zamiast daty urodzenia – wiek, zamiast adresu – nazwę powiatu właściwego ze względu na miejsce zamieszkania. Pacjent nie może zastrzec danych o płci. W szczególności ważne jest określenie przynależności do grupy narażenia (osoby stosujące substancje odurzające we wstrzyknięciach, mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami, kobiety mające kontakty seksualne z kobietami, osób świadczących usługi seksualne, pracowników ochrony zdrowia/personelu medycznego) oraz drogi zakażenia (kontakt homoseksualny, kontakt heteroseksualny, kontakt seksualny/brak dokładnych danych, wstrzyknięcie narkotyku, droga wertykalna, transfuzja krwi/preparatów krwiopochodnych, jatrogenna, inna niż wymienione).

Formularze są przekazywane do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych (PSSE), które w przypadku zgłoszeń papierowych wprowadzają dane do systemu Epibaza, łączą w systemie zgłoszenia dotyczącej tej samej osoby oraz pozyskują dodatkowe informacje od lekarza zgłaszającego, jeśli jest to niezbędne. Wszystkie dane dotyczące tego samego pacjenta (przy założeniu posiadania danych osobowych lub powtarzalnego systemu zakodowania, obejmującego co najmniej inicjały, datę urodzenia oraz płeć) są w systemie agregowane w formularzu przypadku, który jest źródłem raportów. Dedykowane osoby w Wojewódzkich Stacjach Sanitarno-Epidemiologicz-

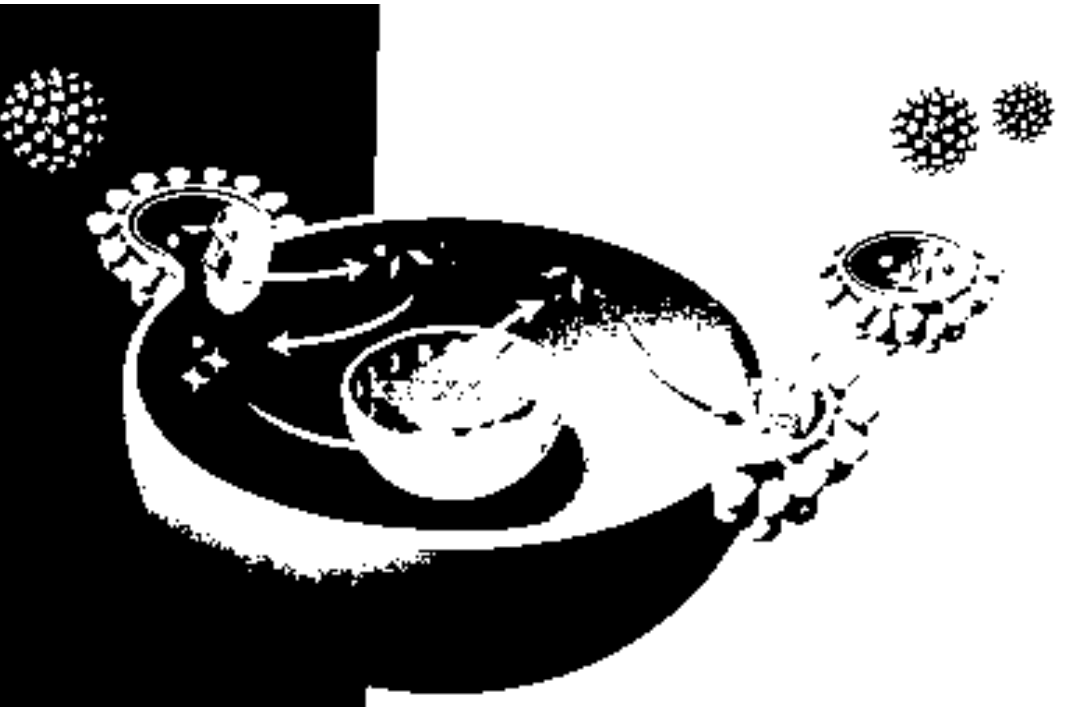
nych, Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego PZH – PIB oraz w Głównym Inspektoracie Sanitarnym mają dostęp do danych i mogą w systemie skontaktować się z PSSE w sprawie przypadku. Wstępne dane dotyczące zgłoszeń są publikowane w Meldunkach epidemiologicznych, a po weryfikacji również na dedykowanej HIV podstronie (https://www.pzh.gov.pl/serwisy-tematyczne/meldunki-epidemiologiczne/). Dane o mniejszym stopniu agregacji są dostępne w serwisie Epibaza (https://epibaza.pzh.gov.pl/). W dalszej kolejności, w cyklu rocznym, anonimowy zbiór danych jest przekazywany do Europejskiego systemu nadzoru (TESSy, https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy). Dane z nadzoru epidemiologicznego są wykorzystywane do estymacji krajowych dotyczących HIV, które z kolei wchodzą w skład estymacji europejskich i ogólnoświatowych. Dane są corocznie analizowane i publikowane w Przeglądzie Epidemiologicznym w dziale Kronika Epidemiologiczna.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570 z pózn. zm.)
2. 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
3. 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
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2019 r. w sprawie zgłaszania podejrzeń i rozpoznań zakażeń, chorób zakaźnych oraz zgonów z ich powodu (Dz.U. 2019 poz. 2430 z pózn. zm.)
5. Rozporządzenie z dnia 24 czerwca 2020 r. w sprawie zgłaszania wyników badań w kierunku biologicznych czynników chorobotwórczych u ludzi (Dz.U. 2020 poz. 1118)
6. System e-Zdrowie (P1) https://www.cez.gov.pl/pl/nasze-produkty/e-zdrowie-p1

B

Profilaktyka



5

Bartosz **Szetela**
Jacek **Gąsiorowski**
Łukasz **Łapiński**

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 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.

W wielu badaniach m.in. Partner 1 i 2 wykazano brak ryzyka transmisji HIV na partnerów seksualnych osób żyjących z HIV jeśli podczas leczenia antyretrowirusowego wiremia nie przekraczała 200 kopii/ml w pomiarze wykonanym w ciągu ostatniego roku. Zjawisko to zostało nazwane U=U (ang. undetectable = untrasmittable), a w języku polskim N=N (niewykrywalny = niezakażający). Dotychczas brak zakaźności potwierdzono jedynie dla kontaktów seksualnych. Brak danych dla ekspozycji krwiopochodnych, dla iniekcyjnego używania narkotyków i dla karmienia piersią → (patrz rozdział 19) nakazuje traktować tego rodzaju ekspozycje jako potencjalne grożące przeniesieniem zakażenia HIV nawet mimo niewykrywalnej wiremii.

5.1. Wskazania do PrEP

PrEP powinna być stosowana u osób narażonych na zakażenie HIV. Należą do nich osoby, które:

- mają kontakty seksualne bez prezerwatywy z osobami o nieznanym statusie serologicznym lub z osobami żyjącymi z HIV nieleczonymi antyretrowirusowo lub leczonymi nieskutecznie (wiremia HIV powyżej 200 kopii/ml),
- 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,
- zwracają się z prośbą o wdrożenie PrEP.

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),
- przeprowadzić diagnostykę zakażenia HBV (osoba szczepiona – anty-HBs, osoba nieszczepiona – HBsAg i ewentualnie anty-HBc total); w przypadku stwierdzenia obecności antygenu HBs zaleca się dawkowanie ciągłe PrEP (tj. 1 tabl. co 24 godziny), a w razie konieczności przerwania PrEP kontrolę aktywności ALT,
- wypisać receptę na FTC/TDF lub FTC/TAF – kolejna wizyta za 1 miesiąc w celu wykluczenia wczesnego zakażenia HIV i oznaczenia stężenia kreatyniny.

Ponadto zaleca się:

- zaszczepić pacjenta przeciw HBV jeśli stwierdzono poziom przeciwciał anty-HBs < 10 IU/ml (silne zalecenie), HAV (opcjonalnie), HPV (opcjonalnie),
- przeprowadzić diagnostykę i/lub leczenie STI (kiła, HCV, rzeżączka, chlamydioza) (silne zalecenie):
  - serologia kiły,
  - serologia HCV,
  - badanie molekularne (PCR) wykrywające Chlamydia trachomatis i Neisseria gonorrheae (wymazy z gardła, odbytu i cewki moczowej/przedsionka pochwy, zamiast wymazu z cewki moczowej można wykorzystać mocz – zaleca się badanie jednoczasowe z 3 lokalizacji)* – brak możliwości wykonania tych badań nie powinien stanowić przeszkody dla rozpoczęcia PrEP,
- wykonać aktualne badania laboratoryjne: kreatynina (eGFR), morfologia krwi, badanie ogólne moczu,

* Niekiedy można rozważyć rozszerzenie diagnostyki o badanie PCR w kierunku Mycoplasma genitalium.

5.2.2. Dawkowanie PrEP

Schemat ciągły:

W PrEP powinien być stosowany dizoproksyl tenofowiru (TDF) [245 mg] lub alafenamid tenofowiru (TAF) [25 mg] w skojarzeniu z emtrycytabiną (FTC) [200 mg] przyjmowane jako 1 tabletka jeden raz dziennie z posiłkiem w schemacie ciągłym.

Dane z badań klinicznych wskazują, że maksymalną ochronę osiąga się po 7 dniach dawkowania ciągłego (1 tabl. co 24 h).

W przypadku mężczyzn i osób transpłciowych z płcią męską przypisaną w chwili urodzenia PrEP ciągły można rozpocząć od 2 tabl. przyjętych razem na 2-24 h przed kontaktem seksualnym, uzyskując już ochronę, a następnie kontynuować 1 tabl. co 24 h. Dawkowanie można zakończyć po minimum dwóch dniach od ostatniej ekspozycji w przypadku osób z płcią męską przypisaną w chwili urodzenia.

Schemat doraźny:

W przypadku braku akceptacji dawkowania ciągłego mężczyznom i osobom transpłciowym z płcią męską przypisaną w chwili urodzenia można zaproponować dawkowanie doraźne* (2 tabl. TDF/FTC na 2-24 h przed stosunkiem, następnie 1 tabl. 24 h po pierwszej dawce, a następnie 1 tabl. 48 h po pierwszej dawce czyli przez dwa dni zgodnie ze schematem 2-1-1).

* dawkowanie nie zarejestrowane w charakterystyce produktu leczniczego

Tabela 1. Dawkowanie PrEP (FTC/TDF lub FTC/TAF) w profilaktyce zakażenia HIV podczas kontaktów seksualnych (kolor szary – dawkowanie preferowane)

	Mężczyźni cis i kobiety trans	**Kobiety cis**	**Osoby trans bez lub w trakcie tranzycji, mężczyźni trans**
1. Ciągłe (1×1 tabl. na 7 dni przed ryzykiem, w trakcie ryzyka i 7 dni po)	FTC/TDF$^{BK,@}$ FTC/TAF $^{BK,@}$	FTC/TDF^{BK} FTC/TAF$^{PK/PD}$	zależy od etapu tranzycji i rodzajów ekspozycji
2. Ciągłe (2 tabl. 2-24 h przed ryzykiem, następnie 1×1 tabl. w trakcie ryzyka i 2 dni po)	FTC/TDF^{BK} FTC/TAF$^{PK/PD}$	NIEZALECANE	zależy od etapu tranzycji i rodzajów ekspozycji
3. Ciągłe (2 tabl. 2-24 h przed ryzykiem, następnie 1×1 tabl. w trakcie ryzyka i 7 dni po)	FTC/TDF$^{BK,@}$ FTC/TAF$^{PK/PD}$	FTC/TDF$^{PK/PD}$ FTC/TAF$^{PK/PD}$	zależy od etapu tranzycji i rodzajów ekspozycji
4. Doraźnie 2-1-1 (2 tabl. 2-24 h przed ryzykiem, następnie 1×1 tabl. przez 2 dni po)	FTC/TDF^{BK} FTC/TAF$^{PK/PD}$	NIEZALECANE	zależy od etapu tranzycji i rodzajów ekspozycji
5. Doraźnie 2-1-1-1-1-1-1-1 (2 tabl. 2-24 h przed ryzykiem, następnie 1×1 tabl. przez 7 dni po)	FTC/TDF$^{BK,\#}$ FTC/TAF$^{PK/PD}$	FTC/TDF$^{PK/PD}$ FTC/TAF$^{PK/PD}$	zależy od etapu tranzycji i rodzajów ekspozycji

BK – dawkowanie zalecane na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych *(największa siła zaleceń)*

PK/PD – wyniki badań farmakokinetycznych/farmakodynamicznych sugerują uzyskanie stężeń ochronnych, brak jednak badań klinicznych to potwierdzających *(mniejsza siła zaleceń)*

$^{@}$ wystarczające dawkowanie 2 dni po ostatnim ryzyku jak w punkcie 2

$^{\#}$ wystarczające dawkowanie 2 dni po ostatnim ryzyku jak w punkcie 4

Dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne sugerują osiągnięcie stężeń ochronnych FTC/TDF i FTC/TAF w przypadku przyjęcia 2 tabletek na minimum 2 h przed ekspozycją również u kobiet cis. Kobiety cis powinny jednak kontynuować przyjmowanie 1 tabl. co 24 h przez minimum 7 dni po ostatnim kontakcie seksualnym. Brak jest obecnie badań z klinicznymi punktami końcowymi, które by to potwierdzały (niższa wartość danych).

Szczegóły dotyczące dawkowania → (patrz tabela 1).

W przypadku osób transpłciowych dawkowanie PrEP należy ustalać indywidualnie w zależności od etapu tranzycji, stosowanych leków i rodzaju podejmowanych kontaktów seksualnych.

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.

Szczegóły związane z odrębnością prowadzenia PrEP u kobiet → (patrz rozdział 50).

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 dużą skuteczność PEP.
- Dalsze monitorowanie anty-HIV/p24 po 6-8 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). W celu skrócenia czasu do uzyskania wyniku, wszystkie testy diagnostyczne stosowanie w monitorowaniu mogą być testami point-of-care (POC) – serologiczne, antygenowe lub molekularne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i charakterystyką testu. W przypadku pacjentów dawkujących PrEP według schematu doraźnego lub z niską adherencją do PrEP ciągłego zaleca się jednak wykonywanie laboratoryjnych testów anty-HIV/p24 lub molekularnych.

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 FTC/TDF lub FTC/TAF – 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 i ewentualnie diagnostyka w kierunku HCV* (anty-HCV lub HCV-RNA),
- diagnostyka i/lub leczenie kiły → (patrz rozdział 29),
- PCR w kierunku chlamydiozy i rzeżączki u pacjentów bezobjawowych – raz w roku lub wg wskazań indywidualnych – brak możliwości wykonania tych badań nie powinien stanowić przeciwwskazania do kontynuowania PrEP,
- kreatynina/eGFR, ewentualnie mocz badanie ogólne – raz w roku lub częściej w przypadku istotnego obniżenia eGFR,
- wypisanie recepty na FTC/TDF lub FTC/TAF – kolejne wizyty nie rzadziej niż co 3 miesiące.

* Z uwagi na względnie częste transmisje HCV wśród MSM, zwłaszcza wśród użytkowników chemseks, zaleca się niezwłoczne leczenie przeciwwirusowe jeszcze w fazie zakażenia wczesnego w celu przerwania łańcucha transmisji.

1× w roku

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

Podczas każdej wizyty należy również przeprowadzić szczegółową ocenę adherencji. Celem jej optymalizacji zaleca się:

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

5.4. Zakończenie PrEP

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

W przypadku zakończenia PrEP, należy:

- wykluczyć zakażenie HIV (anty-HIV/p24 ostatni raz 6-8 tygodni po zakończeniu PrEP FTC/TDF lub FTC/TAF),
- przeprowadzić diagnostykę i ewentualnie leczenie STI/HCV,
- oznaczyć kreatyninę/eGFR, morfologię krwi i wykonać badanie ogólne moczu,
- wykonać badanie densytometryczne (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 → (patrz wytyczne rozdział 8).

W przypadku zakażenia HIV nabytego podczas stosowania PrEP nie należy opóźniać rozpoczęcia leczenia ARV w oczekiwaniu na wyniki lekooporności.

5.5. PrEP iniekcyjny

Stosowanie kabotegrawiru (CAB) w postaci iniekcji domięśniowych podawanych co 2 miesiące stanowi opcję chemioprofilaktyki zakażenia HIV. Jego skuteczność oceniano w badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn, kobiet trans i kobiet cis w porównaniu z FTC/TDF dawkowanym w sposób ciągły. Korzyści przewiduje się głównie dla osób mających problemy z adherencją lub nietolerujących FTC/TDF lub FTC/TAF.

Szczególną uwagę należy zwrócić na tzw. „ogon lekowy" CAB czyli utrzymujące się przez wiele miesięcy po zakończeniu regularnego przyjmowania iniekcji istotne klinicznie stężenie leku we krwi. Z tego powodu szczególnie ważne jest wykluczenie zakażenia HIV przed pierwszą iniekcją, najlepiej na podstawie ujemnego badania HIV-RNA i anty-HIV/p24 (oba badania wykonywane jednoczasowo).

Podczas wizyt kontrolnych również zaleca się wykonywanie HIV-RNA (wynik ilościowy, test o jak najniższym dolnym progu wykrywalności) i laboratoryjnych testów serologicznych anty-HIV/p24. W badaniu HPTN083 pozwoliło to na wcześniejsze rozpoznanie zakażenia HIV, wdrożenie leczenia i uniknięcie u części pacjentów rozwoju oporności na InSTI. Niemniej jednak dodatnia wartość predykcyjna wyników HIV-RNA w grupie osób przyjmujących CAB wyniosła 9%, a czułość 87%.

Wartości fałszywie dodatnich oznaczeń wiremii nie przekraczały 200 kopii/ml i wymagają konsultacji ze specjalistą.

W przypadku występowania ryzyka zakażenia HIV po zakończeniu PrEP iniekcyjnego, zaleca się stosowanie profilaktyki doustnej. Jeśli do zakażenia HIV dochodzi w trakcie stosowania iniekcyjnego PrEP z użyciem CAB znacznemu wydłużeniu ulega czas serokonwersji oraz czas do wykrycia HIV-RNA. Czas zakończenia diagnostyki u osób z podejrzeniem zakażenia HIV pomimo stosowania CAB nie został jednoznacznie określony, zaleca się jednak kontrolne wykonywanie anty-HIV/p24 i/lub HIV-RNA co 3 miesiące przez przynajmniej rok po ostatniej iniekcji → (patrz rozdział 22, LEVI).

5.6. Ułatwienie dostępu do PrEP

W celu zapewnienia nieprzerwanego dostępu do PrEP zaleca się aby, poza regularnymi wizytami w poradni, w sytuacjach szczególnych rozważyć zdalną konsultację 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 rozpoczynanie PrEP, bez konieczności zgłaszania się na wizytę kontrolną.

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

14. US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 Update: a clinical practice guideline. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf
15. Molina J, Ghosn J, Assoumou L et al. on behalf of ANRS PREVENIR Study Group. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. Lancet HIV. 2022; 9(8):e554-e562
16. Rodger A, JColl P et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. The Lancet. 2019; 393(10189):2428-2438
17. Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHOimplementation guidance. Technical Brief. Geneva: World Health Organization; 2022
18. Cottrell M, Yang K, Prince H i wsp. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine, The Journal of Infectious Diseases, 2016, 55-64
19. Garrett K, Chen J, Maas B i wsp. A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model to Predict Effective HIV Prophylaxis Dosing Strategies for People Who Inject Drugs. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 367, 245-251
20. Zhang L, Iannuzzi S, Chaturvedula A i wsp. Model-based predictions of protective HIV pre-exposure prophylaxis adherence levels in cisgender women. Nat Med, 2023, 2753-2762

6

Weronika **Rymer**
Elżbieta **Mularska**
Marek **Beniowski**

Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV

6.1. Postępowanie nieswoiste

EKSPOZYCJA PRZEZSKÓRNA:	ZACHLAPANIE ŚLUZÓWEK:
Nie tamować krwi, ale też i jej nie wyciskać. Przemyć ranę bieżącą wodą, można umyć mydłem, dezynfekcja preparatem niealkoholowym.	Przepłukać kilkakrotnie wodą lub solą fizjologiczną.
↓	
Zgłosić zdarzenie przełożonemu (dotyczy tylko ekspozycji zawodowych)	
↓	
Zabezpieczyć krew pacjenta źródłowego do badań.* 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 danych medycznych).	
↓	
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 eksponowanego i pacjenta źródłowego na wizycie kwalifikującej do profilaktyki

Tabela 1.

	Eksponowany	Pacjent źródłowy
HIV	anty-HIV/p24 (test wykrywający zarówno przeciwciała anty-HIV jak i antygen p24).	anty-HIV/p24 Jeśli pacjent źródłowy jest HIV(+) i leczony antyretrowirusowo – oznaczyć wiremię HIV.
HBV	HBs antygen anty-HBc anty-HBs – w przypadku osób szczepionych przeciw WZW B w przeszłości	HBs antygen
HCV	anty-HCV	anty-HCV
Inne	Test serologiczny w kierunku kiły w przypadku ekspozycji seksualnych. Test ciążowy (o ile w oparciu o wywiad nie można ciąży wykluczyć).	Test serologiczny w kierunku kiły w przypadku ekspozycji seksualnych.

6.3. Profilaktyka zakażenia HIV

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

Status źródła / Rodzaj ekspozycji	Źródło HIV(+)	Źródło o nieznanym statusie	Źródło nieznane	Źródło HIV(-)
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 potencjalne 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 potencjalne źródło wysokiego ryzyka zakażenia HIV	profilaktyka niezalecana

Czas rozpoczęcia profilaktyki – **jak najszybciej (najlepiej do 4 godzin od ekspozycji)**,

- nie później niż do 48 godzin przy ekspozycjach przezskórnych,
- nie później niż do 72 godzin w ekspozycjach seksualnych wysokiego ryzyka.

Czas trwania terapii profilaktycznej: 28 dni.

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

Czas rozpoczęcia profilaktyki – **jak najszybciej (najlepiej do 4 godzin od ekspozycji)**,

- nie później niż do 48 godzin przy ekspozycjach przezskórnych,
- nie później niż do 72 godzin w ekspozycjach seksualnych wysokiego ryzyka.

Czas trwania terapii profilaktycznej: 28 dni.

U osób które z powodu ekspozycji seksualnych mają wdrażany PEP i wskazania kwalifikujące do PrEP powinny rozpocząć PrEP niezwłocznie 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 3. Kwalifikacja do profilaktyki – pozostałe rodzaje ekspozycji niezawodowych

Ekspozycja/narażenie		Status źródła	Profilaktyka
Ekspozycja seksualna*	współżycie analne lub waginalne bez prezerwatywy (lub uszkodzenie prezerwatywy)	HIV(+) lub status serologiczny nieznany	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 stosujący PrEP z niską adherencją (dla PrEPu ciągłego oznacza to przyjęcie mniej niż 4 tabl. w ciągu tygodnia, dla PrEPu doraźnego przyjęcie leków niezgodnie z zalecanym schematem)

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

Tabela 4. Schematy lekowe *

NRTI	PI lub InSTI	Uwagi
TDF/FTC lub TAF/FTC (1× 1 tabl.) lub 3TC (1× 1 tabl. lub 2× 1 tabl.) + TDF (1× 1 tabl.)	RAL 1 lub 2× dz. lub DRV/c (1× 1 tabl.) lub DRV 1× 1 tabl. + RTV 1× 1 tabl. lub DTG (1× 1 tabl.)	• Schemat z InSTI preferowany zwłaszcza w przypadku interakcji z lekami stosowanymi przez eksponowanego z innych powodów oraz w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów proteazy. • Możliwe jest zastosowanie innych leków niż wymienione jako pierwszego wyboru w przypadkach gdy: – pacjent źródłowy ma możliwą lub potwierdzoną lekooporność HIV, – eksponowana osoba ma przeciwwskazania do włączenia leków pierwszego wyboru.
TAF/FTC/BIC (1× 1 tabl.)		
TAF/FTC/DRV/c (1x1 tabl.)		

* Dawkowanie dla osób dorosłych bez niewydolności nerek

NRTI:

- TDF/FTC: Dizoproksyl tenofowiru 245 mg + emtrycytabina 200 mg – tabletka złożona co 24 godz.
- TAF/FTC: Alafenamid tenofowiru/emtrycytabina 1 tabletka 10/200mg lub 25/200 mg; tabletka złożona co 24 godz; dawka TAF jest uzależniona od trzeciego leku: 1) w połączeniu z RAL lub DTG: TAF/FTC 25/200 mg; 2) w połączeniu z DRV/b: TAF/FTC 10/200 mg
- 3TC: lamiwudyna 300 mg co 24 godz lub 150 mg co 12 godz.
- TDF: tenofowir dizoproksylu 245 mg co 24 godz.

PI:

- DRV + RTV: darunawir 800 mg + rytonawir 100 mg 1 tabl. co 24 godz.
- DRV/c: darunawir 800 mg/kobicystat 150 mg 1 tabl. złożona co 24 godz.

InSTI:

- RAL: raltegrawir 400 mg 1 tabletka co 12 godz. lub 600 mg 2 tabl. co 24 godziny
- DTG: dolutegrawir 50 mg 1 tabletka co 24 godz.

Schematy jednotabletkowe:

- TAF/FTC/DRV/c (TAF 10 mg + FTC 200 mg + DRV 800 mg + COBI 150 mg) – 1 tabl. co 24 godz.
- TAF/FTC/BIC (TAF 25 mg + FTC 200 mg + BIC 50 mg) – 1 tabl. co 24 godz.

Schematy lekowe i dawkowanie leków po ekspozycji u dzieci → (patrz tabela 1 rozdział 7)

Tabela 5. Monitorowanie

Monitorowanie	Badanie diagnostyczne/ rodzaj testu	Czas wykonania
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ARV	Morfologia krwi, amino-transferazy, kreatynina*, inne wg uznania konsultującego lekarza	Drugi tydzień stosowania ARV oraz w każdym innym terminie, jeśli jest to konieczne.
ZAKAŻENIE HIV	anty-HIV/p24 (test wykrywający zarówno przeciwciała anty-HIV jak i antygen p24)	Po 6 tygodniach od ekspozycji w przypadku osób nieprzyjmujących PEP. U osób przyjmujących PEP po 4 tygodniach od ekspozycji oraz dodatkowo po 6-8 tygodniach po zakończeniu przyjmowania PEP. W przypadku podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej bezwłocznie wykonać badanie molekularne wykrywające HIV RNA. Jeśli wykluczono ryzyko transmisji HIV w wyniku zgłoszonej ekspozycji, monitorowanie w kierunku tego zakażenia nie jest zalecane.

* W zależności od stosowanych leków

W przypadku eksponowanych ciężarnych lub matek karmiących kwalifikacja do PEP odbywa się tak samo jak w pozostałych przypadkach. Należy wstrzymać karmienie naturalne do czasu wykluczenia zakażenia HIV.

6.4. Profilaktyka zakażenia HBV

Tabela 6. Kwalifikacja do profilaktyki HBV

Status źródła / Stan uodpornienia eksponowanego	HBsAg (+)	HBsAg (-)	źródło nieznane lub jego status nieznany
Przebyte WZW B w przeszłości lub toczące się zakażenie HBV (HBsAg (+) u eksponowanego)	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 anty-HBs <10 IU/l lub mIU/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 anty-HBs w odstępie miesiąca[$]
Szczepiony miano anty-HBs >10 IU/l lub mIU/ml [@]	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana	profilaktyka niezalecana

* schematy szczepienia: wg CHPL, zwykle 0 – 1. miesiąc – 6. miesiąc

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

[#] przypadki w których wcześniej nie oceniano miana przeciwciał anty-HBs 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 anty HBs – zgodnie z charakterystyką produktu
- Gamma anty-HBs ampułki 200 j.m. – dawkowanie: osoby dorosłe 1000 j.m. i.m. do 48 godz. po ekspozycji (w przypadku partnerów seksualnych osób z ostrym WZW B – do 14 dni),
- Hepatect CP fiolki 50 j.m./ml – dawkowanie: osoby dorosłe zwykle 500 j.m. i.v. do 48-72 godz. po ekspozycji
- Uman Big fiolki 180 j.m./ml – dawkowanie: co najmniej 500 j.m. i.m. w zależności od stopnia ekspozycji na zakażenie; podać jak najszybciej po ekspozycji, najlepiej w ciągu 24-72 h.

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 potwierdzenia odporności na zakażenie u osoby eksponowanej na wizycie wyjściowej – monitorowanie w kierunku tego zakażenia nie jest zalecane.

Po zakończeniu PEP u eksponowanego z potwierdzonym zakażeniem HBV (obecnym HBsAg) należy monitorować parametry wątrobowe, a w razie ich wzrostu wiremię HBV. Pacjent powinien zostać objęty opieką specjalistyczną w trybie pilnym.

6.5. Zagadnienia dodatkowe

Tabela 7.

Problem kliniczny	Uwagi	Postępowanie
Zakażenie HCV	Brak swoistej profilaktyki. Monitorowanie w przypadkach: • po ekspozycji przezskórnej, zachlapaniu błon śluzowych lub skórze uszkodzonej materiałem zakaźnym • po ekspozycji seksualnej, gdy pacjent źródłowy HCV(+) lub jego status jest nieznany, ale prawdopodobieństwo zakażenia HCV wyższe w porównaniu do populacji ogólnej Polski	HCV-RNA i ALT po 4 tygodniach od ekspozycji W przypadku wykluczenia ryzyka transmisji HCV w czasie ekspozycji, monitorowanie w kierunku 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. Do rozważenia DOXY-PEP (tj podanie 2 tabl. doksycykliny do 72 godz. po ekspozycji). Badanie w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową lub skierowanie do poradni specjalistycznej
Ciąża	w przypadku stosunku pochwowego u kobiet	pilne zgłoszenie się do ginekologa (ocena pod kątem wskazań do profilaktyki ciąży i jej wdrożenie)
zakażenie laseczką tężca	każdorazowo do rozważenia przy ekspozycjach przezskórnych	postępowanie zgodnie z zapisami aktualnego Programu Szczepień Ochronnych

Piśmiennictwo

1. EACS. Guidelines Version 12.1. Oct 2024. https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/
2. Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for post-ex-posure 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. Announcement: Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV – United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 May 6;65(17):458. doi: 10.15585/mmwr.mm6517a5
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. Charatkerystyka Produktu Leczniczego Hepatect CP
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uman Big
15. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. Dz.Urz.Min. Zdr. 2023.100

7

Agata **Zientarska**
Agnieszka **Matkowska-Kocjan**
Marta **Rorat**
Izabela **Zaleska**
Leszek **Szenborn**

Postępowanie po ekspozycjach seksualnych u dzieci i młodzieży

Wykorzystanie seksualne małoletniego uregulowane zostało w art. 200 Kodeksu karnego (t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 17, z późn. zm.). 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 ochrona przed demoralizacją oraz ochrona prawidłowego rozwoju psychicznego i fizycznego dzieci i młodzieży. W świetle obowiązującego prawa, osoba poniżej 15 roku życia nie ma zdolności do czynności prawnych ani prawa do samodecydowania w zakresie swojej seksualności. Art. 197 k.k. reguluje przestępstwo zgwałcenia i wymuszenia czynności seksualnej. Warunkiem przyjęcia takiej kwalifikacji jest doprowadzenie innej osoby, mimo braku jej zgody, do obcowania płciowego lub poddania się innej czynności seksualnej z zużyciem przemocy, groźby bezprawnej, podstępu lub w inny sposób. Jednym z typów kwalifikowanych tego przestępstwa jest zgwałcenie małoletniego poniżej lat 15 (§ 4), co wiąże się z podwyższeniem wymiaru kary. Obydwa ww. przestępstwa ścigane są z urzędu, niezależnie od woli pokrzywdzonego lub jego opiekuna prawnego. 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 § 4, jak i 200 k.k. Obowiązek ten dotyczy także personelu medycznego i uchyla w tym zakresie (wyłącznie powiadomienia organów ścigania) tajemnicę medyczną. O podejrzeniu wykorzystywania seksualnego małoletniego poniżej 18 roku życia i wynikającym z tego zagrożeniu zdrowia należy poinformować jego przedstawiciela prawnego (art. 9 ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 581]).

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 ewentualnie faktycznego, w sposób budzący zaufanie pokrzywdzonego. Zasadą w tego typu przypadkach jest współpraca lekarza pediatry 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, zawierającej dokładny opis obrażeń ciała oraz podjętych czynności diagnostyczno-terapeutycznych.

Zasady postępowania po ekspozycji seksualnej:

1. Zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego przeszłości chorobowej pacjenta, jak i zdarzenia. Jeśli to możliwe – odnotowanie danych o sprawcy. Kluczowy jest dokładny opis dotyczący ekspozycji seksualnej: czas i miejsce zdarzenia; rodzaj ekspozycji – rodzaj stosunku seksualnego, stosowanie środków zabepieczajacych przed ciążą i zakażeniami przenoszonymi drogą seksualną, obecność wytrysku; możliwość naniesienia na ciało i ubranie 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 ubraniem, 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 upewnienia się, że zdarzenie zostało już zgłoszone organom ścigania. Fakt zgłoszenia lub potwierdzenia zgłoszenia musi zostać odnotowany w dokumentacji medycznej.
3. Odnotowanie w dokumentacji medycznej wszelkich podjętych czynności diagnostyczno-terapeutycznych, profilaktycznych oraz konsultacji specjalistycznych.
4. Skierowanie ofiary na obdukcję do specjalisty medycyny sądowej oraz na konsultację do ginekologa (w celu badania oraz podjęcia decyzji o ewentualnym zastosowaniu antykoncepcji postkoitalnej), chirurga dziecięcego, proktologa lub urologa.
5. Współpraca z Policją w zabezpieczaniu śladów biologicznych, w sytuacji nagłej samodzielne zabezpieczenie materiału przydatnego w identyfikacji sprawcy, jeśli nie zostało to zrobione wcześniej (m.in. odzieży, wymazów z pochwy, odbytu, spod paznokci – wymazówką do badań PCR). Ubrania należy umieścić w papierowej torbie, opisać i przekazać Policji.
6. Wykonanie u ofiary przemocy seksualnej zestawu badań:
   - morfologia krwi, aktywność aminotransferaz, stężenie kreatyniny, inne wg uznania (np. beta HCG)
   - przeciwciała anty-HBc total
   - antygen HBs
   - u osób szczepionych p/ciała anty-HBs
   - przeciwciała anty-HCV
   - anty-HIV/p24
   - u osób nastoletnich z możliwością zajścia w ciążę – test ciążowy
   - test serologiczny w kierunku kiły.

   Ze względu na ryzyko dodatkowej traumy, diagnostyka w kierunku innych zakażeń przenoszonych drogą płciową u dziecka po wykorzystaniu seksualnym powinna być zaoferowana, a nie przedstawiona jako obowiązkowa:
   - NAAT w kierunku *Trichomonas vaginalis*
   - NAAT w kierunku *Chlamydia trachomatis i Neisseria gonorrhoeae* z miejsc eksponowanych (wymaz z pochwy/cewki moczowej lub próbka moczu, wymaz z odbytu, wymaz z gardła).
7. Ocena ryzyka związanego z potencjalnym narażeniem na zakażenie HBV i zakażenie laseczką 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 6).

Schematy szczepień → (patrz rozdział 20).

8. Włączenie profilaktyki lekami antyretrowirusowymi

Ogólne zasady włączenia profilaktyki poekspozycyjnej pozostają takie same jak u osób dorosłych. Zostały one szczegółowo opisane → (patrz rozdział 6).

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

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

W tabeli 1 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/zawiesinach. Rekomendowany schemat: Do 12 r.ż. rekomendowane schematy to AZT+3TC+DTG lub AZT+3TC+RAL Schemat alternatywny AZT+3TC+LPV/r Dawkowanie: **1.** **Zydowudyna** (syrop zawiera 10 mg w 1 ml): >9 kg masy ciała dziecka dawka 9 mg/kg co 12 godz. (max 300 mg 2× dz.); >28 kg m.c. dziecka kapsułki 250 mg 2× dz. **2.** **Lamiwudyna** (syrop zawiera 10 mg w 1 ml) Dawki dla niemowląt >28 dni ż. do <3 mies. ż.: 4 mg/kg co 12 godz. (max 150 mg 2× dz.) ≥4 mies. ż.: 5 mg/kg m.c 2× dz. lub 10 mg/kg 1× dz. 14-19 kg m.c 75 mg 2× dz. lub 150 mg 1× dz. >20-24 kg 75 mg rano + 150 mg wieczorem ≥25 kg 300 mg 1× dz. **3a.** **Dolutegrawir**: tabletki pediatryczne do sporządzania zawiesiny doustnej 5 mg (od ukończenia 1 m.ż.): 3-5 kg m.c 1× 5 mg (1 tabl.) 6-9 kg 1× 15 mg (3 tabl.) 10-13 kg 1× 20 mg (4 tabl.) 14-19 kg 1× 25 mg (5 tabl.) 20-25 kg 1× 30 mg (6 tabl.) ≥20 kg m.c. można stosować DTG tabletki powlekane dla dorosłych 50 mg 1 tabl. 1× dz.	U młodzieży >12. r.ż. i o masie co najmniej 35 kg oprócz schematów stosowanych w młodszym wieku można zastosować: 1. TDF/FTC (300/200 mg) 1× dz. 2a. DTG 50 mg 1× dz. lub 2b. RAL 400 mg 2× dz. U młodzieży >12 r.ż. i o masie ciała >40 kg można zastosować alternatywny schemat 1-tabletkowy w koformulacji: TAF/FTC/DRV/c 1× dz.

Dzieci do 12 r.ż.		Nastolatki od wieku 12 r.ż.
3b	**Raltegrawir** – tabletki do ssania 25 mg lub 100 mg* w Polsce sprowadzane na import docelowy, dostępny od 2025 syrop (dawkowanie → (patrz rozdział 19), dot. leczenia wyprzedzającego w profilaktyce u dzieci z wysokim ryzykiem transmisji wertykalnej)	
	11-13 kg 2× 75 mg;	
	14-19 kg 2× 100 mg;	
	20-27 kg 2× 150 mg;	
	28-39 kg 2× 200 mg;	
	od 40 kg 2× 300 mg.	
	U dzieci >25 kg, które potrafią połknąć tabletkę, można podać 1 tabletkę raltegrawiru 400 mg 2× dz. (UWAGA! Dawkowanie tabletek do ssania i tabletek 400 mg nie jest wymienne!)	
3c	**Lopinawir/rytonawir** (syrop zawiera 80 mg LPV/20 mgRTV w 1 ml)	
	6-9 kg m.c 1,5 ml 2× dz. (co 12 godz.)	
	10-13 kg m.c 2 ml 2× dz.	
	14-19 kg m.c 2,5 ml 2× dz.	
	20-24 kg m.c 3 ml 2× dz.	
	Tabl. pediatryczne (100 mg LPV/25 mg RTV)	
	10-13 kg m.c 2 tab.R +1 tabl. W	
	14-24 kg m.c 2 tabl.2× dz.	
	25-34 kg m.c 3 tabl.2× dz.	
	≥35 kg m.c 4 tabl 2× dz.	
	Tabletki dla dorosłych (200 mg LPV/50 mg RTV)	
	≥35 kg m.c 2 tabl 2× dz.	

Uwagi do powyższych schematów:

W tabeli nie umieszczono schematu jednotabletkowego TAF/FTC/BIC ze względu na brak badań nad skutecznością takiego zestawu w PEP u dzieci i młodzieży. Wytyczne EASC 2024 dopuszczają zastosowanie biktegrawiru w postępowaniu poekspozycyjnym, bez pozdziału na populację dzieci i dorosłych. TAF/FTC/BIC stosuje się w leczeniu HIV-1 u dzieci w wieku co najmniej 2 lat i o masie ciała co najmniej 14kg, z dobrą tolerancją. W przypadku braku dostępności preferowanych schematów lekowych lub ich nietolerancji, można rozważyć TAF/FTC/BIC w PEP u dzieci i młodzieży z zastrzeżeniem, że jest to postępowanie off-label.

Nawet 4,5% rozpoczętych schematów PEP u dzieci i młodzieży jest przerywana ze względu na złą tolerancję leków. Należy uprzedzić opiekunów o możliwych działaniach niepożądanych.

Notowano zwiększoną częstotliwość zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym myśli samobójczych, po zastosowaniu DTG lub RAL. Z tego powodu należy zachować ostrożność zalecając DTG lub RAL wykorzystanemu seksualnie dziecku lub nastolatkowi.

Schematy zawierające PI (DRV/c, LPV/r) mogą być słabo tolerowane ze względu na częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku konieczności ich zastosowania, można rozważyć wyprzedzające podanie środków antyemetogennych, zwracając jednak uwagę na potencjalne interakcje lekowe.

DRV/c można zastosować tylko w przypadku braku znanej nadwrażliwości na sulfonamidy. Lek należy przyjmować z posiłkiem.

Celem zmniejszenia ryzyka samodzielnego odstawienia PEP przez opiekunów ze wzlędu na działania niepożądane leków, WHO zaleca telefoniczną kontrolę samopoczucia dziecka i jego adherencji.

9. Profilaktyka zakażeń bakteryjnych i pierwotniakowych przenoszonych drogą płciową.

U nastolatków należy rozważycć leki przeciwdrobnoustrojowe, schematy ich stosowania w profilaktyce zakażeń bakteryjnych przenoszonych drogą płciową przedstawiono w tabeli 2.

W okresie przedpokwitaniowym profilaktyczna antybiotykoterapia nie jest rutynowo zalecana ze względu na niższe ryzyko nabycia STDs. Jej włączenie należy rozpatrywać w każdym przypadku indywidualnie.

Tabela 2. Profilaktyka zakażeń bakteryjnych przenoszonych droga płciową

	Dzieci do 12 r.ż.	**Dzieci powyżej 12 r.ż.**
Ceftriakson i.m. jednorazowo (*N. gonorrhoeae*) plus Doksycyklina p.o. przez 7 dni (*Ch. trachomatis*) Dodatkowo u dziewcząt: Metronidazol p.o. przez 7 dni (*T. vaginalis*)	25-50 mg/kg m.c. (max 250 mg) Dla dzieci >8 r.ż 2,2 mg /kg m.c co 12 h (max 100 mg co 12 h) 15 mg/kg m.c co 8 h	500 mg 100 mg co 12 h 500 mg co 12h
Alternatywnie dla ceftriaksonu można zastosować: Cefiksim p.o. jednorazowo Alternatywnie dla doksycykliny można zastosować: Azytromycyna p.o. jednorazowo Alternatywnie dla metronidazolu można zastosować: Tynidazol p.o. w dawce jednorazowej	8 mg/kg m.c Dla dzieci >45 kg i >8 r.ż – 1g Pozostałe: 20 mg/kg m.c. 50-60 mg/m.c	800 mg 1 g 2 g

10. Jeśli w ocenie lekarza istnieje ryzyko, że w wyniku zgwałcenia mogło dojść do zapłodnienia, należy rozważyć zastosowanie tabletki postkoitalnej za zgodą przedstawiciela ustawowego.

11. 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.

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

Tabela 3. Kalendarium wizyt kontrolnych i rekomendowanych badań laboratoryjnych

Test	źródło	„0“	2 tyg. po włączeniu PEP HIV	4-6 tyg. po ekspozycji	3 mies. po ekspozycji	6 mies. po ekspozycji
anty-HIV/p24[3]	x	x		x	x	
HBsAg	x	x				x[4]
anty-HBc		x				x[4]
anty-HBs		x				
anty-HCV	x	x				
HCV RNA				x[5]		
Test serologiczny w kierunku kiły	x	x		x		
rzeżączka[1]	x	x		x[2]		
chlamydia[1]	x	x		x[2]		
test ciążowy		x		x		
kreatynina		x	x			
ALT, AST		x	x	x		
Morfologia krwi, inne wg uznania		x	x			
HIV RNA	U wszystkich osób z zakażeniem HIV wykrytym na którejkolwiek wizycie					
Oporność HIV						

[1] Wymaz z gardła, odbytu, pochwy, u chłopców mocz

[2] Jeśli nie zastosowano profilaktycznej antybiotykoterapii w momencie „0” lub stwierdzono objawy po 4-6 tygodniach od ekspozycji

[3] Jeśli jednocześnie doszło do zakażenia HCV może to opóźnić wytworzenie przeciwciał anty-HIV ale nie wpływa na wynik testu anty-HIV/p24

[4] Jeśli źródło zakażone HBV

[5] Jeśli źródło zakażone HCV

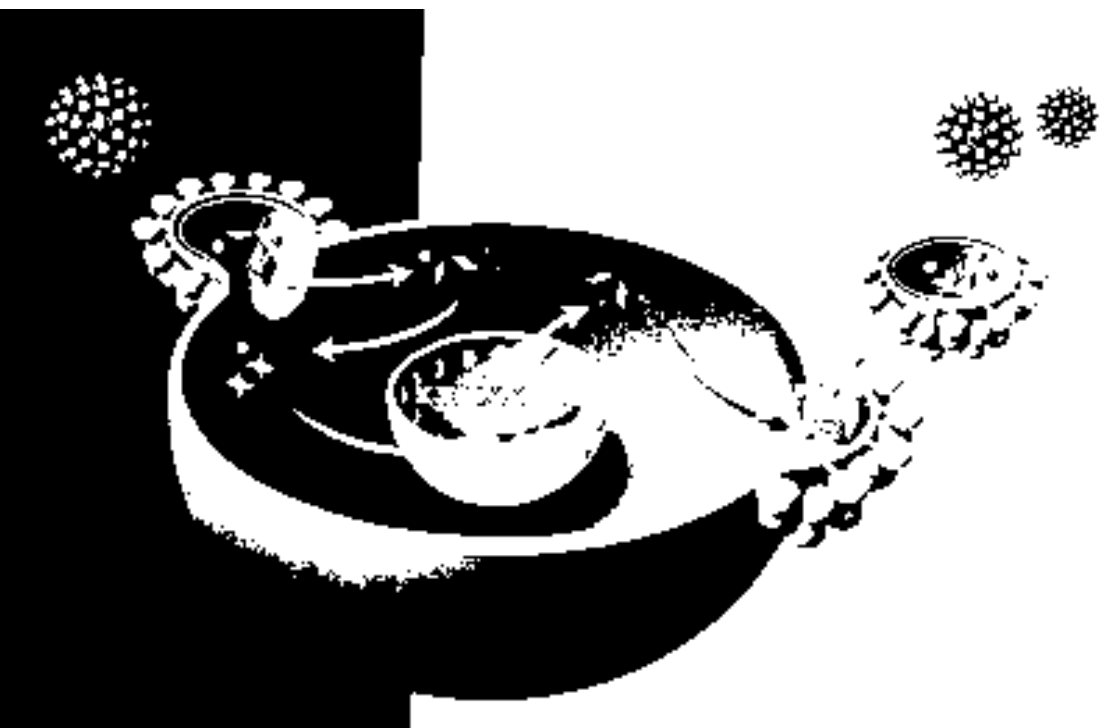
Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. Kodeks karny (t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 17, z późn. zm.)
2. Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 581)
3. New York State Department of Health AIDS Institute. Post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. NYSDOH AI; 2020, last updated 3-09.2024. Available at: https://www.hivguidelines.org/guideline/hiv-pep
4. Responding to children and adolescents who have been sexually abused: WHO clinical guidelines. Geneva: World Health Organization; 2017.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV – United States, 2016. from the Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021, 70 (4): 1-187
7. Guidelines for HIV post-exposure prophylaxis. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NCSA 3.0 IGO
8. EACS Guidelines version 12.1, November 2024
9. Program Szczepień Ochronnych na rok 2025 (Dz. Urz. MZ. z 2024 r., poz. 93)
10. Seksualne wykorzystanie dzieci w świetle polskiego kodeksu karnego, M. Filar, Dziecko krzywdzone-teoria, badania, praktyka, 2002 Nr 1
11. Hubert Myśliwiec, Zgwałcenie pedofilskie i kazirodcze – charakterystyka nowych kwalifikowanych typów zgwałcenia, Czasopismo Prawa Karnego i Nauk Penalnych, 2010, nr 3, s. 73-100

C

Leczenie antyretrowirusowe



8

Miłosz **Parczewski**
Piotr **Pulik**
Andrzej **Horban**

Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego

8.1. 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 negative strand trasfer inhibitors)
- inhibitory koreceptora CCR-5 (CCR-5 inhibitors)
- inhibiotry wiązania – AI (Attachment inhibitors)
- inhibitory białek kapsydu – CAI (Capsid protein inhibitors)
- przeciwciała monoklonalne – MAB (Monoclonal antibodies).

Leki ARV mogą być podawane doustnie, parenteralnie 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 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, **jednego NRTI i jednego InSTI** (3TC/DTG) oraz dwóch NRTI z PI: TAF/FTC/DRV/COBI.

W regionie WHO zarejestrowany jest również preparat złożony TDF/3TC/DTG (nie jest zarejestrowany w UE).

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

NRTI	NNRTI	PI	FI	InSTI	Inhibitory koreceptora CCR-5	AI	CAI	MAB
Abakawir (ABC) Emtrycytabina (FTC) Lamiwudyna (3TC) Dizoproksyl tenofowiru (TDF) Alafenamid tenofowiru (TAF) Azydotymidyna/zydowudyna (AZT lub ZDV)@	Efawirenz (EFV) Etrawiryna (ETV) Newirapina (NVP) Rylpiwiryna (RPV)# Dorawiryna (DOR)	Atazanawir (ATV) Darunawir (DRV) Lopinawir (LPV/r) Ritonawir (r)#	Enfuwirtyd (ENF)	Raltegrawir (RAL) Elwitegrawir (EVG) Dolutegrawir (DTG) Biktegrawir (BIC) Kabotegrawir (CAB)#	Marawirok (MVC)	Fostemsawir (FTR)	Lenakapawir (LEN)	Ibalizumab

Lek stosowany wyłącznie jako preparat wzmacniający – stabilizujący farmakokinetykę wybranych inhibitorów proteazy i integrazy.

Dostępne zarówno jako preparaty doustne, jak długodziałający preparat iniekcyjny.

@ preferowana nazwa – zydowudyna

Wybór opcji terapeutycznej – pierwszy zestaw ART

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 – (ang. European Medicines Agency).

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 włączania, po pobraniu ale bez oczekiwania na wyniki badań podstawowych, wirusologicznych (poziom wiremii HIV), immunologicznych (liczba limfocytów CD4 i CD8) oraz genotypowania. Do takiego leczenia mogą być stosowane trójlekowe skojarzenia zawierające InSTI z wysoką bariera genetyczną (DTG, BIC) lub wzmacniane PI lub skojarzenia zawierające DOR. **W przypadku podejrzenia kryptokokozy lub gruźlicy centralnego układu nerwowego terapia ARV powinna być włączona zgodnie z rekomendacjami terapii dla tych koinfekcji.**

Terapie dwulekowe mogą być wdrożone po określeniu statusu HBV i wykluczeniu aktywnego zapalenia wątroby typu B oraz potwierdzeniu skutecznie przeprowadzonego szczepienia p/wzw typu B, niemniej należy dążyć do skutecznej immunizacji wszystkich osób żyjących z HIV.

TDF ma ograniczenia w stosowaniu w przypadku:

- występowania zaburzeń metabolizmu kostnego → (patrz rozdział 41)
- przewlekłej choroby nerek lub zwiększonego ryzyka jej wystąpienia → (patrz rozdział 40)
- stosowania innych leków potencjalnie zaburzających czynność nerek
- pacjentów w wieku ≥50 r.ż.

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

Schemat terapii			Uwagi
Schematy zawierające NRTI w skojarzeniu z InSTI			
TDF/XTC 1×1/d	+	DTG 1×1/d	#
TAF/FTC 1×1/d	+		TAF/FTC 25 mg/200 mg #
TDF/3TC/DTG #			
TAF/FTC/BIC 1×1/d #			
3TC/DTG 1×1/d lub XTC + DTG			Jeśli HIV-RNA < 500 000 kopii/ml
Schematy zawierające dwa NRTI w skojarzeniu z NNRTI			
TDF/XTC 1×1/d	+	DOR 1×1/d	#
TAF/FTC 1×1/d	+		TAF/FTC 25 mg/200 mg #
TDF/3TC/DOR 1×1/d #			
Schematy zawierające dwa NRTI w skojarzeniu z PI			
TDF/XTC 1×1/d	+	DRV(800 mg) 1×1 d + r(100 mg) 1×1 d lub DRV/r (800/100 mg) 1×/d lub DRV/COBI 1×/d	#
TAF/FTC 1×1/d	+		TAF/FTC 10 mg/200 mg #
TAF/FTC/DRV/COBI 1×1/d #			

Użycie znaku „/" oznacza preparat złożony, w przypadku braku podania dawki poszczególnych składników preparatu dostępna jest tylko jedna koformulacja. Dopuszczalne są terapie rozłączne zawierające ww. substancje czynne. W przypadku stosowania soli fumaranu dizoproksylu tenofowiru (TDF) dopuszczalne jest stosowanie innych soli tej substancji. PTN AIDS w pierwszej kolejności zaleca stosowanie preparatów złożonych pozwalających na ograniczenie liczby stosowanych tabletek.

Wszystkie rekomendowane połączenia zawierające RPV, COBI lub r powinny być przyjmowane z posiłkiem

preparaty które mogą być włączane bez uzyskania HIV-RNA, populacji limfocytów, testów genotypowych czy serologii HBV – na podstawie opinii ekspertów PTN AIDS. W przypadku włączenia TDF w ramach terapii „rapid" konieczne oznaczenie eGFR w ciągu 4 tygodni przed jego włączeniem.

X oznacza dowolną sól preparatu.

U osób z aktywnym zakażeniem HBV (wykrywalny antygen HBs) zaleca się stosowanie terapii zawierających tenofowir.

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 1×1/d + DRV(800 mg) 1×1/d + r (100 mg) 1×1/d lub ABC/3TC 1×1/d +DRV/r (800/100 mg) 1×/d lub ABC/3TC 1×1/d + DRV/COBI 1×/d	Jeśli HLA B5701 ujemne		
Schematy zawierające NNRTI			
Stosować w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI TDF/FTC 1×1/d lub TAF/FTC 1×1/d lub d lub TDF/3TC 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		
Schematy zawierające InSTI			
ABC/3TC/DTG 1×/d	Jeśli HLA B5701 ujemne		
ABC/3TC 1×1/d + DTG 1×1/d	Jeśli HLA B5701 ujemne		
TDF/XTC 1×1/d	+	RAL 2×1 a 400 mg lub 1×2 a 600 mg	
TAF/FTC 1×1/d			TAF/FTC 25 mg/200 mg
Inne połączenia			
DTG 1×1/d	+	DRV(800 mg) 1×1 d + r(100 mg) 1×1 d lub DRV/r (800/100 mg) 1×/d lub DRV/COBI 1×/d	
DTG 1×1/d + DOR 1x1			

8.2. Wybór terapii do rozpoczynania ART

- Podejmując decyzję, który schemat wybrać czy zawierający NNRTI, PI, InSTI lub inny zestaw należy uwzględnić ich zalety i wady poszczególnych leków. W przypadkach zastosowania preparatów o niższej barierze genetycznej dla lekooporności (lamiwudyna, rilpiwiryna, raltegrawir) należy zwrócić szczególną uwagę na wynik badania genotypowania. Do tej pory nie obserwowano istotnego ryzyka transmisji mutacji lekooporności na inhibitory integrazy.
- W przypadku osób, które uległy zakażeniu HIV po niedawnym stosowaniu profilaktyki przedekspozycyjnej (TDF/FTC, TAF/FTC, CAB, LEN) wymagana jest indywidualizacja terapii zgodnie z wynikami lekooporności.

8.2.1. Wybór leków NRTI

- PTN AIDS rekomenduje do rozpoczynania leczenia połączenie TAF/FTC, ABC/3TC Lub TDF/FTC. Rozpoczynanie 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 a TDF przy eGFR < 50 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 obowiązkowe jest 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 klinicznych 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].
- TAF może być związany z większym ryzykiem przyrostu masy ciała, szczególnie w połączeniu z inhibitorami integrazy (BIC, DTG). Przyrosty masy ciała związane z terapią ARV były bardziej wyrażone u kobiet oraz osób rasy czarnej.

8.2.2. Wybór PI

- Za stosowaniem inhibitorów proteazy wspomaganych 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 to 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 wzmacniany DRV w połączeniach z abakwirem mogą być wdrażane wyłącznie jako terapie alternatywne.

8.2.3. 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 wyłącznie do leczenia zakażeń HIV-1.
- Wadą terapii opartych na NNRTI takich jak RPV i EFV 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 z powodu wyższej bariery genetycznej, korzystnego profilu metabolicznego i niewielkich przyrostów masy ciała, oraz niewielkiej częstości transmitowanej oporności na ten lek.
- DOR nie była bezpośrednio porównywana z inhibitorami integrazy o wysokiej barierze genetycznej (BIC, DTG)
- DOR nie posiada ograniczenia stosowania związanego z wiremią HIV przed leczeniem, może być przyjmowany niezależnie od posiłków oraz w skojarzeniu z preparatami zobojętniającymi 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.
- W złożeniach alternatywnych można stosować EFV lub RPV. Stosowanie EFV ma udowodniony związek z ryzykiem zachowań samobójczych szczególnie u osób z chorobą psychiczną w wywiadzie [18] ale może być korzystnym wyborem w przypadku koinfekcji gruźlicą wymagającej leczenia rifampicyną
- 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.

8.2.4. Wybór InSTI

- Zalety leków z tej grupy to wysoka skuteczność i szybsze obniżenie replikacji HIV w porównaniu z NNRTI i PI, niskie ryzyko zaburzeń metabolicznych, potencjalne mała ilość interakcji lekowych przekładające się na wysokie bezpieczeństwo terapii lekami z tej grupy. Niektóre wady leków z tej grupy to niska bariera genetyczna w przypadku EVG, RAL, dodatkową wadą RAL było stosowanie leku 2×/ dobę, obecnie zarejestrowana jest RAL tabletka 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.
- Zarejestrowane jednotabletkowe preparaty złożone do stosowania jako terapia pierwszego wyboru to: ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/BIC oraz 3TC/DTG.

- 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 łącząca inhibitor integrazy o wysokiej barierze genetycznej, alafenamid tenofowiru, 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 wiremii 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 oraz upewnić się, że pacjent jest skutecznie immunizowany przeciw HBV.
- 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].
- Do tej pory 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 13).
- Połączenie TDF/3TC/DTG jest szeroko stosowanym poza Unią Europejską schematem terapii. Charakteryzuje się on wysoką skutecznością wirusologiczną i barierą genetyczną, ale podlega ochronie patentowej w krajach UE.

8.3. 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/mm^3 i z wiremią HIV RNA poniżej 100 000 kopii/ml – wyniki badania NEAT 001 [26], pozwalając na potencjalne zmniejszenie ryzyka uszkodzenia układu kostnego i nerek.

8.4. Leczenie zakażeń HIV-2

Terapiami pierwszego wyboru w przypadku monoinfekcji HIV-2 lub koinfekcji HIV-1/HIV-2 są złożenia trójlekowe dwóch NRTI w skojarzeniu z inhibitorem integrazy lub proteazy (zgodnie z tabelą 2). HIV-2 jest naturalnie oporny na terapie preparatami z grupy NNRTI oraz inhibitorem fuzji – enfuwirtydem, dlatego leki z tych grup nie powinny być stosowane.

Piśmiennictwo

1. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. NEngl J Med. 2009;361(23):2230-2240
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 Tenofowir DF to Tenofovir Alfenamide in Virologically Suppressed Adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections., February 22-25 Boston, Massachusets
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 PS8/2
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-infectedpatients: 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, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(4):367-374
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. F Raffi, AG Babiker, L Richert, et al. First-Line RAL + DRV/r Is Non-Inferior To TDF/FTC + DRV/r: The NEAT001/ANRS143 Randomised Trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6
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
29. Gupta, Samir K., et al. „Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial." The Lancet HIV 10.1 (2023): e15-e23
30. Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. Lancet HIV 8: e185-96
31. Ramgopal. CROI 2023. Abstr 191
32. Papot E, Jacoby S, Arlinda D, Avihingsanon A, Azwa I, Borok M, Brown D, Cissé M, Dao S, Eriobu N, Kaplan R, Karyana M, Kumarasamy N, Lee J, Losso MH, Matthews GV, Perelis L, Perez-Casas C, Ruxrungtham K, Watkins M, Lane HC, Kelleher A, Law M, Polizzotto MN; D2EFT Study Group. Adaption of an ongoing clinical trial to quickly respond to gaps in changing international recommendations: the experience of D2EFT. HIV Res Clin Pract. 2022

9

Piotr **Pulik**
Andrzej **Horban**
Miłosz **Parczewski**

Leczenie antyretrowirusowe – rozpoczynanie i monitorowanie leczenia antyretrowirusowego

Wprowadzenie

Rekomendacje PTN AIDS 2024 dotyczące monitorowania i rozpoczynania leczenia ART są uaktualnioną wersją wytycznych wydawanych cyklicznie [1,2]. W opracowaniu wytycznych uwzględniono obowiązujące rekomendacje: European AIDS Clinical Society (EACS) [3], Departament of Health and Human Service (DHHS) – USA [4], International AIDS Society (IAS) – USA [5], WHO [6] oraz najnowsze dane z piśmiennictwa.

9.1. 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.

Konieczne jest potwierdzenie obecności przeciwciał anty-HIV, test Western Blot/immunoblot lub wiremia HIV (u osób, u których badania te nie zostały uprzednio wykonane, pacjent nie posiada wyniku lub procedura samego badania nie została wykonana w sposób prawidłowy). U osób z ostrą infekcją retrowirusową konieczne jest wykonanie testu Western Blot/immunoblot w celu oceny stadium zakażenia według skali Fiebieg.

Tabela 1. Badania, które powinny być wykonane u uprzednio nieleczonych osób żyjących z HIV podczas pierwszych wizyt w poradni specjalistycznej

1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym BMI (Body Mass Index), obwód talii (opcjonalnie), pomiar tętniczego ciśnienia krwi. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (np. SCORE/SCORE II).
2. Badania laboratoryjne[@]:
   - 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 diagnostyczne: w kierunku kiły (→ zgodnie z rozdziałem 29B), toksoplazmozy IgG, cytomegalii IgG, anty-HAV IgG lub HAV total, anty-HBc IgG lub anty-HBc total, anty-HBs i HBs antygen, anty-HCV
   - mocz – badanie ogólne
   - badania w kierunku chlamydii i rzeżączki w osób aktywnych seksualnie (opcjonalnie)
   - Antygen kryptokokowy z surowicy u osób z liczbą limfocytów CD4 <100 kom/µl.
3. Badanie ginekologiczne i cytologia oraz test molekularny na obecność HPV w ramach opieki ginekologicznej (opcjonalnie).
4. Test IGRA (opcjonalnie), szczególnie rekomendowane u osób migrujących z krajów o wysokiej częstości zakażeń gruźlicą oraz osób z kontaktu lub podejrzeniem gruźlicy latentnej.
5. RTG płuc lub TK płuc.

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

9.2. Rozpoczynanie ART – właściwy czas włączenia ART

Decyzja o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego (ART) 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 rozpoczynanie ART.

PTN AIDS zaleca rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego w możliwie najkrótszym czasie u wszystkich osób żyjących z HIV.

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

Wybór prawidłowego leczenia i jego dalsze monitorowanie wymaga aktualnych badań przed włączeniem optymalnej terapii.

Odroczenie leczenia jest celowe w przypadku, kiedy pacjent nie jest gotowy do przyjmowania leków antyretrowirusowych, a brak adherencji może spowodować szybki rozwój lekooporności oraz w przypadku występowania szczególnych koinfekcji związanych z możliwością wystąpienia zespołu odbudowy immunologicznej – tabela 2.

Tabela 2. Sytuacje kliniczne w których należy odroczyć leczenie ARV w związku z ryzykiem wystąpienia zespołu odbudowy immunologicznej

Sytuacja kliniczna	Czas odroczenia rozpoczęcia terapii ARV
Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	• 2 tygodnie w przypadku liczby limfocytów CD4 <100 kom/ul • 4 tygodnie gdy liczba limfocytów CD4 >100 kom/ul
Krypotokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*	• 4 tygodnie niezależnie od liczby limfocytów CD4.

* W przypadku obecności antygenu kryptokokowego w surowicy krwi leczenie ARV należy opóźnić do czasu wykluczenia krypotokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenia nie należy odraczać w przypadku pozostałych chorób współistniejących związanych z zaawansowanym zakażeniem HIV/AIDS (np.: gruźlicy bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, mykobakterioz, cytomegalii, mięsaka Kaposiego, choroby Castlemana) stosując jednocześnie leczenie przyczynowe. Pacjenci, którzy nie wyrażają zgody na leczenie ARV powinni być kontrolowani co 3-6 miesięcy.

9.3. Monitorowanie terapii ART

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.

Tabela 3. Badania diagnostyczne u pacjentów leczonych antyretrowirusowo

Po 4-8 tyg od rozpoczęcia ART	wiremia HIV badania laboratoryjne oceniające dodatkowo profil bezpieczeństwa w zależności zastosowanego zestawu leków ARV
Co 3-6 mies.	Liczba limfocytów CD4, CD8* wiremia HIV#, morfologia krwi, AST, ALT, bilirubina, kreatynina, eGFR, cholesterol całkowity, LDL, HDL, TG, glukoza na czczo, badanie ogólne moczu*
Nie rzadziej niż co 12 mies.	serologia HBV, HCV – jeżeli były negatywne USG jamy brzusznej (u pacjentów z koinfekcją HCV/HBV) kobiety: badanie ginekologiczne BMI, obwód talii (opcjonalnie) i ocena ryzyka sercowo-naczyniowego badania diagnostyczne w kierunku kiły i STI (opcjonalnie).
Wirusologiczne niepowodzenie leczenia	lekooporność (genotypowanie)
Blip (pojedyncze oznaczenie wiremii z wynikiem 50-1000 kopii/ml)	powtórzenie oznaczenia wiremii po 2-8 tygodniach

* po ustabilizowaniu stanu immunologicznego co 6-12 miesięcy.

Do rozważenia oznaczenie wiremii HIV po 3, 5, i 12 miesiącach od wdrożenia CAB/RPV ze względu na obserwowane niepowodzenia wirusowe w pierwszym roku leczenia tym schematem.

W ocenie wyników laboratoryjnych należy pamiętać, że istotną zmianą liczby limfocytów CD4 są dwa odchylenia standardowe pomiędzy dwoma testami co 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 wiremii, kiedy liczba limfocytów znacząco przekroczy wartości służące do oceny ryzyka infekcji oportunistycznych pomiary ich wartości mogą być wykonywane rzadziej niż oznaczenia wiremii HIV.

Splenektomia lub koinfekcja HTLV-1 mogą powodować podwyższenie liczby limfocytów CD4. Z drugiej strony terapie immunomudulacyjne mogą 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.

Podsumowanie

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

Piśmiennictwo

1. Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines ver. 12, October 2023
2. Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel. JAMA. 2023;329(1):63–84. Available at: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799240
3. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV, Sept 2022. Available at:https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf
4. WHO (2021) Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593
5. 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

10

Tomasz **Mikuła**
Magdalena M. **Suchacz**
Joanna **Kozłowska**
Alicja **Wiercińska-Drapało**

Leczenie antyretrowirusowe – zmiana terapii u pacjentów leczonych skutecznie i nieskutecznie

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

Celem zmiany terapii ARV może być:

- Optymalizacja skuteczności terapii.
- Podniesienie genetycznej bariery lekooporności (u osób z gorszą adherencją).
- 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 produktów leczniczych lub na życzenie pacjenta.
- Obniżenie kosztów terapii.
- Ochrona przed zakażeniem lub reaktywacją zakażenia HBV np. poprzez dołączenie tenofowiru.

Ocenę skuteczności terapii, a także możliwych działań niepożądanych należy przeprowadzić po raz 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. Stan taki nazywamy pełną supresją wirusologiczną. U pacjentów z początkową wiremią HIV RNA >100 000 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 (dotyczy pacjentów z początkową wiremią HIV RNA <100 000 kopii/ml)

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.
- **Genotypowania** przy HIV RNA >200 kopii/ml. W niektórych laboratoriach możliwe jest wykonanie genotypowania przy HIV RNA <200 kopii/ml. Jeżeli nie stwierdzamy wariantów lekooopornych, a także nie stwierdzano ich we wcześniejszych oznaczeniach, wskazane jest utrzymanie stosowanej terapii, szczególnie, gdy stosowane są leki o wysokiej barierze genetycznej. Wskazane jest ponowne sprawdzenie wiremii HIV po 4-8 tygodniach.
- Przed włączeniem długodziałającej terapii iniekcyjnej CAB+RPV LAI (Long-Acting Injectable) należy oznaczyć subtyp HIV.
- Oznaczanie prowirusowego DNA nie jest obecnie rekomendowane jako działanie rutynowe, ale może być pomocne w wybranych sytuacjach klinicznych np.: HIV low-level viremia (LLV).

W ocenie adherencji należy uwzględnić następujące czynniki:

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

10.1. 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 jednotabletkowe u pacjentów leczonych skutecznie (wiremia HIV <50 kopii/ml) może przynieść poprawę adherencji.
3. Nie jest zalecane rozdzielanie terapii jednotabletkowej na poszczególne składniki preparatu.

Zmiana terapii antyretrowirusowej może dotyczyć:

1. Pacjenci skutecznie leczeni ARV

- Zmiany terapii w obrębie tej samej grupy leków np.: TDF/FTC na TAF/FTC, TDF/3TC na TDF/FTC lub TAF/FTC, EFV lub RPV na DOR są z reguły bezpieczne wirusologicznie, jeżeli nie występują szczepy oporne.
- Zmiana terapii na leki długodziałające w iniekcjach może być korzystna z powodu zmniejszenia częstości stosowanych leków i zmniejszenia ryzyka stygmatyzacji, oraz poprawy jakości życia.

2. Pacjenci nieskutecznie leczeni 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/µl lub z wysokim ryzykiem pogorszenia klinicznego. W tej grupie pacjentów celem terapii jest supresja wiremii HIV a jeśli to niemożliwe to wyhamowanie replikacji ze zmniejszeniem poziomu HIV-RNA o co najmniej 1 log kopii/ml.
- Niezależnie od obecności mutacji lekooporności, w przypadku nieskuteczności wirusologicznej 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 terapia może zawierać 2 NRTI włączając 3TC lub FTC oraz inny NRTI w połączeniu z PI/b lub BIC lub DTG. W takim przypadku nie jest rekomendowane stosowanie: RAL lub NNRTI o niskiej barierze genetycznej (NVP, EFV).
- Bariera genetyczna jest to liczba i charakter mutacji HIV-1 koniecznych dla przełamania bariery terapeutycznej leku i replikacji wirusowej**.** Ze względu na dużą zmienność HIV może ona być różna dla poszczególnych subtypów HIV.
- W zależności od profilu oporności można również rozważyć połączenie DRV/b z InSTI o wysokiej barierze genetycznej.
- TAMs (*Thymidine Analog Mutations*) są to mutacje niepolimorficzne pojawiające się w wyniku stosowania analogów tymidyny AZT i d4T, które obniżają wrażliwość na NRTI. Klasycznymi mutacjami TAMs są: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F i K219Q/E. Wykrycie T215C/D/S/I/V/E może oznaczać wcześniejszą obecność mutacji T215Y/F i zwiększać ryzyko niepowodzenia terapeutycznego niestosowanymi już schematami zawierającymi AZT.

Kluczowe mutacje warunkujące oporność na leki ARV zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Kluczowe mutacje warunkujące oporność na poszczególne klasy leków. Zestawienie przygotowali mgr Piotr Ząbek i mgr Tomasz Dyda z Pracowni Diagnostyki Molekularnej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

Mutacja	Komentarz
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)	
K65R	K65R Wysoka oporność na TDF, średnia w kontekście ABC i 3TC/FTC, zwiększa wrażliwość na AZT. Potencjalnie szybsza selekcja w subtypie C.
I69ins	insercje pomiędzy kodonami 67-70 są przypisywane do kodonu 69, współwystępując razem z TAMs mogą generować wysoki poziom oporności na AZT, ABC i TDF oraz średni poziom oporności na 3TC i FTC
Q151M	wysoki poziom oporności na AZT i ABC, niski poziom oporności na TDF, 3TC i FTC
M184V/I	Oporność na 3TC i FTC oraz niska na ABC. Zwiększa wrażliwość na AZT i TDF i znacząco obniża aktywność replikacyjną, w związku z czym obecność M184V/I nie jest przeciwskazaniem do kontynuacji leczenia schematami zawierającymi 3TC lub FTC. Jedna z najczęściej selekcjonowanych mutacji warunkujących lekooporność.
L210W	należy do TAMs, zwykle występuje w połączeniu z M41L i T215Y, razem powodują wysoki poziom odporności na AZT i średni poziom odporności na ABC i TDF
T215Y/F	Należy do TAMs, wysoka oporność na AZT i potencjalnie niska na ABC i TDF. Inne mutacje w kodonie 215, nie redukują wrażliwości szczepu, ale powstają z T215Y/F. Ich obecność sugeruje, że szczep wcześniej posiadał mutacje T215Y/F.

Mutacja	Komentarz
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)	
L100I	wysoki poziom oporności na NVP, EFV i RPV
K103N/S	wysoki/średni poziom oporności na NVP i EFV
V106A/M	wysoki poziom oporności na NVP i DOR, średni na EFV
Y181C/I/V	wysoki poziom oporności na NVP, średni na ETR i RPV, niski na EFV, DOR
Y188L	wysoki poziom oporności na NVP, EFV, RPV i DOR, niski na ETR
G190A/S/E	wysoki poziom oporności na NVP, średni na EFV, niski na RPV, ETR i DOR
M230L	wysoki poziom oporności NVP, RPV, DOR, średni na EFV, ETR
Inhibitory proteazy (PI)	
I50L/V	wysoki poziom oporności na ATV, średni na LPV i DRV
I84V	wysoki poziom oporności na ATV, średni na LPV, niski na DRV
N88D/S	wysoki poziom oporności na ATV, niski na DRV
Inhibitory integrazy (InSTI)	
T66A/I/	wysoki poziom oporności na EVG, niski na RAL
L74I	polimorfizm charakterystyczny dla subtypu A6
E92Q	wysoki poziom oporności na EVG, średni na RAL, niski na CAB
G118R	wysoki poziom oporności na EVG, RAL, DTG, CAB, średni na BIC
Y143R/H	wysoki poziom oporności na RAL, niski na CAB, EVG
S147G	wysoki poziom oporności na EVG, niski na CAB
Q148H/K/R	wysoki poziom oporności na EVG, RAL, CAB, niski/średni na BIG, DTG
N155H	wysoki poziom oporności na EVG, RAL, średni na CAB
R263K	wysoki poziom oporności na CAB, średni BIC, DTG, EVG, niski na RAL
Inhibitory białek kapsydu (CAI)	
L56I	wysoki poziom oporności na LEN
M66I	wysoki poziom oporności na LEN
NHRS70	wysoki poziom oporności na LEN
N74D	wysoki poziom oporności na LEN
N74S/K	wysoki poziom oporności na LEN

W przypadku stwierdzenia złożonych mutacji zaleca się konsultację wirusologiczną.

Jeśli wynik badania genotypowego wykazuje oporność dla wielu klas leków (≥2 klasy) w nowym schemacie powinien znaleźć się DRV/b lub 1 w pełni aktywny InSTI drugiej generacji (BIC, DTG)

- plus 1 lub 2 leki pozostające w pełni aktywne pomimo oporności na inne leki z tej klasy (tj. 1 lub 2 NRTI i/lub DOR)
- i/lub z klasy wcześniej nieużywanej.

Obecnie zarejestrowanymi lekami, które mogą być również stosowane w leczeniu pacjentów ze złożoną lekoopornością są: fostemsawir (FTR) i lenakapawir (LEN).

- Fostemsawir (FTR) to inhibitor wiązania, który wiąże się z glikoproteiną gp120 wirusa HIV-1. Lek podawany jest doustnie dwa razy na dobę.
- Lenakapawir (LEN) jest pierwszym wieloetapowym selektywnym inhibitorem czynności kapsydu HIV-1. Lek dostępny jest zarówno w formie doustnej, jak i w postaci iniekcji podskórnych podawanych raz na 6 miesięcy.
- Każdy z tych leków może być dołączony do nieskutecznego schematu leczenia. Dołączenie FTR u pacjentów ze złożoną lekoopornością pozwala osiągnąć wiremię HIV <40 kopii/ml po 48 tygodniach stosowania u około 50% pacjentów. Natomiast dołączenie LEN daje skuteczność wirusologiczną u ponad 80% pacjentów po 26 tygodniach.

Przy ograniczonych możliwościach terapeutycznych należy rozważyć terapie eksperymentalne, nowe leki lub będące w trakcie badań klinicznych.

W takich sytuacjach ważne jest unikanie funkcjonalnej monoterapii (jednego aktywnego leku ARV).

W wyborze terapii należy brać pod uwagę łatwość przyjmowania, ryzyko rozwoju toksyczności, interakcje międzylekowe oraz opcje wdrożenia przyszłych terapii ratunkowych.

U osób leczonych nieskutecznie, których schemat leczenia zawiera leki z grupy NNRTI (EFV, DOR lub ETV), należy po zamianie na zestaw bez NNRTI 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

Rozważając zmianę terapii ze stosowanego TDF, TAF lub wdrażając terapie dwulekowe konieczne jest sprawdzenie statusu serologicznego HBV.

U osób z koinfekcją HIV/HBV należy unikać odstawiania TDF, TAF, gdyż może to doprowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby typu B.

Przy zmianie terapii na TAF ważne jest zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń lipidowych → (patrz rozdział 12).

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

10.2. Terapia dwulekowa

Terapia dwulekowa może być stosowana po uwzględnieniu historii leczenia, skuteczności wirusologicznej i wyników lekooporności. Można stosować:

- 3TC+DRV/b
- 3TC+DTG
- DTG+RPV
- CAB + RPV (tabletki/iniekcje co 2 miesiące)

Terapia dwulekowa nie powinna być stosowana u pacjentów zakażonych HBV.

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji M184V w trakcie skutecznej terapii dwulekowej zawierającej 3TC – taką terapię można kontynuować.

10.3. Terapie niezalecane

- Monoterapia
- 1 NRTI+1 NNRTI
- 2 PI/b
- 1 NRTI+1 PI
- 1 NRTI+RAL
- 2 NRTIs
- 3 NRTIs
- MVC+RAL
- MVC+PI/b
- Terapia przerywana

10.4. Ponowne rozpoczynanie terapii ARV po przerwaniu – terapia doustna

Przerwaną terapię ARV należy ponownie rozpocząć jak najszybciej. W każdym przypadku przerwania terapii potrzebna jest szczegółowa analiza przyczyn. Pomoc psychologa lub pracownika socjalnego może okazać się niezbędna.

Przy przerwie w leczeniu trwającej poniżej 4 tygodni zalecane jest ponowne rozpoczęcie dotychczas stosowanego schematu leczenia ARV oraz oznaczenie wiremii HIV po 4-8 tygodniach.

Przy przerwie w leczeniu trwającej powyżej 4 tyg. przed ponownym rozpoczęciem terapii ARV należy zawsze oznaczyć wiremię HIV, podstawowe badania laboratoryjne oraz w przypadku terapii iniekcyjnej również lekooporność HIV.

- Zasady postępowania po przerwaniu doustnej terapii ARV
- Jeżeli przed przerwaniem terapii ARV stwierdzano niewykrywalną wiremię HIV-1 oraz obecnie nie występują przeciwwskazania do takiej terapii – można ponownie zastosować **taki sam** schemat.
- Po otrzymaniu wyników badania lekooporności HIV, należy dostosować leczenie do profilu lekooporności.
- W innych sytuacjach wybór schematu leczenia jest taki, jak w przypadku rozpoczynania terapii ARV u pacjentów dotychczas nieleczonych.

10.5. Długodziałająca terapia iniekcyjna (Long Acting Injectable – LAI)

Obecnie w Polsce jedynym schematem ARV długodziałającym rekomendowanym do leczenia w postaci iniekcji domięśniowych (LAI) jest połączenie CAB+RPV.

W przypadku stosowania CAB+RPV LAI należy pamiętać, że może ona zwiększać ryzyko pojawienia się oporności po przerwaniu leczenia. CAB ma dłuższy niż RPV czas półtrwania w surowicy krwi i u mężczyzn wynosi on około 45 dni a u kobiet około 60 dni co może mieć znaczenie przy ustalaniu nowej terapii ARV po odstawieniu lub przerwaniu CAB+RPV LAI.

Najnowsze dane sugerują możliwość stosowania CAB/RPV u osób z subtypem A1 HIV-1.

Terapia CAB+RPV LAI nie powinna być stosowana w przypadku obecności mutacji na RPV lub zakażenia wariantem A6 HIV-1. U osób z BMI ≥30 wkłucia domięśniowe należy wykonywać odpowiednio długą igłą (nie krótszą niż 5 cm) co ułatwia właściwą dystrybucję leków.

Włączenie leczenia CAB+RPV LAI może być rozważane po wykluczeniu zakażenia HBV (nieobecny HBsAg). U osób z HIV oraz obecnymi przeciwciałami anty-HBc total możliwa jest reaktywacja zakażenia HBV → (patrz rozdział 27).

10.6. Ponowne rozpoczynanie terapii ARV po przerwaniu – terapia iniekcyjna

Zasady postępowania po przerwaniu długodziałającej terapii iniekcyjnej ARV stosowanej co 2 miesiące

Opóźnienie przyjęcia kolejnej dawki wynoszące ≤7 dni – **nie jest traktowane jako przerwanie terapii** – wtedy należy podać kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe.

Zalecenia dotyczące dawkowania CAB+RPV LAI po pominięciu wstrzyknięcia przedstawione zostały w tabeli 2.

Tabela 2. Zasady postępowania w przypadku pominięcia planowej dawki terapii iniekcyjnej CAB+RPV i decyzji o dalszej kontynuacji tej terapii

Pominięta dawka	Czas, który upłynął od ostatniego wstrzyknięcia	Zalecenie
Wizyta iniekcyjna 2 (która powinna nastąpić po upływie 1 miesiąca od pierwszego wstrzyknięcia)	≤ 2 miesiące	Jak najszybciej wrócić do terapii iniekcyjnej stosowanej co 2 miesiące.
	> 2 miesiące	Jak najszybciej zastosować terapię iniekcyjną co 1 miesiąc (2 kolejne iniekcje) i następnie przejść do schematu co 2 miesiące.
Wizyta iniekcyjna 3 lub kolejne (która powinna nastąpić po upływie 2 miesięcy od poprzedniego wstrzyknięcia)	≤ 3 miesiące	Jak najszybciej wrócić do terapii iniekcyjnej stosowanej co 2 miesiące.
	> 3 miesiące	Jak najszybciej zastosować terapię iniekcyjną co 1 miesiąc (2 kolejne iniekcje) i następnie przejść do schematu co 2 miesiące.

W każdym przypadku nieprawidłowego przerwania terapii iniekcyjnej należy dążyć do oceny wiremii HIV oraz oznaczenia profilu lekooporności.

10.7. Postępowanie w sytuacji braku możliwości kontynuowania terapii iniekcyjnej

- W przypadku braku możliwości przyjęcia kolejnej dawki CAB+RPV >7 dni od terminu planowanego podania, należy rozpocząć doustną terapię CAB+RPV i kontynuować ją nie dłużej niż 2 miesiące. Terapię można też kontynuować innym optymalnym schematem ARV.
- W przypadku przerwy >2 miesiące od terminu planowanego podania, należy zastosować inny schemat ARV o wysokiej barierze genetycznej. Zmianę terapii należy poprzedzić badaniami → (patrz rozdział 9, tabela 1).

- U osób z HIV, które często przekładają kolejne podania leku lub nie zgłaszają się na planowane wizyty, należy rozważyć powrót na stałe do leczenia doustnego.

Piśmiennictwo

1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.1_final_09-10.pdf
2. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
3. https://hivdb.stanford.edu/
4. Mielczak K, Serwin K, Urbańska A, Aksak-Wąs B, Karasińska-Cieślak M, Mularska E, Witor A, Jakubowski P, Hlebowicz M, Bociąga-Jasik M, Jabłonowska E, Szymczak A, Szetela B, Łojewski W, Parczewski M. Frequency of Major Transmitted Integrase Resistance in Poland Remains Low Despite Change in Subtype Variability. Viruses. 2024 Oct 11;16(10):1597. doi: 10.3390/v16101597. PMID: 39459930; PMCID: PMC11512334
5. https://hivdb.stanford.edu/
6. Neverette NC, Dumond JB, McMahon DK, Devanathan AS. Lenacapavir: Playing the Long Game in the New Era of Antiretrovirals. Clin Pharmacol Ther. 2025 Feb;117(2):353-367. doi: 10.1002/cpt.3447. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39323028; PMCID: PMC11739746
7. Cluck DB, Chastain DB, Murray M, Durham SH, Chahine EB, Derrick C, Dumond JB, Hester EK, Jeter SB, Johnson MD, Kilcrease C, Kufel WD, Kwong J, Ladak AF, Patel N, Pérez SE, Poe JB, Bolch C, Thomas I, Asiago-Reddy E, Short WR. Consensus recommendations for the use of novel antiretrovirals in persons with HIV who are heavily treatment-experienced and/or have multidrug-resistant HIV-1: Endorsed by the American Academy of HIV Medicine, American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2024 May;44(5):360-382. doi: 10.1002/phar.2914. PMID: 38853601
8. Hsu RK, Brunet L, Lackey PC, Pierone G Jr, Levis B, Fusco JS, Henegar C, Vannappagari V, Clark A, Fusco GP. Immunological and virological response to fostemsavir in routine US clinical care: An OPERA cohort study. HIV Med. 2025 Jan;26(1):17-25. doi: 10.1111/hiv.13700. Epub 2024 Aug 25. PMID: 39183479; PMCID: PMC11725415
9. Sherman EM, Agwu AL, Ambrosioni J, Behrens GMN, Chu C, Collins LF, Jimenez HR, Koren DE, McGorman L, Nguyen NN, Nicol MR, Pandit NS, Pierre N, Scarsi KK, Spinner GF, Tseng A, Young JD, Badowski ME. Consensus recommendations for use of long-acting antiretroviral medications in the treatment and prevention of HIV-1: Endorsed by the American Academy of HIV Medicine, American College of Clinical Pharmacy, Canadian HIV and Viral Hepatitis Pharmacists Network, European AIDS Clinical Society, and Society of Infectious Diseases Pharmacists: An executive summary. Pharmacotherapy. 2024 Jul;44(7):488-493. doi: 10.1002/phar.2921. PMID: 39005161
10. Sax PE, Thompson MA, Saag MS, IAS-USA Treatment Guidelines Panel. Updated Treatment Recommendation on Use of Cabotegravir and Rilpivirine for People With HIV From the IAS-USA Guidelines Panel. *JAMA*. 2024;331(12):1060–1061. doi:10.1001/jama.2024.2985
11. Navarro J, Santos JR, Silva A, Burgos J, Falcó V, Ribera E, Imaz A, Curran A. Effectiveness of Once/Day Dolutegravir Plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Heavily Treated Patients with Human Immunodeficiency Virus. Pharmacotherapy. 2019 Apr;39(4):501-507. doi: 10.1002/phar.2227. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30723941
12. Di Cristo V, Adorni F, Maserati R, Annovazzi Lodi M, Bruno G, Maggi P, Volpe A, Vitiello P, Abeli C, Bonora S, Ferrara M, Cossu MV, Oreni ML, Colella E, Rusconi S. 96-week results of a dual therapy with darunavir/ritonavir plus rilpivirine once a day *vs* triple therapy in patients with suppressed viraemia: virological success and non-HIV related morbidity evaluation. HIV Res Clin Pract. 2020 Feb;21(1):34-43. doi: 10.1080/25787489.2020.1734752. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129161

11

Justyna **Kowalska**
Maria **Jankowska**

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 40% nowych rozpoznań HIV rocznie. Dzięki profilaktyce zakażenia HIV drogą wertykalną liczba zakażeń HIV wśród dzieci na świecie nieustannie maleje. Na trzy główne filary takiej profilaktyki składają się: wczesne wykrycie zakażenia HIV (testowanie w kierunku zakażenia HIV wszystkich kobiet w ciąży), natychmiastowe objęcie opieką specjalistyczną i rozpoczęcie leczenia ARV u kobiet z rozpoznanym zakażeniem HIV w czasie ciąży oraz właściwe prowadzenie porodu.

Zgodnie z raportem NFZ za lata 2010-2021 w populacji osób żyjących z HIV w Polsce dominują mężczyźni. Udział kobiet systematycznie spada – w 2012 roku wynosił 26% a w 2021 21%. Tym nie mniej 79% kobiet żyjących z HIV i objętych opieką specjalistyczną w Polce jest w wieku rozrodczym, tj. od 15 do 44 lat. W latach 1985-2016 w Polsce zarejestrowano ponad 220 zakażeń HIV u dzieci, prawie wszystkie są wynikiem braku rozpoznania zakażenia HIV u matki. W ponad 90% przypadków do zakażenia HIV u dzieci dochodzi w czasie ciąży, porodu i karmienia piersią. Objęcie kobiety żyjącej z HIV specjalistyczną opieką i właściwym postępowaniem daje 99% szans urodzenia zdrowego dziecka.

Rekomendacje dla testowania HIV u kobiet w ciąży

W Polsce, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 9 czerwca 2023 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. Lekarz ma obowiązek zaproponować pacjentce badanie w kierunku zakażenia HIV, a odmowę odnotować w dokumentacji medycznej. Badanie finansowane jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia (w przypadku, gdy świadczeniodawca ma podpisaną umowę z NFZ). PTN AIDS zaleca również testowanie w kierunku zakażenia HIV partnerów ciężarnej biorąc pod uwagę, że ryzyko zakażenia HIV kobiet w ciąży jest trzykrotnie wyższe w porównaniu do kobiet nie będących w ciąży.

Każda kobieta zgłaszająca się w okresie porodu bez udokumentowanego badania w kierunku HIV powinna mieć wykonany test w kierunku HIV (z dopuszczeniem szybkich testów). Dotyczy to również kobiet, które miały wykonany test jedynie w pierwszym trymestrze.

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 leczenia ARV u pacjentki, 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.

11.1. Rekomendacje dla okresu ciąży

Zasadniczym celem leczenia antyretrowirusowego w ciąży jest uzyskanie pełnej supresji wiremii 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 ARV wynosi średnio 10%, ale wzrasta nawet do 40% jeśli czas karmienia przedłuża się powyżej 6 miesięcy. U kobiet pozostających na ARV wynosi ono odpowiednio 3,54% po 6 miesiącach i 4,23% po 12 miesiącach karmienia piersią.

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

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

Cel leczenia ARV	
Cel leczenia ciężarnej	Osiągnięcie niewykrywalnej wiremii 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 ARV	Kontynuować ARV pod warunkiem, że nie otrzymuje leków przeciwwskazanych w ciąży (patrz poniżej)
2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii ARV	Kontynuować ARV pod warunkiem, że nie otrzymuje leków przeciwwskazanych w ciąży (patrz poniżej)
3. Kobieta zachodząca w ciążę dotychczas nie leczona ARV	Wysoce rekomendowane rozpoczęcie ARV tak szybko jak to możliwe
4. Kobieta zachodząca w ciążę dotychczas nie leczona ARV, której obserwacja rozpoczyna się w drugim lub trzecim trymestrze ciąży	Rozpocząć ARV natychmiast, rozważyć dodanie INSTI celem szybkiego obniżenia wiremii HIV
5. Kobieta na leczeniu ARV w ciąży, u której wiremia HIV jest wykrywalna w trzecim trymestrze ciąży	Należy zoptymalizować leczenie ARV, wykonać test oporności i rozważyć zmianę/intensyfikację terapii ARV

11.1.1. Kobieta ciężarna dotychczas nieleczona ARV

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

Wskazania do rozpoczęcia ARV 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 u pacjentek „naiwnych" (nigdy nie leczonych), tabela 1.

Przy doborze terapii ARV 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). W przypadku późnego rozpoznania zakażenia HIV u ciężarnej należy wdrożyć leczenie ARV oparte na inhibitorze integrazy w celu osiągnięcia szybkiej supresji wiremii HIV.

Tabela 2. Leczenie ARV rekomendowane do rozpoczynania w czasie ciąży

Leki ARV rekomendowane w ciąży	
Preferowane	
TDF/FTC +	DRV/r 600 mg/100 mg 2× dziennie*
TAF/FTC (10 mg/200 mg) +	
TDF/XTC +	DTG 50 mg 1× dziennie
TAF/FTC (25 mg/200 mg) +	
Alternatywne	
TDF/XTC +	RAL 400 mg 2× dziennie
TAF/FTC (25 mg/200 mg) +	
ABC/3TC +	
TDF/FTC +	RPV 25 mg 1× dziennie*
TAF/FTC (25 mg/200 mg) +	
ABC/3TC +	
* z posiłkiem	

11.1.2. Kobieta zachodząca w ciążę na terapii ARV

Priorytetem w opiece nad kobietą, która zachodzi w ciążę w trakcie skutecznego leczenia ARV 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). Przy rozważaniu zmianiy terapii należy uwzględnić historię skuteczności i tolerancji wcześniejszych opcji terapeutycznych.

Jeżeli powodem zmiany dotychczas skutecznego i dobrze tolerowanego leku jest brak danych na temat jego bezpieczeństwa w ciąży, należy przedyskutowac to z pacjentką. Decyzja na temat takiej zmiany powinna być podjęta wspólnie z pacjentką i na podstawie jej świadomej zgody.

Tabela 3. Leczenie ARV nie rekomendowane do stosowania w ciąży

Leki ARV nie rekomendowane do stosowania w ciąży	
DOR FTR RAL 600 mg 1× 2 tabl. dziennie	Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży.
Terapie dwulekowe	Brak danych dotyczących skuteczności stosowania w ciąży.
Kobicystat	Suboptymalne stężenia w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Kobicystat nie jest zalecanym boosterem do stosowania w ciąży.

U kobiety przyjmującej dotychczas skuteczną terapię dwulekową w schematie DTG/3TC należy zmienić leczenie na DTG/3TC +TDF lub DTG+TAF/FTC.

W przypadku stosowania domięśniowego leczenia długodziałającymi preparatami CAB i RPV, posiadamy obecnie dane dotyczącymi bezpieczeństwa tego schematu dla płodu. Niemniej jednak, informacje dotyczące farmakokinetyki CAB i RPV w trakcie ciąży, a co za tym idzie skuteczności, są wciąż niewystarczające. W związku z powyższym, gdy kobieta będąca na skutecznej terapii CAB/RPV zajdzie w ciążę, decyzja o kontynuacji tego schematu powinna być podejmowana indywidualnie. Niezależnie od podjętej decyzji, zaleca się intensyfikację oznaczania wiremii HIV w 2 i 3 trymestrze ciąży.

11.1.3. Monitorowanie leczenia antyretrowirusowego w ciąży

Każda ciężarna żyjąca z HIV, leczona ARV powinna być ściśle monitorowana w odniesieniu do potencjalnych działań ubocznych terapii oraz co dwa miesiące w zakresie poziomu wiremii HIV i limfocytów CD4+.

Ryzyko transmisji HIV koreluje z poziomem wiremii HIV, dlatego fundamentalne znaczenie przy rozpoczynaniu leczenia ARV w ciąży ma osiągnięcie pełnej i szybkiej supresji replikacji HIV. Wskazane jest oznaczenie wiremii 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 ARV w czasie ciąży istnieje wyższe ryzyko występowania działań niepożądanych, niż u kobiet z zakażeniem HIV leczonych ARV i nie będących w ciąży. Dlatego istotne jest także monitorowanie wybranych parametrów laboratoryjnych.

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 ARV w ciąży
- zwiększyć kontrolę glikemii u kobiet leczonych w schemacie ARV inhibitorami proteazy.

11.1.4. Szczególne aspekty profilaktyki transmisji wertykalnej HIV

Jeśli u kobiety ciężarnej leczonej ARV nie osiągnięto pełnej supresji HIV RNA, a wyjściowo schemat leczenia nie zawierał inhibitora integrazy, to należy dodać DTG.

W przypadku wystąpienia przełomu wirusologicznego w ciąży 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 (w przypadku konieczności zastosowania marawiroku)
- bezzwłocznie zmienić terapię stosując preparaty o wysokiej barierze genetycznej z niestosowanej klasy leków.

W przypadku wystąpienia udokumentowanej lekooporności na inhibitory integrazy lenakapawie (LEN) stosowany podskórnie może być zalecony w ciąży do intensyfikacji terapii. Bezpieczeństwo: LEN w ciąży zostało dostatecznie potwierdzone w badaniu PURPOSE. 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.

W przypadku koinfekcji HBV w ciąży TDF/FTC lub TAF/FTC są rekomendowane jako „back bone" z wyboru w terapii ARV [26]. Entekawir nie powinien być stosowany w ciąży [8].

W przypadku występowania koinfekcji HCV 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. Należy podkreślić, że zakażenie HCV jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet zakażonych HIV na leczeniu antyretrowirusowym.

W przypadku konieczności przerwania ARV w ciąży, np. z powodu uporczywych lub niepowściągliwych wymiotów, zasadą jest przerwanie wszystkich leków jednocześnie i wdrożenie ponownie jednocześnie.

11.2. 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 zdarza się sporadycznie 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 ARV
- dane kontaktowe do ośrodka prowadzącego leczenie ARV oraz do ośrodka specjalistycznego prowadzącego konsultacje w zakresie profilaktyki i diagnostyki noworodka
- informację o najbliższym punkcie wydawania leków do porodu oraz profilaktyki noworodka.

11.2.1. Wybór sposobu rozwiązania ciąży

Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS (EACS) zaleca rozwiązanie ciąży drogą porodu naturalnego przy wiremii HIV <50 kopii/ml oznaczonej w 34-36 tygodniu ciąży oraz rozwiązanie elektywnym cięciem cesarskim po ukończonym 38 tygodniu ciąży, przy wiremii HIV >50 kopii/ml oznaczonej najpóźniej w 34-36 tygodniu ciąży. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) oraz BHIVA zaleca

elektywne cięcie cesarskie przy wiremii ≥400 kopii/ml w 36 tygodniu ciąży oraz rozważenie cięcia przy wiremii 50-399 kopii/ml w 36 tygodniu ciąży.

Należy podkreślić, że nie ma bezpiecznego poziomu wiremii 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 ARV oraz w okresie 34-36 tygodnia ciąży miała wiremię HIV < 50 kopii/ml.

Tabela 4. Poród i karmienie piersią

Poród i karmienie piersią	
Dożylne 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. Decyzja na temat karmienia piersią powinna być zindywidualizowana i podjęta wspólnie z matką po wyczerpującym przedstawieniu tematu. Zalecenia zapobiegania transmisji wertykalnej HIV → (patrz rozdział 19A)
*skuteczność leczenia definiowana jako co najmniej dwa oznaczenia HIV RNA <50 kopii/ml w odstępie co najmniej 4 tygodni	

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 wiremią 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 wiremii HIV) lub w okresie porodu należy traktować jak chorą z wysoką wiremią i rozwiązać ciążę cięciem cesarskim.

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

11.2.2. Karmienie piersią

Decyzja na temat karmienia piersią powinna być zindywidualizowana i podjęta wspólnie z matką po wyczerpującym przedstawieniu tematu oraz wyjaśnieniu wszystkich możliwych wątpliwości. Kobieta powinna być poinformowana, że jedynie karmienie zastępcze odpowiednio przygotowanym mlekiem modyfikowanym lub pasteryzowanym mlekiem kobiecym z banku mleka całkowicie eliminuje ryzyko przeniesienia zakażenia HIV na niemowlę tą drogą oraz, że ryzyko transmisji HIV przez karmienie piersią, gdy wiremia HIV u matki jest niewykrywalna, jest niższe niż 1% ale nie zerowe. Należy podkreślić, że obecnie w Polsce nie ma doświadczeń w obszarze żywienia noworodków matki żyjącej z HIV mlekiem z banku mleka.

Rozmowa na temat karmienia piersią powinna odbyć się już podczas pierwszej wizyty u lekarza chorób zakaźnych po stwierdzeniu ciąży. Jeżeli kobieta zakażona HIV przychyla 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.

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. Szczegółowe zasady dotyczące opieki nad matką i noworodkiem w takiej sytuacji → (patrz rozdział 19A).

Jeżeli sytuacja diagnostyczna dotycząca zakażenia HIV rozpoznanego u matki w okresie porodu jest niejednoznaczna (np. reaktywny wynik testu szybkiego i brak potwierdzenia Western blot lub HIV RNA) karmienie piersią należy odroczyć do czasu wyjaśnienia statusu HIV matki. W sytuacji tej należy jednak podtrzymywać laktację u matki i można przywrócić karmienie piersią po wykluczeniu zakażenia HIV → (patrz rozdział 19A).

11.2.3. Profilaktyka poekspozycyjna u noworodka

Zasady stosowania profilaktyki poekspozycyjnej u noworodka → (patrz rozdział 19A).

Piśmiennictwo

1. UNAIDS. FACT SHEET 2024 – GLOBAL HIV STATISTICS. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/ UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. NFZ o zdrowiu. HIV/AIDS. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-hiv-aids
3. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 9 czerwca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej https://www.dziennikustaw.gov.pl/DU/2023/1324
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. M. Wielgoś, D. Bomba-Opoń, G.H. Breborowicz i wsp. Recomendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding cesearian sections. Ginekol.Pol.2018:89(11):644-657
6. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2019 second interim update). https://www.bhiva.org/pregnancy-guidelines
7. 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
8. 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
9. IJ Snijdewind, 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
10. L. G. Bekker, D. Moupali, A. K. Quarraisha et al. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. N Engl J Med 2024
11. S. Delany-Moretlwe, J.P. Hughes, P. Bock et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 2022;399:1779-1789
12. S. Atoyebi, F. Bunglawala, N. Cottura et al. Physiologically-based pharmacokinetic modelling of long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in pregnancy. Br J Clin Pharmacol. 2025 Apr;91(4):989-1002
13. D. Jaworsky, C. Thompson, M.H. Yudin i wsp. Use of newer antiretovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. Antivir Ther 2010; 15: 677-80
14. 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
15. 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

16. 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
17. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Updated 31 January 2023. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/infant-feeding-individuals-hiv-united-states

12

Monika **Bociąga-Jasik**
Aleksandra **Szymczak**
Elżbieta **Jabłonowska**
Aneta **Cybula**

Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

Działania niepożądane leków ARV przedstawiają zestawienia tabelaryczne na kolejnych stronach.

12.1. NRTI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
ABC	Wysypka, Rumień wielopostaciowy, Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności Biegunka		ChNS, Zawał mięśnia sercowego	↑ CPK		Lipoatrofia			Zespół nadwrażliwości (zależny od HLA B* 5701), Limfopenia
AZT	Hiperpigmentacja skóry i paznokci	Nudności	Stłuszczenie	Kardiomiopatia (rzadko)	Miopatia/ Rabdomioliza		Lipoatrofia	Kwasica mleczanowa, dyslipidemia	NN w przebiegu kwasicy mleczanowej	Niedokrwistość, Neutropenia, Leukopenia, Małopłytkowość, Pancytopenia z hipoplazją szpiku kostnego, Hirsutyzm, Owrzodzenia śluzówek
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, Niezwykłe 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

12.2. NNRTI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
EFV	Wysypka, Zespół Stevens-Johnsona, Toksyczna nekroliza naskórka, Reakcja fotoalergiczna	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, Toksyczna 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, Niedokrwitość
RPV	Wysypka Ból, odczyn w miejscu podania przy stosowaniu i.m.	Nudności, wymioty, ból brzucha	Zapalenie wątroby			Zaburzenia snu, Depresja, Bóle głowy, Zawroty głowy		Dyslipidemia		Granulocytopenia, Niedokrwistość, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy
DOR	Wysypka krostkowa	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

12.3. PI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metabo-liczne	Nerki	Inne
DRV	Wysypka	Nudności, Biegunka				Ból głowy, Neuropatie obwodowe	Lipodystrofia	Cukrzyca, Dyslipidemia (↑ TC, ↑ TG)	Kamica nerkowa	Niedokrwistość, Małopłytkowość, Leukopenia (niezbyt często), Zaburzenia erekcji, Ginekomastia

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

12.4. INI

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczo-wa	Metabo-liczne	Nerki	Inne
RAL	Wysypka	Nudności			Rabdomioliza Miopatia	Bóle głowy Zaburzenia snu				Niedokrwistość z niedoboru żelaza, Neutropenia, Małopłytkowość (niezbyt często). Uogólnione reakcja nadwrażliowści (SHS – systemic hypersensivity syndrome)
EVG	Wysypka		Hiperbilirubine-mia, Wzrost aktywności aminotransferaz (EVG/COBI)		Mioaptia, Rabdomioliza, ↑ CPK	Bóle głowy, Zawroty głowy, Niezwykłe sny	Możliwy związek z wzrostem z masy ciała zwlaszcza w połączeniu z TAF		↑ kreaty-niny **	Neutropenia, Niedokrwistość, Hipofosfatemia**

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
DTG	Wysypka, Świąd	Nudności, Biegunka			↑ CPK	Bóle głowy, Zawroty głowy, Bezsenność, Dziwaczne sny, Obniżony nastrój	Możliwy związek z wzrostem z masy ciała zwlaszcza w połączeniu z TAF			Uogólnione reakcja nadwrażliwości (SHS – systemic hypersensivity syndrome) < 1%
BIC	Świąd, Wybroczyny, Wysypka	Nudności, Ból w nad-brzuszu	Hiperbili-rubinemia			Bóle głowy, Zawroty głowy, Zaburzenia snu, Obniżony nastrój	Możliwy związek z wzrostem masy ciała			
CAB	Reakcje w miejscu podania					Zaburzenia snu, Bóle głowy				Uczucie gorąca, wzrost tepmeratury

* 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)

12.5. Inhibitory fuzji

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krążenia	Układ mięśnio-wy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
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

12.6. Inhibitory CCR5

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

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

12.7. Leki o nowym mechanizmie działania

	Skóra	Przewód pokarmowy	Wątroba*	Układ krąże-nia	Układ mięśniowy i kostny	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Metaboliczne	Nerki	Inne
LEN	Reakcja w miejscu podania									

13

Monika **Bociąga-Jasik**
Elżbieta **Jabłonowska**
Aleksandra **Szymczak**

Przyrost masy ciała a terapia antyretrowirusowa

Wprowadzenie

Tkanka tłuszczowa odgrywa bardzo ważną rolę, nie tylko jako magazyn energii, ale także jako narząd endokrynny, regulujących szereg procesów zachodzących w naszym organizmie. Biała tkanka tłuszczowa wpływa m.in. na metabolizm glukozy i lipidów. Ponadto bierze udział w procesie angiogenezy, fibrynolizy, 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 patogenezy lipodystrofii wykazały, że sam HIV wpływa 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 patogeneza 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 wskazują, 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 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [11,12].

Inhibitory integrazy a przyrost masy ciała

Przyrost masy ciała najczęściej obserwowany jest przy stosowaniu schematów ART zawierających inhibitor integrazy, głównie dolutegrawir (DTG) lub biktegrawir (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 r.ż. oraz osób rasy czarnej [11-14].

Patomechanizm jest nieznany, 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 co do wpływu przyrostu masy ciała w związku z leczeniem INSTI na rozwój przewlekłych powikłań sercowo-naczyniowych i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych są niespójne, jednak w niektórych długofalowych obserwacjach pacjentów zmieniających ART na schemat zawierający INSTI stwierdza się niekorzystne zmiany profilu lipidowego, stężenia glukozy oraz ciśnienia tętniczego związane ze stopniem przyrostu masy ciała i obwodu talii [15,16]. W kohorcie Modena zaobserwowano u mężczyzn istotny przyrost szczególnie trzewnej tkanki tłuszczowej, co jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego i powikłań sercowo-naczyniowych [17].

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 [15-19]. Niektórzy badacze uważają, że obserwowane po zmianie terapii z TDF na TAF wzrosty BMI i frakcji lipidów nie są wywołane przez TAF, tylko związane z obniżającym te parametry działaniem TDF [14,20].

Ponadto nie wiadomo, czy obserwowane wzrosty BMI i frakcji lipidowych w trakcie leczenia TAF są istotne klinicznie. W jednym z badań 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 nieotrzymującej TAF [21]. W badaniu Advance stwierdzono natomiast 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy na 1000 pacjentolat u osób leczonych TAF/FTC+DTG w porównaniu do grupy leczonej TDF/FTC+DTG [22].

Podsumowanie

Największy wzrost BMI obserwowany jest u pacjentów otrzymujących jednocześnie TAF i inhibitory integrazy (dolutegrawir lub bictegrawir) 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 i mechanizmy odpowiedzialne za wzrost BMI związany terapią. Wzrost masy ciała związany z stosowaniem leków ARV może wpłynąć na zwiększneie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań, w tym dyslipidemii, nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2, stłuszczeia wątroby i nasielenia zaburzen neuropoznawczych.

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/m^2 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 [23].

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. Wspolczesna 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. Lake JE, et al. Risk factors for weight gain following switch to integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2020; 71:e471-e477
16. Summers NA, Lahiri CD, Angert CD, et al. Metabolic changes associated with the use of integrase strand transfer inhibitors among virally controlled women. J Acquir Immune Defic Syndr 2020; 85:355-362
17. Debroy P, Feng H, Miao H, et al. Changes in central adipose tissue after switching to integrase inhibitors. HIV Res Clin Pract 2020; 21(6)
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. Brunet L, Mallon P, Fusco JS, Wohlfeiler MB, Prajapati G, Beyer A, Fusco GP. Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living with HIV: Lipid Changes and Statin Underutilization. Clin Drug Investig. 2021 Nov;41(11):955-965
20. 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
21. Darnell J i wsp. Impact of Switching to an Antiretroviral Regimen Containing Tenofovir Alafenamide on Weight Gain and Development of Metabolic Side Effects." IDWeek 2020. Abstract 107
22. Hill A, McCann K, Qavi A, et al. Risks of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in ADVANCE trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 8-11, 2020. Boston. Abstract 81
23. 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

14

Elżbieta **Jabłonowska**
Bartłomiej **Matłosz**
Kamila **Wójcik-Cichy**
Juliusz **Kamerys**

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
6	600 mg 1× dz. lub 300 mg 2× dz.	bez zmian
ABC+3TC	1 tabl 1× dz.	niezalecana gdy eGFR <30 ml/min[$]
FTC	200 mg 1× dz. (kaps) lub 240 mg (24 ml) 1× dz. (roztwór)	eGFR ml/min kapsułki 30-49 200 mg co 24 h 15-29 200 mg co 72 h < 15 200 mg co 96 h D* 200 mg co 24 h
3TC	300 mg 1× dz. lub 150 mg 2× dz.	eGFR ml/min dawka 30-49 300 mg 1× dz.[$] 15-29 1× 150 mg, potem 100 mg co 24 h 5-14 1× 150 mg, potem 50 mg co 24 h <5 lub D* 1× 50 mg, potem 25 mg co 24 h
TDF	300 mg 1× dz. eGFR	eGFR ml/min dawka[#] 30-49 300 mg co 48 h 10-29 300 mg 2× w tygodniu <10 bez D* nie stosować na D 300 mg co 7 dni
FTC+TDF	1 tabl 1× dz.	eGFR ml/min dawka[#] 30-49 1 tabl co 48 h <30 lub D* nie stosować
FTC+TAF	1 tabl 1× dz.	niezalecana gdy eGFR <30 ml/min bez D D* 1 tabl co 24 h

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
EFV	600 mg 1× dz.	bez zmian
EFV+FTC+TDF	1 tabl 1× dz.	nie stosować gdy eGFR <60 ml/min ani u dializowanych
DOR	100 mg 1× dz.	bez zmian
DOR+3TC+TDF	1 tabl 1× dz.	nie stosować gdy eGFR <60 ml/min ani u dializowanych
ETR	200 mg 2× dz.	bez zmian
RPV	25 mg 1× dz.	bez zmian"
RPV LA	900 mg co 2 miesiące domięśniowo (pierwsze dwie dawki w odstępie miesiąca)	bez zmiany gdy łagodna lub umiarkowana niewydolność nerek ciężka niewydolność nerek i D brak danych"
RPV+FTC+TDF	1 tabl 1× dz.	nie stosować gdy eGFR <60 ml/min ani u dializowanych"
RPV+FTC+TAF	1 tabl 1× dz.	nie stosować gdy eGFR <30 ml/min bez przewlekłej D D* 1 tabl 1× dz.
DRV/cobi	1 tabl 1× dz.	z TDF niezalecany przy eGFR<70 ml/mln
DRV/cobi+TAF+FTC	1 tabl 1× dz.	nie stosować gdy eGFR <30 ml/min D brak danych
DRV/RTV	800 mg/100 mg 1× dz. lub 600 mg/100 mg 2× dz.	bez zmian
BIC+FTC+TAF	1 tabl 1× dz.	niezalecana gdy eGFR <30 ml/min bez przewlekłej D D* bez zmian
DTG	1 tabl 1× dz. lub 1 tabl 2× dz.	bez zmian
DTG+ABC+3TC	1 tabl 1× dz.	niezalecana gdy eGFR <30 ml/min[$]
DTG+RPV	1 tabl 1× dz.	bez zmian"
DTG+3TC	1 tabl 1× dz.	niezalecana gdy eGFR <30 ml/min[$]
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 bez przewlekłej D D* 1× 1 tabl
CAB	30 mg 1× dz.	bez zmian
CAB LA	600 mg co 2 miesiące domięśniowo (pierwsze dwie dawki w odstępie miesiąca)	bez zmiany
ENF	90 mg sc 2× dz.	bez zmian
RAL	400 mg 2× dz. lub 1200 mg 1× dz. – tabletki o przedłużonym działaniu	bez zmian

Nazwa leku	Dawka zwykła	Dawkowanie w niewydolności nerek
MVC	Różne dawki zależnie od podawanych równocześnie leków	gdy eGFR < 30 ml/min lub D można stosować tylko bez równoczesnego podawania leków silnie hamujących lub stymulujących CYP3A 300 mg 2× dz. (150 mg 2× dz. przy hipotonii ortostatycznej)
FTR	600 mg 2× dz.	bez zmian
LEN	Różne dawki zależnie od dnia leczenia	bez zmian^

[$] eGFR 30-49 ml/min wzmożone monitorowanie- większe ryzyko toksyczności 3TC

* D – hemodializy w dniu D zaleconą dawkę podać po zabiegu

[#] eGFR <60 ml/min stosować tylko gdy potencjalne korzyści leczenia przewyższają zagrożenia

[&] eGFR 50-59 ml/min stosować tylko gdy potencjalne korzyści leczenia przewyższają zagrożenia

" u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, skojarzenie z silnym inhibitorem CYP3A może być stosowane tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko

^ gdy eGFR > 15 ml/min lub D brak danych

15

Małgorzata **Inglot**
Aleksandra **Szymczak**

Dawkowanie leków ARV w przewlekłej niewydolności wątroby

Lek	Dawkowanie
NRTI/NtRTI	
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
NNRTI	
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
DOR	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
PI	
ATV	Child-Pugh B: 300 mg 1× dz.; niezalecane wzmacnianie 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 złożo-	Child-Pugh A i B: bez zmian

Lek	Dawkowanie
ne z DRV/COBI)	Child-Pugh C: niezalecany
LPV	Bez zmian; stosować z ostrożnością
INSTI	
RAL	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych, stosować z ostrożnością
EVG/COBI/FTC/TDF (TAF)	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych, niezalecany
DTG	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych, stosować z ostrożnością
BIC/FTC/TAF	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych, niezalecany
ABC/3TC/DTG	Stosować osobno, zgodnie z zaleceniami dla poszczególnych leków
CAB	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
Inne	
FTR (fostemsawir)	Bez zmian
LEN	Child-Pugh A i B: bez zmian Child-Pugh C: brak danych
ENF	Bez zmian
MVC	Nie ma szczegółowych zaleceń; przy upośledzonej funkcji wątroby prawdopodobny wzrost stężenia leku

Piśmiennictwo

1. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 12.0, October 2023
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

16

Brygida **Knysz**
Regina B. **Podlasin**
Magdalena **Thompson**

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

16.1. 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 wiremii HIV w wyniku skutecznej terapii o 1 $\log_{10}$ w ciągu 3 miesięcy,
4. wzrost liczby limfocytów T CD4 (o co najmniej 25 kom/µl 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).

16.2. 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 nasilona reakcja zapalna (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 rozpoczynania 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 jiroveci,* 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).

16.3. Diagnostyka różnicowa

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

16.4. Zasady postępowania w ZRI

16.4.1. Zapobieganie ZRI

a) Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Reakcja paradoksalna ZRI: wskazane rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem amfoterycyny B i flucytozyny i odroczenie ART na co najmniej 4-6 tygodni

ZRI pod postacią ujawnienia kryptokokozy („unmasking cryptococcosis"): wskazane badanie antygenu kryptokokowego w surowicy krwi u osób z nowo zdiagnozowanym zakażeniem HIV, z liczbą limfocytów T CD4+ <100 kom/µL. W przypadku dodatniego wyniku na antygen kryptokokowy należy wykluczyć czynną chorobę, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W przypadku wykluczenia kryptokokozy OUN, zastosowanie profilaktycznie flukonazolu.

b) Gruźlica

Reakcja paradoksalna ZRI: u osób leczonych lekami przeciwprątkowymi i z liczbą limfocytów T CD4+ <100 kom/µl, równocześnie z rozpoczęciem ART, rozważyć zastosowanie 4-tygodniowej terapii prednizonem (40 mg/d w ciągu pierwszych 2 tygodni, następnie 20 mg/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.

Nie ma wskazań do stosowania profilaktycznie kortykosteroidów w przypadku braku aktywnej gruźlicy.

16.4.2. Leczenie ZRI:

Prowadzenie ZRI wymaga indywidualizacji rodzaju terapii i czasu jej trwania.

Objawy ZRI związane z zakażeniami oportunistycznymi zazwyczaj ustępują w ciągu kilku tygodni, jeśli stosowane jest leczenie infekcji oportunistycznej oraz ART.

a) Kortykosteroidy 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.

- ZRI w przebiegu gruźlicy zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 1,5 mg/kg/mc przez 2 tygodnie, a następnie 0,75 mg/kg/mc przez kolejne 2 tygodnie.
- ZRI w przebiegu gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych rekomenduje się stosowanie prednizonu w dawce 1,5 mg przez 2 tygodnie, a następnie stopniowe obniżanie dawki (nie należy mylić tego postępowania ze standardowym stosowaniem steroidoterapii w ramach leczenia gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych → (patrz punkt 25.1.4.3).
- ZRI w przebiegu 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.
- ZRI w przebiegu kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie zaleca się stosowania kortykosteroidów.

b) Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Zaleca się w przypadkach ZRI o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu.

1. Włączenie ART w momencie rozpoznania choroby → (patrz rozdział 9)

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

PML: INSTI – zalecane; brak jednoznacznych danych na temat wpływu INSTI na szybki rozwój ZRI. (choć mogą być przyczyną szybkiego rozwoju ZRI).

2. Odroczenie ART → (patrz rozdział 9):
   a. gruźlica: zaleca się wdrożenie leczenia jak najszybciej, niezależnie od liczby limfocytów T CD4+.

b. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: odroczyć ART na 4 tygodnie; u osób z liczbą limfocytów T CD4+ < 100 kom/µl – zaleca się wdrożenie ART do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia przeciwgruźliczego.

c. kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: niezależnie od liczby limfocytów T CD4 + – odroczyć ART na co najmniej 4-6 tygodni.

Piśmiennictwo

1. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS.2004;18(12): 1615-27
2. EACS Guidelines 12.1 2024; https://eacs.sanfordguide.com/eacs
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;2;28(1):31-9
8. Meintjes G., Stek C., Blumenthal L. i wsp. Prednisone for the Pre vention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. New England Journal of Medicine, 2018, 379(20), 1915-1925
9. https://www.hivguidelines.org/guideline/hiv-iris/New York State Department of Health AIDS Institute guideline Management and Treatment of IRIS

17

Dorota **Rogowska-Szadkowska**

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

17.1. Przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej

Zanim zostaną włączone leki pacjent powinien od swojego lekarza dowiedzieć się o:

- różnicy między HIV a AIDS,
- skuteczności leków ARV, 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, 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 powinny 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 do terapii wymaga czasu i pracy, zarówno od lekarza, jak i od pacjenta.

17.2. Pomoc lekarza we właściwym przyjmowaniu leków antyretrowirusowych

Decyzja o rozpoczęciu terapii ARV 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 ARV 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.

Pomóc we współpracy może także doświadczenie lekarza leczącego oraz wzajemne relacje lekarz-pacjent. Nie jest możliwe przewidzenie stopnia dokładności stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków nawet u osób przyjmujących narkotyki lub nadużywających alkoholu [1].

Adherencja często słabnie z czasem trwania przyjmowania leków. Podczas każdej wizyty pacjenta wskazane byłoby porozmawianie o tym, czy leki przyjmowane są zgodnie z zaleceniami.

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

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

Często pojawiają się banalne przeszkody:

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

Kolejnymi przeszkodami w stosowaniu się do zaleceń mogą być:

- trudne do dostosowania się godziny funkcjonowania poradni,
- długi czas oczekiwania na wizytę u lekarza, w dodatku w poczekalni, w której możliwe jest spotkanie osób, które nie powinny wiedzieć o zakażeniu HIV pacjenta,
- 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 skuteczność 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.

17.4. Zasady, które mogą wspomóc adherencję pacjentów

- Każdy pacjent powinien dostać plan leczenia na piśmie, zawierający 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.
- Pacjent powinien wiedzieć, że bez porozumienia z lekarzem leczącym nie powinien odstawiać 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 szybki wzrost wagi ciała u nieleczonych wcześniej pacjentów krótko po rozpoczęciu terapii inhibitorami integrazy, czy lekami takimi jak TAF [2].
- Zwłaszcza na początku terapii, kiedy poziom wiremii spada, a liczba CD4 rośnie, powinno się informować pacjenta o jej skuteczności, ale informowanie pacjenta o przebiegu leczenia jest równie ważne później.
- Wskazane jest zwrócenie baczniejszej uwagi na młodych pacjentów, którzy przechodzą spod opieki pediatrów do lekarzy leczących osoby dorosłe [3].
- Uproszczenie terapii – stosowanie jednej tabletki dziennie zamiast kilku (nawet przyjmowanych raz dziennie) – wpływa na większą satysfakcję z terapii [4].

Piśmiennictwo

1. Castro-Granell V, Garin N, Jaén A, et al. Recreational drug use in people living with HIV in Spain: factors asso-ciated with drug use and the impact on clinical outcomes. AIDS and Behavior 2021; 25:3883-3897
2. Mallon PW, Brunet L. Hsu RK, at al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. J Int AIDS Soc. 2021;24(4):e25702
3. Kowalska JD, Popielska J, Wroblewska A, et al. Both improvement and worsening of adherence to antiretroviral treatment can be expected while transitionig HIV-positive adolescents to adult health care. Infect Dis. 2019; 51(6):463-465
4. Degroote S, Vandekerckhove L, Vogelaers D, Vanden Bulcke C. Patient-reported outcomes among people living with HIV on single – versus multi-tablet regimens: data from a real-life setting. PLoS ONE 17(1): e0262533

18

Magdalena M. **Suchacz**
Mariusz **Sapuła**
Dagny **Krankowska**
Alicja **Wiercińska-Drapało**

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 zaleconej 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:

1. z charakterystyki produktu leczniczego (badania rejestracyjne);
2. z badań farmakokinetycznych leku (często na zdrowych ochotnikach);
3. z opisanych w literaturze przypadków kiedy podanie leku było konieczne;
4. 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 tabele 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 2024 [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 – zmniejszają biodostępność roztworu 3TC [1].
Dizoproksyl tenofowiru (TDF)	Tabletki (300 mg)	TAK	-	ChPL TDF: „Dla pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek powlekanych, dostępny jest 0fumaran tenofowiru dizoproksylu w postaci granulatu. Jednak w wyjątkowych przypadkach TDF można podać po rozkruszeniu tabletki i zmieszaniu z co najmniej 100 ml wody, soku pomarańczowego lub winogronowego.” Granulat jest niedostępny w Polsce.
Zydowudyna (AZT)	Kapsułki (100 mg, 250 mg) Syrop (10 mg/ml) Roztwór do infuzji iv. (10 mg/ml)	-	ChPL: TAK EACS: NIE	ChPL ZDV: „W celu zapewnienia podania całej dawki, kapsułki należy połykać w całości, bez ich otwierania. 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.” EACS: nie zaleca otwierania kapsułek, zaleca użycie roztworu.

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
Alafenamid tenofowiru/ Emtrycytabina (TAF/FTC)	Tabletki (25/200 mg, 10/200 mg)	ChPL: NIE EACS: TAK	-	ChPL TAF/FTC: „Nie należy żuć, rozgniatać ani dzielić." EACS: dopuszcza się kruszenie tabletek, jednak należy się spodziewać spadku biodostępności TAF o 20%, co najprawdopodobniej nie jest istotne klinicznie.
Dizoproksyl tenofowiru/ 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/ Zydowudyna (3TC/AZT)	Tabletki (150/300 mg)	TAK	-	ChPL 3TC/ZDV: „W celu zapewnienia przyjęcia całej dawki, tabletkę należy połykać w całości, nie należy jej kruszyć. U pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki można ją skruszyć i dodać do niewielkiej ilości płynu lub półpłynnego pokarmu i przyjąć natychmiast".

Tabela 2. Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
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 kapsułek. Preferowane jest użycie kapsułek 200 mg – bioekwiwalencję (kapsułki połykane w całości vs. zawartość kapsułek wysypana do niewielkiej ilości pokarmu) udowodniono w badaniu Kaul et al. [3]. W tym celu: • 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

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
				• może mieć gorzki smak • po zmieszaniu, zawartość łyżeczki należy spożyć jak najszybciej, maksymalnie w ciągu 30 min. • 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]. Tabletki są trudne do rozpuszczenia (EFV nie rozpuszcza się w wodzie), brak badań porównujących farmakokinetykę całych vs. dzielonych tabletek [2]. Roztwór ma niską biodostępność, w przypadku masy ciała >40 kg należy zastosować 720 mg (24 ml) [1].
Etrawiryna (ETV)	Tabletki (200 mg)	NIE	-	ChPL ETV: „Pacjenci, którzy nie mogą połknąć tabletek w całości, mogą rozpuścić je w szklance wody.” W tym celu należy: • 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	-	ChPL NVP 200 mg: „Tabletek nie należy kruszyć ani przeżuwać”. ChPL NVP XR 400 mg: „Tabletki połykać w całości, nie przeżuwać, nie dzielić, nie kruszyć”. ChPL NVP Teva: „Linia podziału na tabletce tylko ułatwia jej rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki”. 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.

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
				Według wytycznych EACS 2024 [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 2× 200 mg. Formę XR należy przyjmować w całości [2].
Rylpiwiryna (RPV)	Tabletki (25 mg)	NIE	-	ChPL RPV: „Tabletek nie należy żuć ani kruszyć”. Wg wytycznych EACS 2024 tabletek nie należy również rozpuszczać w płynach – RPV jest nierozpuszczalna w wodzie w szerokim zakresie pH [1].
Dizoproksyl tenofowiru/ 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.
Dizoproksyl tenofowiru/ 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.
Dorawiryna (DOR)	Tabletki (100 mg)	NIE	-	ChPL DOR: „Należy połknąć tabletkę w całości (nie kruszyć i nie żuć)”.
Dizoproksyl tenofowiru/ Lamiwudyna/ Dorawiryna (TDF/3TC/DOR)	Tabletki (300/300/100 mg)	NIE	-	ChPL TDF/FTC/DOR: „Należy połknąć tabletkę w całości (nie kruszyć i nie żuć)”.

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 2× 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 2024 [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)	ChPL: NIE EACS: TAK	-	ChPL DRV/c – „Tabletki należy połykać w całości by zapewnić przyjęcie całej dawki darunawiru i kobicystatu”. EACS: dopuszcza się kruszenie DRV/c na podstawie danych farmakokinetycznych z badań nad TAF/FTC/DRV/c.
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].
Alafenamid tenofowiru/Emtricitabina/ Darunawir/kobicystat (TAF/FTC/DRV/c)	Tabletki (10/200/800/150 mg)	ChPL: NIE EACS: TAK	-	ChPL TAF/FTC/DRV/c: „Tabletki nie należy rozkruszać”. EACS: dopuszcza się kruszenie tabletek, jednak należy się spodziewać spadku biodostępności TAF o 20%, co najprawdopodobniej nie jest istotne klinicznie.
Rytonawir (r)	Tabletki (100 mg) Zawiesina doustna (100mg) Roztwór (80 mg/ml)	NIE	-	ChPL: „Tabletki należy połykać w całości, bez żucia, przełamywania lub rozkruszania.” EACS nie zaleca stosowania z poliuretanowymi cewnikami, ale dopuszcza stosowanie z cewnikami kompatybilnymi z etanolem i glikolem propylenowym, np. cewniki silikonowe albo z polichlorku winylu. Roztwór 80mg/ml – nie rozcieńczać (ryzyko wytrącania)

Tabela 4. Pozostałe leki antyretrowirusowe

Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
Marawirok (MVC)	Tabletki (150 mg, 300 mg)	TAK	-	ChPL MVC – brak informacji na temat kruszenia leków. Wg wytycznych EACS 2024 [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.
Dolutegrawir (DTG)	Tabletki (10mg, 25mg, 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].
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].
Kabotegrawir (CAB)	Tabletki (30 mg)	NIE	-	Kabotegrawir, poza tabletkami, jest dostępny w postaci roztworu do wstrzyknięć domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu.
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". Wg wytycznych EACS 2024 tabletki można rozpuścić w wodzie i natychmiast połknąć.
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].

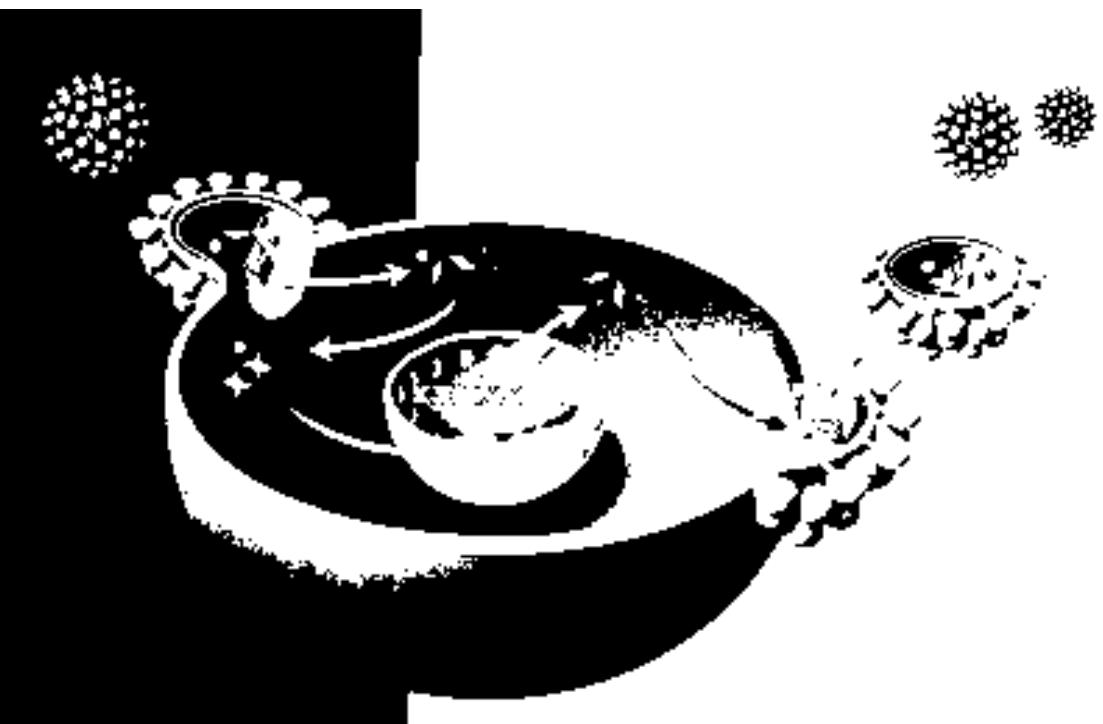
Lek	Postać	Czy można kruszyć tabletki?	Czy można otwierać kapsułki?	Komentarz
Abakawir / Lamiwudyna / Dolutegrawir (ABC/3TC /DTG)	Tabletki (300/200 mg)	TAK	-	ChPL ABC/3TC/DTG – brak informacji na temat kruszenia leków. Wg wytycznych EACS 2024 [1] tabletki mogą być dzielone lub kruszone, a następnie dodane 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].
Lamiwudyna/ Dolutegrawir (3TC/DTG)	Tabletki (300/50 mg)	NIE	-	ChPL 3TC/DTG – brak informacji na temat kruszenia leków.
Alafenamid tenofowiru/ Emtricitabina/ Biktegrawir	Tabletki (25/200/50 mg)	NIE	-	ChPL TAF/FTC/BIC – „Ze względu na gorzki smak zaleca się, aby nie rozgryzać ani nie kruszyć tabletki. Jeśli pacjent ma problemy z połknięciem całej tabletki, można ją podzielić na pół. Obie połowy tabletki należy przyjąć jedna po drugiej, pamiętając, aby przyjąć całą dawkę leku. Nie należy przechowywać tabletek podzielonych na pół.”
Lenakapawir	Tabletki (300 mg)	NIE	-	Nie należy rozgryzać, kruszyć, ani dzielić tabletki
Rylpiwiryna/ Dolutegrawir RPV/DTG	Tabletki (25/50 mg)	NIE	-	Nie należy rozgryzać, kruszyć, ani dzielić tabletki

Piśmiennictwo

1. EACS Guidelines version 12.1, November 2024
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 Essenberg 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



19 Zakażenie HIV u dzieci

19A Magdalena **Marczyńska**

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 dożylnej zydowudyny (AZT). W przypadku utrzymującej się (niezależnie od wysokości) wykrywalnej wiremii u ciężarnej, ciąża powinna być ukończona planowym cięciem cesarskim jak najszybciej po ukończeniu 38 tygodnia ciąży (t.c.) w trakcie porodu rodząca powinna otrzymać dożylną zydowudynę.

Termin Porodu

Poród o czasie jest 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 (CC_E). Najlepszym terminem wykonania cięcia cesarskiego jest 39. tydzień ciąży (t.c.), to znaczy po dniu ukończenia 38 tygodnia, zanim rozpocznie się poród naturalny. Skuteczna terapia antyretrowirusowa zmieniła podejście do wskazań do cięcia. Kobieta z wiremią HIV <50 kopii/ml ze względu na sam fakt zakażenia HIV nie ma wskazań do ukończenia ciąży cięciem cesarskim i może rodzić siłami natury. Na podstawie obserwacji klinicznych stwierdzono, 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.

W sytuacji przedwczesnego odpłynięcia 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 wiremii 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.

W sytuacji gdy ciężarna jest skutecznie leczona 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 nie zwiększają ryzyka i wg ekspertów nie stanowią wskazania do rozszerzania profilaktyki dla noworodka.

Tabela 1. Postępowanie z noworodkiem

Kobiety zdrowej	Kobiety żyjącej z HIV
z ciąży i porodu fizjologicznego	PSN lub CC_E
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; zapewnienie kontaktu z matką po umyciu i okryciu noworodka; karmienie sztuczne; karmienie piersią możliwe w wybranych sytuacjach (patrz niżej); leki (1 lub 3) ARV rozpocząć w ciągu pierwszych 4-48 godzin po porodzie; w 1. dobie ż. – szczepienie p/wzw B, BCG przeciwwskazane do czasu ostatecznej diagnozy

Noworodek kobiety zdrowej, urodzony fizjologicznie nie jest myty po porodzie, ma co najmniej 2-godzinny kontakt „skóra ze skórą" matki, jest przystawiany do piersi jak najwcześniej po urodzeniu, w 1 dobie życia jest szczepiony przeciwko WZW B, natomiast szczepienie BCG ma mieć wykonane przed wypisem z oddziału neonatologicznego (tabela 1). Postępowanie z noworodkiem matki żyjącej z HIV zależy od poziomu wiremii HIV w III trymestrze ciąży i omówione zostało w tabeli 2.

Tabela 2.

Postępowanie z noworodkiem kobiety żyjącej z HIV		
z VL HIV ≥50 kopii/ml najbliżej terminu porodu CC_E	z VL HIV <50 kopii/ml co najmniej w III. trymestrze, najbliżej terminu porodu,w ostatnich 4 t.c. (1 wynik) PSN	z VL HIV <50 kopii/ml co najmniej w III.trymestrze, dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca, drugii wynik z ostatnich 4 t.c.; PSN
umycie noworodka natychmiast po porodzie, odśluzowanie zaaspirowanej treści z górnych dróg oddechowych; karmienie sztuczne leki ARV rozpocząć w ciągu pierwszych 4-48 godzin po porodzie, w 1. dobie ż. – szczepienie p/wzw B, BCG przeciwwskazane do czasu ostatecznej diagnozy	umycie noworodka natychmiast po porodzie, odśluzowanie zaaspirowanej treści z górnych dróg oddechowych; po umyciu i okryciu noworodek powinien mieć zapewniony kontakt z matką jeśli tylko pozwala na to ich stan; karmienie sztuczne; ZDV podać w ciągu pierwszych 4-48 godzin po porodzie, w 1. dobie ż. – szczepienie p/wzw B BCG przeciwwskazane do czasu ostatecznej diagnozy	umycie noworodka natychmiast po porodzie, odśluzowanie; po umyciu i okryciu noworodek powinien mieć zapewniony kontakt z matką; przystawienie dziecka do piersi (jeśli pozwala na to stan dziecka i matki a matka chce karmić piersią), ZDV podać w ciągu pierwszych 4-48 godzin po porodzie, w 1. dobie szczepienie p/wzw B; przeciwskazane szczepienie BCG do czasu ostatecznej diagnozy

Postępowanie profilaktyczne u dziecka zależy przede wszystkim od danych z historii matki (stopień zaawansowania zakażenia HIV u kobiety, jak długo i czy skutecznie jest leczona ARV, czy nie ma wątpliwości dotyczących przestrzegania przez nią zaleceń lekarskich) oraz czy dziecko urodziło się o czasie, 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 4 godzin życia.

Zasady postępowania podzielono na kolejne scenariusze.

Tabela 3. Ocena ryzyka transmisji wertykalnej HIV i zalecana profilaktyka lekowa dla noworodka

Ryzyko transmisji wertykalnej HIV w zależności od VL HIV RNA u ciężarnej					**Noworodek**
Okres prenatalny			**Ryzyko transmisji**		
HIV RNA <20 t.c.	HIV RNA ≥20 t.c. do ostatnich 4 tygodni przed porodem	HIV RNA w ostatnich ≤4 tygodniach przed porodem	W życiu płodowym	W czasie porodu	Profilaktyka i diagnostyka (dodatkowe badania PCR HIV)
Niezależnie	Niezależnie	≥ 50 kopii/ml	Wysokie	Wysokie	ZDV+3TC+ NVP lub ZDV + 3TC + RAL pierwsze badania PCR HIV w 2-5 dobie życia, drugie w wieku 2 tyg.
Niezależnie	≥50 kopii/ml	<50 kopii/ml	Niskie/ średnie	Niskie	ZDV przez 4 tygodnie, pierwsze badania PCR HIV w 2-5 dobie życia
≥50kopii/ml	<50kopii/ml	<50 kopii/ml	Niskie	Niskie	ZDV przez 4 tygodnie pierwsze badania PCR HIV w wieku ≥30 dni
<50kopii/ml	<50kopii/ml	<50 kopii/ml	Niskie	Niskie	ZDV przez 2 tygodnie 1. badania PCR HIV w wieku ≥30 dni

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym wiremię HIV należy oznaczać co miesiąc.

Jeśli skutecznie leczona ciężarna nie planuje karmienia piersią to w III trymestrze ciąży należy oznaczyć wiremię jeden raz w ostatnich ≤4 tygodniach ciąży.

Kobieta skutecznie leczona powinna rodzić siłami natury (PSN) o ile nie ma wskazań do CC z innych powodów. Bezpośrednio po umyciu i okryciu noworodka należy zapewnić kontakt dziecka z matką, jeżeli pozwala na to ich stan. Noworodek powinien otrzymać w pierwszych 4-48 godzinach życia zydowudynę (ZDV, AZT, Retrowir) w syropie 4 mg (0,4 ml)/kg m.c. co 12 h, p.o. Jeśli dziecko ma przeciwwskazania do żywienia doustnego to stosowanie ZDV należy rozpocząć drogą dożylną – 3 mg/kg m.c. co 12 h, i.v., a po rozpoczęciu normalnego żywienia przejść na podaż doustną (Tabela 4.)

Dziecko powinno być karmione sztucznie.

Jeśli dziecko urodziło się przedwcześnie ale dysponujemy wynikiem (<50 kopii/ml) z ostatnich 4 tygodni ciąży:

Dawki ZDV dla dzieci urodzonych ≥35 t. c są takie jak dla urodzonych o czasie.

Dawka ZDV zależy od dojrzałości i urodzeniowej masy ciała dziecka (tabela 4).

Jeśli poród odbył się <30-32 t. c. decyzję o stosowaniu profilaktyki ZDV należy skonsultować z ekspertem.

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 4. Dawkowanie ZDV w profilaktyce transmisji wertykalnej u noworodków

Noworodek urodzony ≥35 t. c.	Przez 4 tygodnie: 4 mg/kg co 12 h, p.o. lub 3 mg/kg co 12 h, i.v. Możliwe jest także dawkowanie uproszczone: dla noworodków ważących 2 kg do <3 kg 2× 1 ml 3 kg do <4 kg 2 x 1,5 ml 4 kg do <5 kg 2 x 2 ml
Wcześniak ≥30 i <35 t. c.	2 mg/kg co 12 h p.o. przez 2 tyg.; potem 3 mg/kg co 12 h p.o. przez kolejne 2 tyg. lub 1,5 mg/kg/12 h i.v. przez pierwsze 2 tyg. i 2,3 mg/kg/12 h i.v. przez kolejne 2 tyg.

Scenariusz 1. NISKIE RYZYKO

1A. Kobieta skutecznie leczona przez całą ciążę, wiremia HIV <50 kopii/ml

Noworodek powinien otrzymać profilaktycznie ZDV (Retrowir syrop) przez 2 tygodnie.

1B. Kobieta skutecznie leczona (z wiremią HIV <50 kopii/ml) od 20 t.c. do ostatnich 4 tygodni przed porodem

Noworodek powinien otrzymać profilaktycznie ZDV (Retrowir syrop) przez 4 tygodnie.

1A. i 1B. Diagnostyka dziecka w kierunku HIV: pierwsze badanie w wieku co najmniej 30 dni (w 2. miesiącu życia).

Scenariusz 2. NISKIE/ŚREDNIE RYZYKO

Kobieta skutecznie leczona w ostatnich 4 tygodniach ciąży ale powyżej 20t.c. miała wiremię ≥50 kopii/ml. Kobieta może rodzić siłami natury.

Wiremia >20 t.c. zwiększa ryzyko zakażenia „in utero”. W związku z możliwym ryzykiem transmisji w życiu płodowym noworodek powinien mieć wykonane pierwsze badanie PCR HIV RNA w 2-5 dobie życia, w oddziale noworodkowym. Profilaktycznie podajemy ZDV a w sytuacji stwierdzenia zakażenia dziecka (wynik dodatni pierwszego badania) należy rozpocząć terapię ARV (trzylekową).

Scenariusz 3. W ostatnich 4 tygodniach przed porodem wiremia HIV ≥ 50 kopii/ml

Zgodnie z rekomendacjami PTN AIDS ciąża powinna być ukończona planowym cięciem cesarskim.

W sytuacji szczególnej gdy w ostatnich 4 tygodniach przed porodem stwierdzono VL HIV RNA = 50 kopii/ml i nie ma możliwości (brak czasu) powtórzenia badania:

- Istnieją wątpliwości co do adherencji kobiety ryzyko transmisji należy ocenić jako wysokie.
- Jeśli kobieta była skutecznie leczona przez całą ciążę, adherencja nie budzi wątpliwości planuje się cięcie cesarskie/rodzi SN (jeśli zgłosiła się w trakcie porodu), ryzyko należy traktować jako średnie – noworodek otrzymuje leczenie wyprzedzające ale można je zmienić na profilak-

tykę samą ZDV po zweryfikowaniu wiremii u matki albo po otrzymaniu wyników noworodka z 2-5 doby życia oraz z wieku 2 tygodni jeśli nie wykryto u niego HIV RNA.

- Pobranie badania VL HIV RNA u kobiety tak szybko jak to możliwe jeszcze przed porodem lub jak najbliżej po urodzeniu dziecka i po otrzymanie wyniku matki <50 kopii/ml pozwala odstawić 3-lekową terapię wyprzedzającą i stosować u dziecka tylko ZDV, w sumie przez 4 tygodnie.

U noworodka w pierwszych 2-5 dobach życia (w oddziale neonatologicznym) należy wykonać pierwsze badanie PCR HIV RNA. Kolejne badanie powinno być wykonane w wieku 2 tygodni, w trakcie terapii wyprzedzającej. Diagnostykę zakażeń wertykalnych HIV i terapię noworodków, ewentualne dalsze leczenie oraz jego monitorowanie prowadzą ośrodki specjalistyczne.

W sytuacji wysokiego ryzyka transmisji noworodek urodzony ≥34 tyg. ciąży powinien otrzymać terapię wyprzedzającą (ang. *presumptive therapy*): ZDV+3TC+ NVP; urodzony ≥37 tyg. ciąży ZDV +3TC oraz NVP lub ZDV+3TC i raltegrawir (RAL).

Wcześniaki od 32 do 34 tygodnia wieku płodowego powinny otrzymać ZDV oraz 3 dawki newirapiny (NVP): 1. do 48 h życia, 2. po 48 h i 3. po 96 h od drugiej dawki (tabela 5).

Tabela 5. 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)

Wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży mogą otrzymać wyłącznie zydowudynę, po konsultacji eksperta. Należy rozważyć ryzyko stosowania ZDV u bardzo niedojrzałego wcześniaka, zwłaszcza jeśli ma dodatkowe obciążenia wynikające z samego wcześniactwa.

Presumptive therapy – leczenie wyprzedzające, przewidujące wertykalne zakażenie noworodka

Dawkowanie doustnych (w syropie/zawiesinie) leków w terapii wyprzedzającej wg schematu ZDV+3TC+NVP

- **zydowudyna (ZDV)** doustnie 2× dziennie, co 12 godzin, w dawkach zależnych od wieku płodowego noworodka:
  - urodzone ≥34 do ukończenia 35 tygodni ciąży: 2 mg/kg m.c./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
  - urodzone ≥35 tygodni ciąży: 4 mg/kg m.c./12 h p.o. przez 4 tygodnie, potem 12 mg/kg m.c./12 h
- **lamiwudyna (3TC)**: 2 mg/kg m.c./12 h przez 4 tygodnie i po ukończeniu 4 tygodni życia 4 mg/kg m.c./12 h
- **newirapina (NVP)** w dawkach terapeutycznych 2× dziennie od pierwszej doby;

- wcześniaki 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 (jeśli na podstawie badań po urodzeniu lub w wieku 2 tygodni rozpoznano zakażenie HIV) 200 mg/m^2/12 h;
- noworodki urodzone ≥37 tygodni ciąży: 6 mg/kg m.c./12 h **przez 4 tyg.,** następnie (jeśli na podstawie badań po urodzeniu lub w wieku 2 tygodni rozpoznano zakażenie HIV) 200 mg/m^2/12 h;

Inny schemat terapii wyprzedzającej dla noworodków urodzonych ≥37 t. c. to ZDV+ 3TC+ RAL

- **zydowudyna** doustnie 4 mg/kg mc/12h przez 4 tygodnie, potem 12 mg/kg mc/12 h
- **lamiwudyna** 2 mg/kg m.c./12 h przez 4 tygodnie i po ukończeniu 4 tygodni życia 4 mg/kg m.c./12 h
- **raltegrawir (RAL)** w dawkach podanych w tabeli 6. Lek w postaci granulek do sporządzania doustnej zawiesiny, 1 op. = 60 saszetek + pojemnik/kubeczek do rozpuszczania leku, 1 opakowanie wystarcza dla 1 dziecka na cały okres terapii wyprzedzającej (do 6 tygodni).

  1 saszetka zawiera 100 mg RAL do rozpuszczenia w 10 ml wody, otrzymany roztwór ma stężenie 10 mg/ml, należy wymieszać ruchem obrotowym do uzyskania jednolitej zawiesiny, nie wstrząsać. Rozpuszczony lek należy podać w ciągu 30 minut. Po podaniu dawki resztę roztworu należy wyrzucić.

Tabela 6. Dawkowanie raltegrawiru w terapii wyprzedzającej u noworodka

1. tydzień życia (0-7 dni) – 1 dawka/dobę; ok. 1,5 mg/kg mc/dawkę	
Waga dziecka	Dawka
2 do <3 kg	0,4 ml (4 mg) 1× dz.
3 do <4 kg	0,5 ml (5 mg) 1× dz.
4 do <5 kg	0,7 ml (7 mg) 1× dz.
2. tydzień ż. do ukończenia 4 tyg. – 2 dawki na dobę (2× dz.) 3 mg/kg mc/12 h	
2 do <3 kg	0,8 ml (8 mg) 2× dz.
3 do <4 kg	1,0 ml (10 mg) 2× dz.
4 do <5 kg	1,5 ml (15 mg) 2× dz.
Wiek 4 do 6 tygodni – 2 dawki na dobę (2× dz.) 6 mg/kg mc/12 h	
3 do <4 kg	2,5 ml (25 mg) 2× dz.
4 do <6 kg	3,0 ml (30 mg) 2× dz.
6 do <8 kg	4,0 ml (40 mg) 2× dz.

UWAGA: Jeśli matka otrzymała raltegrawir na 2 do 24 godzin przed urodzeniem dziecka dawka dla noworodka powinna być opóźniona do 24-48 godziny od urodzenia; pozostałe leki należy podać tak szybko jak to możliwe.

Metabolizm RAL w 1. tygodniu ż. jest wolny, wzrasta od 2. tyg. życia, w związku z tym lek w 1. tygodniu stosuje się 1× dz. i od 2. tygodnia 2× dziennie, metabolizm zbliżony do poziomu u osoby dorosłej niemowlę osiąga w wieku 4-6 tygodni życia, stąd kolejna zmiana dawki leku.

Raltegrawir jest dostępny także w postaci tabletek dla starszych dzieci i dla dorosłych (a 400 mg i a 600 mg). Różnych postaci leku (ze względu na różny metabolizm) nie można stosować zamiennie. Dawka jest przeliczana na konkretną postać!

U niemowląt z potwierdzonym zakażeniem HIV profilaktyczna terapia wyprzedzająca od momentu rozpoznania jest kontynuowana w dawkach terapeutycznych.

Gdy u noworodka w pierwszych godzinach życia oraz w wieku 2 tygodni nie wykryto materiału genetycznego wirusa tj. HIV RNA nie wykryto (dotyczy wyłącznie sytuacji gdy wynik posiada jednoznaczny zapis „NIE WYKRYTO") po ≥2 tygodniach należy zakończyć leczenie 3-lekowe i kontynuować samą zydowudynę do ukończenia przez dziecko 4 tygodni życia. Kontynuuje się badania diagnostyczne w celu ostatecznego wykluczenia zakażenia HIV u dziecka.

W sytuacji **gdy 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 terapię wyprzedzającą do ukończenia wieku 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 – ZDV 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, zależy od stopnia niedojrzałości dziecka oraz oceny ryzyka transmisji.

Wydaje się, że granicą bezpieczeństwa jest 28 tygodni i waga urodzeniowa 1000 g. Istotny jest stan kliniczny dziecka, jego wydolność krążeniowo-oddechowa a także ew. stwierdzenie dodatkowej infekcji.

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

Karmienie dzieci matek HIV(+)

Karmienie piersią przez kobiety zakażone HIV jest rozważane wyłącznie gdy kobieta jest skutecznie leczona ARV (tabela 1.). Temat możliwości karmienia piersią powinen być podjęty przez lekarza prowadzącego terapię ARV od etapu planowania ciąży przez kobietę, przedyskutowany w trakcie jej trwania i ostatecznie rozstrzygnięty na podstawie 2 wyników wiremii HIV z III trymestru (wykonanych w odstępie ≥4 tygodni) i decyzji pacjentki. Kobietom, które będą karmić mlekiem modyfikowanym, po urodzeniu dziecka należy farmakologicznie hamować laktację.

Wyniki testów przesiewowych mogą być fałszywie dodatnie i nie stanowią podstawy do rozpoznania zakażenia. Do czasu uzyskania wyniku testu potwierdzenia u kobiety 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 potwierdzono zakażenie HIV kobiety należy zahamować laktację, dziecko powinno być karmione sztucznie.

„Undetectable **= U**ntransmittable" dotyczy kontaktów seksualnych, nie ma badań na temat ryzyka transmisji podczas karmienia piersią.

Zawsze należy poinformować kobietę, że ryzyko transmisji HIV przez karmienie piersią, gdy wiremia HIV u matki jest niewykrywalna, jest niższe niż 1% ale nie równe „0", jak to ma miejsce w przypadku transmisji drogą kontaktów seksualnych.

W sytuacji gdy spełnione są wszystkie poniższe warunki można rozważyć karmienie piersią

- Kobieta żyjąca z HIV chce karmić swoje dziecko naturalnie
- Kobieta jest skutecznie leczona co najmniej w ostatnim trymestrze ciąży, HIV RNA <50 kopii/ml i potwierdzają to 2 wyniki HIV RNA wykonane w odstępie co najmniej 1 miesiąca, drugi wynik musi być wykonany-w ostatnich 4 tygodniach przed porodem.
- Adherencja matki jest bardzo dobra (w ocenie lekarza prowadzacego terapię ARV ciężarnej)
- Nie jest planowana zmiana ART po porodzie ani w czasie karmienia
- Matka będzie mieć oznaczaną wiremię HIV co 1 miesiąc przez cały czas karmienia piersią (max.6 miesięcy). Stwierdzenie VL HIV>50 c/ml oznacza zakończenie karmienia
- Dziecko powinno być diagnozowane wg standardowego schematu: w 2. miesiącu życia (tj. 2 tygodnie po odstawieniu profilaktyki ZDV), w wieku 6 miesięcy oraz dodatkowo 2 miesiące po zaprzestaniu karmienia piersią
- Matka powinna mieć możliwość korzystania z pomocy doradcy laktacyjnego
- Dziecko musi być regularnie oceniane przez pediatrę.
- Dziecko może być karmione wyłącznie piersią nie dłużej niż przez 6 miesięcy. Nie może być wówczas niczym dokarmiane ani dopajane – *exclusive breastfeeding*.

Sytuacje w których karmienie powinno zostać przerwane (lub zakończone) to zapalenie piersi, krwawienie z uszkodzonych brodawek – przerwa powinna trwać do czasu wyleczenia w/w stanu.

Dziecko ma być regularnie oceniane przez pediatrę w ośrodku diagnozującym dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV. Badania w kierunku HIV – PCR VL HIV RNA należy wykonać w 2. miesiącu życia (po ukończeniu 30 dni, po 2 tygodniach od zakończenia stosowania ZDV) oraz w wieku 6 miesięcy i 2 miesiące po zaprzestaniu karmienia.

Wzrost wiremii >50 kopii u matki jest wskazaniem do zakończenia karmienia naturalnego, dziecku należy wówczas oznaczyć wiremię – badanie„0” oraz 2 miesiące po zakończeniu karmienia.

Szczepienia w oddziale noworodkowym

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

Dzieci matek HIV (+) w oddziale noworodkowym nie są szczepione przeciwko gruźlicy. Szczepienie to można wykonać dopiero po wykluczeniu zakażenia wertykalnego HIV.

Piśmiennictwo

1. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services. Last updated December 19,2024. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal. (accessed 02.04.2025)
2. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv Last updated December 19, 2024
3. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/hiv.12217/pdf

4. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/antiretroviral-management-newborns-perinatal-hiv-exposure-or-hiv-infection last updated December 19, 2024
5. https://www.thewellproject.org/hiv-information/can-i-breastfeed-while-living-hiv
6. https://www.aidsmap.com/news/oct-2021/half-swiss-mothers-hiv-decide-breastfeed-their-baby-when-given-choice
7. Crisinel PA, Kusejko K, Karoline Aebi Popp et all: Successful implementation of new Swiss recommendations on breastfeeding of infants born to women living with HIV. EJOG, 283, 86-89; 2023. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.02.013

19B Magdalena **Marczyńska**

Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci

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

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

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

Scenariusz 1. Niskie ryzyko zakażenia dziecka

Noworodek matki skutecznie leczonej co najmniej od 20 t.c. (wiremia <50 kopii/ml) i profilaktycznie zalecono tylko ZDV przez 2 lub 4 tygodnie

- Pierwsze badanie HIV RNA i CD4 – w wieku ≥30 dni (w drugim miesiącu życia)
- Drugie badanie HIV RNA i CD4 w wieku 4 miesięcy.

Ujemne wyniki dwóch w/w testów HIV RNA (nie wykryto) wykluczają zakażenie wertykalne HIV u dziecka nie karmionego piersią. Jeśli dziecko jest karmione piersią ostatnie (dodatkowe) badanie HIV RNA należy wykonac 2 miesiące po odstawieniu od piersi. W czasie karmienia piersią matka dziecka wymaga kontrolowania VL HIV RNA co miesiąc przez cały czas karmienia.

Scenariusz 2. Średnie/ niskie ryzyko zakażenia dziecka. Możliwe zakażenie w życiu płodowym

Noworodek matki skutecznie leczonej (wiremia < 50 kopii/ml) co najmniej w ostatnich 4 tygodniach ciąży a >50 kopii/ml w drugiej połowie ciąży (>20 t.c.) w związku z możliwym ryzykiem zakażenie wewnątrzmacicznego nowororodek wymaga wykonania pierwszego badania PCR HIV RNA w 2-5 dobie życia, przed wypisaniem z oddziału noworodkowego. Noworodek otrzymuje profilaktykę

Retrowirem. Jeśli wynik badania HIV RNA z pierwszych dni życia potwierdza zakażenia „in utero" należy rozpocząć leczenie antyretrowirusowe. W przypadku ujemnego wyniku PCR HIV z 2-5 doby życia (nie wykryto HIV RNA) kontynuuje się profilaktykę ZDV i dalszą diagnostykę w wieku ≥30 dni (w 2. m.ż.) oraz w wieku 4 miesięcy (trzecie badanie).

Scenariusz 3. Wysokie ryzyko zakażenia dziecka.

Noworodek matki leczonej/lub nie i w III trymestrze, w terminie najbliższym porodowi wiremia > 50 kopii/ml.

- 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 wyprzedzające 3 lekami ARV kontynuują dzieci z potwierdzonym zakażeniem w 1. lub 2. badaniu i rozpoczynają badania wg schematu monitorowania terapii.

- U dziecka otrzymującego 3 leki, u którego nie wykryto HIV RNA w pierwszych dobach życia ani w wieku 2 tygodni kolejne badania należy wykonać 2 tygodnie po odstawieniu terapii wyprzedzającej (6-8 tyg.ż.)
- 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 wyników badania HIV RNA należy skontrolować obecność przeciwciał anty-HIV w wieku 18-24 miesięcy.

Diagnostyka niemowląt pozostających w opiece innej niż rodziców biologicznych i gdy brak informacji o statusie matki, o 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 HIV u matki 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 wiremii 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 wcześniej dwukrotnie nie stwierdzono HIV RNA) to powtarzamy badanie przeciwciał w wieku 24 miesięcy.

Nie opisano przypadku dziecka zakażonego wertykalnie i nieleczonego 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 i Ag p24 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), oraz po 3 miesiącach od ekspozycji.

U dzieci zakażonych HIV po rozpoznaniu i w ramach monitorowania leczenia ocenia się stopień zaawansowania 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
≥2 objawy z niżej wymienionych:
– 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
– 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
– ≥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 January 31.2024
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/hiv.12217/pdf
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR 2014;63(No. RR-3):1-10

19C

Magdalena **Marczyńska**

Leczenie dzieci żyjących z HIV

Leczenie ARV dzieci zakażonych wertykalnie należy rozpocząć jak najszybciej. Dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia odmatczynego od pierwszych godzin po urodzeniu otrzymują terapię empiryczną. Po potwierdzeniu infekcji HIV u niemowlęcia ART 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 rezerwuar wirusa, daje nadzieję na funkcjonalne wyleczenie. Bardzo wczesna interwencja terapeutyczna (od pierwszych 2 dni życia) powoduje, że dzieci nie wytwarzają przeciwciał anty-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. ART może być opóźnione u dzieci z AIDS z ciężkimi zakażeniami tj. z gruźlicą lub kryptokokowym zapaleniem opon, wówczas jako pierwsze rozpoczyna się leczenie przyczynowe dla zakażeń oportunistycznych, a potem (po ok. 2 tygodniach) – ART.

Przed rozpoczęciem terapii ARV należy pobrać badania: poziom wiremii HIV, lekooporność, zbadać obecność HLA*B5701, liczba limfocytów CD4, CD8. Leczenie powinno się rozpocząć jak najszybciej, a modyfikować po uzyskaniu wszystkich wyników. Należy wytłumaczyć opiekunom dziecka zasady leczenia i ocenić ich możliwości realizacji zaleceń lekarskich. Współpraca z opiekunami dziecka jest warunkiem jego skutecznej terapii. Z tego powodu ART rozpozczynamy w warunkach hospitalizacji, kiedy możliwa jest nauka podawania leków, zwłaszcza gdy stosowane są 3 pojedyncze leki.

Dzieci dotychczas nieleczone 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
- nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTI).

U noworodków urodzonych przez matki, u których w ostatnich 4 t.c. poziom wiremii ≥ 50 kopii/ml od pierwszych godzin życia rozpoczyna się leczenie wyprzedzające (przewidujące prawdopodobne zakażenie). Szczegółowo → (patrz rozdział 19A).

Informacje ważne w leczeniu zakażenia HIV u dzieci:

Kobicystat (COBI, c) można stosować u dzieci ≥12 lat, jest zalecany do wzmacniania atazanawiru (ATV/c) dla dzieci ważących ≥35 kg lub darunawiru (DRV/c) dla ważacych ≥40 kg.

Raltegrawir (RAL) jest preferowanym inhibitorem integrazy (INSTI) u dzieci urodzonych ≥37 tygodnia ciąży (z masą ≥2 kg) do wieku 4 tygodni.

Dolutegrawir (DTG) jest preferowanym INSTI u dzieci od wieku 4 tygodni i z masą ciała ≥3 kg, do wagi 20 kg stosuje się tabletki pediatryczne Tivicay PD rozpuszczalne. Mają one inną farmakokinetykę niż powlekane tabletki Tivicay. Nie wolno ich stosować zamiennie ani mieszać równocześnie w celu podania dawki dobowej.

Triumeq DT (rozpuszczalny) w 1 tabletce zawierającej 60 mg ABC, 30 mg 3TC i 5 mg DTG został zatwierdzony do stosowania u dzieci z masą ciała od 10 kg do poniżej 25 kg. Tabletki DT mają inną farmakokinetykę niż tabletki powlekane. Nie wolno ich stosować wymiennie.

Biktegrawir (BIC) jest równorzędnym do DTG lekiem w schematach pierwszego wyboru od wieku co najmniej 2 lat i z masą ciała od 14 kg. Lek występuje wyłącznie w postaci powlekanych tabletek. Tabletka dla młodszych dzieci zawiera 30 mg biktegrawiru, 120 mg emtricytabiny oraz 15 mg alafenamidu tenofowiru. Tabletkę pediatryczną można dzielić na pól i podać jedna po drugiej w ciągu 10 minut. Alternatywą jest kruszenie tabletki i rozpusczenie oraz podanie całej zawiesiny w ciągu 10 minut. Tabletka dla nastolatków (od wieku 12 lat) i dorosłych zawiera 50 mg biktegrawiru, 200 mg emtricytabiny i 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Pierwszorazowy schemat terapii u nastolatków ≥12 lat z wyboru powinien być stosowany 1× dziennie, najlepiej jednotabletkowy.

Po osiągnięciu 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera stosuje się leczenie jak u dorosłych. Nie zaleca się rozpoczynania od terapii dwulekowej.

W długoterminowym leczeniu, w celu poprawy adherencji, nastolatki od ukończenia wieku 12 lat mogą otrzymać leki iniekcyjne stosowane raz na 1-2 miesięcy, zawsze należy przeanalizować dotychczasową historię leczenia ARV i ew. zarchiwizowane mutacje warunkujące oporność.

Tabela 1. Dawkowanie DTG w zależności od wieku i masy ciała (m.c.) dziecka.

Waga dziecka	Wiek	postać leku	dawka
≥3 kg do <6 kg	≥ 4 tyg.	DT*	5 mg
≥6 do <10 kg	< 6 mies.	DT	10 mg
	≥6 mies.	DT	15 mg
≥10 do <14 kg		DT	20 mg
≥14 do < 20 kg		DT	25 mg
≥20 do <30 kg		FCT**	25 mg
≥30 do <40 kg		FCT	35 mg
≥40 kg		FCT	50 mg
FDA i WHO dzieciom, które łykają tabletki powlekane, z m.c. ≥20 kg zalecają DTG FCT w dawce 50 mg			

*DT – dispersible tablet – tabletka rozpuszczalna, pediatryczna

**FCT – film coated tablet – tabletka powlekana

Tabela 2. Dawkowanie Triumequ rozpuszczalnych tabletek pediatrycznych (dispersible tablets, DT)
1 tabletka zawiera 60 mg ABC, 30 mg 3TC i 5 mg DTG

Waga dziecka	dawka	Liczna tabletek DT jednorazowo
10 do <14 kg	20 mg DTG/240 mg ABC/ 120 mg 3TC	4
14 do <20 kg	25 mg DTG/300 mg ABC/150 mg 3TC	5
20 do <25 kg	30 mg DTG/ 360 mg ABC/ 180 mg 3TC	6

Dzieci ważące co najmniej 25 kg mogą otrzymać Triumeq FCT (tabletki powlekane)

Rekomendowane schematy terapii (I wyboru) dla dzieci:

Przedstawiono początkowe schematy i dopuszczone leki antyretrowirusowe według grup wiekowychtj.: noworodki (od urodzenia do <30 dni), dzieci od wieku ≥30 dni do <2 lat, od ≥2 do <12 lat i ≥12 lat.

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

NOWORODKI

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

- **ZDV** dawki terapeutyczne przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Dawkowanie ZDV 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.
Wcześniak ≥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 > 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 – obecnie w Polsce postać zawiesiny ze względu na limitowaną ilość preparatu jest dedykowana do leczenia wyprzedzającego dla noworodków z wysokim ryzykiem transmisji wertykalnej HIV.
  - 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/m^2/12 h.
- Noworodki urodzone ≥37 tygodni ciąży i z masą ciała ≥2 kg mogą otrzymać **ZDV + 3TC + RAL**

RAL jest lekiem o wyższej barierze genetycznej niż NVP. Dawkowanie RAL u noworodków i niemowląt do wieku 6 tygodni → (patrz rozdział 19A, tabela 6).

Raltegrawir w postaci granulek do sporządzania zawiesiny ma inną farmakokinetykę niż tabletki, nie wolno stosować zamiennie. Od 2025 r granulat będzie dostępny w Polsce dla dzieci w leczeniu wyprzedzającym, urodzonych z wysokim ryzykiem transmisji wertykalnej HIV lub leczeniu noworodków zakażonych HIV.

W WIEKU OD ≥30 DNI DO <2 LAT

- ZDV+ XTC (3TC lub FTC) + **DTG** lub
- ZDV+XTC + RAL alternatywnie – postać granulek RAL dla dzieci od wieku ≥4 tygodnie jest trudno dostępna, poza tym RAL ma niższą niż DTG barierę genetyczna i po ukończeniu wieku noworodkowego zaleca się stosowanie DTG.

Od wieku 3 miesięcy ZDV powinno się zastąpić abakawirem ABC (po oznaczeniu HLA B*5701 i uzyskaniu wyniku ujemnego) i wówczas lekiem pierwszego wyboru jest

- ABC/3TC/DTG (Triumeq) 1 tabletka pediatryczna rozpuszczalna dla dzieci z wagą od 10 kg do 25 kg

W WIEKU OD ≥2 DO <12 LAT

- **TAF/ FTC/BIC** tabletka pediatryczna od wieku co najmniej 2 lat i z masą ciała od 14 kg. Tabletka powlekana, podzielna (wymagająca połknięcia obydwu połówek jedna po drugiej) zawierająca 30 mg biktegrawiru, 120 mg emtricytabinę oraz 15 mg alafenamidu tenofowiru.

lub **2 NRTI jako podstawa: ABC + XTC** lub (≥25 kg m.c.) **TAF + XTC** w skojarzeniu z:

- <20 kg: dolutegrawir rozpuszczalne tabl. a 5 mg (**DTG**) – preferowany schemat
- ≥20 kg: dolutegrawir tabletki powlekane a 50 mg – preferowany

ALTERNATYWNIE:

ABC + XTC lub ≥25 kg TAF + XTC oraz

- raltegrawir (RAL) lub

  darunawir/ritonawir (DRV/r) lub atazanawir/ritonawir (ATV/r)

UWAGA: w schematach zawierajacych PI wzmacniany ritonavirem należy pamiętać że dostepny jest ritonavir a 100 mg (nie ma mniejszych dawek RTV).

Dostępne i preferowane schematy jednotabletkowe:

- ABC/3TC/DTG (TRIUMEQ)
- TAF/FTC/BIC (BIKTARVY)

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

- ABC/ 3TC / DTG lub
- FTC/TAF/BIC lub

ALTERNATYWNIE:

- TAF /FTC/ /DTG lub
- ≥40 kg ABC/3TC/DRV/c lub
- TAF/FTC/DRV/c.

≥12 lat i od 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera leczenie jest takie samo jak dorosłych, możliwe jest zastosowanie długodziałających leków iniekcyjnych (LAI) Cabotegrawiru w skojarzeniu z Rylpiwiryną. Długodziałająca terapia iniekcyjna daje szansę na skuteczne leczenie nastolatków i optymalne przekazanie do opieki dla 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. W celu poprawy adherencji zaleca się długodziałające leki iniekcyjne.

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: December 19,2024. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf (accessed 02.04.2025)
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Last updated: 2024; 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 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/hiv.12217/pdf
4. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection – United States, 2014. MMWR 2014;63(No. RR-3):1-10
5. https://eacs.sanfordguide.com/ last updated October 2024
6. https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines Penta/EACS HIV treatment guidelines v.12.1 A Bamford, SB Welch, P Paioni Section 5. Paediatric HIV management, prophylaxis & feeding accessed 02.04.2025

19D Magdalena **Marczyńska** ■ Jolanta **Popielska**
Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Monitorowanie w czasie terapii ARV

Czas leczenia	Monitorowanie przy rozpoczynaniu leczenia ARV
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), amylaza w surowicy, mocz – badanie ogólne, ew. Fe/TIBC, CRP
Przed ew. na początku ART	MRI głowy, bad. neurologiczne, ocena psychologa, dno oczu ew. DEXA (u nastolatków) 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 Proteinogram, immunoglobuliny (Ig G, A, M) USG j. brzusznej, EKG, RTG kl. piersiowej Serologia: CMV IgG, IgM, Toxopl. gondii IgG/ IgM, EBV IgM, VCA IgG, anty-HSV IgG, IgM, anty HBc total, anty HBs, Hbs Ag, anty HCV; HCV-RNA [1], VDRL Quantiferon Grupa krwi

[1] Rutynowo u dzieci diagnozowanych w pierwszym roku życia; u starszych – gdy obecne p/ciała anty HCV

Po rozpoczęciu/zmianie ART 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 ART. 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 wiremie HIV i wartość limfocytów CD4 co 6 miesięcy. Nastolatki wymagają ponownie częstszych badań – co 3 miesiące.

Czas leczenia	Monitorowanie w pierwszym roku leczenia ARV
14 dni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, amylaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., CRP
4 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, amylaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., CRP, **HIV-RNA**
8 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, amylaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., CRP
12 tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, amylaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og., lipidogram, CRP, CD4, CD8 (co 12 tyg.), HIV-RNA(co 12 tyg.)
co 4-6(7) tyg.	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, amylaza w sur., mocznik, kreatynina, Na, K, mocz bad. og.

Czas leczenia	Monitorowanie leczenia w kolejnych latach terapii
co 12(13) tygodni	morfologia krwi z rozmazem, bilirubina, ALT, AST, GGTP, glukoza, amylaza w sur., mocznik, kreatynina, mocz bad. og. CD4[1*], CD8[1*], HIV-RNA[1*]
co 12 mies.	wit. D3, DZM [klirens kreatyniny, Ca i P (stężenie i wydalanie), mikroalbuminuria[2]]. Stężenie Ca i P w surowicy, lipidogram[3]; insulina, Na, K, OGTT[4], TSH[5] USG j. brzusznej Serologia[6]: CMV IgG, Toxopl. gondii IgG, EBV VCA IgG, anty-HCV
co 2 lata	p/ciała anty-HBs zalecane: DEXA[7], EKG, dno oczu, bad. neurologiczne[8]

[1] po roku skutecznego leczenia badania: HIV-RNA CD4 i CD8 co 6 mies.*

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

[2] w przypadku mikroalbuminurii – na najbliższej wizycie kontrola w porannej porcji moczu

[3] lipidogram – gdy nieprawidłowości – co 6 miesięcy lub ze wskazań częściej

[4] w wieku > 10 lat; u dzieci z nadwagą, z nieprawidłową powtarzalną glikemią na czczo, z podwyższoną insuliną

[5] w wieku > 10 lat

[6] u pacjentów dotychczas seronegatywnych

[7] zalecana DEXA – gdy nieprawidłowości – co 1 rok

[8] ocena neurologiczna w trakcie każdego badania przedmiotowego;

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

Nieskuteczność wirusologiczna – Jednorazowy wzrost wiremii > 50 kopii/ml oznacza najprawdopodobniej tzw. „blip", 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).

Badanie neurologiczne:

- Niemowlęta co 3 miesiące, ostatnie planowe badanie w 1 r.ż.
- Po ukończeniu 1 r.ż. – ze wskazań

Badanie / konsultacja psychologa:

- Przed włączeniem terapii (o ile jest to możliwe) lub w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia terapii
- Po 1. roku od rozpoczęcia terapii w 3 roku życia – poradnia zdrowia psychicznego, w celu oceny rozwoju.
- 5-cio, 6-cio latki (przed rozpoczęciem nauki w szkole) – ocena gotowości szkolnej
- Nastolatki wymagają regularnych konsultacji psychologicznych podczas wizyt kontrolnych; ocena gotowości do ujawnienia rozpoznania.

Szczegółowe dane dotyczące monitorowania przy stosowaniu poszczególnych leków dostępne na stronach: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv, https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv

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: December 19,.2024. 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 September 12, 2024

19E Maria **Pokorska-Śpiewak** ■ Magdalena **Marczyńska**

Koinfekcje HIV/HBV i HIV/HCV u dzieci

Każde dziecko z rozpoznanym 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).

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 przypomi-

nającej 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 wzw typu B u dzieci z koinfekcją HIV/HBV są identyczne jak w przypadku dzieci niezakażonych. Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe WZW B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz HBsAg przez ponad 6 miesięcy oraz spełniający poniższe kryteria:

1) poziom wiremii HBV DNA powyżej 2000 IU/ml

oraz

2) potwierdzenie aktywnego zapalenia wątroby w postaci aktywności ALT przekraczającej górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy

lub

3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby

lub

4) sztywność tkanki wątrobowej wskazująca na znaczące włóknienie (>7,0 kPa) w badaniu elastograficznym wątroby.

Do oceny włóknienia wątroby nie jest obecnie konieczne wykonywanie biopsji wątroby. Została ona zastąpiona przez metody nieinwazyjne (badanie elastograficzne, markery biochemiczne).

U pacjentów bez aktywności nasilonych zmian w wątrobie, z prawidłowymi aktywnościami aminotransferaz pomimo wykrywalnego HBV DNA, nie zaleca się leczenia przeciwko HBV.

Schematy leczenia

U pacjentów z koinfekcją HIV/HBV schemat ART 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 wzw B. U dziecka w pierwszych dwóch latach życia nie ma możliwości zastosowania 2 leków aktywnych wobec HBV. Po ukończeniu przez pacjenta 2 r.ż. należy jak najszybciej zmienić schemat ART dodając tenofowir. Jako bazę NRTI dziecko powinno otrzymać TDF oraz 3TC (lub FTC). W przypadku przeciwwskazań do leczenia tenofowirem, u dzieci wcześniej nieleczonych 3TC (ryzyko oporności krzyżowej) można do skutecznego schematu ART 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 wzw typu B są: normalizacja poziomu aminotransferaz, obniżenie poziomu HBV DNA, serokonwersja w układzie HBe lub HBs.

Czas trwania leczenia przeciwwirusowego HBV nie został określony, jednak biorąc pod uwagę fakt, że stosowane leki stanowią składową ART, 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 ART 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, anty-HBe oraz wiremii 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 wzw 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 wiremię 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 do 40% w pierwszych 4-7 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 rozwinie 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.

Badanie HCV RNA u dzieci z ekspozycji wertykalnej HIV/HCV należy przeprowadzić rutynowo w między 2 a 6 miesiacem życia.

Leczenie

Zalecane jest możliwie jak najszybsze włączenie leczenia HCV w celu zahamowania progresji choroby wątroby wywoływanej przez przewlekłe wzw 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 w wieku od 3 lat (tabela 1), ale ich stosowanie u pacjentów pediatrycznych nie jest ujęte w obowiązującym programie terapeutycznym. Mimo tego należy dążyć do rozpoczęcia leczenia DAA u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, np. w ramach prowadzonego w Polsce programu terapeutycznego *real-life* możliwego dzięki darowiźnie leków od producentów lub badań klinicznych. Obecnie preferuje się leki o działaniu pangenotypowym (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir). 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, anty-HBc total, badanie USG jamy brzusznej, badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby metodą elastograficzną.

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. Miarą skuteczności leczenia jest uzyskanie *sustained virologic response* (SVR) definiowanej jako niewykrywalny HCV RNA metodą PCR po 3 miesiącach od zakończenia leczenia. U pacjentów wyleczonych przeciwciała anty-HCV mogą się utrzymywać do końca życia i świadczą o przebytym zakażeniu. Dzieci z zaawansowanym włóknieniem wątroby, w tym marskością, wymagają okresowej kontroli ultrasonograficznej co 6 miesięcy. U dzieci leczonych DAA nie zaleca się uproszczonego monitorowania terapii (wydanie leku i następnie kontrola po 3 miesiącach od zakończenia leczenia) ze względu na konieczność kontroli adherencji i działań niepożądanych terapii.

Tabela 1. Terapie bezinterferonowe dla dzieci zakażonych HCV zarejestrowane w Europie

Lek	Wiek dziecka	Genotyp HCV	Pacjent	Czas terapii (tygodnie)
Glekaprewir/ pibrentaswir (GLE/PIB)	od 3 lat	1-6	dotychczas nieleczony bez marskości lub ze skompensowaną marskością	8
		1, 2, 4-6	uprzednio leczony bez marskości	8
		1, 2, 4-6	uprzednio leczony z marskością	12
		3	uprzednio leczony bez marskości lub ze skompensowaną marskością	16
Sofosbuwir/ welpataswir (SOF/VEL)	od 3 lat	1-6	dotychczas nieleczony lub reterapia u chorych bez marskości lub ze skompensowaną marskością	12
Sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (SOF/VEL/VOX)	od 12 lat	1-6	dotychczas nieleczony bez marskości	8
			dotychczas nieleczony z marskością	12
			uprzednio leczony lub reterapia, ze skompensowaną marskością	12
Ledipaswir/ sofosbuwir (LDV/SOF)	od 3 lat	1, 4-6	dotychczas nieleczony lub reterapia, bez marskości	12*
		1, 4-6	uprzednio leczony z marskością	24
Elbazwir/ grazoprewir (EBR/GZR)	od 12 lat	1, 4	uprzednio leczony lub reterapia, bez marskości lub ze skompensowaną marskością	12**

* u chorych zakażonych genotypem 1, dotychczas nieleczonych, bez marskości, można rozważyć 8 tygodni

**rozważyć 16 tygodni gdy HCV RNA >800 000 IU/ml, z polimorfizmem NS5A

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 ART, monitorując funkcję wątroby. Terapię DAA należy włączyć możliwie jak najszybciej (zgodnie z rejestracją leków po ukończeniu przez dziecko 3 r.ż. 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 ART i leczenie to powinno być kontynuowane równolegle z terapią DAA. W przypad-

ku pojawienia się wiremii HBV w trakcie leczenia DAA, należy włączyć dodatkowy lek aktywny przeciwko HBV (np. entekawir).

Piśmiennictwo

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf
2. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric-opportunistic-infections [last updated November 21, 2024]
3. The European Paediatric HIVHCV 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. Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Available at http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2023/02/POL-Rekomendacje-HCV-2023-poprawione-1.pdf [accessed 22.03.2025]
5. https://penta-id.org/hiv/treatment-guidelines Penta/EACS HIV treatment guidelines A Bamford, SB Welch, P Paioni Section 5. Paediatric HIV management, prophylaxis & feeding 12.1, 2024

19F

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

Profilaktyka zakażeń oportunistycznych

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

PCP (zakażenie *Pneumocystis jiroveci*)

Profilaktykę PCP rozpoczyna się u **WSZYSTKICH NIEMOWLĄT WYSOKIEGO RYZYKA** transmisji wertykalnej od 5 tygodnia życia. Należy ją stosować do czasu wykluczenia zakażenia.

1. Po otrzymaniu ujemnych wyników VL HIV RNA tj. „ nie wykryto HIV RNA” (z 2-5 doby życia i po ukończeniu 2 tygodni życia) należy zakończyć 4 tygodniowe leczenie wyprzedzające i **od 5. tygodnia życia włączyć profilaktykę PCP**. Profilaktykę PCP **można odstawić, gdy kolejny (3. wynik) wykonany 2-4 tygodnie od zakończenia podawania leków ARV będzie ujemny** = wstępne wykluczenie zakażenia HIV.
2. Gdy do ukończenia 1. miesiąca życia brak jest wyniku VL HIV RNA z 2. tygodnia życia, należy kontynuować leki ARV i **od 5. tygodnia życia dołączyć profilaktykę PCP**. W przypadku braku wyniku z 2 tyg. życia (brak wykonania badania, długie oczekiwanie na jego wynik) należy koniecznie wykonać badanie (VL HIV RNA) po 4. tygodniach. **W przypadku późniejszego otrzymania ujemnych wyników** VL HIV RNA z 2 i/lub 4. tygodnia życia – **należy** odstawić leki ARV

i **kontynuować profilaktykę PCP do ukończenia 3. miesiąca życia** (badanie ostatecznie wykluczające HIV). Po uzyskaniu ujemnego wyniku badania VL HIV RNA należy zakończyć profilaktykę PCP.

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 ART, 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/m^2/dobę w 2 dawkach podzielonych. W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapsone (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 skórnego (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 metodą 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 (preferowany schemat u dzieci do wieku 11 lat) 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 1.

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/mm^3. Nie ma zaleceń odstawienia profilaktyki w pierwszych dwóch latach życia.

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.

Profilaktyka *Toxoplasma gondii*

Pacjentów seronegatywnych należy uczulić na możliwość zarażenia 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/mm^3.

Lekiem z wyboru jest kotrimoksazol TMP/SMX 150 mg/750 mg/m^2/dobę 1× / codziennie lub alternatywnie:

w jednej lub w 2 dawkach przez 3 kolejne dni tygodnia.

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

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

- <6 roku życia > 15%
- ≥6 lat > 200 kom/mm^3.

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 December 19, 2024; 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 November 21, 2024 http://aidsinfo.nih.gov/contenfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf
3. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Last updated December 31,2024. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection.

19G 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.gonorrheae*.

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

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

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

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

Odmatczyne zakażenie *C.trachomatis* manifestuje się ropnym zapaleniem spojówek (w ciągu pierwszych 5-14 dni życia) lub zapaleniem płuc, które rozwija się w czasie między 3. tygodniem a 3. miesiącem życia dziecka. W chwili obecnej jedyną formą profilaktyki zakażeń chlamydiowych 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 rodnym 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)

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

- Wysypka plamisto-grudkowa (zwłaszcza na dłoniach i podeszwach), pęcherzykowa lub tzw. lepieże kiłowe wokół otworów naturalnych
- Żółtaczka
- Sapka kiłowa
- Uogólniona limfadenopatia
- Hepatosplenomegalia, zapalenie wątroby
- Zapalenie płuc
- Zapalenie kostno-chrzęstne i zapalenie okostnej
- Porażenie rzekome Parrota
- Zajęcie OUN (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- Małopłytkowość, niedokrwistość
- Zespół nerczycowy

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

- Triada Hutchinsona
  - Zęby (siekacze) Hutchinsona – stępione i z wgłębieniami na powierzchni siecznej
  - Śródmiąższowe zapalenie rogówki
  - Głuchota wskutek uszkodzenia nerwu VIII
- Szablaste zniekształcenie kości podudzi
- Zniekształcenie zębów trzonowych w kształcie morwy
- Nos siodełkowaty
- Uwypuklenie kości czołowych (czoło olimpijskie)
- Stawy Cluttona
- Kiła oponowo-naczyniowa z porażeniami i objawami ogniskowymi
- Niepełnosprawność intelektualna, padaczka

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 matki z dodatnimi odczynami kiłowymi w każdym przypadku KONIECZNE JEST RÓWNOCZESNE badanie odczynów serologicznych u dziecka i matki. U noworodka należy wykonywać badania z krwi obwodowej, nie pępowinowej.

Rekomendowane są odczyny niekrętkowe (np. VDRL, RPR), których wyniki powinny być podawane ilościowo. Służą monitorowaniu aktywności choroby i skuteczności leczenia. Można oznaczyć przeciwciała w klasie IgM (FTA-ABS IgM, Western-blot). Ich obecność potwierdza rozpoznanie kiły wrodzonej, ale wynik ujemny jej nie wyklucza.

Postępowanie z noworodkiem jest uzależnione od:

- Objawów klinicznych u dziecka
- Wyników badań serologicznych u matki i dziecka
- 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 u noworodka:

Wiek dziecka	Antybiotyk	Dawkowanie
≤ 7 doba życia (po urodzeniu)	penicylina krystaliczna i.v.	50 000 IU/kg co 12 h przez pierwsze 7 dni życia, następnie 50 000 IU/kg co 8 h do 10 dni leczenia włącznie
> 7 doby życia	penicylina krystaliczna i.v.	50 000 IU/kg co 8 h 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 ceftriakson 50 mg/kg m.c. w jednorazowej dawce dobowej przez 10 dni (brak jednak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania i lekiem z wyboru pozostaje penicylina).

Możliwe scenariusze postępowania u noworodka:

1. 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 rozpoczęto krócej, niż na 4 tygodnie przed porodem
  - brak dokumentacji potwierdzającej terapię

Pełna diagnostyka u noworodka:

- Badanie przedmiotowe
- Badania laboratoryjne:
  - morfologia krwi obwodowej
  - aktywność aminotransferaz
  - badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (z oceną VDRL)
- Radiogramy klatki piersiowej i kości długich
- Badanie dna oczu
- Badanie słuchu

W wyżej wymienionych przypadkach noworodek powinien otrzymać 10-dniowe leczenie penicyliną krystaliczną.

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 ani leczenia penicyliną krystaliczną i.v. Konieczne jest monitorowanie VDRL u dziecka. W przypadku braku możliwości kontroli klinicznej i serologicznej można podać jednorazową dawkę penicyliny benzatynowej 50 000 j.m./kg i.m.

3. Rozpoznanie wysoce mało prawdopodobne:

- 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)

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. m.ż.

W przypadku spadku miana VDRL kolejna ocena w 6 m.ż.

Przeciwciała odmatczyne przeniesione przez łożysko zanikają:

1. Niekrętkowe (VDRL) **do 6 m.ż**. Jeśli w 6 mies. ż. wynik VDRL jest dodatni i/lub wyższy niż w okresie noworodkowym obowiązuje ponowna pełna diagnostyka i leczenie dziecka
2. Krętkowe (FTA, FTA-ABS, TPHA, TPPA) do 12-15 m.ż. Obecność tych przeciwciał >18 m.ż. ostatecznie potwierdza kiłę wrodzoną

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 4-krotnego spadku miana w ciągu 6-12 miesięcy należy wykonać ponownie pełną diagnostykę u dziecka i zastosować penicylinę krystaliczną przez 10 dni.

Jeśli dziecko ma zmiany zapalne w PMR – kontrolne nakłucia lędźwiowe co ok. 6 miesięcy do czasu normalizacji wyników.

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 2021, 77-80
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 Infedtions. [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, 2021, 68-70
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 2021, 51-56
10. Janier M, Hegyi V, Dupin N,Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, French P, Patel R. European guideline on the management of syphilis, JEADV, 2014, 28 (12): 1581-1593
11. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29: 495-501
12. 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 November 21., 2024, http://aidsinfo.nih.gov/contenfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

19H

Magdalena **Marczyńska** ▪ Jolanta **Popielska**

Zapobieganie działaniom niepożądanym ART 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 ART.

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-J82.

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 December 19,2024. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PediatricGuidelines.pdf
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernadi S, Butler K., Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Hainaut M, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Tudor-Williams G, Welch SB PENTA Steering Committee. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric
   HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. 2015, HIV Medicine. http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1111/hiv.12217/pdf
3. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/pediatricguidelines.pdf, updated December 19,2024

19I

Agnieszka **Ołdakowska** ▪ Magdalena **Pluta**
Magdalena **Marczyńska** ▪ Małgorzata **Szczepańska-Putz**

Program szczepień ochronnych u dzieci żyjących z 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.

W przypadku włączania ART u starszych dzieci/nastolatków (nieuodpornionych lub z nieochronnym poziomem przeciwciał), należy rozważyć opóźnienie immunizacji do czasu supresji replikacji HIV i uzyskania wzrostu odsetka limfocytów T CD4+ >15% przez kolejne 6 miesięcy.

Ponieważ odpowiedź na szczepienie w porównaniu do populacji ogólnej może być słabsza (tj. niższe wskaźniki serokonwersji, szybszy spadek miana), nie zaleca się stosowania przyspieszonych schematów szczepień.

Definicja ciężkiej immunosupresji według liczby komórek T CD4+ różni się w zależności od wieku dziecka.

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	Tdap/Td
IPV			1[@]	2				3		4			
Hib*		1	2[%]	3				4					
Rotawirusy*		1	2	(3)									
Odra, świnka, różyczka							1			2			
Grypa					1	2	i co rok						
Str. pneumoniae		1	2	3	PCV20		4						
Wzw A							1, 2						
ospa wietrzna							1, 2						
MenACWY*			1, 2,				3						
MenB*			1,2,				3						
HPV											1,2,3		

Cyfry w tabeli oznaczają numer kolejnej dawki szczepionki.[$] Od ukończenia 6. tygodnia życia
[@] Od ukończenia 12. tygodnia życia; [%] Od ukończenia 14. tygodnia życia – po upływie 8 tygodni od pierwszej dawki; * 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 masa urodzeniową <2000 g szczepienie przeprowadza się w czterodawkowym schemacie 0, 1, 2, 12 miesięcy. Noworodkom urodzonym przez kobiety z aktywnym zakażeniem HBV, zaleca się podanie I dawki immunoglobuliny HBIG oraz 1 dawki szczepionki w ciągu pierwszych 12 godzin życia (szczepienie wykonuje się w schemacie 4-dawkowym).

Ocena odpowiedzi na szczepienie powinna być wykonana po 4-6 tygodniach od podania ostatniej (III) dawki z cyklu. W przypadkubraku odpowiedzi poszczepiennej wskazane jest jednorazowe przeprowadzenie powtórnego cyklu szczepień podwójną dawką. W przypadku spadku poziomu przeciwciał poniżej 10 mlU/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, wzw 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. Młodzieży w 19. roku życia zamiast szczepienia przypominającego Td zaleca się podaż Tdap.

Rekomenduje się również szczepienie cieżarnych przeciw krztuścowi (Tdap w schemacie jednodawkowym, w trzecim trymestrze ciąży, między 27-36 Hbd) niezależnie od stanu uodpornienia.

Poliomyelitis. Obecnie w Polsce stosowana jest jedynie inaktywowana 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 (powyżej 5. roku życia), dotychczas nieszczepionym, należy podać 1 dawkę szczepionki.

Zakażenia rotawirusowe. Szczepienia rozpoczyna się powyżej 6 tygodnia życia. 2 lub 3-dawkowy schemat szczepień przeciw rotawirusom należy zakończyć: przed ukończeniem 24 tyg. życia (najlepiej do 16 tyg. życia) dla szczepionki RV1 (2-dawkowej) lub przed ukończeniem 32 tyg. życia (najlepiej do 20-22 tyg. życia) dla szczepionki RV5 (3-dawkowej). Szczepienia nie należy rozpoczynać u niemowląt w wieku ≥15 tygodni.

Odra, świnka, różyczka. Jest to szczepionka żywa, którą można stosować jedynie u dzieci bez głębokiej immunosupresji. Szczepionkę stosuje się od drugiego roku życia (od ukończenia 12. miesiąca 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, optymalnie przed rozpoczęciem okresu zwiększonej zachorowalności na grypę**.** W Polsce sezon epidemiczny trwa od października do maja**.** Szczepienie można wykonać w dowolnym momencie, przez cały sezon epidemiczny, jeśli nie udało się go podać odpowiednio wcześnie. 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 (donosowa) szczepionka przeciwko grypie (LAIV) jest przeciwwskazana u pacjentów zakażonych HIV.

W przypadku ciężarnych z terminem porodu w sezonie jesienno-zimowym rekomenduje się podaż inaktywowanej szczepionki przeciw grypie w dowolnym momencie ciąży (szczególnie w 2 i 3 trymestrze).

Streptococcus pneumoniae. U dzieci HIV(+) stosowana jest szczepionka skoniugowana PCV20. Schemat szczepień PCV obejmuje 3 dawki w pierwszym półroczu i jedną dawkę w 2 roku życia (liczba dawek zależy od wieku rozpoczęcia szczepień). Jeżeli dziecko rozpoczęło szczepienie z użyciem PCV-13, schemat można dokończyć PCV-20; nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek i rozpoczynanie od nowa szczepienia przeciwko pneumokokom. Dzieciom starszym, które otrzymały dawkę przypominającą szczepionką polisacharydową PPV23, należy podać 1 dawkę szczepionki PCV20 po upływie 5 lat od szczepienia PPV.

Ospa wietrzna. Szczepienie (dwie dawki w odstępie min. 6 tygodni) wykonuje się u dzieci bez głębokiego niedoboru odporności, po uwzględnieniu klasyfikacji klinicznej i poziomu wiremii 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.

Neisseria meningitidis. Dzieci zakażone HIV są w grupie ryzyka inwazyjnej choroby meningokokowej. Szczepienia przeciwko meningokokom grupy ACWY szczepionką skoniugowaną przeprowadza się u dzieci powyżej 6. tygodnia 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. Szczepienie przypominające zalecane jest co pięć lat.

Aktualnie nie zaleca się już stosowania monowalentnej szczepionki przeciwko meningokokom grupy C.

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.

W październiku 2023 roku amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrował pierwszą 5-walentną szczepionkę przeciwko meningokokom serogrupy A, B, C, W oraz Y, przeznaczoną do stosowania u nastolatków i młodych dorosłych.

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, szczepionką dziewięciowalentną HPV9.

Covid-19. W sezonie 2024/2025 stosowane są szczepionki mRNA **z**aktualizowane dla podwariantu JN.1 lub KP.2. U dzieci z umiarkowanym lub ciężkim niedoborem odporności stosuje się dodatkowe dawki szczepień zgodnie z aktualnymi zaleceniami dla danej grupy wiekowej.

Możliwości oceny odpowiedzi poszczepiennej

Najprostszym sposobem oceny skuteczności szczepień jest kontrola przeciwciał.

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 2025 rok. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2024 r., www.gis.gov.pl
2. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. PENTA Vaccines Group, PENTA Steering Committee and Chidren'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 dostęp: 14.01.2025
5. Bruzzese E, Pagano F, Diana A, Punzi L, Guarino A. Protection of Vaccine Preventable Diseases in a Population of HIV-Infected Children: A 3 Years Prospective Study. VACCINES, 2021, 9(11): 1331
6. https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/eacs-section4/vaccination dostęp: 14.01.2025
7. https://hiv.guidelines.org.au/management/vaccines-in-people-with-hiv-infection/vaccination-recommendations-for-children-with-hiv-infection/ dostęp: 14.01.2025
8. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations dostęp: 14.01.2025

19J Magdalena **Marczyńska** ■ Magdalena **Pluta**
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, uwzględniający medyczne, psychospołeczne, edukacyjne i zawodowe potrzeby młodzieży i młodych dorosłych z chorobą przewlekłą.

Przejście pomiędzy modelami opieki wymaga czasu, przygotowania, koordynacji i nie jest w żaden sposób zinstytucjonalizowane. 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, umożliwiając adolescentom i młodym dorosłym aktywne uczestnictwo w tym procesie.

Celem programu jest zachowanie ciągłości świadczeń zdrowotnych 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. Nakłada się na to szereg problemów związanych z brakiem akceptacji choroby, stygmatyzacją, złą samoocenną, zaburzeniami nastroju oraz trudnościami wynikajacymi ze zmiany szkoły, pójściem na studia, opuszczeniem rodzinnego domu czy próbą finansowego uniezależnienia się.Ponadto u pacjentów zakażonych HIV drogą wertykalną znacznie częściej obserwuje się występowanie mutacji warunkujących oporność na leki antyretrowirusowe (bardziej złożona historia ART) czy powikłań infekcji, w tym oportunistycznych, skutkujących nieharmonijnym rozwojem psychofizycznym. 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 dzienni, w miarę możliwości jednotabletkowe **czy iniekcyjne**Od ukończenia 12 lat i stwierdzenia 4 stopnia dojrzałości płciowej wg Tannera leczenie jest takie samo jak dorosłych, w tymz zastosowaniem długodziałających leków iniekcyjnych (LAI) cabotegrawiru w skojarzeniu z rylpiwiryną.

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

Proces przekazywania do opieki

Program zmiany opieki z układu (modelu) dziecięcego (przyjaznego, w którym udział biorą pediatra, rodzice lub opiekunowie, samo dziecko oraz psycholog) na układ (model) typowy dla dorosłych (promujący niezależność, w którym o wszystkim nagle decyduje, przynajmniej formalnie,

sam pacjent) zakłada 3 letnią współpracę obydwu ww. ośrodków, aż do czasu całkowitego przekazania 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; bywa żejest krótszy i już 18-latki zmieniają ośrodek). W czasie wspólnej opieki przygotowywana jest dokumentacja pacjenta (wraz z krótkim podsumowaniem dotyczącym dotychczasowego przebiegu choroby), uzupełniane są 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),psychologa, psychoterapeuty dietetyka, 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 stabilność kliniczna i gotowość psychospołeczna oznaczającą świadome uczestnictwo pacjenta w leczeniu (już podczas opieki pediatrycznej) obejmujące: znajomość celów terapii antyretrowirusowej, samodzielne przygotowanie i przyjmowanie leków, uzgadnianie i dotrzymywanieterminów wizyt kontrolnych, orientowanie się w ilości leków. (Tabela 1.).Niestety cześć rodziców/opiekunów postrzega swoje dziecko jako niewystarczająco dojrzałe do podejmowania samodzielnych decyzji, co podważaja jego autonomię i wzmacnia wyłączną rolę decyzyjną rodziny. Budowanie niezależności i świadmości pacjenta powinno rozpocząć się już we wczesnej adolescencji, czyli w wieku 12-14 lat.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. Pomoc rodziny/opiekumów w przejściu do dorosłości wyraża się poprzez ujawnienie statusu HIV, zapewnienie wsparcia psychospołecznego i przypominanie o wizytach.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 równolegle 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. Istotne jest przedyskutowanie z ginekologiem/seksuologiem metod skutecznej antykoncepcji.

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 przypomniał pacjentowi o terminie pierwszej wizyty w nowym miejscu Płynne przejście pomiędzy modelami opieki jest efektem pracy zespołowej między nastolatkami, ich rodzinami i świadczeniodawcami. Brak ustrukturyzowanego protokołu przekazania pomiędzy ośrodkami wiąże się z jego opóźnionym rozpoczęciem, niewystarczającą wiedzą pacjenta i sprzecznymi decyzjami.

Tabela 1. Zadania zespołu lekarskiego i rozwój kompetencji pacjenta w ramach procesu przekazywania opieki nad nastolatkiem/młodym dorosłym

Wiek (rok życia)	Kompetencje pacjenta	Zadania zespołu prowadzącego
11-14	• Potrafi opisać swój stan zdrowia • Rozumie cel leczenia ARV • Zna nazwy przyjmowanych leków, ich dawkowanie • Zna główne działania niepożądane przyjmowanych leków • Zna personalia lekarza prowadzącego, telefon do ośrodka leczącego	• Budowanie świadomości i wspieranie niezależności pacjenta • Kompleksowe omówienie historii medycznej, w tym wcześniejszych hospitalizacji • Zachęcanie do samodzielnego przygotowania i przyjmowania leków, uzgadniania terminów wizyt kontrolnych • Ustalenie z opiekunami momentu ujawnienia rozpoznania • Przedstawienie wiarygodnych źródeł wiedzy nt. zakażenia HIV • Zapewnienie opieki psychologicznej
14-16	• Zna rozpoznanie • Rozumie celowość wizyt oraz badań kontrolnych • Zna konsekwencje przerwania terapii • Zdaje sobie sprawę z konieczności przejścia do opieki dla dorosłych • Orientuje się w ilości posiadanych leków • Bierze udział w ustaleniu terminów wizyt kontrolnych • Zna wpływ używek na stan zdrowia • Zna zasady bezpiecznego współżycia • Wie skąd czerpać wiedzę nt. choroby	• Omówienie wpływu alkoholu, narkotyków, zaprzestania leczenia ARV na stan zdrowia • Omówienie wpływu zakażenia HIV na aspekt życia seksualnego i płodność • Wytłumaczenie pojęcie U=U • Zaproponowanie wizyty u ginekologa/seksuologa • Omówienie zasad bezpiecznego współżycia • Przedstawienie możliwość leczenia preparatami iniekcyjnymi • Ostateczny moment na ujawnienie rozpoznania • Zapewnienie opieki psychologicznej
16+	• Wybiera ośrodek dla dorosłych w ramach kontynuacji opieki • Umawia samodzielnie wizyty, składa zapotrzebowanie na leki • Zna status swojego ubezpieczenia zdrowotnego	• Przedstawienie ośrodków opieki dla dorosłych i nawiązanie współpracy z wybranym przez pacjenta • Przygotowanie podsumowania (epikryza) z dotychczasowego przebiegu choroby • Uzupełnienie szczepień ochronnych/badań • Umówienie konsultacji ginekologicznej, jeśli nie odbyła się wcześniej • Umożliwienie konsultacji seksuologicznej • Omówienie zasad bezpiecznego współżycia • Zapewnienie opieki psychologicznej, grupy wsparcia.

Ujawnianie informacji o zakażeniu HIV

W Polsce ujawnienie rozpoznania nadal następuje późno. Opiekunowie głównie z powodu obawy przed odrzuceniem oraz kłopotów z niedochowaniem 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.

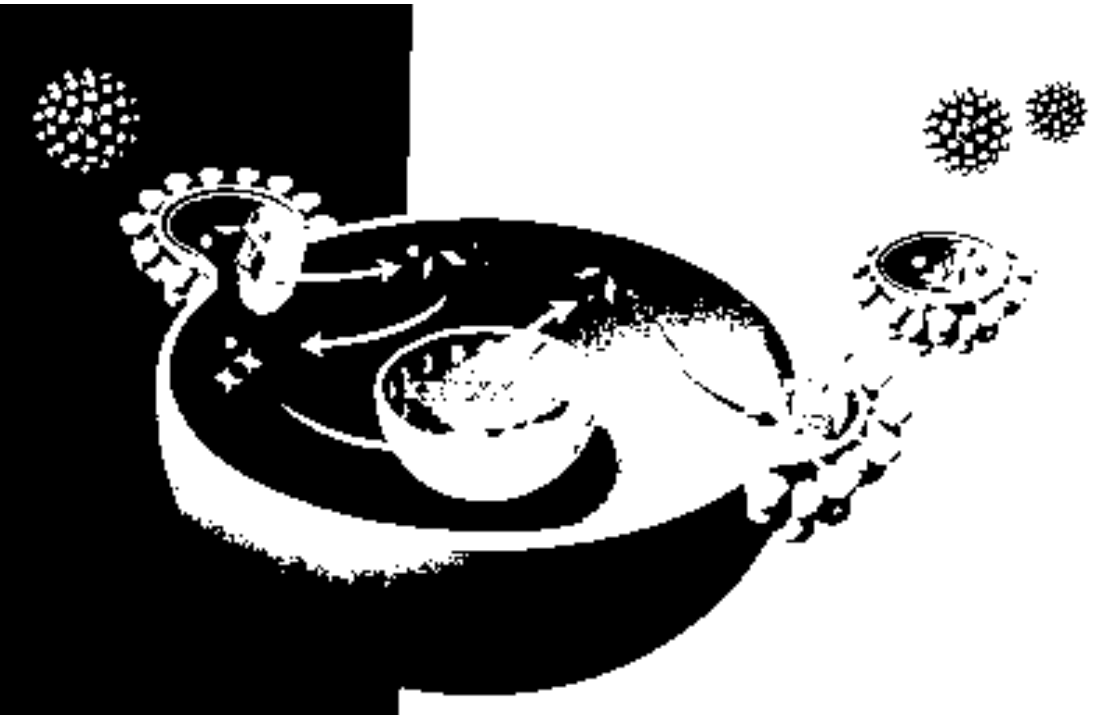
Z obserwacji wynika, że najlepszym wiekiem na ujawnienie rozpoznania jest 11 rok życia dziecka. Współpraca z psychologiem i jego konsultacje podczas wizyt kontrolnych pomagają rodzicom/opiekunom w podjęciu tej decyzji i w rozmowie z dzieckiem. Czasem nazwa choroby podawana jest w obecności lekarza lub psychologa lub przez lekarza prowadzącego, zawsze w obecności prawnego/formalnego opiekuna dziecka.

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 December 19, 2024. http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PaediatricGuidelines.pdf (accessed 12.02.2025)
3. Ayieko J, Thorp M. Transitioning youth living with HIV to adult HIV care. Lancet HIV. 2022 Dec;9(12):e810-e811. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00303-4. Epub 2022, Oct 26. PMID: 36309039.
4. Njuguna IN, Beima-Sofie K, Mburu CW, Mugo C, Itindi J, Onyango A, Neary J, Richardson BA, Oyiengo L, Wamalwa D, John-Stewart G. Transition to independent care for youth living with HIV: a cluster randomised clinical trial. Lancet HIV. 2022 Dec;9(12):e828-e837. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00244-2.
5. Continisio GI, Lo Vecchio A, Basile FW, Russo C, Cotugno MR, Palmiero G, Storace C, Mango C, Guarino A, Bruzzese E. The Transition of Care From Pediatric to Adult Health-Care Services of Vertically HIV-Infected Adolescents: A Pilot Study. Front Pediatr. 2020 Jul 2;8:322. doi: 10.3389/fped.2020.00322.
6. Tanner AE, Mertus S, Jibriel MSE, Urquhart R, Phillips K, Dowshen N, Dutta S, Goldstein MH, Lee S, Knowles K, et al. Transitioning Adolescents to Adult HIV Care in the United States: Implementation Lessons from the *iTransition* Intervention Pilot Trial. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2024; 9(12):297. https://doi.org/10.3390/tropicalmed9120297

E

Szczepienia osób dorosłych żyjących z HIV i medycyna podróży



20

Weronika **Rymer**
Przemysław **Ciechanowski**
Agnieszka **Wroblewska**
Agnieszka **Wroczyńska**
Marcin **Czarnecki**
Agnieszka **Matkowska-Kocjan**

Szczepienia osób dorosłych żyjących z HIV

Ogólne zasady prowadzenia szczepień u osób żyjących z HIV:

- Należy pamiętać, że w porównaniu do populacji ogólnej u osób żyjących z HIV odpowiedź poszczepienna może być słabsza lub utrzymywać się krócej. Ryzyko to wzrasta wraz ze spadkiem liczby limfocytów CD4.
- Szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów zdolnych do namnażania się w organizmie ludzkim nie wiążą się z wyższym ryzykiem wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) dla osób żyjących z HIV w porównaniu do populacji ogólnej.
- Ze względu na ryzyko braku lub uzyskania słabszej odpowiedzi poszczepiennej u pacjentów z głębokim deficytem odporności, jeśli to możliwe szczepienie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby limfocytów **CD4 >200 kom/µl** oraz ustabilizowania się statusu immunologicznego i wirusologicznego pacjenta. Nie dotyczy to szczepienia przeciw pneumokokom oraz grypie, które należy rozważyć jak najszybciej od postawienia rozpoznania.
- Jeśli to możliwe, należy dokonać oceny odpowiedzi poszczepiennej, zwłaszcza jeśli szczepienie podano w momencie, gdy liczba limfocytów CD4 wynosiła <200 kom/µl lub wiremia HIV nie była dostatecznie kontrolowana (m.in. oznaczenie przeciwciał anty-HBs, przeciw błonicy, przeciw pneumokokom, przeciw tężcowi, przeciw wściekliźnie, przeciw KZM).
- U pacjentów szczepionych w fazie głębokiej immunosupresji (liczba CD4<200 kom/µl) lub niekontrolowanej wiremii HIV, należy rozważyć powtórzenie szczepienia po ustabilizowaniu się stanu immunologicznego i wirusologicznego (HIV-RNA niewykrywalny, liczba limfocytów CD4>200 kom/µl).
- Szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje (szczepionki „żywe"), które mogą namnażać się w organizmie ludzkim, wiążą się z ryzykiem rozwoju zakażenia szczepem szczepionkowym, szczególnie w przypadku pacjentów z głębokim deficytem odporności. **Nie należy podawać szczepionek żywych zawierających drobnoustroje zdolne do namnażania się w organizmie ludzkim osobom, u których liczba limfocytów CD4 jest <200 kom/µl.**
- Przeciwwskazane jest podawanie żywych szczepionek przeciw: cholerze, grypie (preparat donosowy), gruźlicy, polio (OPV) i ospie prawdziwej (szczepionki zawierające szczepy wirusa krowianki zdolne do replikacji w komórkach ludzkich) niezależnie od liczby limfocytów CD4. Pozostałe żywe szczepionki (MMR, szczepienie przeciw ospie wietrznej, szczepienie przeciw durowi brzusznemu szczepionką żywą, szczepienie przeciw żółtej gorączce) można podać

w przypadku pacjentów narażonych na zakażenie, **jeśli korzyść z ich podania przewyższa ryzyko NOP**, z zastrzeżeniami jw.

- Ze względu na słabszą odpowiedź immunologiczną nie zaleca się podawania preparatów polisacharydowych jeśli są dostępne alternatywy.

Zasady łączenia preparatów szczepionkowych u osób żyjących z HIV:

- Zasady szczepienia, droga podania szczepionki i dawka są zwykle takie same jak u osób niezakażonych 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. Odstęp między kolejnymi dawkami tej samej szczepionki powinien być zgodny z zaleceniami producenta. Nie zaleca się natomiast podawania schematów przyspieszonych.
- Zgodnie z ogólnymi zasadami preparaty różnych szczepionek można podawać jednoczasowo. Zalecane jest jednak unikanie, jeśli to możliwe, takich połączeń szczepień, w przypadku których w badaniach obserwowano słabszą odpowiedź poszczepienną. Na przykład:

Stwierdzono, że przy jednoczesnym podawaniu szczepienia przeciw COVID-19 preparatem Nuvaxovid z inaktywowaną szczepionką przeciw grypie istnieje ryzyko uzyskania niższego stężenia przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

Stwierdzono, że w przypadku jednoczesnego podawania szczepionki przeciw RSV ze szczepionką przeciw grypie sezonowej były niższe miana przeciwciał neutralizujących RSV A i B oraz przeciwciał hamujących hemaglutynację wywoływaną przez wirusa grypy typu A i B. Producenci preparatów podkreślają, że znaczenie kliniczne tych zjawisk jest nieznane, jednak badania były prowadzone w populacjach osób immunokompetentnych. Jeśli rozdzielenie terminów podawania szczepionek miałoby wpłynąć na skuteczną realizację szczepień preferowane jest jednoczasowe ich podanie.

- W przypadku podawania w jednym dniu kilku preparatów szczepionkowych nie należy ich łączyć w jednej strzykawce. Jeśli w czasie jednej wizyty jest podawane więcej niż 1 szczepienie, szczepionki należy podawać w różne miejsca anatomiczne, najlepiej osobne kończyny. W przypadku podania kilku szczepionek w tę samą okolicę anatomiczną iniekcje powinny być podane w odstępie co najmniej 3 cm.
- Nie należy podawać jednoczasowo szczepionek żywych (np. MMR i p/ospie wietrznej).

Szczepienia ciężarnych żyjących z HIV

- Kobiety ciężarne z HIV podlegają tym samym zaleceniom co ciężarne niezakażone. Należy pamiętać o dwóch celach szczepień w ciąży: ochronie ciężarnej i ochronie noworodka. Ochrona ta zależy od aktywnego transportu przeciwciał przez łożysko, który osiąga swój szczyt w III trymestrze, a także od wyjściowego poziomu przeciwciał u matki, ich rodzaju oraz czasu półtrwania. Optymalnie byłoby więc zakończyć cykl szczepień do III trymestru.

  Jak pokazują badania, kobiety żyjące z HIV osiągają niższe stężenia przeciwciał swoistych dla patogenu. Mniejsze jest również ich przenoszenie przez łożysko, co jest prawdopodobnie spowodowane zaburzeniem funkcji limfocytów B i T. Należy więc rozważyć możliwość skorzystania ze schematów dwudawkowych, aby zwiększyć odpowiedź na szczepienie.

Tabela 1. Szczepienia rekomendowane u wszystkich dorosłych osób żyjących z HIV

Szczepienie	Sposób immunizacji – schemat podstawowy	Dawka przypominająca	Optymalna liczba limfocytów CD4 [kom/μl]	Uwagi
COVID-19	Liczba dawek w schemacie podstawowym uzależniona od statusu immunologicznego i supresji wiremii HIV • CD4 >200 kom/μl, HIV-RNA niewykrywalny – schemat szczepienia może być taki jak w populacji ogólnej • CD4 ≤200 kom/μl i/lub niekontrolowana wiremia HIV – zalecane podanie dawki uzupełniającej co najmniej po 28 dniach po 2. dawce	zgodnie z aktualnymi zaleceniami narodowymi	Bez znaczenia	• Preferowane szczepienie preparatami mRNA i rekombinowanymi. • Nie jest zalecane szczepienie w schemacie podstawowym preparatami dedykowanymi do schematów jednodawkowych. • Szczepienia ciężarnych zaleca się w każdym trymestrze, najlepiej cykl szczepień zakończyć przed III trymestrem, można łączyć z szczepieniem p/ grypie – dotyczy tylko preparatów mRNA.
Grypa sezonowa	1 dawka	Co roku	Bez znaczenia	• Szczepienie w okresie jesienno-zimowym (najlepiej od września do listopada). • Można szczepić kobiety w ciąży niezależnie od trymestru, zalecane zwłaszcza w III trymestrze. • Należy wybrać preparat 4-walentny jeśli jest dostępny. • U osób ≥60 r.ż. zalecany jest preparat ze zwiększoną dawką antygenu
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/μl	• Preferowany preparat 9-walentny (szczepy 6/11/16/18/31/33/45/ 52/58). • Zalecane szczepienie kobiet i mężczyzn do 45 r.ż. • Testowanie w kierunku zakażenia HPV przed szczepieniem nie jest konieczne. Rozpoznanie kłykcin kończystych lub nieprawidłowy wynik badania cytologicznego lub dodatni wynik HPV-DNA nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciw zakażeniu HPV. • Osoby leczone z powodu dysplazji wysokiego stopnia mogą odnieść korzyść z pełnego cyklu szczepienia w ramach wtórnej profilaktyki. Wskazane szczepienie kobiet po leczeniu zmian dysplastycznych CIN2+.

N.meningitidis serotypy A,C,W,Y	schemat dwudawkowy: 2 dawka po ≥8 tygodniach	1 dawka co 5 lat	>200 kom/µl	• Nie należy stosować preparatów polisacharydowych. • Szczepienie szczególnie zalecane osobom z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia *N. meningitidis:* przebywanie w zbiorowiskach (takich jak np. domy studenckie, koszary); asplenia czynnościowa lub anatomiczna, hiposplenia, planowana splenektomia, zaburzenia składowych dopełniacza, leczenie ekulizumabem, przewlekła choroba nerek i wątroby, inna immunosupresja).
Półpasiec	schemat dwudawkowy: 2 dawka po 2-6 miesiącach	Nie przewiduje się	>200 kom/µl	• Zalecana do stosowania u osób >18 r.ż. i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. • Osoby z negatywnym wywiadem w kierunku ospy wietrznej (tabela 2): szczepienie przeciw ospie wietrznej • Przeciwwskazane stosowanie preparatu żywego.
S. pneumoniae[a]	osoby nigdy wcześniej nieszczepione przeciw *S. pneumoniae*: 1) schemat 1 dawkowy: PCV20 LUB 2) schemat 2 dawkowy (prime-boost): PCV13 i PPV23 w zależności od statusu immunologicznego i historii szczepień • 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)	p. tab. 3	Bez znaczenia	• Szczepienie osób, które otrzymały w przeszłości niepełne szczepienie przeciw *S. pneumonie* (tabela 3). • Schemat szczepienia jest uzależniony od dostępności rodzajów preparatów skoniugowanych • Preferowane szczepienie preparatem 20-walentnym skoniugowanym (PCV20). Jeśli jest dostępna skoniugowana szczepionka polisacharydowa 20-walentna (PCV20) – szczepienie podstawowe obejmuje podanie jednorazowe tej szczepionki bez konieczności podawania PPV23. • W sytuacji, gdy PCV20 jest niedostępna na schemat podstawowy składają się dwie dawki szczepionki w kolejności: PCV13, następnie PPV23. Schemat odwrotny nie jest preferowany. • Szczepienie obowiązkowe u osób, które są przed i po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, narządów wewnętrznych, splenektomii, z asplenią, z zaburzeniami czynności śledziony.

Tężec, błonica, krztusiec[b]	0-1-6 (12) miesięcy (patrz uwagi)	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). • Kobietom ciężarnym szczepionkę dTap należy dodatkowo podać pomiędzy 26. a 36. tygodniem ciąży niezależnie od zakończonego cyklu szczepień przed ciążą.
WZW A	preparat monowalentny: 1-6(12) miesięcy preparat dwuwalentny (przeciw HAV i HBV): 0-1-6 miesięcy	Nie jest wymagana.Wyjątek (w sytuacji wystąpienia epidemii) stanowią osoby narażone na wysokie ryzyko zakażenia HAV.	>200 kom/µl	• Szczepienie u wszystkich osób z ujemnym wynikiem oznaczenia anty-HAV total, zwłaszcza z czynnikami ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu (MSM, IVDU, podróże, zakażenia HBV i/lub HCV, przewlekła choroba wątroby). • Zalecana ocena odpowiedzi poszczepiennej.
WZW B	0-1-6 miesięcy	Wskazana ocena odpowiedzi poszczepiennej co najmniej 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepienia podstawowego. Jeśli miano anty-HBs >10 IU/ml – dawka przypominająca nie jest wymagana.	>200 kom/µl	• Osoby nieodpowiadające na szczepienie: powtórzyć cykl szczepień (do rozważenia dawka 40 µg zwłaszcza u osób z niższą liczbą limfocytów CD4), 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/µl. • Osoby z izolowanymi przeciwciałami anty-HBc, bez udokumentowanego przebycia zakażenia HBV – rozpocząć szczepienie, po 1 miesiącu od I dawki oznaczyć miano anty-HBs: – wzrost miana anty-HBs >10 IU/ml – zakończyć szczepienie – brak wzrostu miana anty-HBs >10 IU/ml – kontynuować szczepienie wg pierwotnego schematu; oznaczenie miana po 1 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 → (patrz rozdział 27).

[a] PCV szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa skoniugowana (PCV13 – trzynastowalentna, PCV20 – dwudziestowalentna), 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

Szczepienie	Sposób immunizacji – schemat podstawowy	Dawka przypominająca	Optymalna liczba limfocytów CD4 [kom/μl]	UWAGI, Wskazania
Cholera (tylko preparat „nieżywy")	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	>200 kom/ μl	• 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 *E. coli* (częściowa ochrona do 1 roku).
Dur brzuszny (tylko preparat „nieżywy")	preparat inaktywowany (polisacharydowy, nieskoniugowany) jedna dawka	co 3 lata	>200 kom/ μl	• Zalecane osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokim ryzyku zakażenia, zwłaszcza przed podróżami wielomiesięcznymi oraz podróżnym, którzy nie przestrzegają zasad bezpiecznego żywienia się w tropiku. • Nie wolno szczepić preparatem zawierającym żywe drobnoustroje osób z głębokim deficytem odporności (liczba limfocytów CD4 ≤200 kom/μl), niekontrolowaną wiremią lub objawami AIDS. • Szczepionka inaktywowana (polisacharydowa, nieskoniugowana) może być mniej skuteczna.
H.infuenzae typ b	jedna dawka	nie przewiduje się	>200 kom/ μl	• 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 *H.influenzae* w grupie pacjentów zakażonych HIV jest większe w stosunku do populacji osób niezakażonych, zwłaszcza u osób z nawracającymi chorobami płuc. • Szczepienie osób dorosłych poza rejestracją. • Szczepienie obowiązkowe u osób, które są przed lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, narządów wewnętrznych, splenektomii, z asplenią, z zaburzeniami czynności śledziony. Dopuszczalne szczepienie preparatem pediatrycznym.

Japońskie zapalenie mózgu	szczepienie podstawowe: dwie dawki w odstępie 28 dni	jedna dawka podana w okresie 12-24 miesięcy od szczepienia podstawowego	>200 kom/ µl	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 zwłaszcza u podróżnych planujących spędzanie dużej ilości czasu na zewnątrz lub w razie noclegów w warunkach, które nie pozwalają na skuteczną ochronę przed komarami oraz u osób, których plany podróży mogą zmienić się w jej trakcie).
Kleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	• **CD4 >400 kom/ µl:** schemat 3-dawkowy: 0- 1/3 miesięcy – 5/12 miesięcy • **CD4 <400 kom/ml:** schemat 4-dawkowy – dodatkowa dawka 1 miesiąc po podaniu dawki drugiej	co 3 - 5 lat, jeżeli istnieją czynniki ryzyka zakażenia	>200 kom/ µl	Szczepienie zalecane wszystkim osobom HIV(+) przebywającym na terenie Polski, narażonym na kontakt z kleszczami, szczególnie spędzającymi czas na aktywnościach poza domem, 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.
Mpox	schemat 2-dawkowy – szczepionki podawane podskórnie w odstępie 4 tygodni	nie przewiduje się	Bez znaczenia	• Osoby o zwiększonym ryzyku zachorowania na mpox lub które były eksponowane na zakażenie w ciągu ostatnich 14 dni. • Aby zapobiec rozwinięciu się choroby szczepienie należy podać optymalnie do 4 dni od ekspozycji. Podanie szczepionki od 4 do 14 dni może nie zapobiec zachorowaniu, ale zmniejszyć nasilenie choroby i zapobiec powikłaniom. • Dopuszczony tylko preparat zawierający szczepy wirusa krowianki szczep Ankara niereplikujące się w komórkach ludzkich. U osób ze wskazaniami szczepienie należy zastosować niezależnie od statusu immunologicznego, choć brak jest danych na temat uzyskania zadowalającej odpowiedzi poszczepiennej u osób z liczbą CD4 <200 kom/µl.
N. meningitidis serotyp B	schemat 2 lub 3 dawkowy w zależności od preparatu (MenB-4C: 2 dawki w odstępie ≥4 tygodni; MenB-FHbp 3 dawki: 0-1(do 2) – 6 miesięcy)		>200 kom/µl	• Zalecane osobom z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia *N. meningitidis* (przebywanie w zbiorowiskach jak domy studenckie, koszary; asplenia czynnościowa lub anatomiczna, hiposplenia, planowana splenektomia, zaburzenia składowych dopełniacza, leczenie ekulizumabem, przewlekła choroba nerek i wątroby, immunosupresja). • Taki sam preparat powinien być stosowany przez cały cykl szczepienia.

Odra, świnka, różyczka	schemat 2 dawkowy: 0-1 mies. kobiety w wieku rozrodczym – oznaczenie przeciwciał przeciwróżyczkowych po 1. dawce – w przypadku ich pojawienia się wskazane zaprzestanie kontynuacji szczepienia	nie przewiduje się	>200 kom/µl	• Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/µl. • Większe ryzyko wystąpienia NOP. • Szczepienie do rozważenia u: – osób narażonych na zakażenie wirusem odry (np. podróżujących do krajów o wysokim współczynniku zapadalności), u których stwierdzono ujemny wynik oznaczenia przeciwciał przeciw odrze w klasie IgG – kobiet w wieku rozrodczym wrażliwych na zakażenie wirusem różyczki (nieobecne przeciwciała przeciwróżyczkowe w klasie IgG) – zalecane podanie szczepionki monowaletntnej; szczepienia nie wolno podawać w czasie ciąży, co najmniej przez 1 miesiąc od podania szczepienia nie wolno zachodzić w ciążę.
Ospa wietrzna	2 dawki w odstępie 8 tygodni. Po 4-6 tygodniach od podania drugiej dawki zalecana jest ocena miana przeciwciał anty-VZV w klasie IgG	nie przewiduje się	>200 kom/µl	• 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. • Szczepionka żywa, przeciwwskazana u osób z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/µl. Osoby z liczbą limfocytów CD4 między 200 a 400 kom/µl tylko gdy są skutecznie leczone antyretrowirusowo. • Większe ryzyko wystąpienia NOP.
Polio (preparat inaktywowany, IPV)	szczepienie podstawowe u osób wcześniej nieszczepionych: 2 dawki w odstępie 1-2 miesięcy oraz dawka uzupełniająca po 6 miesiącach	jedna dawka co 10 lat	>200 kom/µl	• Szczepienie zalecane osobom wyjeżdżającym do rejonów występowania polio zgodnie z aktualną sytuacją epidemiologiczną. • Dopuszczalne szczepienie tylko preparatami inaktywowanymi (IPV), nie wolno podawać preparatów doustnych, żywych (OPV). • Zgodnie z tymczasowymi rekomendacjami WHO szczepienie może być obowiązkowe u podróżnych opuszczających kraje zagrożone występowaniem polio po pobycie >4 tygodni (www.polioeradication.org).
RSV	jedna dawka	nie przewiduje się	>200 kom/µl	• Zalecana u osób > 60 r.ż., najlepiej przed sezonem wzrostu zachorowań • Ciężarne między 24 a 36 tygodniem ciąży, zgodnie z chpl. (W Polsce w 2025 r. zarejestrowany jest jeden preparat do szczepienia ciężarnych)

Wścieklizna	– u osób z niedoborem odporności: 0-7-21 lub 28 dzień – u osób bez niedoboru odporności dopuszczalny jest schemat 2-dawkowy: 0-7dni profilaktyka poekspozycyjna – w zależności od narażenia, historii szczepień i statusu immunologicznego (patrz uwagi)	U osób narażonych zawodowo: w zależności od wyników okresowo wykonywanego oznaczenia stężenia przeciwciał przeciwko wściekliźnie; dawka przypominająca wskazana, jeśli stężenie przeciwciał swoistych <0,5 j.m./ml.	Bez znaczenia	• Szczepienie podawane profilaktycznie osobom narażonym zawodowo lub podróżującym do krajów o dużym ryzyku wścieklizny, zwłaszcza gdy charakter podróży sprzyja ekspozycji, a w regionie docelowym nie istnieje możliwość zastosowania w ciągu 24 godzin profilaktyki poekspozycyjnej. Preferowany schemat 3-dawkowy. • U osób w immunosupresji, szczególnie z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/µl lub niekontrolowaną wiremią, szczepionych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, wskazane jest oznaczenie swoistych przeciwciał po 14 dniach po 3. dawce. • Za ochronne stężenie swoistych przeciwciał przyjmuje się 0,5 j.m./ml. • Profilaktyka poekspozycyjna: – W przypadku profilaktyki poekspozycyjnej osób uprzednio nieszczepionych lub szczepionych, ale z liczbą limfocytów CD4<200 kom/µl lub niekontrolowaną wiremią: podanie swoistej immunoglobuliny i 5 dawek szczepienia oraz oznaczenie swoistych przeciwciał po ostatniej dawce. – Profilaktyka poekspozycyjna u osób uprzednio szczepionych, którzy mają ustabilizowany status immunologiczny i liczbę limfocytów CD4>200 kom/µl – profilaktyka jak u osób niezakażonych HIV.
Żółta gorączka	jedna dawka	Zgodnie z aktualnym stanowiskiem WHO szczepienie podstawowe osoby immunokompetentnej zapewnia odporność wieloletnią. Od 2016 roku zgodnie z aktualizacją przepisów WHO, szczepienia przypominające nie są wymagane. Zgodnie z zaleceniami EACS osoby zakażone HIV powinny otrzymywać dawkę przypominającą co 10 lat w razie utrzymującego się ryzyka zakażenia.	>200 kom/µl	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/µl), <60 r.ż. i wyjeżdżających do krajów, w których występuje znaczne ryzyko zakażenia wirusem żółtej gorączki. Osobom niespełniającym ww. kryteriów należy odradzać podróż w rejony endemiczne dla żółtej gorączki. Kwalifikacja do szczepienia zależy od ryzyka zakażenia w regionie docelowym, ekspozycji w podróży i wymogów Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych WHO oraz lokalnego prawa wizowego. Jeżeli wskazania do szczepienia wynikają wyłącznie z przepisów sanitarnych, a nie z rzeczywistego narażenia na żółtą gorączkę u podróżnych zakażonych HIV należy wystawić w zaświadczenie o zwolnieniu ze szczepienia dotyczące danej podróży. Wiek od 60 r.ż. należy do sytuacji wymagających szczególnej ostrożności przy kwalifikacji do szczepienia przeciwko żółtej gorączce ze względu na zwiększone ryzyko NOP, szczepienie zależy od analizy indywidualnego ryzyka zachorowania w podróży.

NOP – niepożądany odczyn poszczepienny; [1] osoby >6 r.ż.

Tabela 3. Schemat szczepień uzupełniających i przypominających przeciw zakażeniom *S. pneumoniae*

	Wiek pacjenta	**18-64 lat**		**≥65 lat**	
	schemat szczepienia do wyboru (PCV20 lub PCV13/PPV23)	**PCV20**	**PCV13/PPV23**	**PCV20**	**PCV13/PPV23**
HISTORIA SZCZEPIEŃ	pacjent otrzymał tylko PPV23 (kiedykolwiek)	(≥1 rok)→ PCV20	-	(≥1 rok)→ PCV20	-
	pacjent otrzymał tylko PCV13 (kiedykolwiek)	(≥1 rok)→ PCV20	(≥8 tyg)→ PPV23 → (≥5 lat) → PPV23	(≥1 rok)→ PCV20	(≥8 tyg)→ PPV23
	pacjent otrzymał PCV13 i jedną dawkę PPV23 <64 lat	(≥5 lat)→ PCV20	(≥5 lat)→ PPV23	(≥5 lat)→ PCV20	(≥5 lat)→ PPV23
	pacjent otrzymał PCV13 kiedykolwiek i PPV23 ≥65 lat	-	-	do rozważenia (≥5 lat)→ PCV20	-

PCV szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa skoniugowana (PCV13 – trzynastowalentna, PCV20 – dwudziestowalentna), PPV23 – 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom

Piśmiennictwo

1. EACS. Guidelines version 11.1. October 2022
2. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Recommendations https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recommendations.html (dostęp: 14.03.2023)
3. CDC. Vaccine Information for Adults. HIV infection. https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/hiv.html
4. Raccagni A.R. i wsp.: Meningococcus B Vaccination Effectiveness against Neisseria gonorrhoeae Infection in People Living with HIV: a Case-control Study. Sex Transm. Dis. 2023 Jan 13. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001771
5. Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Pathela P, Islam A, Eberhart M, Cheng I, Ternier A, Sanderson Slutsker J, Madera R, Kirkcaldy R. Healthy vaccinee bias and MenB-FHbp vaccine effectiveness against gonorrhea. Sex Transm Dis. 2023 Mar 2. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001793
6. Berkowitz EM, i wsp. Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis. 2015 Apr 15;211(8):1279-87. doi: 10.1093/infdis/jiu606.
7. Kobayashi M. i wsp. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 28;71(4):109-117. doi: 10.15585/mmwr.mm7104a1
8. Clinical Guidelines Program. Mpox Vaccination in Adults with HIV. https://www.hivguidelines.org/sti-care/mpox/ (dostęp: 14.03.2023)
9. Woldemeskel BA i wps. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV). Clin Infect Dis. 2022 Apr 9;74(7):1268-1270. doi:10.1093/cid/ciab648
10. Meites E, i wsp. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Aug 16;68(32):698-702. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3
11. Mohapi L i wsp. V114-018 (PNEU-WAY) study group. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. AIDS. 2022 Mar 1;36(3):373-382. doi: 10.1097/QAD.0000000000003126
12. Colin de Verdiere N i wsp.; ANRS EP46 NOVAA Group. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients. AIDS. 2018 Oct 23;32(16):2291-2299. doi: 10.1097/QAD.0000000000001963
13. Liang JLi wsp. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018 Apr 27;67(2): 1-44. doi: 10.15585/MMWR.rr6702a1.
14. Brennan J, i wsp. Notes from the Field: Acute Hepatitis A Virus Infection Among Previously Vaccinated Persons with HIV Infection – Tennessee, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Apr 12;68(14):328-329. doi: 10.15585/mmwr.mm6814a3
15. Benet S, i wsp. Limited Humoral and Specific T-Cell Responses After SARS-CoV-2 Vaccination in PWH With Poor Immune Reconstitution. J Infect Dis. 2022 Nov 28;226(11):1913-1923. doi: 10.1093/infdis/jiac406
16. Stosowanie szczepionki przeciwko RSV u ciężarnych w profilaktyce biernej chorób dolnych dróg oddechowych u niemowląt. Stosowanie szczepionki przeciwko RSV u ciężarnych w profilaktyce biernej chorób dolnych dróg oddechowych u niemowląt. Aktualne (2023) zalecenia Advisory Committee on Immunization Practices. Na podstawie: Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus–associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023 Fleming-Dutra K.E., Jones J.M., Roper L.E. i wsp. komentarz: dr hab. n. med. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK. https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/wytyczne-przegladowe/346414,stosowanie-szczepionki-przeciwko-rsv-u-ciezarnych-w-profilaktyce-biernej-chorob-dolnych-drog-oddechowych-u-niemowlat

21

Agnieszka **Wroczyńska**
Brygida **Knysz**
Weronika **Rymer**
Marcin **Czarnecki**
Aldona **Kot**

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 żyjącym z 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. Ruch międzynarodowy został ograniczony w nadzwyczajny sposób w początkowym okresie pandemii COVID-19 w 2020 roku. Ostatnie miesiące 2022 roku przyniosły jednak zasadnicze zmiany w globalnym podejściu do kontroli zakażeń SARS-CoV-2 oraz złagodzenie lub całkowite wycofanie restrykcji dla przekraczających granice w wielu państwach. Liczba osób podróżujących wzrasta, jednocześnie dodatkowym niekorzystnym zjawiskiem, które może wpływać na bezpieczeństwo podróży, jest pogorszenie sytuacji epidemiologicznej w niektórych regionach świata związane utrudnieniami w realizacji rutynowych szczepień ochronnych oraz programów zwalczania chorób zakaźnych podczas pandemii w krajach rozwijających się.

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 mają możliwość podróży zagranicznych. Na prawdopodobny wzrost liczby podróżujących osób zakażonych HIV ma również wpływ wydłużenie okresu przeżycia wskutek postępu, jaki dokonał się w leczeniu antyretrowirusowym [1,2].

21.1. 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 żyjącym z HIV. Przy przekraczaniu granicy może być wymagane zaświadczenie o braku zakażenia HIV
- 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 wiremii 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

21.2. Planowanie podróży [2,3,4,5]

Wymaga szczegółowej analizy w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych lub lekarzem posiadającym doświadczenie 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 – przenośne lodówki.

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

21.3. 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].

21.3.1. Zakażenie bezobjawowe – głęboki niedobór odporności (<200 limfocytów T CD4/µl)

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/µl 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]

21.3.2. Zakażenie bezobjawowe (200-500 kom. T CD4/µl)

1. Osoby rozpoczynające ART (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.

21.4. 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]

21.4.1. 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, pończochy elastyczne o stopniowanym ucisku.

Farmakoprofilaktyka: Heparyny drobnocząsteczkowe

21.4.2. 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.

21.4.3. Choroba lokomocyjna

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

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

Leczenie: leki antycholinergiczne i przeciwhistaminowe:

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

W przypadku uporczywych wymiotów rozważyć rezygnację z podróży.

21.4.4. 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.

21.4.5. Choroba wysokościowa

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

Tabela 1. Leki stosowane w profilaktyce choroby wysokogórskiej

Lek	Profilaktyka	Dawkowanie	Interakcje z ARV
Acetazolamid	lek z wyboru w profilaktyce AMS wskazania do profilaktyki: wejście na wysokość na 2800 m n.p.m. w ciągu doby (lub na wysokość 2500–2800 m w ciągu doby przez osobę z ostrą chorobą górską w wywiadzie) zdobywanie wysokości >3000 m n.p.m. w tempie ≥500 m różnicy między kolejnymi noclegami przebyte HAPE lub HACE akcja ratunkowa z pokonaniem dużej wysokości w krótkim czasie	125 mg 2× dz. początek profilaktyki – na dzień przed planowanym pokonaniem wysokości 2500 m n.p.m.	nieznane
Deksametazon	profilaktyka AMS dla osób z przeciwwskazaniami do stosowania acetozalamidu profilaktyka HAPE u osób z przeciwwskazaniami do stosowania nifedypiny, tadalafilu i syldenafilu	2 mg co 6 godzin lub 4 mg co 12 godzin początek profilaktyki na 2-4 godzin przed wspinaczką	
Nifedypina	lek z wyboru w profilaktyce HAPE profilaktyka HAPE u osób, u których w przeszłości wystąpiło HAPE	nifedypina o przedłużonym działaniu: 30 mg co 12 godzin lub 20 mg co 8 godzin	możliwe interakcje z PI
Tadalafil	profilaktyka HAPE u osób, u których w przeszłości wystąpiło HAPE i z przeciwwskazaniami do stosowania nifedypiny	10 mg co 12 godzin	
Syldenafil	profilaktyka HAPE u osób, u których w przeszłości wystąpiło HAPE i z przeciwwskazaniami do stosowania nifedypiny	50 mg. co 8 godzin	

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

Fałszywe wyniki pomiarów glikemii glukometrem.

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

Właściwa aklimatyzacja i/lub preaklimatyzacja (ekspozycja na symulowane warunki hipoksji) zmniejsza ryzyko choroby wysokościowej. Profilaktyka farmakologiczna stosowana jest w szczególnych przypadkach (Tabela 1). Podczas pobytu na dużych wysokościach zaleca się także dietę wysoko węglowodanową oraz staranne doustne nawadnianie.

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

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

21.4.6. 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).

Dyskwalifikacja: 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.

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

Profilaktyka swoista – szczepienia

Profilaktyka nieswoista – malaria, kryptosporydioza i inne zakażenia

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

→ (patrz również rozdział 20)

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.

21.5.1.1. 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/µl. Producent dopuszcza zastosowanie szczepionki przeciwko dendze (TAK-003) u osób z bezobjawowym zakażeniem wirusem HIV, jeśli nie występują dowody na upośledzenie układu odpornościowego

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

21.5.1.2. 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/µl). Poprawa funkcji układu immunologicznego zwiększa skuteczność szczepień, ale nawet u osób z zadowalającą liczbą limfocytów T CD4 istnieje ryzyko braku lub ograniczonej skuteczności szczepień. Dlatego jeśli to możliwe zaleca się badanie miana przeciwciał po szczepieniu.

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

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

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

Aktualne zalecenia dotyczące szczepień znajdują się na stronie https://www.who.int/travel-advice (WHO) http://wwwnc.cdc.gov/travel (CDC, rekomendacje uwzględniają dostępność szczepionek w USA) oraz ich omówienie → (patrz rozdział 20).

21.5.2. 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 (chroni również przed innymi chorobami transmitowanymi przez te stawonogi np. żółtą gorączką, dengą, japońskim zapaleniem mózgu, zakażeniem wirusem Zachodniego Nilu, zakażeniem zika, gorączką chikungunya 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 ART 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 ART, 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.

21.5.2.1. 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 kardiotoksyczności. 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)

21.5.2.2. 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.

21.5.3. Profilaktyka zakażeń przenoszonych drogą pokarmową, biegunka podróżnych [2,3,4,5,11]

21.5.3.1. 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 kryptosporydiozy, lambliozy, leptospirozy.

Spożywanie surowych, niemytych warzyw, picie zanieczyszczonej wody może prowadzić do rozwoju m.in. kryptosporydiozy, izosporydiozy, cyklosporydiozy, inwazji pełzakami czerwonki 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 czerwonki*, jak również wirusem zapalenia wątroby typu A, pałeczkami *Salmonella, Shigella*.

21.5.3.2. Profilaktyka swoista

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

21.5.3.3. Biegunka podróżnych

W razie wystąpienia objawów zakażenia przewodu pokarmowego w celu skrócenia czasu trwania objawów biegunki podróżnych 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 podróżnych.

21.6. Badania po powrocie z tropiku

- badanie fizykalne
- morfologia z rozmazem (eozynofilia)
- badanie kału

- inne w zależności od badania podmiotowego i przedmiotowego.

21.7. Restrykcje przy wjeździe do poszczególnych krajów dla osób z HIV

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

Podsumowanie

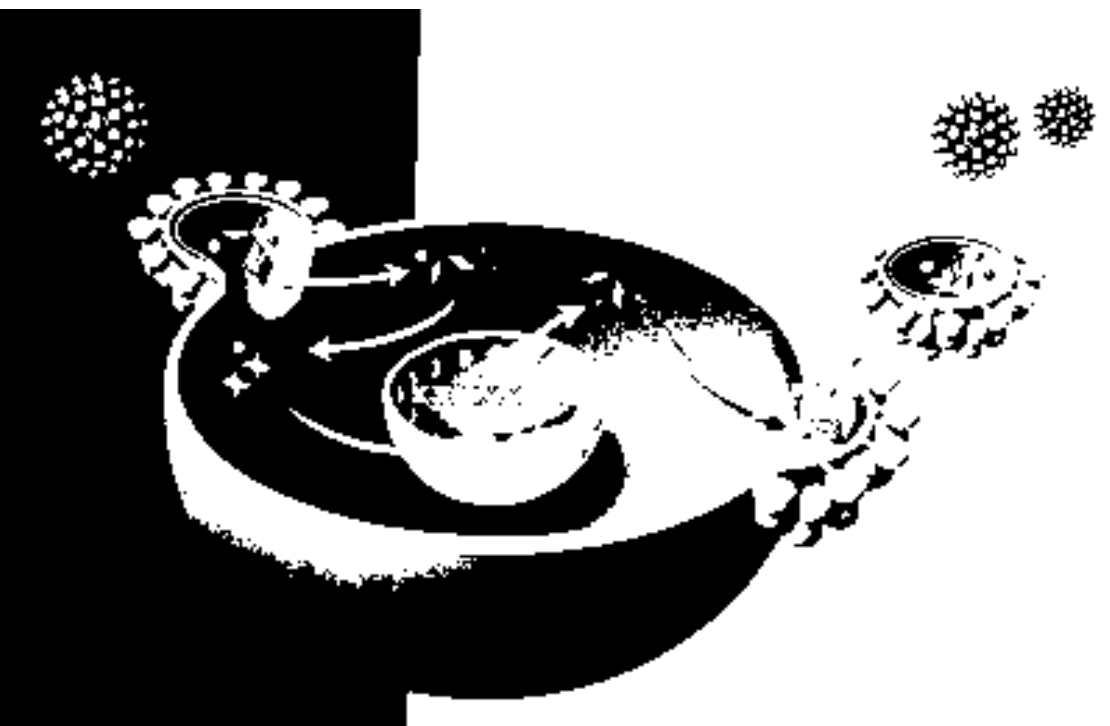
Łatwość przemieszczania się w odległe rejony świata, otwarcie granic i wejście do Unii Europejskiej umożliwiły obywatelom Polski, w tym również żyjącym z HIV, podróżowanie. Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej i leczenie antyretrowirusowe są powodem pewnych odrębności dotyczących profilaktyki przed wyjazdem. Wymagają indywidualnego postępowania w odniesieniu do stanu immunologicznego, planowanej lub stosowanej ART, 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 2024 https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home
4. Luks AM i wsp. Wilderness Medical Society Clinica Practice Guidelines for the Preventiion, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness: 2024 Update. Wilderness & Environmental Medicine 2024, Vol. 35(1S) 2S-19S
5. Benton PJ, Glover MA. Diving medicine. Travel Medicine and Infectious Disease 2006; 4: 238-254
6. Chang L I wsp. Travel vaccination recommendations and infection risk in HIV-positive travellers. Travel Med. 2019 Sep 2;26(6):taz034. doi: 10.1093/jtm/taz034
7. Centers for Disease Control and Prevention: Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indication.https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-medical-condition.html
8. Khoo S, Back D,Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. AIDS 2005;19:995-10
9. Bourque DL i wsp. Health Considerations for HIV-Infected International Travelers. Current Infectious Disease Reports (2019) 21:16 https://doi.org/10.1007/s11908-019-0672-y
10. 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



22

Magdalena **Witak-Jędra**
Małgorzata **Lemańska**
Maria **Jankowska**

Ostra/wczesna infekcja retrowirusowa (Primary HIV infection PHI)

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 objawów klinicznych, stwarzający istotne wyzwania diagnostyczne. Czas od serokonwersji (pojawienie się przeciwciał anty-HIV) do 6 miesięcy od zakażenia, w trakcie którego dochodzi do ustalenia się wiremii HIV na indywidualnym, względnie stałym poziomie („set point"), określany jest mianem wczesnej infekcji. Oba wymienione okresy tworzą pojęcie pierwotnego zakażenia retrowirusowego/pierwotnej infekcji retrowirusowej. Ten etap infekcji typowo charakteryzuje się wysokim poziomem wiremii HIV.

DEFINICJA PHI:

- ekspozycja wysokiego ryzyka w ciągu 6 tygodni oraz
- wykrywalne markery zakażenia HIV w osoczu (antygen p24 i/lub HIV-RNA) i/lub
- ewolucja reaktywności przeciwciał anty-HIV (ujemna lub nieokreślona do pozytywnej)
- z/bez objawów klinicznych [1].

22.1. 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 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 [2].

Tabela 1. [2-6]

Najczęstsze objawy OIR:	Najczęstsze odchylenia laboratoryjne:
• gorączka (80-90%), • zmęczenie (70-90%), • zapalenie gardła (50-70%), • utrata masy ciała, • nocne poty (50%), • limfadenopatia (40-70%), • artralgia lub mialgia (50-70%), • bóle głowy (32-70%), • wysypka (40-80%) • nudności, wymioty i biegunka (30-60%) • wysypka • zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (24%) • owrzodzenia w jamie ustnej (10-20%) • owrzodzenia okolicy narządów płciowych	• leukopenia • małopłytkowość • niedokrwistość • wzrost aktywności aminotransferaz • wysokie wartości OB

Należy pamiętać o pacjentach bezobjawowych: ich odsetek bywa różny, w zależności od charakteru badań (retrospektywne, prospektywne), jak i najprawdopodobniej drogi zakażenia. W przypadku osób uzależnionych od narkotyków i.v., objawy ostrej choroby retrowirusowej mogą być raportowane zdecydowanie rzadziej w porównaniu z populacją MSM [4, 7].

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę mononukleozę zakaźną, ostre zakażenie toksoplazmozą, różyczkę, grypę, wysypkę polekową, kiłę i ostre wirusowe zapalenia wątroby.

22.2. Stabilizacja zakażenia

Po ustąpieniu objawów ostrej choroby retrowirusowej i serokonwersji rozpoczyna się okres stabilizacji klinicznej i powrót do pozornego zdrowia. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się spadek wiremii HIV do poziomu „set point" oraz częściowy wzrost liczby limfocytów CD4 po uprzednim ich spadku. „Set point", czyli średni poziom wiremii po ustabilizowaniu się zakażenia jest uznanym i istotnym wskaźnikiem rokującym co do postępu choroby [1]. Wzrost liczby limfocytów CD4 z reguły nie osiąga wartości jak przed zakażeniem, a ich funkcjonalność bywa 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".

22.3. Diagnostyka laboratoryjna

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

KLASYFIKACJA PHI:

- ostra infekcja wirusowa (dodatni antygen p24 i/lub wykrywalna wiremia HIV RNA)
- wczesna infekcja wirusowa: od momentu serokonwersji do 6 miesięcy po zakażeniu.

Do określenia stopnia zaawansowania infekcji można wykorzystać skalę Fiebig, która odzwierciedla etap wczesnego zakażenia HIV na podstawie reaktywności testów immunologicznych (Western-Blot (WB) lub Immunoblot), obecności antygenu p24 oraz obecności HIV RNA w surowicy [1, 8, 9].

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

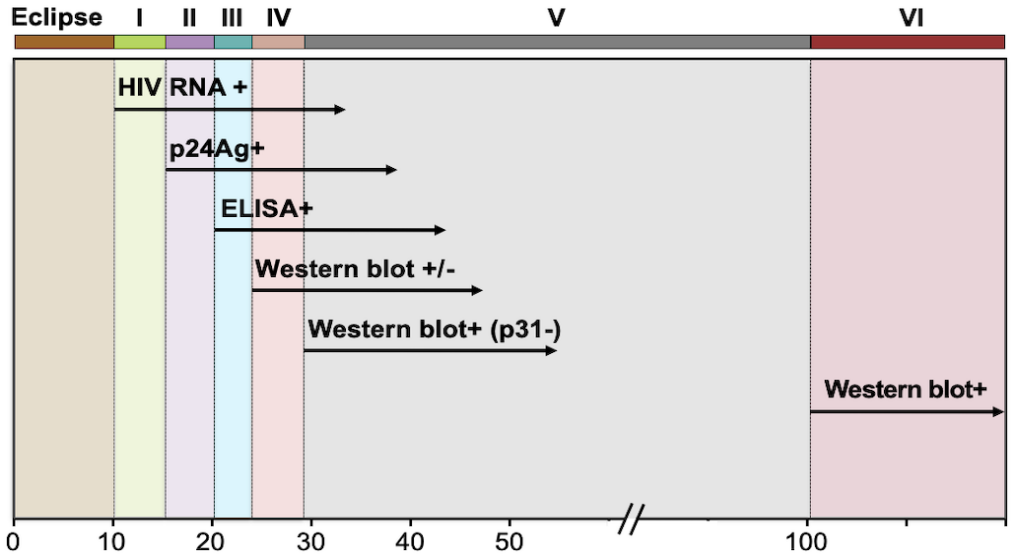
Następnym wyznacznikiem ostrej infekcji retrowirusowej jest antygen p24, białko rdzenia, które pojawia się po kolejnych 7 dniach. Antygen p24 występuje obecnie w testach przesiewowych 4-tej generacji i pozwala skrócić „okno serologiczne" przeciętnie z 22 do 17 dni (Etap II).

Kolejny, III-ci etap wg Skali Fiebig to pojawienie się p/ciał anty HIV w klasie IgM. Należy zwrócić uwagę, że do tego momentu test Western-blot 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.

1. Podstawowym markerem laboratoryjnym w diagnostyce ostrej infekcji retrowirusowej jest wiremia HIV oznaczana metodą molekularną.

2. Diagnostyka ostrej infekcji retrowirusowej na podstawie testów diagnostycznych: test ELISA III generacji + test Western-blot/immunoblot, jest błędem, gdyż wyniki tych testów mogą wypaść fałszywie ujemnie. Takie postępowanie opóźnia postawienie właściwego rozpoznania i wyklucza możliwość wczesnego wdrożenia ART.

Faza „zaćmienia"



Rysynek 1.

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)

22.4. Zespół LEVI – long-acting early inhibition syndrome (wczesne zakażenie HIV występujące u osób stosujących długodziałający PrEP kabotegrawirem)

Wczesna infekcja HIV u osób stosujących profilaktykę przedekspozycyjną (PrEP) iniekcyjną długodziałającym kabotegrawirem (CAB-LA) to nowe zagadnienie we wczesnym zakażeniu HIV. Do zakażenia HIV dochodzi już podczas stosowania PrEP CAB-LA lub w przypadku podania PrEP CAB-LA podczas niezdiagnozowanej ostrej infekcji retrowirusowej. Stosowanie długodziałającego PrEP przy użyciu CAB-LA powoduje brak ostrych objawów infekcyjnych, supresję replikacji wirusowej i opóźnioną produkcję przeciwciał. Opisywano niecharakterystyczną ewolucję serologii (serokonwersję z wyników dodatnich do ujemnych), a w efekcie szybkie testy na obecność HIV oraz testy Ag/Ab mogą dawać wyniki fałszywie niereaktywne. Dlatego też, zastosowanie testów molekularnych (HIV RNA) do badań przesiewowych w tym przypadku, pomoże wcześniej zidentyfikować infekcję HIV, a w konsekwencji pozwoli na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia ARV i zmniejszy ryzyko selekcji i transmisji oporności na INSTI. Zespół LEVI jest nowo zdefiniowaną konstelacją objawów i wyników laboratoryjnych związanych z ostrym zakażeniem HIV u osób profilaktycznie stosujących długodziałające preparaty antyretrowirusowe [10,11].

Tabela 2. Porównanie OIR do LEVI – Porównanie ostrego zakażenia HIV (OIR) z wczesnym zakażeniem występującym u osób stosujących PrEP z użyciem CAB-LA (LEVI) [10]

	OIR	LEVI
Przyczyna	Faza naturalnej infekcji HIV	Długo działający środek przeciwwirusowy PrEP (CAB-LA)
Początek	Nowa infekcja	Infekcja podczas PrEP Rozpoczęcie PrEP podczas ostrej/wczesnej infekcji
Replikacja wirusowa	Dynamiczna	Długotrwale bardzo niska
Objawy	Gorączka, dreszcze, wysypka, nocne poty, bóle mięśni, ból gardła, zmęczenie, limfadenopatia	Minimalne, zmienne, często nie zgłaszano żadnych objawów
Detekcja	Test Ag/Ab, test RNA (w tym mniej czułe testy POC i testy zbiorcze), test DNA, testy całkowitego kwasu nukleinowego	Ultraczuły test RNA (często niskie lub niewykrywalne RNA, niskie/niewykrywalne DNA, zmniejszona/opóźniona produkcja Ab)
Rewersja w badaniach skriningowych	Rzadko	Częste dla wielu testów
Czas trwania	1-2 tygodnie (do wykrycia Ab)	Miesiące (do przełomu wirusowego, zaprzestania ekspozycji na leki przeciwwirusowe lub rozpoczęcia ART)
Transmisja zakażenia	Wysoko prawdopodobna	Mało prawdopodobna (z wyjątkiem transfuzji krwi)
Lekooporność	Rzadko (transmitowana)	Częsta, pod wpływem presji selekcyjnej leku (może pojawić się wcześnie, gdy miano wirusa jest niskie)

22.5. 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 wiremii.

W trakcie bardzo intensywnej replikacji, gdy poziom wiremii 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 tez komórki nie posiadające receptora CD4, takie jak komórki śródbłonkowe, nabłonkowe, astroglej, oligodendroglej, 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 rolą komórek dendrytycznych jest ich funkcja transportowa do węzłów chłonnych, gdzie prezentując antygeny wirusa HIV, zakażają znajdujące się tam limfocyty CD4. Rezultatem tego jest niszczenie CD4 w mechanizmie apoptozy.

Miejscem szczególnie intensywnej replikacji HIV jest tkanka limfatyczna. Znajdujące się tam zakażone makrofagi oraz komórki CD4 tworzą rezerwuar HIV, ustalający się stosunkowo wcześnie 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 [12]. 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 [13].

Stopniowo wzrastający poziom cytokin występuje po około 7 dniach od pojawienia się wiremii HIV. Początkowo za ich produkcję odpowiedzialne są komórki dendrytyczne, potem ten proces obejmuje też inne (monocyty, makrofagi komórki NK i T). Kluczowe cytokiny związane z ostrym zakażeniem HIV to m.in. 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 [14]. Jednocześnie populacja CD8 produkując chemokiny, ligandy oraz perforinę – uczestniczy w bezpośrednim niszczeniu zakażonych komórek.

W ostrej infekcji retrowirusowej dochodzi do aktywacji i rozprzestrzenienia się komórek NK (natural killer), które potrafią rozpoznać i zabić komórki zakażone HIV.

Rola pojawiających się w późniejszym okresie przeciwciał anty-HIV jest ograniczona, 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.

22.6. Leczenie ostrej infekcji retrowirusowej

Obecne zalecenia dotyczące leczenia OIR są jednoznaczne: ART należy bezzwłocznie wdrożyć we wszystkich przypadkach. Nie jest to tylko wynik badania START, wykazującego zasadność leczenia każdego, nowo zdiagnozowanego pacjenta, niezależnie od jego statusu immunologicznego i wirusologicznego. Za wdrożeniem terapii przemawia szybki spadek wiremii, co zmniejsza możliwość transmisji wirusa oraz w przypadku bardzo wczesnej terapii możliwość zmniejszenia rezerwuaru komórek zakażonych. Ten aspekt jest szczególnie podnoszony wobec doniesień, iż źródłem nowych zakażeń w 14-50% są osoby z ostrą infekcją retrowirusową [15, 16].

Korzyści z wczesnego włączenia leczenia ARV:

- poprawa objawów klinicznychOIR., w szczególności ogólnych oraz/lub neurologicznych
- szybki spadek wiremii co powoduje istotny dla przebiegu choroby wpływ na ustalenie się „set point", ograniczenie rezerwuaru wirusowego 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 OIR poprzez zrozumiałe wytłumaczenie pozytywnych aspektów szybkiego włączenia ART [1].

Wybór leczenia

Ponieważ nie jest praktycznie możliwe uzyskanie wyniku badania lekooporności w przypadku osób z OIR u których należy bezzwłocznie włączyć leczenie, przed wdrożeniem terapii należy zabezpieczyć próbkę surowicy krwi (zamrozić) i oznaczyć lekooporność. Leczenie należy zoptymalizować *a posteriori* zgodnie z wynikiem lekooporności. Szczególną uwagę należy zwrócić na grupę pacjentów, którzy stosowali profilaktykę przedespozycyjną (PrEP) iniekcyjną długodziałającym kabotegrawirem (CAB-LA). W tej grupie pacjentów konieczne jest wykonanie genotypowania w celu wykrycia oporności na INSTI [17].

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 wiremii. Łączenie leków z obu tych grup nie jest rekomendowane.

Rekomendowanym schematem w ostrej infekcji retrowirusowej jest: TAF lub TDF, FTC połączone z inhibitorem proteazy (DRV/b) lub jednym z INSTI (DTG albo BIC). Więcej niż trzy leki ARV nie są rekomendowane [1].

U pacjentów stosujących PrEP iniekcyjny (CAB-LA) leczenie należy rozpocząć z użyciem DRV/b, przed uzyskaniem wyniku lekooporności [1].

W przypadku postawienia rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej, należy wykluczyć współistnienie STI (kiła, rzeżączka czy chlamydioza). Należy również wziąć pod uwagę koinfekcje z HAV, HBV, HCV. Ze względu na możliwość opóźnionej serokonwersji (anty-HCV), należy oznaczyć HCV 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 oporność na zastosowany schemat terapeutyczny.

Kobiety będące w wieku reprodukcyjnym prezentujące objawy ostrej infekcji winny mieć wykonany test ciążowy.

Osoby z ostrą chorobą retrowirusową należy poinformować o zdecydowanie większej niż w przypadku przewlekłego zakażenia zakaźności. W związku z tym niezbędne jest zabezpieczanie kontaktów seksualnych.

Pacjenci rozpoczynający terapię winni być dokładnie poinformowani o ewentualnych skutkach ubocznych zastosowanych leków antyretrowirusowych. Przerwa w terapii nie jest rekomendowana.

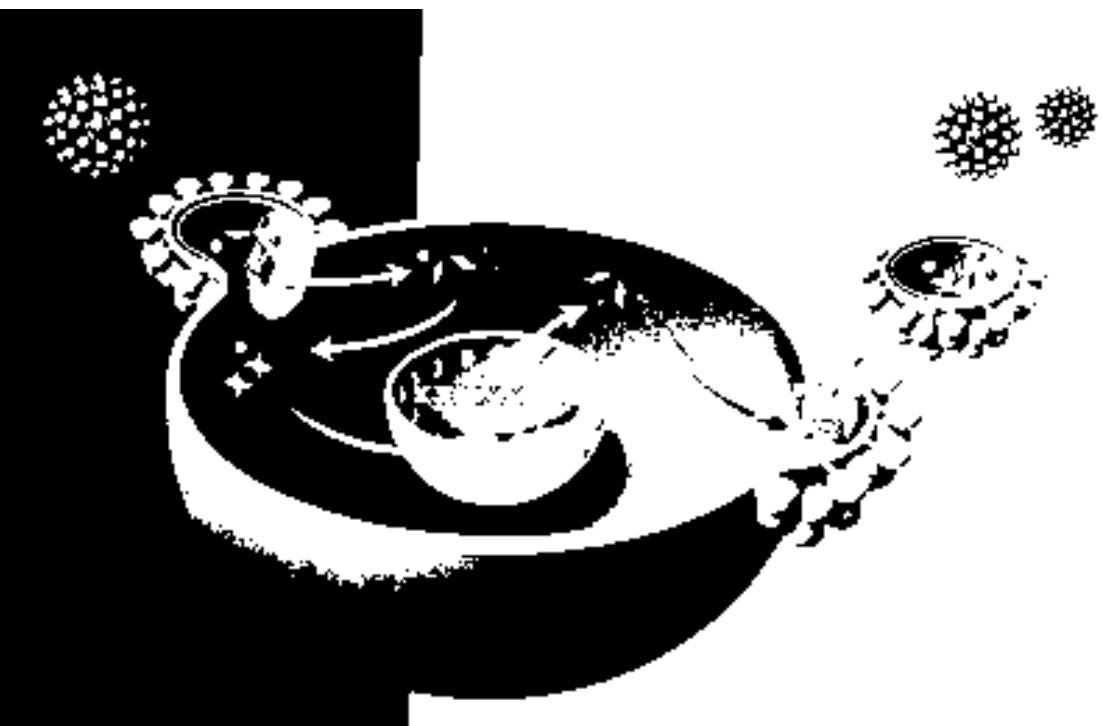
Osoby, które zdecydowały się na późniejsze włączenie ART, winny być objęte regularną kontrolą medyczną, wobec ryzyka szybkiej progresji choroby [18, 19].

Piśmiennictwo

1. EACS 12.1 https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/
2. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2004; 38: 1447-1453
3. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339: 33-39
4. 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
5. Cohen MS, Shaw GM, Mc Michael AJ, Haynes BF, Acute HIV-1 infection. N Engl J Med 2011; 364:1943-54
6. 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
7. 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
8. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, and Hecht FM. The Detection of Acute HIV Infection. J Infect Dis 2010; 202(S2): S270-S277
9. 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
10. Eshleman S., HIV Infections in the Setting of Long-Acting Early Viral Inhibition: the LEVI Syndrome; HPTN HIV Prevention Trials Network Annual Meeting; Johns Hopkins Univ School of Medicine June 7, 2022
11. Eshleman S., The LEVI Syndrome: Characteristics of early HIV infection with cabotegravir for PrEP; https://www.natap.org/2023/CROI/croi_27.htm
12. 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
13. 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
14. 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
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. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIVS. [Updated 2024 Sep 12]. In: ClinicalInfo.HIV.gov [Internet]. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services; 2002-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586306/
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
19. 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

G

Zakażenia oportunistyczne



23

Edyta **Grąbczewska**
Anita **Olczak**

Zakażenia grzybicze

23.1. Pneumocystozowe zapalenie płuc

Wprowadzenie

Pneumocystozowe zapalenie płuc należy do najczęstszych chorób definiujących AIDS. Chorobę wywołuje kosmopolityczny grzyb *Pneumocystis jiroveci*, a nie jak wcześniej sądzono *Pneumocystis carini*. Przyczną choroby są zarówno świeże zakażenia *P. jiroveci* jak i reaktywacja zakażeń latetnych. Przed rozpozwszechnieniem pierwotnej profilaktyki PCP i terapii ART pneumocystozowe zapalenia płuc występowały u 70-80% pacjentów z AIDS i wiązały się z 20-40% śmiertelnością. Obecnie PJP występuje zazwyczaj u osób nieświadomych zakażenia HIV, nieleczonych lub leczonych nieskutecznie ART oraz nieprzyjmujących profilaktyki PCP.

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

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

Zwiększone ryzyko rozwoju pneumocystozowego zapalenia płuc u PLWH, u których z liczba limfocytów CD4 jest niższa niż 200 kom/µl (lub<14%). Zwiększone ryzyko rozwoju choroby pomimo wyższej liczby limfocytów CD4 dotyczy osób, które w przeszłości chorowały na PJP, grzybicę jamy ustnej, nawracające bakteryjne zapelnie płuc, leukoplakię włochatą. Wśród innych czynników ryzyka wskazuje na się wysoką wiremię HIV oraz nieuzasaniony spadek masy ciała.

23.1.2. Wpływ ART na częstość występowania

Rozpowszechnienie terapii antyretrowirusowej oraz profilaktyki PJP przyczyniło się do znacznego obniżania częstości zachorowań na pneumocystozowe zapalenie płuc wśród PLWH. Według danych z badania EUROSIDA zanotowano spadek liczby przypadków w latach 1995-1998 z 4,9 na 100 osobolat na 0,3 na 100 osobolat [5].

23.1.3. Postacie kliniczne

23.1.3.1. Objawowa postać zakażenia *P. jiroveci* przebiega jako śródmiąższowe zapalenie płuc. Obajwy kliniczne w tym bezproduktywny, często prowokowany wysiłkiem, kaszel, dyskomfort w klatce piersiowej rozwijają się stopniowo, duszność w początkowym okresie ma charakter

wysiłkowy. W zaawansowanym stadium choroby dominuje duszność spoczynkowa. Często u chorych z PCJ rozpoznaje się grzybicęjamy ustnej. W zależności od nasilenia niewydolności oddechowej wyróżniamy spostać lekką, średni-ciężką oraz ciężką. Gorączka nie jest objawem stałym, choroba może przebiegać bezgorączkowo lub ze stanami pogoraczkwymi

23.1.3.2. Postać pozapłucna występuje bardzo rzadko, częściej u pacjentów stosujących wziewną profilaktykę z zastosowaniem pentamidyny. Dotyczy ona węzłów chłonnych, śledziony, wątroby, szpiku kostnego i siatkówki.

23.1.4. Rozpoznanie

23.1.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych. W 30% przypadków obraz rtg klatki piersiowej jest prawidłowy, najbardziej charakterystyczne są rozsiane zagęszczenia zapalne śródmiąższowe obustronne, rzadziej jednostronne lub zmiany guzkowe. PJP należy też podejrzewać u chorych z samoistną odmą opłucnową.

W diagnostyce PJP przydatnym narzędziem jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT), która umożliwia potwierdzenie zmian zapalnych (nacieki śródmiąższowe, obraz tzw matowej szyby „ground-glass") również u chorych z umiarkowanymi objawami klinicznymi i prawidłowym obrazem w rtg. Prawidłowy obraz płuc w HRCT ułatwia ponadto wykluczenie choroby.

W ocenie ciężkości oraz w monitorowaniu choroby ważne znaczenie mają wyniki badań gazometrycznych. W początkowej fazie choroby stwierdza się hipokapnię w miarę rozwoju choroby pojawia się hipoksja z hiperkapnią, Obserwuje się również wzrost LDH >500 mg/dl.

23.1.4.2. Rozpoznanie ostateczne w grupie PLWH wymaga wykazania obecności cyst i/lub trofozoitów Pneumocystis jiroveci w indukowanej wydzielinie oskrzelowej, popłucznach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) lub bioptacie tkanki płucnej z zastosowaniem techniki immunofluorescencji pośredniej. Czułość badania i w indukowanej plwocinie wynosi 50-90%, w BAL – 90-99%, a w materiale pochodzącym z biopsji przezoskrzelowej lub płuca 95-100%. Z powodu wątpliwej wartości diagnostycznej nie zaleca się badania materiału pochodzącego z wykrztuszania spontanicznego.

Badania z wykorzystaniem PCR charakteryzują się wysoką czułością, ale niższą swoistością. Stwierdzenie obecności PJP-DNA u pacjentów bezobjawowych może wskazywać na kolonizację lub postać subkliniczną. Odsetek zakażonych HIV, u których stwierdza się kolonizację *P. jiroveci* na podstawie badania obecności PJP-DNA wynosi 69% [2]. Zastosowanie techniki badania reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą przyrostu ilości produktu w czasie rzeczywistym (Real-Time PCR) poposzerza możliwości diagnostyczne [18]. Materiał do badania PCR powinien być pobrany przed leczeniem lub natychmiast po jej rozpoczęciu. Każdy wynik wątpliwy wymaga werfikacji 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].

23.1.5. Leczenie

Leczenie należy rozpocząć niezłocznie po ustaleniu wstępnego rozpoznania na podstawie obrazu klinicznego.

Pacjenci z PJP średnio-ciężkim lub ciężkim przebiegu, definiowanym przez PO_2 <70 mm Hg lub PAO2-PaO2 ≥35 mm Hg, powinni najlepiej w ciągu 72 godzin od rozpoczęcie leczenia przyczynowego, otrzymać kortykosteroidy zgodnie z poniższym schematem:

- 1-5 dzień leczenia – prednizon 40 mg 2× dziennie
- 6-10 dzień leczenia – prednizon 40 mg 1× dziennie
- 11-21 dzień leczenia – prednizon 20 mg 1× dziennie

Postać	Lek	Dawka
Ciężka i średniociężka	trimetoprim-sulfametoksazol	120 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych co 6 lub co 8 godzin IV, a po uzyskaniu poprawy klinicznej możliwe jest leczenie doustne w tej samej dawce dobowej
Postać lekka	trimetoprim-sulfametoksazol	3 tabl po 960 mg 3×/dobę
Alternatywna terapia	pentamidyna	4 mg/kg IV raz na dobę – infuzja przez ≥ 60 minut; w przypadku wystąpienia objawów toksycznych dawkę należy zmniejszyć do 3 mg/kg IV
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

Trimetoprim-sulfametoksazol jest również lekiem z wyboru u chorych, którzy stosowali ten lek w ramach profilaktyki.

W przypadku niepowodzenia leczenia, wskazana jest zmiana dotychczas stosowanych leków, a lekiem z wyboru jest pentamidyna stosowana dożylnie.

Terapia antyretrowirusowa jest zalecana u wszystkich chorych z PJP [7].

23.1.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

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

23.1.7. Zapobieganie

23.1.7.1. Profilaktyka nieswoista

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

23.1.7.2. Profilaktyka swoista

23.1.7.2.1. Profilaktyka pierwotna jest zalecana u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/µl lub odsetkiem limfocytów CD4 <14%, lub u osób z wyższą liczbą limfocytów CD4 i nawracającą grzybicą jamy ustnej i gardła, innymi zakażeniami oportunistycznymi jak również gdy nie ma możliwości regularnego monitorowania liczby limfocytów CD4 we wczesnym okresie leczenia ARV.

23.1.7.2.2. Profilaktyka wtórna –jest rekomendowana u wszystkich chorych po skutecznym leczeniu PJP. Zaleca się stosowanie leków, które były stosowane w leczeniu PJP

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 – wlew dożylny
- klindamycyna 600-900 mg 4-3×/d + Primaquine 15-30 mg/d

23.1.7.3. Warunki zakończenia profilaktyki

Profilaktykę farmakologiczną PJP można zakończyć u pacjentów leczonych ARV z liczbą limfocytów CD4 >200 kom/µl i niewykrywalną wiremią HIV przez minimum 3 miesiące.

23.2. Kandydoza

Wprowadzenie

Grzybicze zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku należy do najczęstszych zakażeń oportunistycznych u chorych z HIV. Przed wprowadzeniem ART 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*.

23.2.1. 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.

23.2.2. Wpływ ART na częstość występowania

Wprowadzenie ART zredukowało liczbę przypadków grzybicy jamy ustnej, gardła, grzybicy układowej (przełyk, tchawica, oskrzela, płuca) oraz grzybicy lekoopornej.

23.2.3. Postacie kliniczne

23.2.3.1. Grzybica jamy ustnej i gardła charakteryzuje się łatwymi do oddzielenia szpatułką, niebolesnymi, kremowo-białymi nalotami na błonie śluzowej. Rzadziej przybiera postać żywoczerwonych nadżerek, owrzodzeń, zmian przerostowych lub zanikowych błony śluzowej, charakterystyczne są również zajady w kącikach ust i bolesne pęknięcia.

23.2.3.2. Grzybica przełyku może przebiegać bezobjawowo, częściej chory odczuwa podczas połykania ból w okolicy zamostkowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

W badaniu endoskopowym stwierdza się białe naloty, pokrywające powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej.

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

23.2.4. Rozpoznanie

23.2.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne opiera się na typowym obrazie klinicznym i nie w większości przypadków nie jest konieczne potwierdzenie mikrobiologiczne.

23.2.4.2. Pewne rozpoznanie ustala się na podstawie badania mikroskopowego oraz wyników mikrobiologicznych. W przypadku przewlekłych infekcji i podejrzenia oporności na azole wskazana jest diagnostyka mikrobiologiczna z oceną lekowrażliwości.

23.2.5. Leczenie

23.2.5.1. Lekiem z wyboru, najlepiej tolerowanym, stosowanym w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła jest flukonazol. Do grupy azoli o podobnej skuteczności należą ketokonazol i itrakonazol. Leki te są jednak gorzej tolerowne w porównu z flukonazolem. Posakonazol, który należy do tej samej grupy leków ma porównywalną skuteczność i jest dobrze tolerowny.

DAWKI LEKÓW:

- flukonazol 100 mg 1×/d przez 7-14 dni
- ketonazol 200 mg 2×/d przez 7-14 dni
- itrakonazol 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.

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

Flukonazol stosuje się w pierwszej dobie 200 mg 2×/d potem 200 mg 1×/d w postaci dożylnej lub doustnie; itrakonazol 100 mg 2×/d. Inne opcje terapeutyczne to kaspofungina,, worykonazol, echinokandyna, mikafungina, anidulafungina.

W przypadku grzybicy opornej na flukonazol rekomenduje się zastosowanie itrakonazolu, 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 dożylnej stosuje się amfoterycynę konwencjonalną (dawka 0,5-0,75 mg/kg m.c/d.) lub amfoterycynę liposomalną (dawka 4-6 mg/kgm.c./d.).

23.2.6. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Nie opisano ZRI o obrazie kandydozy.

23.2.7. Zapobieganie

23.2.7.1. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej nie jest rekomendowane.

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

23.3. Kryptokokoza

Wprowadzenie:

Kryptokokoza u chorych z AIDS zwykle przebiega jako podostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu z gorączką, bólem głowy oraz złym samopoczuciem. Objawy narastają stopniowo nawet przez kilka tygodni (mediana 2 tygodnie). Światłowstęt oraz klasyczne objawy oponowe występują tylko u 25-30% chorych. W obrazie klinicznym mogą dominować objawy encefalopatii takie jak nadmierna senność, zaburzenia myślenia, pamięci oraz zmiany zachowania i osobowości, które są wynikiem wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP). Ostry przebieg choroby częściej występuje u pacjentów, u których kryptokokowe zapalenie opon mózgowych wystąpiło wkrótce po rozpoczęciu ART. Jest związany z zespołym zapalnym związanym z rekonstytucją immunologiczną (IRIS).

Ugólniona kryptokoza występowała u 5-10% chorych z AIDS w okresie przed rozpowszechnieniem terapii antyretowirusowej [10]. Obecnie występuje znacznie rzadziej i zazwyczaj u osób nieświadomych zakażenia HIV, nie leczonych ART, lub osób które przerwały terapię ARV. Wrota zakażenia stanowi układ oddechowy z rozsiewem krwiopochodnym do ośrodkowego układu nerwowego i/lub innych narządów Przyczyną choroby może być zarówno pierwotne zakażenie jak lub reaktywacja zakażenia latentnego [11].

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

Kryptokokoza najczęściej rozwija się w okresie zaawansowanego upośledzenia odporności, gdy liczba limfocytów CD4 <100 kom/µl.

23.3.2. Wpływ ART na częstość występowania

Wprowadzenie ART 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].

23.3.3. Postacie kliniczne

23.3.3.1. **Kryptokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ma przebieg podostry**. Objawy takie jak bóle głowy, gorączka narastają powoli w czasie kilku tygodni (mediana 14 dni). Klasyczne objawy oponowe takie jak sztywnośc karku, światłowstręt występują u 1/4 – 1/3 chorych. W obrazie klinicznycznym mogą dominować zaburzenia świadomości, patologiczna senność, zaburzenia zachowania lub obajwy ogniskowego uszkodzenia mózgu.

23.3.3.2. **Kryptokowe zapalenie płuc przebiega z kaszlem, krwiopluciem oraz dusznością**. W rtg klatki piersiowej spektrum zmian obejmuje rozsiane zagęszczenia śródmiąższowe, nacieki guzkowe lub masywne zmiany płatowe. Może przebiegać jako zespół ostrej niewydolności oddechowej. Wymaga różnicowania z PJP, gruźlicą i innymi patogenami oportunistycznymi.

Sporadycznie kryptokoza może być przyczną uszkodzenia nerwu wzrokowego, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, zapalenia naczyniówki i siatkówki oraz zmian kostnych.

Zmiany skórne występujące w przebiegu choroby o zmiennej morfologii, wykazują znaczne podobieństwo do mięczaka zakaźnego.

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

23.3.4. Rozpoznanie

23.3.4.1. Rozpoznanie prawdopodobne opiera się na obrazie klinicznym oraz wynikach badań dodatkowych w tym płynu mózgowo-rdzeniowego, rtg klatki piersiowej, tomografii komputerowej lub MRI mózgowia. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się pleocytozę z przewagą komórek jednojądrzastych, wzrost stężenia białka, obniżenie stężenia glukozy i chlorków. U 75% chorych płyn mózgowo-rdzeniowy wypływa pod wzmożonym ciśnieniem. Rekomenduje się pomiar ciśnienia płynu mózgowego w czasie punkcji lędźwiowej u wszystkich chorych z podejrzeniem kryptokozy.

23.3.4.2. Rozpoznanie pewne – 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 o innej lokalizacji niż ośrodkowy układ nerwowy potwierdzeniem są dodatnie wyniki posiewu krwi, moczu, wydzieliny z drzewa oskrzelowego. Rozpoznanie kryptokokozy ośrodkowego układu nerwowego wymaga wykazania obecności patogenu w płynie mózgowo-rdzeniowym w preparatach bezpośrednich oraz w posiewach.

23.3.5. Postacie kliniczne zespołu rekonstrukcji immunologicznej

Około 30% pacjentów manifestuje ZRI w sytuacji jednoczesnego leczenia ART 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, histiocyty, 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].

23.3.5.1. Postępowanie w ZRI – Włączenie ART należy rozważyć po 4 tygodniach leczenia przeciwgrzybiczego. Gdy pojawią się objawy ZRI zaleca się kontynuacje terapii ART i p/grzybiczej z jednoczesnym podaniem kortykosteroidów. Odnośnik do rozdział ZRI.

23.3.6. Leczenie

Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych przebiega w 3 fazach:

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 dostosować do funkcji nerek
- przy braku dostępności flucytozyny alternatywnie można zastosować flukonazol – 800 mg iv/dobę.

Po 14 dniach leczenia zaleca się kontrolne badanie płynu m.rdz., po wykluczniu czynnego zakażenia rekomenduje się kontynuacją lecznenia w fazie konsolidacji

WHO zaleca również schemat: Pojedyncza wysoka dawka liposomalnej amfoterycyny B (10 mg/kg) z 14-dniową terapią flucytozyną (100 mg/kg dziennie, w czterech dawkach podzielonych na dobę) i flukonazolem (1200 mg/dobę dla dorosłych; 12 mg/kg dziennie dla dzieci i młodzież do dawki maksymalnej 800 mg na dobę) → (patrz alternatywne schematy: https://www.who.int/publications/i/item/9789240052178). Ten uproszczony schemat jest zalecany w krajach o niższych dochodach

zwłaszcza gdy brak możliwości monitorowania pacjenta w czasie 14 dniowego leczenia amfoterycyną.

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 kom/μL i niewykrywalną wiremią HIV przez minimum 3 miesiące.

U chorych z objawami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowgo (≥25cm płynu mózgowo-rdzeniowego) zaleca się codzienne punkcje lędźwiowe z ewakuacją około 20-30 ml płynu mózgowo-rdzeniowego. Należy dożyc do obniżenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego o 50% lub uzyskanie wartości prawidłowych. Nie zaleca się stosowania glikokorytkosterydów, mannitolu, acetalozamidu i innych diuretyków.

Monitorowanie miana CrAg w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym nie ma wartości w ocenia skuteczności leczenia przeciwgrzybiczego i nie jest zalecane.

Terapia antyretrowirusowa – po minimum 4 tygodniach leczenia kryptokokozy.

23.3.7. Kontrola terapii

Leczeni kryptokokozy wymaga ścisłego monitorowania parametrów nerkowych, enzymów wątrobowych, elekrolitów oraz morfologii krwi. [19]. W celu oceny odpowiedzi na leczenie po 14 dniach leczenia w fazie indukcyjnej (2 tygodnie) należy wykonać posiew płynu mózgowo-rdzeniowego. Badanie miana antygenu w surowicy krwi nie pozwala na ocenę skuteczności terapii. Wykazanie obecności grzybów w płynie m-r i/lub antygenu pogarsza rokowanie i upoważnia do rozpoznania niepowodzenia leczenia.

23.3.8. Profilaktyka

23.3.8.1. Pierwotna profilaktyka zakażenia *C.neoformans*.

U wszystkich pacjentów z nowym rozpoznanym zakażeniem HIV i liczbą limfocytów T CD4+ poniżej 100 komórek/μl należy, przed włączeniem terapii antyretrowirusowej, rutynowo oznaczać antygen kryptokowy w surowicy krwi. Uzyskanie wyniku dodatniego wymaga wykluczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub kryptokozy o innej lokalizacji, odroczenia terapii ARV oraz zastosowania terapii wyprzedzającej według schematu:

- flukonazol 1× dziennie 800 mg przez 14 dni, następnie w dawce 400 mg 1 raz dziennie przez 8 tygodni
- leczenie antyretrowirusowe zaleca się po 2 tygodniach leczenia flukonazolem.

23.3.8.2. W profilaktyce wtórnej zaleca flukonazol 200 mg przez minimum 12 miesięcy, wzrostu liczby limfocytów CD4 >100 kom/μl oraz utrzymywania się niewykrywalnej wiremii 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 pneuminia 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, Koo S, Bryar J, Baden LR. (1->3)beta-D-glucan assay positivity in patients with Pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia. Ann Intern Med. 2007 Jul 3;147(1):70-2. doi: 10.7326/0003-4819-147-1-2007 07030-00018. PMID: 17606968
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 flucytosine4 for the treatment of cryptococcal maningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. Clinical Infectious Diseases 2008;47:123-30
12. Hirsch HN. i wsp Immune reconstitiution 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/October12.2012/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. HIV2012/2013; Medizin Fokus Verlag

24

Regina B. **Podlasin**

Zakażenia wirusowe

24.1. 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.

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

Zakażenie HSV-2 zwiększa 2-3-krotnie ryzyko nabycia zakażenia HIV [1].

U osób z 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. Niezależnie od nasilenia zmian klinicznych, u chorych z CD4+ <200 kom/µl sekrecja HSV na błonach śluzowych, a tym samym ryzyko transmisji zakażenia, jest większe niż u osób w wyższą liczbą limfocytów CD4+.

Reaktywacja zakażenia HSV-2 wiąże się ze podwyższeniem poziomu HIV RNA w wydzielinach narządów płciowych i we krwi, co zwiększa ryzyko przeniesienia zakażenia HIV.

24.1.2. Wpływ ART na częstość występowania

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

24.1.3. 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.

24.1.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie prawdopodobne jest najczęściej ustalane na podstawie obrazu klinicznego. U osób z 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 zróżnicowanie pomiędzy HSV1 i HSV2, najlepiej z zastosowaniem metod molekularnych. W przypadku zmian narządowych w celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest badanie histopatologiczne z barwieniami immunohistochemicznymi.

24.1.5. 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.

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 Ciężkie postacie 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: Foskarnet iv. 40 mg 2-3× dz.
Opryszczka narządów płciowych	ACV 400-800 mg 3x dz. lub Famcyklowir 500 mg 2× dz. lub WalACV 1000 mg 2× dz. Czas lecz. 7-14 dni lub do wygojenia zmian 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	

Czas leczenia opryszczki wargowej wynosi 5-10 dni, zaś opryszczki narządów płciowych 7-14 dni. U pacjentów w głębokiej immunosupresji może istnieć konieczność wydłużenia terapii.

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

24.1.6. 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.

24.1.7. Zapobieganie

Infekcja HSV2 u osób z 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. Eksperci PTN AIDS nie podzielili takiego stanowiska, uznając, że zalecenia dotyczące stosowania prezerwatyw powinny być przedstawiane wszystkim pacjentom żyjącym z HIV, a terapia supresyjna zarezerwowana do przypadków uzasadnionych klinicznie. Jednocześnie eksperci PTN AIDS uznali wagę zagrożenia związanego z zwiększonym ryzykiem przeniesienia HSV2 i HIV na dziecko w czasie porodu i z tego powodu uznali za celowe oznaczanie obecności przeciwciał anty-HSV2 u kobiet w wieku rozrodczym.

24.1.7.1. 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 z HIV, w tym par HSV2 +/-,
- u ciężarnych z koinfekcją HIV/HSV2 rozwiązanie ciąży drogą cięcia cesarskiego.

24.1.7.2. 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.

24.1.7.3. 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.

24.2. 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 samoograniczajaca 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 z HIV częstość ta jest ponad 15 razy wyższa [3].

24.2.1. 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.

24.2.2. Wpływ ART na częstość występowania

W czasie pierwszego półrocza stosowania ART częstość występowania półpaśca wzrasta. Kontynuacja skutecznego ART obniża ryzyko klinicznie jawnej reaktywacji zakażenia VZV, ale i tak pozostaje ono ok. 3× wyższe w porównaniu występującym u osób niezakażonych HIV [4].

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

24.2.3.1. Ospa wietrzna

Zachorowania na ospę wietrzną wśród osób dorosłych z 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].

24.2.3.2. 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 ukrwotocznieniu, może dojść również do martwicy zmian. U osób z 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 przewlekle, 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 z HIV zajęcie OUN przez VZV może powodować różnorodne zmiany zapalne takie jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wieloogni-

skowe 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 z 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 połowiczego, ubytków w polu widzenia, napadów drgawkowych [8].

Narząd wzroku. Zmiany określane mianem półpaśca ocznego (*herpes zoster ophtalmicus*) dotyczą zakresu unerwienia gałązki ocznej nerwu trójdzielnego (V1) i obejmują grudkowo-pęcherzykowe zmiany skórne (zlokalizowane na czubku i/lub boku nosa świadczą o zajęciu V1 i wskazują na konieczność konsultacji okulistycznej), zmiany nadżerkowe spojówek oka i rogówki. Zakażenie może 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 postacie 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 wcześnie występującym zajęciem plamki i gwałtowną utratą widzenia [9].

24.2.4. Rozpoznanie

24.2.4.1. 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 zeskrobin skórnych cechują się 90% czułością i 95% swoistością; wykrywanie wirusowego DNA umożliwia ustalenie rozpoznania nawet w przypadku zmian „starych" (strupy) [10].

24.2.4.2. 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 zaplenia mózgu w przebiegu zakażenia VZV zmianom demielinizacyjnym towarzyszyć mogą obszary niedokrwienia i wylewy [10].

Zapalenia siatkówki rozpoznawane są na podstawie oftalmoskopii.

25.2.5. Leczenie

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

24.2.5.1. W przypadku ospy wietrznej należy zastosować dożylne wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin; w przypadkach o lżejszym przebiegu można stosować leczenie doustne: ACV 5× 800 mg lub famcyklowir 3× 500 mg lub valACV 3× 1000 mg.

24.2.5.2. 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.

24.2.5.3. W przypadku rozsianych i narządowych postaci półpaśca należy zastosować dożylne wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin.

24.2.5.4. 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.

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 foskarnetem; można rozważyć doszklistkowe wstrzyknięcia GCV; czas leczenia jest niezdefiniowany.

24.2.6. 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 ART zwiększa ryzyko reaktywacji półpaśca w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

24.2.7. Zapobieganie

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

24.2.7.2. Pierwotna chemioprofilaktyka zakażenia VZV nie jest zalecana.

24.2.7.3. W profilaktyce półpaśca można zastosować rekombinowaną szczepionkę (RVZ), której bezpieczeństwo stosowania i immunogenność zostały potwierdzone. Proponowany schemat stosowania obejmuje domięśniowe podanie 2 dawek w odstępie 2-6 miesięcy. Należy jednak pamiętać, że dotychczas brak jest badań potwierdzających kliniczną skuteczność takiego postępowania u osób żyjących z HIV [12].

Przewlekłe podawanie leków o aktywności p-VZV nie jest obecnie zalecane jako metoda prewencji nawrotów epizodów półpaśca, ponieważ nie potwierdzono skuteczności takiego postępowania.

24.3. 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 upośledze-

niem odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza typu komórkowego, objawy chorobowe mogą wystąpić zarówno na skutek pierwotnej infekcji CMV, jak i reaktywacji zakażenia latentnego.

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

U chorych z 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+.

24.3.2. Wpływ ART na częstość występowania

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

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

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

24.3.3.2. 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.

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

Zmiany zlokalizowane w rdzeniu kręgowym powodują wstępującą poliradikulomielopatię 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.

24.3.3.4. Cytomegalowirusowe zapalenie płuc u osób z HIV występuje rzadko i ma postać śródmiąższowego zapalenia płuc.

24.3.4. Rozpoznanie

24.3.4.1. 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 cieczy wodnistej lub materiale pobranym ze szklistki. Przy bardzo wysokiej swoitości, czułośc tej metody nie przekracza 80%, dlatego nieobecność CMV DNA w badanych materiałach nie wyklucza ostatecznie CMVR; skuteczność leczenia empirycznego może być jedynym potwierdzeniem. 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.

24.3.4.2. 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.

24.3.4.3. W diagnostyce chorób OUN pomocne są badania obrazowe oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W przypadku zapalenia mózgu w MRI stwierdza się obecność rozsianych 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 obecności CMV DNA metodą PCR w PMR lub stwierdzenie w bioptacie mózgu obecności olbrzymich komórek typu „sowiego oka" lub wykazanie antygenów CMV metodami immunohistochemicznymi.

24.3.4.4. Rozpoznanie zapalenia płuc o etiologii CMV wymaga wykluczenia innych, częstszych przyczyn pneumonii śródmiąższowej. Stwierdzenie obecności CMV (antygeny, DNA) w popłuczynach oskrzelowych czy plwocinie nie może być jedyną przesłanką do rozpoznania tej etiologii zapalenia płuc.

Uwaga: U osób z 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.

24.3.5. Leczenie

24.3.5.1. 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 [14, 15].

W przypadku zmian położonych obwodowo nie wykazano wyższości którejkolwiek z form terapii, ale valGCV jest preferowany ze względu na wygodę stosowania i brak powikłań związanych z dożylną drogą podawania. Leczenie CMVR u osób z 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 ART. 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. 14-21 dni, później → 5-10 mg/kg m.c 1× dz. lub wal GCV 900 mg 1× dz.
- Foskarnet (FOS) iv 90 mg/kg m.c 2× dz. 14-21 dni, później → 90-120 mg/kg m.c 1× dz. [dostępny na import docelowy]
- Cidofovir (CDV) iv 5 mg/kg m.c 1× w tyg. 14-21 dni, później → 5 mg/kg m.c 1× 2 tyg. [niedostępny na rynku europejskim]

24.3.5.2. 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.

24.3.5.3. 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.

24.3.6. ZRI

24.3.6.1. 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 ART. Ryzyko wystąpienia ZRI jest wyższe u osób, u których pierwotne zajęcie siatkówki było bardziej rozległe. Najczęstsze postacie ZRI w przebiegu CMVR to zapalenia naczyniówki (*uveitis*), zapalenie ciała szklistego, torbielowaty obrzęk plamki (CME), zaćma, odwarstwienie siatkówki. [16]

24.3.6.2. 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 ART.

24.3.6.3. Leczenie ZRI → (patrz rozdział 16)

24.3.7. Zapobieganie

24.3.7.1. 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.

24.3.7.2. Swoiste

Brak szczepionki zapobiegającej zakażeniu CMV.

Dawniej jako profilaktykę pierwotną CMVR uznawano regularne, powtarzane co 3 miesiące badania oceniające dno oczu u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 100 kom/µl. Obecnie, przy powszechności ART i malejącej liczbie przypadków CMVR znaczenie takiej strategii nie jest jednoznaczne, jednakże warto przeprowadzić badanie okulistyczne z oftalmoskopią u chorych, u których ART rozpoczynane jest przy niskiej (<100 kom/µl) liczbie limfocytów CD4+.

Dane dotyczące celowości stosowania leczenia wyprzedzającego u pacjentów żyjących z HIV z wiremią CMV są rozbieżne. Różnice opinii dotyczą zarówno częstości występowania narządowych CMV w tej grupie pacjentów, jak i skuteczności walGCV w redukcji zapadalności na ch. CMV [17,18]. Dodatkowe ograniczenia takiego postępowania wynikają z ryzyka toksyczności walGCV. Konkludując – u osób z HIV, z potwierdzoną wiremią CMV, leczenie wyprzedzające nie jest zalecane.

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

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

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

24.4. Wirus JC (JCV)/ Postępująca wieloogniskowa encefalopatia (PML)

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 [19].

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

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

24.4.2. Wpływ ART na częstość występowania

Wprowadzenie ART 4-krotnie zredukowało liczbę zachorowań na wielogniskową leukoencefalopatię (PML) i o połowę obniżyło śmiertelność z tego powodu [20, 21].

24.4.3. Postacie kliniczne

Reaktywacja zakażenia prowadzi do rozpadu oligodendrocytów i powstawania mnogich ognisk demielinizacji. Rozwijający się w efekcie proces chorobowy nosi nazwę postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – 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 móżdżkowy, zmiany w zachowaniu i postępującą demencję i ślepotę.

24.4.4. 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 hyperintensywn (jasne) w obrazach FLAIR i T2 zależnych, a hypointensywne (ciemne) w obrazach T1 zależnych. Zmiany zlokalizowane są w istocie białej, nie towarzyszą im cechy obrzęku i przemieszczenia struktur mózgu. Spektroskopia rezonansu magnetycznego może uwidocznić obszary demielinizacji i utraty aksonów (zmniejszenie stężenia N-acetyloasparginianu (NAA) i zwiększonego stężenia choliny). Etiologiczne potwierdzenie rozpoznania możliwe jest poprzez wykazanie obecności JCV DNA w PMR. Swoistość tej metody sięga 100%, natomiast czułość jest dość wysoka (70-90%) u chorych nieleczonych ART, a ulega obniżeniu przy zastosowaniu leczenia ARV, co związane jest z obniżeniem replikacji JCV. Negatywny wynik oznaczenia JCV DNA w PMR przy sugestywnym dla PML obrazie klinicznym i zmianach w MRI i po wykluczeniu alternatywnych rozpoznań, sugeruje celowość ponowienia badań molekularnych zarówno u chorych leczonych ARV jak i nieotrzymujących jeszcze leczenia. Pomocne dla ustalenia rozpoznania może być również wykazanie obecności przeciwciał p-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.

24.4.5. Leczenie

Brak jest leczenia etiologicznego. Jedynym postępowaniem stwarzającym szansę poprawy jest ART. U ponad 50% chorych wprowadzenie leczenia antyretrowirusowego prowadzi do remisji w postaci zahamowania postępu choroby, a u niektórych można uzyskać poprawę deficytów neurologicznych, zwłaszcza przy intensywnej rehabilitacji. U osób, u których do rozwoju PML doszło pomimo skutecznego ART należy rozważyć intensyfikację terapii, choć brak dostatecznych danych dotyczących efektywności takiego postępowania.

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

24.4.6. Postacie kliniczne ZRI

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

24.4.6.1. Postępowanie w ZRI → (patrz rozdział 16)

24.4.7. Zapobieganie

Brak jest metod swoistej i nieswoistej profilaktyki zakażenia JCV.

Piśmiennictwo

1. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, I wsp. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Dec;17(12):1303-1316
2. 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
3. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol N, i wsp. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1992;166:1153-6
4. Sophie Grabar, Pierre Tattevin, Hana Selinger-Leneman, i wsp. Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Adults in the Combined Antiretroviral Therapy Era: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort, Clin Inf Dis, 2015;60 (8), 1269–1277.
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 zos-ter. 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. Carta V, Mangeri L, Tiecco G, Focà E, Quiros-Roldan E, De Francesco MA. Immunogenicity and safety of live attenuated and recombinant/inactivated varicella zoster vaccines in people living with HIV: A systematic review. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2341456.
13. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, i wsp. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infec-tion. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338(13):853-60
14. 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.
15. 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

16. Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczuk M. Immune Recovery Uveitis: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment. Mediators Inflamm. 2014; 2014: 971417
17. Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H i wsp. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naıve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. PLoS One. 2013 May 28;8(5): e65348
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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

25

Regina B. **Podlasin**
Magdalena **Thompson**

Mykobakteriozy

25.1. Gruźlica

Wprowadzenie

Przedstawione poniżej dane epidemiologiczne odnoszą się do roku 2023.

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia liczbę przypadków gruźlicy należy szacować na 10,8 mln (kontynuacja wzrostowego trendu obserwowanego od 2020r.). Gruźlica ponownie stała się główną przyczyną zgonów spowodowanych pojedynczym czynnikiem zakaźnym na świecie – powróciła na pierwszą pozycję po 3 latach, gdy wyprzedzał ją COVID-19.

Gruźlica rozpoznawana u osób z HIV stanowi 6,1% wszystkich przypadków (odsetek ten od kilku lat systematycznie maleje).

Z powodu gruźlicy zmarło około 1,25 mln osób, z czego 161 000 stanowiły osoby z koinfekcją HIV/TB.

Szacowana liczba chorych na gruźlicę lekooporną wynosiła ok 400 000 osób, z czego jedynie u 44% postawiono rozpoznanie i rozpoczęto leczenie [1].

W europejskim regionie WHO zapadalność na gruźlicę wynosiła około 24 przypadków na 100 000 ludności. Prewalencja zakażenia HIV wśród osób z gruźlicą wyniosła 13% – był to kolejny rok względnej stabilności po wzroście obserwowanym w latach 2007-2016 (gdy odnotowano wzrost z 4% do 12%). Szacowana liczba osób zakażonych HIV i prątkiem gruźlicy (HIV/TB) wynosiła 29 000 (z czego 48% dotyczy Rosji, a 34% Ukrainy) [2].

W krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego zarejestrowano 38 993 przypadki gruźlicy (8,6 przypadków na 100 000). Wśród osób testowanych w kierunku zakażenia HIV (18 943 osób), zakażenie potwierdzono u 4,3% (625 osób). Spośród 19 170 przypadków, w których wykonano testy lekooporności, stwierdzono 814 (4,7%) przypadków MDR-TB (gruźlicy wielolekoopornej) [2].

W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę prowadzonego przez Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, zarejestrowano 4436 zachorowań na gruźlicę (o 122 przypadków więcej niż w roku poprzednim; zapadalność – 11,8%), z czego 352 osoby to cudzoziemcy (295 w 2022r.). Największą grupę wśród cudzoziemców stanowili migranci z Ukrainy (250 osób). Zarejestrowano 99 przypadków gruźlicy wielolekoopornej – z czego 71 przypadków dotyczyło obcokrajowców [3].

Rozpoznanie gruźlicy obliguje do wdrożenia diagnostyki w kierunku zakażenia HIV i zgodnie z zaleceniami WHO powinno obowiązywać również w krajach o niskiej prewalencji zakażenia HIV.

W skali globalnej odsetek zgłoszonych przypadków osób chorych na gruźlicę, u których w 2023 r. wykonano test w kierunku zakażenia HIV pozostał tak samo wysoki jak w roku poprzednim i wynosił 80% (wzrost z 76% w 2021 r. i 73% w 2020 r.) [1].

Pierwotne zakażenie *M. tuberculosis* może powodować rozwój procesu chorobowego bezpośrednio po nabyciu infekcji lub prątki 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. tuberculosis* szacuje się na 5-10% w ciągu całego życia, natomiast u osób zakażonych HIV prawdopodobieństwo to wynosi ok. 5-10% w każdym roku. Synergizm patogenów występujący przy współzakażeniu HIV – *M. tuberculosis* powoduje przyspieszenie progresji choroby i zwiększa ryzyko zgonu.

25.1.1. Zależność między stopniem uszkodzenia układu immunologicznego a lokalizacją zmian

Do pierwotnego, objawowego zakażenia *M. tbc*. 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.

25.1.2. Postacie kliniczne

25.1.2.1. Gruźlica latentna

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

25.1.2.2. Gruźlica czynna (aktywna)

U osób z HIV stopień upośledzenia sprawności układu immunologicznego ma istotny wpływ na obraz kliniczny choroby [4]. 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.

25.1.3. Rozpoznanie

25.1.3.1. 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 – interferon gamma release assay) w odpowiedzi na stymulację antygenami *M. tuberculosis;* każda z tych metod ma swoje ograniczenia.

Obecnie zalecaną metodą diagnostyki latentnej postaci zakażenia *M.tbc* są testy IGRA, niemniej z powodu braku jednoznacznego punktu odniesienia („złotego standardu" rozpoznawania gruźlicy latentnej) wiarygodne ustalenie przewagi któregokolwiek z tych testów, nie jest możliwe.

Zarówno STT, jak i testy IGRA wykrywają zakażenie *M. tbc,* nie różnicując, czy jest to infekcja aktywna czy latentna, dlatego rozpoznanie zakażenia latentnego *M. tbc*. zawsze wymaga wykluczenia aktywnej postaci gruźlicy.

Diagnostyka w kierunku latentnego zakażenia *M.tbc* u osób wcześniej leczonych z powodu gruźlicy nie jest celowa.

25.1.3.2. Diagnostyka czynnej postaci gruźlicy

Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy jest wykonanie: badań bakterioskopowych, molekularnych, posiewów na pożywkach stałych i płynnych wzbogaconych, identyfikacji i testów lekooporności [na leki podstawowe – INH (izoniazyd), RMP (rifampicyna), EMB (etambutol), PZA (pirazynamid), SM (streptomycyna)].

Należy dążyć do wykonywania szybkiej diagnostyki, dlatego PTN AIDS,
zgodnie z rekomendacją WHO, zaleca stosowanie testów molekularnych (np. Xpert MTB/RIF) jako metodę z wyboru do diagnostyki gruźlicy – łatwość wykonania, krótki czas do otrzymywania wyniku – poniżej 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.

U osób ze stwierdzoną opornością na rifampicynę lub wznową gruźlicy, u osób przyjeżdżających z regionów o wyższej prewalencji gruźlicy wielolekoopornej lub u osób po kontakcie z chorym na gruźlicę oporną należy również wykonać test Xpert MTB/XDR (umożliwia genotypowe określenie wrażliwości na izoniazyd, fluorochinolony, amikacynę, kanamycynę, kapreomycynę i etionamid w czasie nie przekraczającym 90 minut).

Plwocina chorych na gruźlicę osób z 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.

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 wnęk 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 HIV [4]. Częściej niż w ogólnej populacji możliwe jest występowanie prawidłowych radiogramów płuc przy dodatnich wynikach badań mykobakteriologicznych (nawet do 1/5 chorych z CD <50 kom/µl).

Pozapłucne postacie gruźlicy wymagają obrazowania narządów zajętych procesem chorobowym, a interpretacja wyników tych badań niejednokrotnie jest trudna i budzi kontrowersje między specjalistami [5].

Testem pomocnym w diagnostyce gruźlicy płucnej i pozapłucnej u osób z HIV, zwłaszcza z głębokim niedoborem odporności, może być oznaczenie obecności LAM (lipoarabinomannanu) w moczu – jest to metoda zalecana przez WHO, jednak obecnie niedostępna w Polsce [6].

25.1.4. Leczenie

25.1.4.1. Terapia latentnego zakażenia M. tbc

Schematy leczenia latentnego zakażenia M.tbc zawarte są w poniższej tabeli.

LEK	DAWKA
SCHEMATY PIERWSZEGO WYBORU	
Izoniazyd z pirydoksyną przez 6-9 miesięcy	Izoniazyd 1× 5 mg/kg m.c. (max. 300 mg)* Pirydoksyna 1× 25-50 mg
Izoniazyd z pirydoksyną + rifampicyna przez 3 miesiące	j.w. + rifampicyna 1× 600 mg*
Izoniazyd z pirydoksyną + rifapentyna raz w tygodniu przez 3 miesiące^	Izoniazyd 1× 900 mg raz w tygodniu~ Rifapentyna 1× 900 mg raz w tygodniu
SCHEMATY ALTERNATYWNE	
Rifampicyna przez 4 miesiące	1× 600 mg*
Izoniazyd z pirydoksyną + rifapentyna codziennie przez 1 miesiąc^	Izoniazyd 1× 5 mg/kg m.c. (max.300 mg) Pirydoksyna 1× 25-50 mg Rifapentyna 1× 450 mg (<45 kg) 1× 600 mg (>45 kg)
OSOBY PO KONTAKCIE Z GRUŹLICĄ MDR/RR	
Lewofloksacyna przez 6 miesięcy	1× 750 mg (≥50 kg) 1× 500 mg (<50 kg)

* wg WHO – dla osób ≥ 65 kg – max dawka izoniazydu wynosi 375 mg, a rifampicyny 750 mg

~ wg WHO w tym schemacie dawka izoniazydu wynosi: waga >50 kg – 900 mg, waga 40-49,9 kg – 750 mg

^ rifapentyna obecnie nie jest dostępna w Polsce

Osoby z HIV z dodatnim wynikiem STT/IGRA i bez czynnej gruźlicy, powinny otrzymać leczenie zakażenia *M.tuberculosis* niezależnie od stopnia upośledzenia odporności (obniżenie ryzyka rozwoju gruźlicy o 33%). Badania kliniczne potwierdzają sumowanie się korzyści stosowania ART i leczenia zakażenia prątkiem gruźlicy [7].

Przy wyborze terapii należy uwzględnić interakcje lekowe ze stosowanym schematem ARV (https://hiv-druginteractions.org/checker).

25.1.4.2. 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 – rifampicyny (RMP) + izoniazydu (INH) + pyrazynamidu (PZA) + etambutolu (ETB) przez 8 tygodni (56 dawek), a następnie kontynuacji terapii dwoma lekami – RMP + INH – przez kolejne 4 miesiące.

Lek	Dawkowanie tradycyjne	Dawkowanie WHO	
Rifampicyna	1× 10 mg/kg (max 600 mg) 1× 450 mg < 50 kg 1× 600 mg > 50 kg	30-34,9 kg 35-64,9 kg ≥65 kg	1× 450mg 1× 600mg 1× 750mg
Izoniazyd + pirydoksyna 1× 25-50mg	1× 5 mg/kg (max 300 mg)	30-34,9 kg 35-64,9 kg ≥65 kg	1× 300 mg 1× 300 mg 1× 375 mg
Pyrazynamid	1× 20-30 mg/kg (max 2g)	30-34,9 kg 35-64,9 kg ≥65 kg	1× 1250 mg 1× 1500 mg 1× 2000 mg
Etambutol	1× 15-25 mg/kg	30-34,9 kg 35-64,9 kg ≥65 kg	1× 800 mg 1× 1200 mg 1× 1600 mg

Eksperci PTN AIDS uznali też, że gdy po 8 tygodniach czterolekowej terapii nie uzyskano odprątkowania, a brak jest wyników lekowrażliwości prątków, to leczenie można zintensyfikować dodając fluorochinolon (lewo-, moksi- lub ofloksacynę) i streptomycynę (SM) lub amikacynę, do czasu uzyskania negatywnych wyników bakterioskopii.

Zgodnie z zaleceniami WHO w przypadku potwierdzonego braku lekooporności, brak odprątkowania po 8 tyg. terapii nie stanowi przeciwwskazania do przejścia do fazy dwulekowej (RMP+INH), ale obliguje do kontrolnych badań plwociny po (łącznie) 3 miesiącach leczenia i w przypadku dalszej obecności prątków w plwocinie wykonania posiewów i testów lekooporności [8, 10].

Pacjenci leczeni zestawami pomijającymi rifamycyny (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 z HIV brak rifamycyny 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.

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.

25.1.4.3. Leczenie przeciwprątkowe a ART

W sytuacji rozpoznania gruźlicy u chorego dotychczas nieleczonego antyretrowirusowo, kluczowym zagadnieniem jest określenie właściwego momentu do rozpoczęcia terapii ARV. W wypadku rozpoczęcia tej terapii lub jej kontynuacji u pacjentów, u których do rozpoznania gruźlicy doszło w trakcie stosowania ARV, głównym problemem jest uwzględnienie interakcji między lekami i nakładanie się toksyczności obu form terapii.

Leczenie antyretrowirusowe powinno być rozpoczęte bezzwłocznie, optymalnie w ciągu 2 tygodni od początku leczenia przeciwprątkowego, bez względu na liczbę limfocytów CD4+.

U osób z **gruźliczym zapaleniem opon mózgowo – rdzeniowych** należy odroczyć leczenie antyretrowirusowe o 4 tygodnie, jednak w przypadku osób mających CD4+ <100 kom/µL można je rozpocząć już w ciągu 2 tygodni [9, 10]. Ponadto należy zastosować steroidoterapię w pierwszych 6-8 tygodniach leczenia. Rekomendowane leki to deksametazon lub prednizolon w stopniowo redukowanych dawkach (dawki początkowe: 0,3-0,4 mg/kg/dobę deksametazonu; 60 mg/dobę prednizolonu) [10, 11, 12].

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 60 mg/d) [10, 11, 12].

Przy rozpoczynaniu leczenia ARV u pacjentów z gruźlicą i liczbą limfocytów **CD4+ <100 kom/µl,** należy rozważyć zastosowanie profilaktyki zespołu rekonstrukcji immunologicznej. Ryzyko wystąpienia ZRI może sięgać 50% u osób z liczbą limfocytów CD4+ <50 kom/µl [13]. (profilaktyka ZRI → patrz rozdział 16)

Przy łączeniu schematu przeciwprątkowego zawierającego rifampicynę z ART, zestawem preferowanym jest TDF/XTC + DTG.
Schematami alternatywnymi mogą być TDF/XTC+ RAL lub TDF/XTC+ EFV.

Zarówno w przypadku raltegrawiru jak i dolutegrawiru należy zastosować zwiększone dawkowanie → (patrz tabela 1). Po minimum 2 tygodniach od zakończenia leczenia rifampicyną należy zmniejszyć dawki INSTI do standardowych.

Alternatywnie można stosować zestawy ARV zawierające TDF/XTC+ PI/r w połączeniu z RFB z zastosowaniem modyfikacji dawek → (patrz tabela 1).

Rifamycyny 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 rifamycyn 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 [14]. Interakcji tych nie wykazano dla RFB i RAL [15].

Kobicystat (cobi) jest substratem dla CYP3A, dlatego silne inhibitory CYP3A, takie jak m.in. rifampicyna, 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 zastrzeżeń 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 rifamycyn i PI, NNRTI, inhibitorów integrazy i inhibitorów wejścia przedstawiono w poniższej tabeli.

Stosowanie rifamycyn 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.
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

	RMP	RFB
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)
Kabotegrawir/ rylpiwiryna	Nie stosować razem	Nie stosować razem

* 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

Szczególnej uwagi wynikającej z niebezpieczeństwa wystąpienia interakcji między lekami wymagają sytuacje, gdy oprócz terapii przeciwprątkowej i ARV prowadzone jest leczenie innych schorzeń (np. przeciwgrzybicze, przeciwdrgawkowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne z zastosowaniem steroidów, antyarytmiczne).

25.1.4.4. Monitorowanie skuteczności leczenia gruźlicy lekowrażliwej

W trakcie leczenia gruźlicy zalecana jest regularna ocena kliniczna, radiologiczna i bakteriologiczna efektów leczenia oraz pod kątem występowania działań niepożądanych terapii. Klasyczne objawy postaci płucnej gruźlicy – kaszel, odkrztuszanie plwociny, gorączka i utrata masy ciała, zazwyczaj ustępują w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów z bardziej nasilonymi zmianami w płucach, kaszel i odrztuszanie plwociny mogą utrzymywać się dłużej, nawet po potwierdzonym odprątkowaniu, jednak zazwyczaj poprawa następuje w ciągu 1-2 miesięcy skutecznego leczenia. Utrzymywanie się gorączki, spadku masy ciała, czy nawrót objawów po początkowej poprawie, może sugerować nieskuteczność leczenia lub rozwój zespołu rekonstrukcji immunologicznej i wymaga ponownej wnikliwej oceny (np. ocena lekowraźliwości prątków, dawek leków, adherencji).

W pierwszych miesiącach skutecznego leczenia obraz radiologiczny płuc może nie ulec poprawie lub widoczna poprawa może być niewielka. Jednak wykonywanie kontrolnych badań radiologicznych może być pomocne w ocenie postępu leczenia.

Najlepszym dowodem na skuteczność leczenia gruźlicy płucnej jest uzyskanie ujemnych wyników kontrolnych posiewów plwociny.

Możliwe przyczyny dodatnich wyników bakterioskopii po 2 miesiącach leczenia:

- obecność martwych prątków
- wolna poprawa związana z nasilonymi zmianami w płucach/obecnością jam i dużą wyjściową ilością prątków (zwłaszcza u pacjentów z późnym rozpoznaniem)
- słaba odpowiedź na leczenie (np. nieodpowiednio dobrane dawki leków, słaba adherencja, zaburzenia wchłaniania leków, lekooporność prątków, współistnienie innych chorób, obecność prątków niegruźliczych).

Monitorowanie skuteczności leczenia gruźlicy pozapłucnej może stwarzać większe trudności – obraz radiologiczny może nigdy nie ulec znaczącej poprawie (jak np.przy gruźlicy kości), pobranie materiału do kontrolnych badań bakteriologicznych może być trudne lub wręcz niewykonalne.

Poniższa tabela zawiera wskazówki dotyczące monitorowania skuteczności leczenia postaci płucnej gruźlicy [16].

Parametr	Częstotliwość
Ocena kliniczna, ocena pod kątem działań niepożądanych leczenia	Pacjent prątkujący – wymaga hospitalizacji, ocena kliniczna codziennie. Po uzyskaniu odprątkowania i stabilizacji stanu klinicznego możliwość opieki ambulatoryjnej z oceną raz w miesiącu. Ocena działań niepożądanych (ocena kliniczna, parametry wątrobowe, nerkowe, morfologia, ocena wzroku)
Bakterioskopia i posiew plwociny	Wskazane: • na początku leczenia • po 2 miesiącach leczenia • na zakończenie leczenia Jeśli jest taka możliwość: • wykonywanie badania co miesiąc
Testy molekularne	Wskazane na początku leczenia (przyspieszenie rozpoznania, wykluczenie gruźlicy lekoopornej); nie służą do monitorowania leczenia
Masa ciała	Na początku leczenia, następnie optymalnie raz w miesiącu (z ewentualną modyfikacją dawkowania leków)
Ocena radiologiczna	• na początku leczenia • po 2 miesiącach leczenia • na zakończenie leczenia • częściej jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta
Lekowrażliwość prątków	Przy każdym dodatnim posiewie – jeśli możliwe. Wskazane przy utrzymywaniu się dodatnich wyników bakterioskopii i posiewów, przy braku poprawy klinicznej lub radiologicznej oraz przy ponownym pojawieniu się prątków w plwocinie po wcześniejszym odprątkowaniu.

25.1.5. Gruźlica wielolekooporna

25.1.5.1. Definicje WHO

Hr-TB (isoniazid resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy *M.tbc* oporne na izoniazyd, ale wrażliwe na rifampicynę

RR-TB (rifampicin resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy *M.tbc* oporne na rifampicynę; szczepy te mogą być wrażliwe lub oporne na izoniazyd (tj. MDR-TB) lub oporne na inne leki przeciwgruźlicze pierwszego lub drugiego rzutu.

MDR-TB (multidrug resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy *M.tbc* oporne na rifampicynę i izoniazyd

Pre-XDR-TB (pre-extensively drug resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy *M.tbc*, które spełniają definicję MDR/RR-TB i są również oporne na fluorochinolony

XDR-TB (extensively drug resistant TB) – gruźlica wywołana przez szczepy *M.tbc*, które spełniają definicję MDR/RR-TB i są również oporne na fluorochinolony oraz co najmniej na jeden dodatkowy lek z grupy A (bedakilina lub linezolid)

25.1.5.2. Diagnostyka → (patrz — 25.1.3.2)

25.1.5.3. Leczenie gruźlicy opornej na izoniazyd a wrażliwej na rifampicynę (Hr-TB)

- zaleca się leczenie **rifampicyną, etambutolem, pyrazynamidem i lewofloksacyną przez 6 miesięcy** (lewofloksacyna jest preferowana głównie z powodu mniejszej ilości interakcji; w przypadku przeciwwskazań do lewofloksacyny można zastosować moksifloksacynę) (dawkowanie)
- leczenie antyretrowirusowe powinno być rozpoczęte jak najszybciej (od początku leczenia przeciwprątkowego, niezależnie od wartości CD4+
- w przypadku uzyskania informacji o oporności na izoniazyd już po rozpoczęciu typowej 4-lekowej terapii, należy zmodyfikować leczenie i wydłużyć je tak, aby terapia złożona z lewofloksacyną stosowana była 6 miesięcy. Jeśli informacja o oporności zostanie uzyskana później, pod koniec leczenia dwoma lekami (np. w piątym miesiącu terapii), decyzja o modyfikacji i przedłużeniu leczenia należy do lekarza prowadzącego
- jeśli z jakiegoś powodu nie można zastosować fluorochinolonu (np. brak możliwości wykluczenia oporności na rifampicynę, podejrzenie lub potwierdzona oporność na lewofloksacynę, nietolerancja fluorochinolonów, wydłużony odcinek QT) – powinno się zastosować 6 miesięczną terapię rifampicyną, izoniazydem, pyrazynamidem i etambutolem. Nie jest zalecane zastąpienie lewofloksacyny jednym z leków stosowanym dożylnie
- przy podejrzeniu dodatkowej oporności, zwłaszcza na pyrazynamid, dobór odpowiedniej terapii powinien być indywidualny dla danego pacjenta
- stosowanie izoniazydu w dawkach wyższych niż obecnie zalecane (10-15 mg/kg) jest w trakcie badań – są dane wskazujące na skuteczność tego leku w przypadku niektórych stwierdzonych mutacji. Dopuszcza się leczenie izoniazydem w typowej dawce np.w przypadku dostępności jedynie preparatu łączącego izoniazyd z rifampicyną
- brak jest wystarczających danych dotyczących leczenia gruźlicy pozapłucnej Hr-TB; rekomendowany wyżej schemat jest prawdopodobnie wystarczający, jednak konieczne jest indywidualne dopasowanie również co do czasu leczenia
- wydłużenie terapii ponad 6 miesięcy można rozważać u chorych z zaawansowanymi zmianami, wolno negatywizujących posiewy. Przy wydłużaniu leczenia należy powtórzyć testy określające oporność na rifampicynę, fluorochinolony i pyrazynamid. Monitorowanie terapii Hr-TB powinno odbywać się na tych samych zasadach co w gruźlicy lekowrażliwej [17].

25.1.5.4. Leczenie gruźlicy opornej na rifampicynę i wielolekoopornej

6-miesięczny schemat zawierający bedakilinę, pretomanid (1× 200 mg), linezolid (1× 600 mg) oraz moksifloksacynę (BPaLM)

- **preferowany schemat** (pełne dawkowanie – tabela)
- wskazane jest oznaczenie oporności na fluorochinolony – jednak brak wyniku nie powinien wpłynąć na opóźnienie rozpoczęcia leczenia. W przypadku stwierdzenia oporności na fluorochinolony możliwe jest zastosowanie ww.schematu z pominięciem moksifloksacyny (BPal). Skuteczność BPal jest wysoka, jednak zastosowanie moksifloksacyny u osób bez oporności na fluorochinolony wpływa na zwiększenie skuteczności schematu, a także potencjalnie na zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju oporności na bedakilinę. W przypadku stwierdzenia ww.oporności niezastosowanie moksifloksacyny ogranicza wystąpienie jej potencjalnych działań niepożądanych
- stosowany przy stwierdzeniu oporności **MDR/RR-TB** oraz **pre-XDR-TB**
- u osób z gruźlicą płucną lub pozapłucną (z pominięciem gruźlicy OUN, gruźlicy kości i postaci rozsianej, prosówkowej)
- u osób bez wywiadu wcześniejszego leczenia przez ponad 1 miesiąc bedakiliną, linezolidem, pretomanidem lub delamanidem. U osób leczonych ponad 1 miesiąc ww.lekami nadal możliwe jest zastosowanie tego schematu po wykluczeniu oporności na te leki

- przeciwwskazany u ciężarnych i karmiących piersią (brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa pretomanidu w tej grupie chorych)
- ostrożnie u osób z liczbą CD4+ <100 kom/μL (brak wystarczających danych)
- ostrożnie u osób: z aktywnością enzymów wątrobowych >3× GGN, z obwodową neuropatią (stopień 3 i 4), z QTcF >500 ms, wyniszczonych (BMI <17kg/m^2); z wywiadem: chorób serca, istotnej arytmii, wrodzonym wydłużeniem odcinka QT, torsade de pointes, kardiomiopatii
- **preferowanym schematem ARV** przy stosowaniu BPalM/BPal jest schemat oparty na dolutegrawirze w połączeniu z dwoma lekami z grupy NRTI
- podczas stosowania BPalM/BPal należy unikać stosowania efawirenzu, leków znacząco wydłużających odcinek QT (np. haloperidol, chlorpromazyna), ondansetronu, leków przeciwmalarycznych z grupy pochodnych chinoliny, leków antyarytmicznych (np.amiodaron, sotalol), silnych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina), rifamycyn, deksametazonu w powtarzanych dawkach, silnych inhibitorów CYP3A4 stosowanych przez ponad 2 tygodnie (np. przeciwgrzybicze azole, makrolidy inne niż azytromycyna), inhibitorów monoamino-oksydazy, leków mielosupresyjnych (np. azatiopryna, leki cytotoksyczne)
- w przypadku ciągłej przerwy w stosowaniu wszystkich leków wynoszącej do 2 tygodni – należy wydłużyć schemat o brakujący czas
- w przypadku kilku przerw w stosowaniu wszystkich leków w czasie wynoszącym łącznie do 4 tygodni – należy wydłużyć schemat o brakujący czas
- w przypadku nietolerancji linezolidu, przy jego ciągłym stosowaniu w zaleconej dawce 1× 600 mg przez przynajmniej 9 tygodni, można zmniejszyć jego dawkę do 1× 300 mg lub pominąć całkowicie (w przypadku gdy pozostałe leki są nadal stosowane w zaleconych dawkach) na czas wynoszący łącznie maksymalnie 8 tygodni
- brak odprątkowania w/po 4 miesiącu leczenia może oznaczać brak skuteczności schematu
- wskazane jest wykonanie bakterioskopii i posiewu plwociny dodatkowo po 12 miesiącach od zakończenia leczenia [17].

Nowy 6-miesięczny schemat zawierający bedakilinę, delamanid, linezolid, lewofloksacynę i klofazyminę (BDLLfxC)

- do stosowania zamiast schematów dłuższych (9-miesięcznych i dłuższych); (dawki – tabela)
- do stosowania w przypadku szczepów **MDR/RR-TB i pre-XDR**
- u osób bez wywiadu wcześniejszego leczenia przez ponad 1 miesiąc którymkolwiek z leków wchodzących w skład schematu [18].

9-miesięczny sch1emat całkowicie doustny zawierający bedakilinę, lewofloksacynę/moksifloksacynę, etionamid, etambutol, izoniazyd, pyrazynamid i klofazyminę

- w początkowej fazie leczenia stosowana bedakilina (6 miesięcy) w połączeniu z lewofloksacyną/moksifloksacyną, etionamidem, etambutolem, izoniazydem (w wysokich dawkach), pyrazynamidem i klofazyminą (stosowanymi przez 4 miesiące, z możliwością przedłużenia do 6 miesięcy przy dodatnich bakterioskopiach pod koniec 4 miesiąca), następnie kontynuacja przez 5 miesięcy leczenia lewofloksacyną/moksifloksacyną, klofazyminą, etambutolem i pyrazynamidem (dawkowanie – tabela)
- można zastąpić etionamid linezolidem (1× 600 mg) stosowanym przez 2 miesiące
- do stosowania u osób, u których z jakiegoś powodu nie można zastosować krótszego 6 miesięcznego schematu; preferowana nad schemat dłuższy
- do stosowania w przypadku szczepów **MDR/RR-TB** z potwierdzoną wrażliwością na fluorochinolony
- niewskazane w zaawansowanej postaci płucnej gruźlicy (z obecnością jam w obu płucach lub nasilonym uszkodzeniem miąższu), niewskazane w postaci prosówkowej i w gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych

- u osób bez wywiadu wcześniejszego leczenia przez ponad 1 miesiąc bedakiliną, fluorochinolonami, etionamidem, linezolidem lub klofazyminą. U osób leczonych ponad 1 miesiąc ww. lekami nadal możliwe jest zastosowanie tego schematu po wykluczeniu oporności na te leki [17].

Nowe 9-miesięczne schematy BLMZ, BLLfxCZ, BDLLfxZ (B-bedakilina, L – linezolid, Lfx – lewofloksacyna, M – moksifloksacyna, Z – pyrazynamid, C-klofazymina, D-delamanid)

- do stosowania zamiast schematów dłuższych (>18 miesięcy); (dawkowanie – tabela)
- do stosowania w przypadku szczepów **MDR/RR-TB** przy wykluczonej oporności na fluorochinolony
- preferencja stosowania: BLMZ > BLLfxCZ > BDLLfxZ [18].

Dłuższe schematy leczenia MDR/RR –TB

GRUPA	LEK	DAWKA/KOMENTARZ
GRUPA A wskazane stosowanie wszystkich leków z tej grupy	Lewofloksacyna/ moksifloksacyna	Lewofloksacyna 1× 750 mg (do 45 kg), 1× 1000 mg (ponad 45 kg) p.os Moksifloksacyna 1× 400 mg p.os
	Bedakilina	1× 400 mg/d p.os przez 2 tygodnie, następnie 1× 200 mg 3× w tygodniu przez 22 tygodnie; okres półtrwania bedakiliny po zakończeniu jej stosowania – ok. 6 m-cy
	Linezolid	1× 600 mg przez minimum 6 m-cy
GRUPA B Wskazane dołączenie 1 lub najlepiej 2 leków z tej grupy	klofazymina	1× 100 mg
	Cykloseryna/ teryzydon	Cykloseryna – 1× 10-15 mg/kg/d (500 mg dla wagi do 45 kg, 750 mg powyżej 45 kg)
GRUPA C Leki dopełniające schemat lub stosowane w przypadku braku leków z grupy A lub B	Etambutol	1× 15-25 mg/kg
	Delamanid	2× 100 mg przez 24 tygodnie
	Pyrazynamid	1× 20-30 mg/kg; jedynie przy potwierdzonej lekowrażliwości
	Imipenem-cilastatyna/ meropenem	2× 1 g imipenemu; 3× 1 g meropenemu Każda dawka imipenemu-cilastatyny lub meropenemu powinna być podawana z kwasem klawulanowym (ze względu na dostępność jednie preparatów łączonych z amoksycyliną podaje się preparaty złożone 500 mg/125 mg)
	Amikacyna/ streptomycyna	Amikacyna 15 mg/kg max 1 g/d przez 12 tyg. następnie 3× w tygodniu przez łącznie 6-7 m-cy Jedynie przy potwierdzonej lekowrażliwości. Streptomycyna jedynie gdy nie można zastosować amikacyny i też przy potwierdzonej lekowrażliwości (testy fenotypowe)
	Etionamid/ protionamid	1× 500 mg dla wagi do 45 kg; 1× 750 mg dla wagi 46-70 kg, 1× 1000 mg dla wagi ponad 70 kg Wykazują skuteczność jedynie w schematach bez bedakiliny, linezolidu, klofazyminy lub delamanidu. Stosowane jedynie gdy inne preparaty są niedostępne Należy równocześnie stosować pirydoksynę w dawce 50mg na każde 250 mg protionamidu
	Kwas p-amino-salicylowy	8-12 g/d w 2-3 dawkach podzielonych; komentarz jak przy etionamidzie

- **zaleca się stosowanie wszystkich leków z grupy A i przynajmniej jednego z grupy B** – tak, aby rozpocząć leczenie minimum czterema skutecznymi lekami oraz tak, aby zapewnić leczenie minimum 3-lekowe gdy zakończy się podawanie bedakiliny. Jeżeli z góry wiadomo, że podawanie linezolidu nie będzie mogło być kontynuowane ponad 6 m-cy, to wyjściowy schemat powinien składać się z minimum 5 leków
- jeśli stosuje się tylko jeden lub dwa leki z grupy A, należy zastosować oba leki z grupy B
- jeśli niemożliwe jest ustalenie schematu złożonego jedynie z leków z grupy A i B, należy uzupełnić schemat o leki z grupy C
- leki z grupy C w powyższej tabelce uszeregowane są według malejącej preferencji do użycia
- jeżeli w trakcie terapii trzeba zakończyć podawanie któregoś z leków (np. z powodu działań niepożądanych), należy zastąpić go innym lekiem z grupy B lub z grupy C (jeśli są już stosowane oba leki z grupy B). Jeśli zachodzi konieczność wymiany dwóch lub więcej leków, uznaje się to za niepowodzenie leczenia
- w celu zwiększenia skuteczności leczenia dobór leków powinien opierać się na ocenie lekowrażliwości szczepu
- leczenie powinno trwać łącznie 18-20 miesięcy; ponadto sugerowane jest leczenie przez 15-17 miesięcy od negatywizacji posiewów (okresy te mogą podlegać modyfikacjom w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie)
- przy stosowaniu amikacyny (lub streptomycyny) faza intensywnego leczenia powinna trwać 6-7 miesięcy
- wysokie dawki izoniazydu mogą okazać się skuteczne u pacjentów z potwierdzoną wrażliwością na ten lek
- stosowanie bedakiliny ponad 6 miesięcy pozostaje nadal procedurą „off-label", choć badania wskazują na jej bezpieczeństwo przy takim użyciu; nadal jest zbyt mało danych na potwierdzenie jej skuteczności przy podawaniu ponad 6 miesięcy
- stosowanie linezolidu przez co najmniej 6 miesięcy zwiększa skuteczność schematu, choć działania uboczne mogą ograniczyć jego stosowanie. Optymalne jest kontynuowanie linezolidu przez cały okres leczenia
- pyrazynamid można wliczać do schematu jedynie przy potwierdzeniu braku oporności szczepu na ten lek
- powyższe zasady odnoszą się również do leczenia gruźlicy opornej pozapłucnej, z możliwą modyfikacją w zależności od lokalizacji np. w przypadku gruźlicy OUN wybór leków powinien uwzględniać ich możliwość przechodzenia przez barierę krew – mózg (BBB). Lekami dobrze przenikającymi BBB są lewo- i moksifloksacyna, etionamide/protionamid, cykloseryna/terizydon, linezolid, imipenem-cilastatyna (choć preferowany jest meropenem przy leczeniu zakażeń OUN), izoniazyd w wysokich dawkach, pyrazynamid; amikacyna i streptomycyna przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego jedynie przy współistnieniu stanu zapalnego opon. Mało jest danych co do przenikania klofazyminy, bedakiliny i delamanidu.

Informacje ogólne dotyczące wszystkich (krótszych i dłuższych) schematów leczenia gruźlicy lekoopornej

Leczenie antyretrowirusowe powinno być rozpoczęte jak najszybciej – najlepiej w ciągu 2 tygodni od początku terapii przeciwprątkowej, niezależnie od wartości CD4+.

Przy doborze leków należy uwzględnić interakcje lekowe (https://hiv-druginteractions.org/checker)

- zaleca się monitorowanie skuteczności terapii poprzez wykonywanie bakterioskopii i posiewu plwociny w odstępach 1-miesięcznych
- w niektórych przypadkach, jednocześnie ze stosowaniem terapii przeciwprątkowej, konieczne może okazać się wykonanie częściowej resekcji płuca.

Więcej szczegółowych informacji dotyczących leczenia gruźlicy lekoopornej znajduje się w zaleceniach: WHO consolidated guidelines on tuberculosis [17, 18].

25.1.6. ZRI

Częstość występowania ZRI w przebiegu gruźlicy oceniana jest według różnych autorów na kilkanaście do ponad 40% [19, 20].

25.1.6.1. Postacie kliniczne ZRI

Reakcja paradoksalna – występuje u około 18% osób z koinfekcją HIV/TB [20]; jest obserwowana u chorych z rozpoznaniem gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia ARV, u których po uzyskaniu wstępnej poprawy po leczeniu przeciwprątkowym, po dołączeniu leków ARV obserwuje się pogorszenie stanu ogólnego i/lub nową lokalizację zmian chorobowych lub progresję zmian obserwowanych wcześniej, przy zachowanej wrażliwości prątków na stosowane leczenie. Ta postać ZRI może wystąpić nawet kilka-kilkanaście dni po rozpoczęciu terapii ARV, na ogół w ciągu 3 miesięcy [20]. 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 leków ARV (*„unmasking TB”*) – zwykle rozwija się w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia terapii ARV 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, chłonkotok do jamy brzusznej *(chylous ascites)*.

25.1.6.2. 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 przeciwprątkowego i stwierdzenie jego konwersji („wirażu” tuberkulinowego) w trakcie terapii przeciwprątkowej pomaga w rozpoznaniu ZRI.

25.1.6.3. Zapobieganie i leczenie ZRI → (patrz rozdział 16)

25.1.7. Zapobieganie gruźlicy

25.1.7.1. Metody nieswoiste

Metody nieswoiste zapobiegania zakażeniu *M. tbc* obejmują propagowanie „kultury kaszlu”, stosowanie środków ochrony osobistej (maska) w kontakcie z chorym prątkującym.

W przypadku chorych prątkujących zaleca się izolację oddechową, najlepiej w pokojach z ujemnym ciśnieniem i niełączenie w jednej sali chorych prątkujących ze względu na możliwość rozprzestrzeniania się szczepów lekoopornych.

25.1.7.2. Profilaktyka swoista

Szczepienia. Szczepionka BCG nie zapobiega zachorowaniu na gruźlicę, zmniejsza jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich postaci choroby. Jej stosowanie u osób z HIV jest przeciwwskazane, ponieważ jest to szczepionka żywa.

25.1.7.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

Do rozważenia chemioprofilaktyka jak w latentnym zakażeniu *M. tbc*. Nie zaleca się powtarzania cykli leczenia u osób z powtórnym/wielokrotnym kontaktem z *M. tbc*.

U osób po kontakcie z chorym na gruźlicę MDR/RR zaleca się stosowanie lewofloksacyny przez 6 miesięcy [7].

25.2. 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 wiremii HIV i wcześniej przebytych ZO (zakażeń oportunistycznych), czynnik ryzyka zachorowania na mykobakteriozę.

25.2.1. 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 ARV, występuje najczęściej w przebiegu ZRI, niejednokrotnie przy znacząco wyższych wartościach limfocytów CD4+.

25.2.2. Postacie kliniczne

25.2.2.1. 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.

25.2.2.2. Postacie narządowe

Postacie narządowe (umiejscowione zakażenie MAC) są najprawdopodobniej wynikiem ZRI.

25.2.3. 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 bakteriemię o kilka tygodni). Zaleca się pobranie dwóch posiewów krwi na podłoża płynne.

Jeśli brak klinicznych cech potwierdzających uogólnione zakażenie MAC, to wzrost prątków atypowych z materiału z dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego nie jest podstawą do rozpoznania procesu chorobowego.

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 leczenie ARV rozpoczynano przy niskiej (<100 kom/µl) liczbie limfocytów CD4+.

25.2.4. 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 przeciwprątkowych konieczne jest zwłaszcza w sytuacjach, w których niemożliwe jest włączenie terapii ARV. Ze względu na narastającą oporność na klarytromycynę należy dążyć do wykonania testów lekooporności.

Zalecane dawki leków to:

1. Klarytromycyna 2× dziennie po 500 mg. Stosowanie dawek klarytromycyny wyższych od 1000 mg/dobę związane było z wyższą śmiertelnością [22].

   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
2. ETB 15 mg/kg m.c./dobę
3. RFB 300 mg/dobę

   UWAGA! Konieczna modyfikacja dawki, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje PI/r lub EFV (zob. tabela – dawkowanie rifamycyn z lekami ARV)
4. Lewofloksacyna 2× 250 mg lub moksifloksacyna 400 mg/dobę
5. Amikacyna 10-15 mg/kg m.c. 1× dziennie.

Poprawa w postaci ustąpienia gorączki oczekiwana jest po kilku tygodniach terapii. Jeśli gorączka utrzymuje się dłużej niż 4-6 tygodni, należy powtórzyć posiewy krwi. W przypadku wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego (brak odpowiedzi na terapię lub ponowne pogorszenie po okresie poprawy) jako przyczynę należy brać pod uwagę lekooporność. Oznaczenia lekooporności *in vitro* często nie odpowiadają stanowi *in vivo*. Stwierdzając nieskuteczność terapii, należy zastosować nowy zestaw zawierający co najmniej dwa dotychczas niestosowane leki, najlepiej z uwzględnieniem leku podawanego parenteralnie (amikacyna, streptomycyna, moksi- lub lewofloksacyna).

Stosowanie klarytromycyny z lekami ARV

Klarytromycyna +	**Efawirenz**	Monitorowanie skuteczności leczenia lub rozważenie zmiany leku na np. Azytromycynę
	Etrawiryna	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

Czas leczenia uogólnionego zakażenia MAC nie powinien być krótszy od 12 miesięcy.

Brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu i czasu leczenia zmian zlokalizowanych.

Leczenie ARV należy rozpocząć ok. 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii przeciwprątkowej.

25.2.5. ZRI

25.2.5.1. 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 rozpoczęciu terapii ARV. 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-lędźwiowym (obserwacja własna) [23]. 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 [24].

25.2.5.2. 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.

25.2.6. Zapobieganie

25.2.6.1. 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.

25.2.6.2. Swoiste

Szczepienia – brak.

Profilaktyka pierwotna powinna być stosowana u pacjentów z liczbą limfocytów CD4+ niższą od 50 kom/µl, nieleczonych ARV lub z nieskutecznością przeciwwirusową stosowanego leczenia. W profilaktyce pierwotnej zaleca się podawanie azytromycyny w dawce 1250 mg 1× w tygodniu. U chorych, u których w ciągu najbliższych 4 tyg. planowane jest rozpoczęcie terapii ARV 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 WARUNKI MUSZĄ BYĆ SPEŁNIONE!

25.2.6.3. Postępowanie po ekspozycji na patogen

Brak.

25.3. 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 z 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 z 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 [25, 26, 27].

25.3.1. Postacie kliniczne

Zakażenie *M.kansasii* najczęściej objawia się jako postać płucna, która klinicznie i radiologicznie przypomina gruźlicę. U osób z 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 bakteriemią.

U osób z HIV w przebiegu zakażenia *M. kansasii* opisywano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie osierdzia z tamponadę serca, zapalenie kości i szpiku, zapalenie stawów, zapalenie zatok obocznych nosa, owrzodzenia jamy ustnej.

25.3.2. Rozpoznanie

25.3.2.1. Badania obrazowe – badania RTG klp lub HRCT, w których opisywane są jamy, zagęszczenia miąższowe i śródmiąższowe, zmiany drobnoguzkowe, zacienienia o typie „pączkującego drzewa", powiększenie węzłów chłonnych, wysięk opłucnowy.

Badania mikrobiologiczne i molekularne – posiewy plwociny, krwi i materiałów (wycinków i aspiratów) pochodzących z miejsc i narządów zmienionych chorobowo. W rozpoznaniu postaci uogólnionej pomocne są posiewy szpiku, bioptatu wątroby.

Badania histopatologiczne – podobnie jak w gruźlicy, obraz zależny jest od stopnia uszkodzenia układu immunologicznego. Mogą występować zmiany ziarniniakowe, serowaciejące, nacieki zapalane, często eozynofilowe z martwicą.

25.3.3. Leczenie

25.3.3.1. Leczenie zakażeń *M.kansasii* polega na terapii trójlekowej. Osią tej terapii są rifamycyny (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 równoczasowego prowadzenia ART i terapii zawierającej rifamycyny są takie jak w przypadku gruźlicy (zob. tabela „stosowanie rifamycyn z lekami ARV").

25.3.3.2. 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 min. 3-lekowe zawierający zwykle makrolid (klarytro lub azytromycynę) + moksyfloksacynę + etambutol + sulfametoksazol lub streptomycynę (wybór leków zależy od wyniku testu lekooporności) [25, 27, 28].

Piśmiennictwo

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2025 – 2023 data. Stockholm: ECDC/WHO Regional Office for Europe; 2025
3. Gruźlica i Choroby Układu Oddechowego w Polsce w 2023 r. red. Maria Korzeniewska-Koseła. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2024
4. Lado Lado FL, Bario 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
5. 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
6. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. 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 (pozyskano 7.04.2018)
9. EACS Guideline s version 12.1, November 2024
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug – susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0IGO
11. US Department of Health and Human Service Guidelines for the prevention and treatement of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents, Mycobacterium tuberculosis infection and disease
12. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2023 interim update)
13. Meintjes G., Stek C., Blumenthal L. i wsp. Prednisone for the Pre vention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. New England Journal of Medicine, 2018, 379(20), 1915-1925
14. 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
15. Brainard DM i wsp. Lack of a Clinically important effect of rifabutin (RFB) on raltegravir (RAL) pharmacokinetics. ICAAC 2009 Abs.A1-1296.
16. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

18. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.
19. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, i wsp. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. Chest 2001; 120: 193-197
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Bakuła Z, Safianowska A, Nowacka-Mazurek M, Bielecki J, Jagielski T. Mycobacterium kansasi: biologia patogenu oraz cechy kliniczne i epidemiologiczne zakażeń. POST. MIKROBIOL., 2014, 53, 3, 241-254
26. 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
27. Wilińska E, Szturmowicz M. Mikobakteriozy płuc – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 138-147
28. 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)

26

Maria **Wesołowska**
Aleksandra **Szymczak**
Brygida **Knysz**

Inwazje pasożytnicze

26.1. 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 oporne na komercyjnie dostępne środki uzdatniania wody. Możliwe jest również zarażenie na drodze analno-oralnych kontaktów seksualnych [1, 2, 3].

26.1.1. 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), kryptosprydioza przebiega pod postacią łagodnego samoograniczającego się nieżytu żołądkowo-jelitowego. U chorych z liczbą limfocytów T CD4 <100 kom/µl kryptosporydioza 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].

26.1.2. Wpływ ART na częstość występowania

Najczęstszy patogen wywołujący biegunki przed erą ART. Wprowadzenie ART wpłynęło na spadek zachorowań na kryptosporydiozę.

26.1.3. Postacie kliniczne

Wyróżnia się 4 postacie kliniczne:

1. bezobjawowe nosicielstwo

2. biegunka trwająca <2 miesiące 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].

26.1.4. Rozpoznanie [5]

Badany materiał	Kierunek badania	Metoda
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 Cryptosporidium	Metody molekularne PCR

26.1.5. Leczenie

Podstawą leczenia jest skuteczna ART 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 ART, 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.

26.1.6. Postacie kliniczne ZRI

Opisywano przypadki kryptosporydiozy jako ZRI, przebiegające z nasileniem objawów.

26.1.7. 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]

26.2. 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 rezerwuar 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]

26.2.1. 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.

26.2.2. Wpływ ART na częstość występowania

Stosowanie ART zredukowało częstość zarażeń. Obecnie u osób żyjących z HIV inwazje mikrosporydiami jako przyczynę wodnistych biegunek stwierdza się u 2-50% chorych. Skuteczna ART stanowi najlepsza metodę prewencji nawrotów zarażenia.

26.2.3. Postacie kliniczne

Pierwotna mikrosporydioza najczęściej przebiega pod postacią zapalenia jelit i przewlekłej biegunki, z zaburzeniami wchłaniania oraz niedożywieniem (*Encephalitozoon intestinalis, Enc. 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]

26.2.4. Rozpoznanie [5, 7]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
Barwienie rozmazów z osadu moczu, rozmazów kału, wymazów i zeskrobin 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.

26.2.5. Leczenie

Podstawą leczenia jest skuteczna ART (wzrost liczby limfocytów $CD4^+$ do wartości >100 kom/µl wiąże się z ustąpieniem objawów) oraz odpowiednie leczenie objawowe.

W leczeniu postaci jelitowej, poza zarażeniami *Enterocytozoon bieneusi*, rekomenduje się stosowanie albendazolu w dawce 400 mg 2×/dobę przez okres 3-4 tygodni.

W postaci rozsianej wywołanej przez *E. bieneusi* można rozważyć stosowanie fumagiliny 20 mg 3×/dobę przez 2 tygodnie (niedostępna 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.

26.2.6. Postacie kliniczne ZRI

W przebiegu ZRI opisywano przypadki zapalenia spojówki i rogówki.

26.2.7. Zapobieganie

zob. Kryptosporydioza

26.3. 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 wydalane przez koty dojrzewają w środowisku zewnętrznym przez kilka dni i dopiero wówczas stają się inwazyjne.

Do zarażenia może dojść postacią oocysty wskutek spożywania surowych, 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, transplantacje 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].

26.3.1. 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/µl. Jest najczęściej wynikiem reaktywacji latentnej inwazji, przebiega z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, mięśnia sercowego, płuc, wątroby.

26.3.2. Wpływ ART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia ART 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 ART ryzyko zachorowania na neurotoksoplazmozę przy braku profilaktyki pierwotnej wynosiło 33%/rok.

26.3.3. Postacie kliniczne i objawy

Najczęstszą postacią kliniczną jest zapalenie mózgu, rzadko obserwuje się zapalenie płuc, ARDS, zapalenie siatkówki i naczyniówki, wątroby, mięśnia sercowego.

Objawy: gorączka, bóle głowy, zaburzenia świadomości, objawy ubytkowe, objawy niewydolności oddechowej, zaburzenia widzenia (widzenie jak za mgłą – objaw matowej szyby, pogorszenie ostrości wzroku, ślepota), wzrost aktywności aminotransferaz.

26.3.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na wyniku badania MR mózgowia (stwierdza się najczęściej kilka zmian z efektem masy, które ulegają obrączkowatemu wzmocnieniu po podaniu kontrastu) oraz dodatnim wyniku badań serologicznych i PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego. Czułość metody PCR wynosi 50%, a swoistość >96%. Podobny obraz radiologiczny może dać pierwotny chłoniak mózgu. Dlatego ostatecznym potwierdzeniem wstępnego rozpoznania jest poprawa w czasie 14 dni po zastosowanym leczeniu przyczynowym.

26.3.5. Leczenie

Leczenie pierwotne powinno być prowadzone przez co najmniej 6 tygodni.

26.3.5.1. Leczenie z wyboru:

- Pirymetamina* p.o.: 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./im. 10-15 mg co 24 godziny
- Sulfadiazyna* p.o/iv. 2000 mg co 12 godzin (<60 kg) lub 3000 mg co 12 godzin (≥60 kg). Lek dostępny w Polsce na import docelowy.

lub

- Trymetoprym-sulfametoksazol p.o./iv 2× na dobę: 5 mg TMP/kg + 25 mg SMX/kg

26.3.5.2. Leczenie alternatywne

- Pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny,
- Kwas folinowy p.o./im. 10-15 mg co 24 godziny

- i klindamycyna p.o./iv. 4× 600-900 mg/dobę (konieczna dodatkowa profilaktyka pneumocystodozy)

lub

- Pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (< 60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny,
- Kwas folinowy p.o./im. 10-15 mg co 24 godziny
- i atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem)

lub

- Sulfadiazyna p.o/iv. 2000 mg co 12 godzin (<60 kg) lub 3000 mg co 12 godzin (≥60 kg)
- i atowakwon 1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem)

lub

- Pirymetamina p.o.: 200 mg w pierwszym dniu, a następnie 50 (<60 kg) – 75 (≥60 kg) mg co 24 godziny
- Kwas folinowy p.o./im. 10-15 mg co 24 godziny
- Azytromycyna p.o.: 900-1200 mg/dobę

26.3.5.3. Leczenie podtrzymujące

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić do czasu uzyskania liczby limfocytów T CD4 >200 kom/μL i HIV RNA <50 kopii/ml w dwóch badaniach powtarzanych w odstępie 6 miesięcy, i po ustąpieniu objawów ostrej choroby.

Zalecane schematy:

- Sulfadiazyna p.o. 2000-4000 mg w 2-4 dawkach podzielonych,
- pirymetamina 25-50 mg co 24 godziny
- i kwas folinowy po 10-15 mg co 24 godziny

lub

- Pirymetamina 25-50 mg p.o. co 24 godziny,
- klindamycyna p.o. 600 mg co 8 godzin

i kwas folinowy p.o. 10-15 mg co 24 godziny (konieczna dodatkowa profilaktyka PCP)

lub

- TMP-SMX po. 2× 960 mg/dobę

lub

- Atowakwon p.o. 750-1500 mg co 12 godzin (z posiłkiem). Może być stosowany z pirymetaminą lub bez niej.

26.3.6. Toksoplazmoza a ZRI

Może przebiegać pod postacią zapalenia mózgu.

26.3.7. Zapobieganie

26.3.7.1. 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.

26.3.7.2. Swoiste – profilaktyka pierwotna

U osób z liczbą limfocytów T CD4 <200 kom/µl lub odsetkiem limfocytów CD4 <14% lub u osób z wyższą liczbą limfocytów CD4 i nawracającą grzybicą jamy ustnej lub z istotną immunosupresją (np. stosowanie kortykosteroidów w dawce ekwiwalentu dla prednizonu >20 mg/d przez >2 tygodnie, chemioterapia nowotworów, stosowanie leków biologicznych takich jak rytuksymab) zaleca się stosowanie:

- TMP-SMX (profilaktyka wspólna z profilaktyką pneumocystodozy): 480 mg 1× dziennie lub 960 mg 1× dziennie lub 960 mg 3× w tygodniu do czasu wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 100 kom/µL ORAZ uzyskania HIV RNA <50 kopii/ml przez co najmniej 3 miesiące.

Alternatywnie można stosować:

- atowakwon w zawiesinie 1500 mg p.o. 1× dziennie (może być łącznie z pirymetaminą 75 mg/tydzień p.o. i kwasem folinowym 25-30 mg/tydzień p.o.)

lub

- dapson p.o. 200 mg /tydzień z pirymetaminą i kwasem folinowym w ww. dawkach.

26.4. Leishmania spp.

Wprowadzenie

Leiszmanioza jest wywoływana przez pierwotniaki z rodzaju *Leishmania* pasożytujące wewnątrzkomórkowo w makrofagach tkankowych. Zarażenie następuje poprzez ukłucie samicy moskita z rodzaju *Phlebotomus*. W Europie najczęściej dochodzi do zarażenia *L. infantum*, która wywołuje postać skórną i trzewną choroby. Inne gatunki *Leishmania* występują sporadycznie w Grecji i na Cyprze. Istnieje możliwość transmisji inwazji poprzez dożylne 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 ART częstość występowania tej choroby spadła [10].

26.4.1. 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.

26.4.2. Wpływ ART na częstość występowania

Od czasu wprowadzenia ART obserwuje się mniejszą częstość występowania koinfekcji HIV/Leishmania.

26.4.3. 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.)

26.4.4. Rozpoznanie [5]

Materiał badany	Kierunek badania	Metoda
Krew	Wykrywanie przeciwciał	Odczyn immunofluorescencji pośredniej ELISA-IgG
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR
Bioptaty tkanek zmienionych chorobowo	Wykrywanie form amastigota	Badania mikroskopowe
	Wykrywanie DNA	Badania molekularne PCR

26.4.5. Leczenie

26.4.5.1. Leczenie przyczynowe

W leczeniu postaci trzewnej leiszmaniozy lekiem z wyboru jest liposomalna amfoterycyna B iv. 2-4 mg/kg/dobę przez 10 dni lub 4 mg/kg w dniach 1-5, 10, 17, 24, 31 i 38.

Alternatywnie można zastosować:

- amfoterycynę B w kompleksie lipidowym i.v. 3 mg/kg 1x dziennie przez 10 dni,

lub

- sole pięciowartościowego antymonu (Glucantime®) iv./im. 20 mg/kg/dobę przez 4 tygodnie (niedostępne w Polsce)

lub

- miltefosynę po. 1,5-2,5 mg/kg/dobę przez 4 tygodnie (niedostępna w Polsce).

26.4.5.2. 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 oraz HIV RNA <50 kopii/ml w 2 badaniach wykonanych w odstępach 3 miesięcy, przy braku nawrotu objawów przez co najmniej 6 mies. i ujemnym wyniku badania PCR z krwi lub braku wykrycia antygenu w moczu. W leczeniu podtrzymującym stosuje się:

- liposomalną amfoterycynę B (4 mg/kg i.v. co 2-4 tygodnie)

lub

- amfoterycynę B w kompleksie lipidowym (3 mg/kg i.v. co 3 tygodnie).

Alternatywne leczenie: miltefosyna, pentamidyna lub sole pięciowartościowego antymonu.

26.4.6. Postacie kliniczne ZRI

Odnotowano przypadki ZRI pod postacią nowych lub nasilenia obecnych zmian skórnych.

26.4.7. 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.

26.5. Strongyloides stercoralis – węgorek 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 węgorka 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].

26.5.1. 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.

26.5.2. Wpływ ART na częstość występowania

Brak informacji.

26.5.3. Postacie kliniczne

Zarażenie węgorkiem może przebiegać bezobjawowo. Postacie objawowe przebiegają pod postacią biegunek, nudności, wymiotów, zapalenia jelita grubego, krwawienia z przewodu pokarmowego, spadku masy ciała, wyniszczenia. Może wywoływać również zmiany skórne: linijne swędzące rumieniowe zmiany wzdłuż wędrówki larw. W stanach immunosupresji wywołuje hiperinwazję, tzw. sepsę węgorkową, która może być przyczyną zgonu.

26.5.4. 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

26.5.5. Leczenie

W leczeniu stosuje się:

- iwermektynę p.o. 200 ug/kg 1×/dobę przez 1-2 dni

lub

- albendazol p.o. 400 mg 2×/dobę przez 7 dni.

W przypadkach choroby rozsianej wskazane jest stosowanie iwermektyny w dawce j.w. do czasu uzyskania ujemnych wyników badań mikroskopowych przez 2 tygodnie.

26.5.6. Postacie kliniczne ZRI

ZRI przebiega pod postacią rozsianej choroby (hiperinwazja); możliwa jest autoendoinwazja.

26.5.7 Zapobieganie

W rejonach endemicznych węgorczycy unikanie kontaktu z glebą zanieczyszczoną kałem ludzkim, noszenie obuwia i rękawic przy pracy i w kontakcie z glebą.

26.6. Inne inwazje pasożytnicze

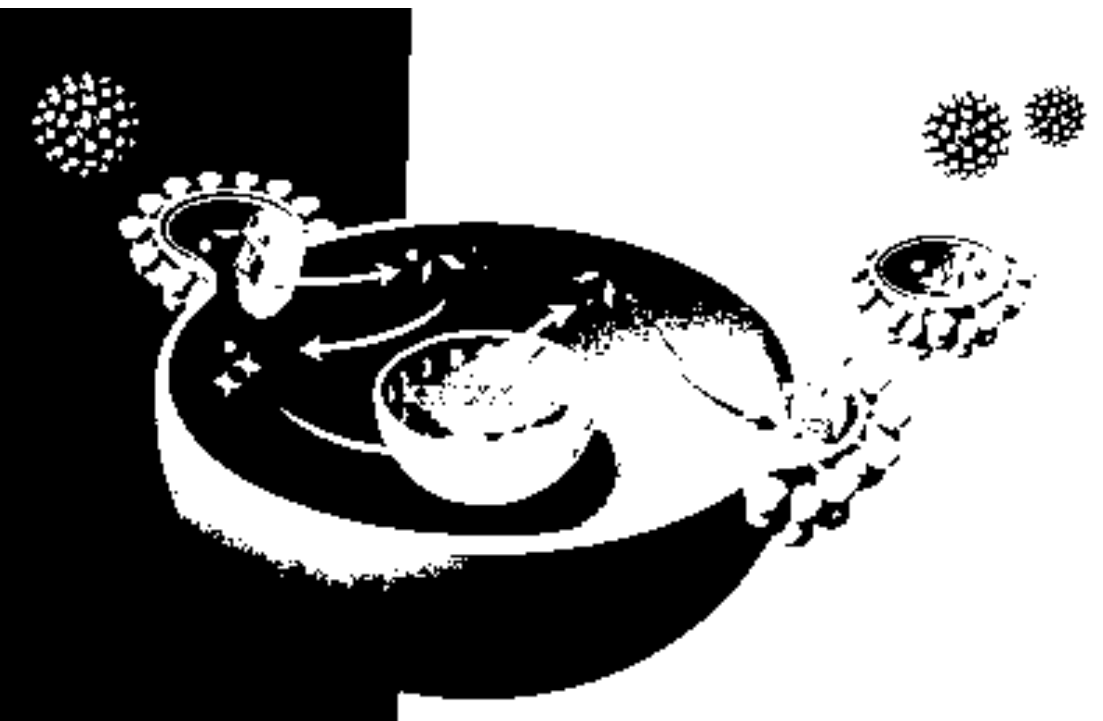
Zarażenia takimi pasożytami jak *Giardia lamblia, Babesia, Plasmodium, Blastocystis hominis, Toxocara,* u osób zakażonych HIV nie różnią się istotnie od obrazu klinicznego w populacji ogólnej, natomiast częstość występowania u pacjentów zakażonych HIV może być wyższa niż u niezakażonych.

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, McLauchlin J, Smith HV.: Unravelling *Cryptosporidium* and *Giardia* epidemiology. Trends in Parasitol. 2005; 21: 430-437
4. CDC Parasites http://www.cdc.gov/parasites/crypto/gen_info/infect_ic.html
5. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 4th Edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2001
6. Wumba R, Longo-Mbenza B, Menotti J. i wsp. Epidemiology, clinical, immune, and molecular profiles of microsporidiosis and cryptosporidiosis among HIV/AIDS patients. Int J Gen Med. 2012; 19:603-11
7. Didier ES, Weiss LM. Microsporidiosis: current status. Curr Opin Infect Dis. 2006;19:485-92
8. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet. 2004, 363:1965-1976
9. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents, update. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf, dostęp 15.03.2024
10. WHO Leishmaniasis http://www.who.int/leishmaniasis/en/
11. Deryło A. Parazytologia i akaroentomologia 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
13. CDC – Strongyloides – Resources for Health Professionals. https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html#tx. Dostęp 15.03.2024

H

Koinfekcje HIV/HBV/HCV



27

Joanna **Kozłowska**
Tomasz **Mikuła**
Alicja **Wiercińska-Drapało**

Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HBV/HIV

27.1. 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 wskaźniki replikacji (HBV DNA) i słabszą odpowiedź zapalną wyrażoną niższą aktywnością ALT. Te negatywne zmiany naturalnego przebiegu HBV u osób z HIV wiążą się z przyspieszoną progresją choroby w kierunku marskości wątroby. Również pierwotny rak wątroby może wystąpić wcześniej i ma bardziej agresywny przebieg [1].

27.2. Leczenie koinfekcji HBV/HIV

Wszyscy pacjenci z koinfekcją HBV/HIV powinni być leczeni antyretrowirusowo tak, aby leki wchodzące w skład ART hamowały replikację obu wirusów.

Leczenie powinno zawierać tenofowir (TDF lub TAF) i jeden z następujących nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy: lamiwudynę (3TC) lub emtrycytabinę (FTC). Wybór pozostałego leku/leków wchodzących w skład ART uzależniony jest od indywidualnej sytuacji pacjenta. Zastosowanie takiego schematu leczenia zaleca się również u wszystkich pacjentów z przeciwciałami anty-HBc, którzy są poddawani leczeniu immunosupresyjnemu.

U pacjentów z przeciwciałami anty-HBc (również u tych z niewykrywalnym HBsAg) możliwa jest reaktywacja HBV. Ryzyko takiej reaktywacji u osób z HIV jest stosunkowo niskie (do 1,6%) u tych, którzy nie są leczeni immunosupresyjnie [2]. W sytuacji immunosupresji ryzyko to wzrasta. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie ART powinna zawierać tenofowir. W przypadku zastosowania terapii ART nie zawierającej tenofowiru u pacjentów z przeciwciałami anty-HBc wskazane jest częstsze monitorowanie enzymów wątrobowych i HBsAg. U wszystkich pacjentów, niezależnie od wyjściowego statusu serologicznego zakażenia HBV, przed planowanym uproszczeniem/zmianą schematu leczenia ART do schematu nie zawierającego TDF/TAF konieczna jest ponowna ocena statusu HBV. Należy dążyć do skutecznej immunizacji przeciw HBV.

27.3. 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 anty-HBc zaleca się wykonanie badania HBV DNA z powodu możliwego utajonego zapalenia wątroby typu B (*occult hepatitis*) [3].

Obowiązuje systematyczna kontrola pacjentów z marskością wątroby:

- badanie ultrasonograficzne wątroby w kierunku zmian ogniskowych oraz stężenie alfa-fetoproteiny w surowicy – co 6 miesięcy
- gastroskopia – co 2 lata (ocena żylaków przełyku)
- skrining w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC) z uwzględnieniem skali PAGE-B (wiek, płeć, płytki krwi) [4]
- Pacjenci z marskością wątroby i niską liczbą limfocytów CD4 wymagają częstszej oceny czynności wątroby, gdyż w przebiegu ZRI może dojść do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych i dekompensacji funkcji wątroby.

Należy rozważyć kwalifikację do transplantacji wątroby u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, u których istnieje możliwość skutecznej terapii antyretrowirusowej [5].

27.4. Koinfekcja HBV/HDV/HIV

U wszystkich pacjentów z koinfekcją HBV/HIV zaleca się badanie przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu delta (anty-HDV). W przypadku dodatniego wyniku anty-HDV należy wykonać badanie HDV-RNA. U osób z potwierdzonym badaniem HDV RNA zakażeniem HDV oraz włóknieniem wątroby ≥F2 można rozważyć leczenie interferonem pegylowanym przez co najmniej 24 tygodnie, w skojarzeniu z ART zawierającą tenofowir. W leczeniu infekcji HDV u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby można także rozważyć stosowanie bulewirtydu 2 mg/dobę s.c. [6]. Transplantacja wątroby (jeśli jest wskazana), koniecznie od dawcy HBsAg (-), powinna być przeprowadzona przy zastosowaniu profilaktycznego leczenia anty-HBV i może prowadzić do eliminacji HBV i HDV.

27.5. Szczególne problemy związane z leczeniem HBV/HIV

Przerywanie terapii

Każde przerwanie terapii lekami mającymi aktywność przeciw wirusowi HBV może spowodować zaostrzenie przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby, któremu może towarzyszyć dekompensacja czynności wątroby [7]. Pacjent powinien być poinformowany o zagrożeniu związanym z samowolnym przerwaniem terapii. W przypadkach koniecznych, odstawienie inhibitorów HBV dopuszczalne jest jedynie co najmniej 6 miesięcy po serokonwersji w układzie HBe lub potwierdzonej serokonwersji w układzie HBs. Jednak również i w takich przypadkach istnieje prawdopodobieństwo reaktywacji zakażenia. 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 ART.

Piśmiennictwo

1. Sarmati L, Malagnino V. HBV Infection in HIV-Driven Immune Suppression. Viruses 2019 Nov19;11(11)
2. Denyer RV, Tate JP, Benator DA, Lim JK, Weintrob A. Hepatitis B reactivation in persons with HIV with positive hepatitis B core antibody after switching to antiretroviral therapy without hepatitis B activity. Presented at: IDWeek 2023. Oct 11-14, 2023; Boston, MA. Abstract 1026
3. 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
4. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. J Hepatol 2016;64:800-806
5. 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.0000000000 0003107
6. Yardeni D, Koh C. Bulevirtide for HBV and HDV infections. Drugs Today (Barc). 2021 Jul; 57(7):433-448
7. Bellini C, Keiser O, Chave JP. i wsp. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal In HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med 2009;10:12-18

28

Tomasz **Mikuła**
Joanna **Kozłowska**
Alicja **Wiercińska-Drapało**
Iwona **Cielniak**
Małgorzata **Inglot**

Diagnostyka i leczenie chorych z koinfekcją HCV/HIV

Wprowadzenie

Według danych WHO aktualnie na świecie żyje co najmniej 1,5 miliona osób z koinfekcją HIV/HCV, koinfekcja ta występuje u około 4% wszystkich żyjących z HIV. W populacji osób stosujących narkotyki drogą dożylną, odsetek ten wzrasta nawet do około 88%. Biorąc pod uwagę obecną sytuację epidemiologiczną w Polsce szacunkowa liczba współzakażonych HCV i HIV wynosi około 1-2 tys. W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost liczby zakażeń HIV i HCV w populacji MSM. Wśród pacjentów MSM żyjących z HIV częstość występowania zakażenia HCV wynosi około 6,3% w porównaniu do 1,5% u MSM niezakażonych HIV. Coraz większa dostępność leków przeciwwirusowych hamujących replikację HCV i wysoka skutecznośc tych terapii sprawiły, że zmniejszył się odsetek zakażeń HCV wśród żyjących z HIV a także w populacji ogólnej w Polsce.

Naturalny przebieg zakażenia HCV u osoby żyjącej z HIV charakteryzuje się szybszą progresją włóknienia wątroby i krótszym czasem potrzebnym do rozwoju marskości. Częściej też, niż w populacji bez koinfekcji HIV, dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego. 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.

28.1. Diagnostyka koinfekcji HCV/HIV

U każdej osoby żyjącej z 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 molekularne 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 (jakościowe i ilościowe).
- Określenie genotypu HCV nie jest bezwzględnie wymagane z uwagi na powszechne stosowanie terapii pangenotypowych.

- Ocena zaawansowania włóknienia wątroby – metody nieinwazyjne, w szczególnych sytuacjach – biopsja wątroby.

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). Ocena zaawansowania włóknienia nie jest już wymagana w kwalifikacji do leczenia, ale jest ważna dla potwierdzenia marskości wątroby (wpływa to na czas trwania leczenia i monitorowanie po zakończeniu leczenia)

Jako badanie przesiewowe pomocne mogą być testy surowicze np. 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.

28.2. Ostre/wczesne zakażenie HCV u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV

Od 2000 r. obserwuje się na świecie wzrost liczby rozpoznano ostrego wzw typu C wśród mężczyzn żyjących z HIV. Analizy filogenetyczne wykazały klastry wirusa związane z populacją MSM, co przemawia za transmisją seksualną jako główną drogą szerzenia się zakażenia w tej grupie.

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 T CD4+, niski poziom wiremii HIV oraz niewykrywalny HCV-RNA po 4 i 12 tygodniach od ekspozycji. Ostre zakażenie HCV u pacjentów żyjących z HIV leczonych ARV było związane z przejściowym obniżeniem liczby limfocytów T CD4+ i wzrostem wiremii 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, jadłowstręt, dyskomfort w nadbrzuszu oraz rzadziej zażółcenie skóry i białkówek występują u mniej niż 20% chorych w populacji ogólnej i jeszcze rzadziej u osób żyjących z HIV.

Kryteria rozpoznania ostrego wzw typu C opierają się na wykładnikach laboratoryjnych (zwiększona aktywność ALT i AST, obecność przeciwciał anty-HCV z potwierdzoną replikacją wirusa – dodatni wynik HCV-RNA).

W przypadku braku danych o wcześniejszych negatywnych wynikach HCV RNA lub obecności przeciwciał anty-HCV zwykle trudne jest rozróżnienie fazy wczesnej od zaostrzenia fazy przewlekłej zakażenia HCV. Stąd, zdiagnozowanie wczesnych zakażeń jest możliwe u osób do tej pory seronegatywnych, z uprzednio niewykrywalnym HCV-RNA lub po udokumentowanej ekspozycji.

W okresie objawowej infekcji tylko u 50-70% pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał anty-HCV, które często pojawiają się dopiero po 4-10 tygodniach od ekspozycji.

Zakażenie HCV w fazie ostrej infekcji najczęściej przebiega bezobjawowo lub z nieswoistymi objawami utrudniającymi diagnozę. Objawy kliniczne takie jak: stan podgorączkowy, nudności, wymioty, jadłowstręt, dyskomfort w nadbrzuszu oraz rzadziej zażółcenie skóry i białkówek występują u mniej niż 20% chorych w populacji ogólnej i jeszcze rzadziej u pacjentów zakażonych HIV.

W okresie objawowej infekcji tylko u 50-70% pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał anty-HCV, które często pojawiają się dopiero po 4-10 tygodniach od ekspozycji.

U osób z wczesnym WZW typu C, we wszystkich przypadkach leczenie powinno się wdrożyć w momencie rozpoznania, bez oczekiwania na ewentualną samoistną eliminację zakażenia.

Opóźnianie rozpoczynania terapii u pacjentów z małym prawdopodobieństwem samoistnej eliminacji może stanowić niepotrzebną barierę dostępu do leczenia, a wysoka skuteczność terapii bezinterferonowych zachęca do jak najszybszego jej zastosowania.

Leczenie wczesnych zakażeń HCV wpływa na zmniejszenie ryzyka transmisji wirusa i częstość występowania zakażenia HCV, a w populacji o wysokim ryzyku kolejnych zakażeń jest ważnym elementem profilaktyki.

Oznaczenie genotypu HCV należy rozważyć, u osób narażonych na ryzyko ponownego zakażenia (w celu odróżnienia nieskuteczności terapii od nowego zakażenia). Nabycie ponownego zakażenia HCV nie może stanowić bariery do wdrażania terapii przeciwwirusowej kolejny raz.

Dobór leków p/wirusowych, podobnie jak w przypadku leczenia przewlekłego wzw typu C powinien uwzględniać potencjalne interakcje lekowe z lekami ARV i innymi zażywanymi przez pacjenta a zasady doboru leków są takie same jak w przypadku przewlekłego WZW-C. W wybranych przypadkach możliwe jest prowadzenie terapii według uproszczonych zasad → (patrz podrozdział 28.3).

Parametry związane z infekcją wirusem HIV (wiremia HIV lub liczba limfocytów TCD4+) nie są wymagane, aby zakwalifikować pacjenta do wdrożenia leczenia zakażenia HCV. Nie wydaje się, aby skuteczność terapii przeciwwirusowej była mniejsza przy niższej liczbie limfocytów T CD4+.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwwirusowych w profilaktyce przedekspozycyjnej lub poekspozycyjnej.

28.3. Zasady terapii pzw C w koinfekcji HCV/HIV

Terapia zakażenia HCV powinna być oferowana wszystkim osobom 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 są podstawą wielu schematów leczenia w tym schematów pangenotypowych. Schematy te z uwagi na bardzo wysoką skuteczność i dobrą tolerancję są obecnie standardem terapeutycznym. 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). Rozpoczęcie terapii DAA i prowadzenie jej bez nadzoru lekarza leczącego zakażenie HIV może spowodować nieskuteczność zarówno terapii zakażenia HCV, jak i HIV. W ostatnich latach coraz wyraźniej zaznacza się trend do upraszczania terapii pzw C poprzez m.in. zmniejszenie do niezbędnego minimum badań wykonywanych przy kwalifikacji i ograniczenie liczby wizyt monitorujących. W przypadku pacjentów żyjących z HIV/HCV bez marskości wątroby, bez aktywnej infekcji HBV, bez wcześniejszego niepowodzenia terapii można rozważyć w indywidualnych przypadkach uproszczony schemat leczenia zakażenia HCV. Uproszczenia nie powinno się stosować w przypadku pacjentów leczonych ARV w oparciu o: efawirenz, etrawirynę, newirapinę i boostowany inhibitor proteazy oraz stosujących TDF przy eGFR < 60 ml/min.

Zalecane schematy DAA oraz czas trwania leczenia 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 terapii w wybranych sytuacjach klinicznych do 8 tygodni. Powszechnie stosowane sa leki pangenotypowe, wykazujące taką samą 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 jednoczasowym rozpo-

znaniu zakażeń HIV i HCV, gdy CD4 >500 kom/uL, a włóknienie wątroby jest zaawansowane (>F2 według skali METAVIR), należy niezwłocznie, przed wdrożeniem ART rozpocząć leczenie zakażenia HCV (unikanie interakcji DAA i ARV). Nie powinno się wtedy stosować schematów DAA zawierających rytonawir.

28.4. Zasady terapii ART u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV

U chorych, u których planuje się rozpoczęcie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C, zestaw terapeutyczny ART dobiera się uwzględniając potencjalne interakcje lekowe. Stosowanie schematów DAA zawierających ledipaswir lub velpataswir łącznie z zestawem ART 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 znajdują się na stronie https://www.hiv-druginteractions.org

28.5. Monitorowanie pacjentów w czasie leczenia DAA i po osiagnieciu SVR

U pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (fibrosis (≥ 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 tygodniach od zakończenia leczenia.

Z uwagi na ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem (≥ F3), mimo osiagniecia SVR konieczna jest wzmożona czujność onkologiczna – zaleca się wykonywanie USG jamy brzusznej i oznaczanie AFP co najmniej dwa razy w roku.

28.6. Postępowanie po nieskutecznym leczeniu DAA

U chorych, którzy nie osiagnęli SVR, wskazana jest reterapia. Przed podjęciem decyzji o wyborze zestawu terapeutycznego, przydatne 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. Optymalną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu terapii bezinterferonowej jest SOF/VEL/VOX.

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 z koinfekcją HIV/HCV

Terapie pangenptypowe	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	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg	12-24 tyg

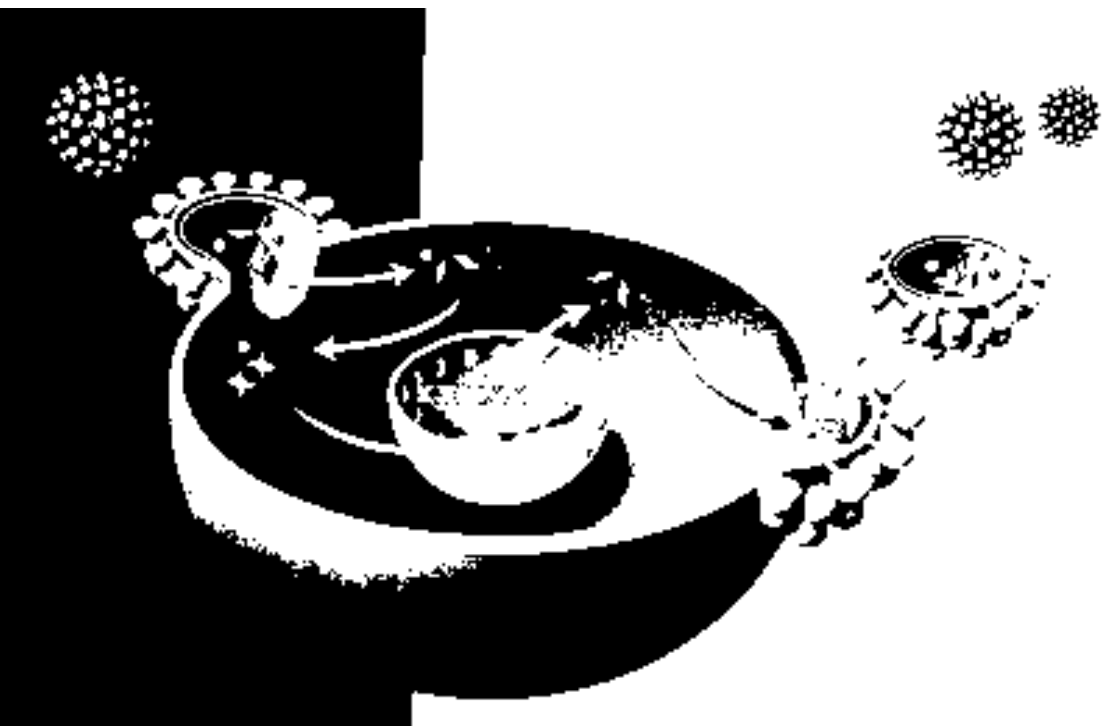
Piśmiennictwo

1. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf
2. https://www.aidsreviews.com/resumen.php?id=1622, DOI:10.24875/AIDSRev.M23000061
3. Mateu-Gelabert P, Sabounchi NS, Guarino H, et al. Hepatitis C virus risk among young people who inject drugs. Frontiers in Public Health. 2022;10:835836
4. pzh@pzh.gov.pl
5. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30358-7
6. Ramière C, Charre C, Miailhes P, Bailly F, Radenne S, Uhres A-C, et al.Lyon Acute Hepatitis Study Group Patterns of hepatitis C virus transmission in human immunodeficiency virus (HIV)–infected and HIV-negative men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2127-35. 10.1093/cid/ciz160
7. Liu S, Zhou Y, Wang Y, Li CB, Wang W, Lu X, Liu P, Hu QH, Wen Y. The Correlated Risk Factors for Severe Liver Damage Among HIV-Positive Inpatients With Abnormal Liver Tests. Front Med (Lausanne). 2022 Feb 22;9:817370. doi: 10.3389/fmed.2022.817370. PMID: 35273978; PMCID: PMC8901992.
8. Jennifer K McGee-Avila, Ilona Argirion, Eric A Engels, Thomas R O'Brien, Marie-Josèphe Horner, Baozhen Qiao, Analise Monterosso, Qianlai Luo, Meredith S Shiels, Risk of hepatocellular carcinoma in people with HIV in the United States, 2001-2019, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 116, Issue 1, January 2024, Pages 61-68, https://doi.org/10.1093/jnci/djad172
9. AASLD Summary of Recommendations for HIV/HCV-Coinfected Patients Who Are Being Treated for HCV, by Genotype Updated 12/04/2017
10. 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 Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023 244
11. 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
12. 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
13. 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
14. Tomasiewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Zarębska-Michaluk D. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów. http:// www.pasl.pl – dostep on-line
15. Recently acquired and early chronic hepatitis C in MSM: Recommendations from the European treatment network for HIV, hepatitis and global infectious diseases consensus panel. AIDS 2020 Oct 1;34(12):1699-1711
16. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0_final_09-10.pdf

17. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections
18. Nijmeijer Bm i wsp. Sexually Transmitted Hepatitis C Virus Infections:Current Trends, and Recent Advances in Understanding the Spread in Men Who Have Sex With Men. J Int AIDS Soc (2019) 22:e25348-8. 10.1002/jia2.25348
19. Gobran ST i wsp. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. Front Immunol. 2021;12:726419. Published 2021 Aug 12. doi:10.3389/fi

I

Choroby przenoszone drogą płciową



29

Ewa **Firląg-Burkacka**
Bogusz **Aksak-Wąs**

29A Diagnostyka chorób przenoszonych drogą płciową

	częstość testowania	preferowane metody	informacje dodatkowe
Kiła	W momencie rozpoznania zakażenia HIV, potem raz do roku i w trakcie ciąży, dodatkowe badanie wskazane jest jeśli występują jakiekolwiek objawy kiły lub innej choroby przenoszonej drogą kontaktów seksualnych.	Testy krętkowe i nie-krętkowe, w diagnostyce zalecany jest tzw. odwrócony model diagnostyczny (vide 29A.1).	Testy szybkie – kasetkowe: przeciwciała mogą być wykrywane przez całe życie lub zanikać jedynie przejściowo.
Rzeżączka	Do rozważenia w momencie rozpoznania zakażenia HIV, potem raz do roku i w trakcie ciąży. Badanie jest wskazane jeśli występują jakiekolwiek objawy zapalenia cewki moczowej/pochwy/sromu/gardła/odbytnicy przenoszonego drogą płciową.	Metody molekularne (amplifikacja kwasów nukleinowych – NAAT). Zaleca się badanie z wszystkich lokalizacji (cewka moczowa lub mocz/ przedsionek pochwy, gardło i odbyt) u osób mających ryzykowne kontakty seksualne.	Badania przesiewowe w odstępach 3-6 miesięcznych są uzasadnione w przypadku osób o wysokim ryzyku wystąpienia zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym osób z wieloma lub anonimowymi partnerami. Testy w miejscu opieki (POCT) – płytkowe/ antygenowe: mogą być stosowane jako diagnostyka wstępna. Zakażenia gardła i odbytnicy są zazwyczaj bezobjawowe.
Chlamydia trachomatis			
Mycoplasma genitalium			
Inne NGU (Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis czy Gardnerella vaginalis)			
wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)	Do rozważenia 1× / rok	cytologia odbytu u mężczyzn i kobiet, DARE (Digital Anal Rectal Examination), cytologia szyjki macicy	Zakażenie przebiega przeważnie bezobjawowo.

Zakażenia i choroby przenoszone drogą płciową (takie jak rzeżączka, kiła, chlamydiozy, MPOX) podlegają zgłoszeniu do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych zależnych od miejsca zamieszkania pacjenta na formularzach ZLK – 3.

Wskazania szczegółowe do wykonania badań w kierunku STI (kiła/chlamydioza/rzeżączka/inf. mykoplazmatyczna):

Wskazania kliniczne:

- U wszystkich aktywnych seksualnie MSM.
- U mężczyzn z objawami ostrego zapalenia jąder i najądrzy poniżej 40 r.ż. z czynnikami ryzyka nabycia STI.
- U kobiet u których po kontaktach seksualnych pojawiły się upławy, wydzielina śluzowo-ropna.
- U osób zgłaszających w wywiadzie kontakty analne, po których pojawiła się wydzielina ropna, śluzowo-ropna w odbycie.
- Gdy pojawiły się objawy zapalenia odbytnicy i okrężnicy oraz bóle w podbrzuszu, powiększeniu uległy okoliczne węzły chłonne, wystąpiły dolegliwości bólowe w podbrzuszu i bolesne/puste parcia na stolec.
- Wydzielina śluzowo-ropna z cewki moczowej u mężczyzn.
- Wydzielina z szyjki macicy lub pochwy z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia STI: (wiek <29 lat, nowy kontakt seksualny lub więcej niż jeden partner w ciągu ostatniego roku).
- Śluzowo-ropne zapalenie szyjki macicy.
- Diagnoza innej choroby przenoszonej drogą płciową w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- Ostry ból miednicy lub oznaki PID (ang. pelvic inflammatory disease – zapalenie narządów miednicy mniejszej).
- Ropne zapalenie spojówek u noworodka lub dorosłego.

Wskazania epidemiologiczne:

- Jako część badania przesiewowego w kierunku STI u młodych dorosłych (<25 lat) lub MSM niezależnie od wieku.
- Podczas badania przesiewowego w kierunku STI u osób, które miały nowe lub liczne niedawne kontakty seksualne.
- Badanie partnerów osób z rozpoznanymi STI lub PID.
- Ofiary przemocy seksualnej.

29B **Kiła** (Lues)

29B.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 serologicznych odczynów kiłowych mogą być nieadekwatne do okresu zakażenia krętkiem bladym. Dlatego kiła II okresu może występować z kiłą I okresu, okresy kiły mogą się na siebie nakładać, wcześniej dochodzić może do zajęcia OUN i narządu wzroku. Odczyny serologiczne mogą być bardzo wysokie lub ujemne. [4,5,6,7]

29B.2. Rozpoznanie

Rekomenduje się, aby badania przesiewowe w kierunku kiły wykonywać rutynowo u osób żyjących z HIV [22]. Wskazane jest regularne wykonywanie tych badań szczególnie wśród mężczyzn mających kontakte seksualne z innymi mężczyznami (MSM), nie tylko przy wdrażaniu ARV, ale co najmniej 1x/rok, a w razie potrzeby częściej [23].

Rozpoznanie kiły u pacjenta powinno nastąpić poprzez oznaczenie odczynu swoistego metodami chemoluminescencji (CIA – chemiluminescence immunoassays) lub immunoenzymatycznymi (EIA – enzyme-linked immunosorbent assay) lub wykonaniu innego testu swoistego (TPHA; TPPA; FTA-ABS; FTA) [5] a następnie odczynu nieswoistego (reaginowego) – VDRL; RPR [20] – jest to tzw. odwrócony model diagnostyczny

Odczyn nieswoisty powinien być oznaczony ilościowo z oceną miana, swoisty może być oznaczony tylko jakościowo.

Odczyny klasyczne niekrętkowe wykrywają przeciwciała przeciwlipidowe klasy IgG i IgM powstające w odpowiedzi na lipidy krętka bladego. Pojawiają się:

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) po 5-6 tyg. od zakażenia. Odczyn niekrętkowy, kłaczkujący.
- RPR (Rapid Plasma Reagin Test) po 5-6 tyg. od zakażenia – 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%. [7]

W odczynach krętkowych jako antygeny stosowane są całe komórki krętków bladych lub ich fragmenty. Są to:

- FTA (odczyn immunofluorescencji krętków) po 3 tyg. od zakażenia.
- FTA-ABS (modyfikacja absorpcyjna odczynu FTA) w 3-4 tyg.
- TPHA/TPPA (odczyn biernej hemaglutynacji krętków) po 2-3 tyg. od zakażenia. **(uwaga: odczyn ten może utrzymywać się całe życie).**

Testy serologiczne oceniające przeciwciała przeciw Treponema pallidum:

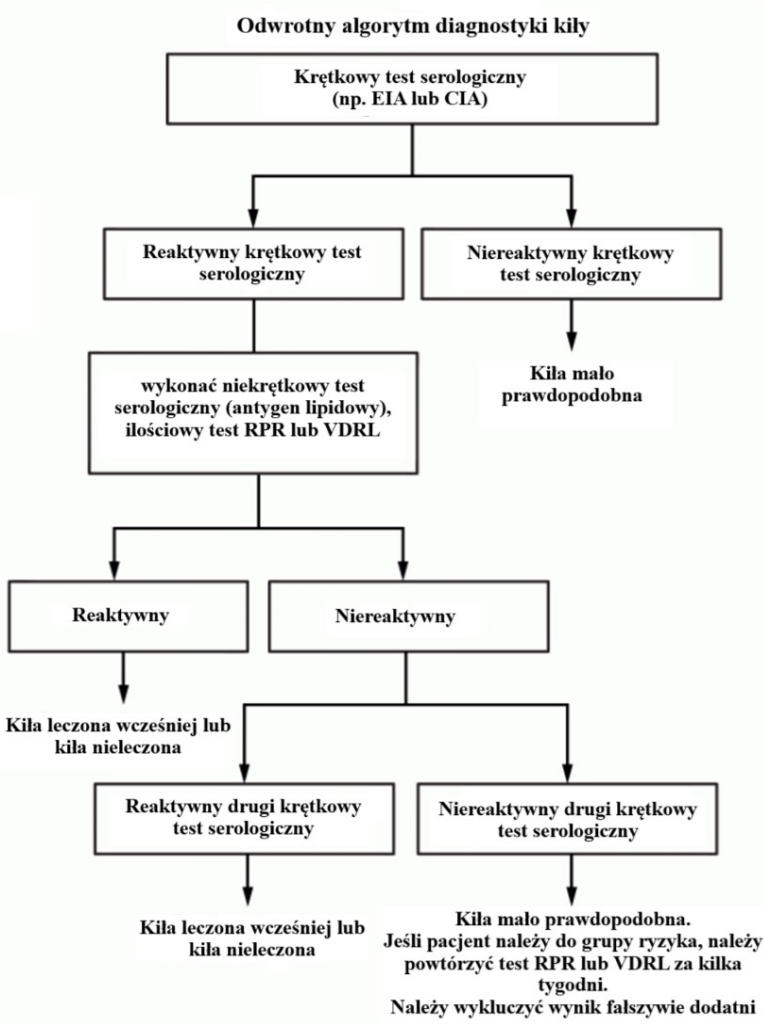
- EIA/IgG; EIA/IgM; Immunoblot IgG i IgM. W klasie IgM po 2 tyg. od zakażenia.

Swoistość i czułość wszystkich tych odczynów w kile II okresu i kile późnej określa się na 94% do 100%.

Pacjent, który posiada wynik dodatni testu wykonanego w warunkach domowych „tzw. test płytkowy" – powinien mieć wykonane od razu dwa rodzaje badań (odczyn krętkowy i niekrętkowy).

Stany kliniczne sprzyjające pojawieniu się fałszywie dodatnich odczynów niekrętkowych

ostre **(fałszywy wynik utrzymuje się do 6 m-cy)**	**przewlekłe** **(fałszywy wynik utrzymuje się powyżej 6 m-cy)**
• po szczepieniach • wczesny okres po zawale mięśnia sercowego • po przebyciu chorób zakaźnych przebiegających z gorączką (malaria, gorączki krwotoczne, ospa, odra, grypa) • w ciąży	• w chorobach autoimmunologicznych • w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby, w alkoholowej chorobie i marskości wątroby • w chorobach nowotworowych • u osób stosujących środki odurzające iniekcyjnie • u osób w podeszłym wieku

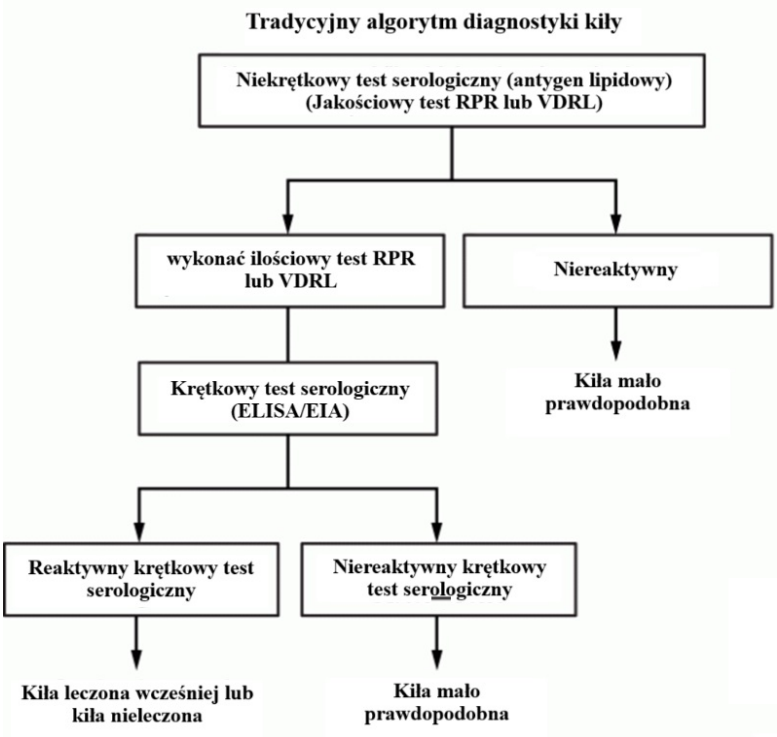


Schemat 1: Odwrócony algorytm diagnostyki kiły – aktualnie zalecane postępowanie

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR)

Można rozważyć jego wykonanie w przypadku:

1. odchyleń w badaniu neurologicznym lub psychiatrycznym bez względu na okres kiły,
2. podejrzenia kiły narządu wzroku,
3. kiły III okresu,
4. pacjentów bez objawów klinicznych, jeśli początkowe miano **VDRL wynosi >1:32 – 1:64** i nie obserwuje się właściwego spadku miana w okresie 12 miesięcy po leczeniu (4-krotnego),
5. kontroli po wcześniej rozpoznanej kile OUN w czasie od 3 do 6 miesięcy, jeśli kontrola serologiczna nie przebiega typowo (brak oczekiwanego spadku miana VDRL)



Schemat 2: Tradycyjny model diagnostyki kiły

Typowe odchylenia w badaniu ogólnym PMR

- Pleocytoza >10 kom/ mm^3 – parametr najbardziej czuły
- Białko (umiarkowanie podwyższone stężenie do 200 mg/dl)
- Glukoza (obniżone stężenie <40 mg/dl)

Badanie przeciwciał w PMR

- VDRL* – dodatni – potwierdza rozpoznanie kiły OUN, ale ujemny nie wyklucza.
- FTA-ABS** – dodatni, ale tylko łącznie z dodatnim odczynem VDRL w PMR, potwierdza rozpoznanie kiły OUN. Ujemny – wyklucza kiłę OUN.
- TPHA dodatni miano odczynu > 1:320, ale tylko łącznie z dodatnim odczynem VDRL w PMR, potwierdza kiłę OUN
- Rozpoznanie kiły OUN wymaga stwierdzenia zwiększonej pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym wraz z wyżej wymienionymi odczynami.

* VDRL 1:32 we krwi obwodowej odzwierciela o 19% wyższe ryzyko kiły OUN

** dodatni odczyn FTA-ABS może występować w przebiegu innych zakażeń i chorób, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, dur powrotny, leptospiroza, pinta, malinica, gorączka szczurza i inne krętkowice; przeciwciała krętkowe, w odróżnieniu od niekrętkowych, mogą biernie przenikać z krwi obwodowej do PMR, dlatego też wyniki serologiczne należy interpretować łącznie [6].

Leczenie kiły

Bieżące zalecenia dotyczące leczenia kiły rekomendują we wszystkich postaciach kiły benzylopenicylinę benzatynową/penicylinę benzylową. Tylko w przypadku kiły OUN zaleca się penicylinę krystaliczną.

U chorych uczulonych (reakcja typu natychmiastowego) na penicylinę, zaleca się odczulanie – powinno dążyć się do podania pacjentowi penicylin, przed rozważeniem innych opcji terapeutycznych. [20,24]

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 (na początku ciąży i w 37 tygodniu). [25]

U kobiet, które były leczone z powodu kiły przed ciążą i nie uzyskały właściwego spadku miana VDRL po leczeniu należy zastosować leczenie profilaktyczne w I i II połowie ciąży. Dzieci urodzone przez matki z dodatnimi wynikami serologicznymi w kierunku kiły powinny otrzymać pojedyncze wstrzyknięcie penicyliną benzatynową w dawce 50 000 j./kg domięśniowo, niezależnie od tego czy matka była leczona w czasie ciąży. [5,6,17,20,22,23]

29B.3. Leczenie kiły

Kiła wczesna I okresu (3-9 tygodni od zakażenia) – wrzód twardy/zmiana pierwotnia

Kiła wczesna II okresu (9-16 tygodni) – osutka kiłowa skóry, błon śluzowych

SCHEMAT REKOMENDOWANY
benzylopenicylina benzatynowa 2,4 mln j.m. i.m. jednorazowo (1,2 mln j.m. w każdy pośladek)
SCHEMAT ALTERNATYWNY
penicylina prokainowa 600 000 j.m. i.m. przez 10-14 dni
ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA w tym stosowanie leków przeciwkrzepliwych
doksycyklina 2×100 mg doustnie przez 14 dni
ceftriakson 1,0-2,0g /dobę i.m. lub i.v. przez 14 dni
ALERGIA NA PENICYLINY LUB ODMOWA LECZENIA POZAJELITOWEGO PRZEZ PACJENTA*
doksycyklina 2×100 mg doustnie przez 14 dni

* również do rozważenia w przypadku niemożliwości podania penicyliny domięśniowo lub w sytuacjach losowych skutkujących brakiem dostępności penicyliny

Kiła późna – kiła III okresu (>1 roku od zakażenia) + kiła o nieznanym czasie trwania – w tym kiła układu krążenia, kilaki, kiła kości

SCHEMAT REKOMENDOWANY
benzylopenicylina benzatynowa 2,4 mln j.m. i.m. w 3 dawkach 1x/tydz. **1, 8, 15 dzień** (1,2 mln j.m. w każdy pośladek)

SCHEMAT ALTERNATYWNY
penicylina prokainowa 600 000 j.m. i.m. przez 17-21 dni
ALERGIA NA PENICYLINY LUB ODMOWA LECZENIA POZAJELITOWEGO PRZEZ PACJENTA
doksycyklina 2×100 mg doustnie przez 28 dni*

* doksycyklina w leczeniu kiły późnej cechuje się mniejszą skutecznością niż penicylina

Kiła OUN, narządu wzroku i narządu słuchu niezależnie od okresu kiły

SCHEMAT REKOMENDOWANY
penicylina krystaliczna 18-24 mln/dobę i.v. w dawkach podzielonych co 4 godz. przez 14-21 dni*
SCHEMAT ALTERNATYWNY
penicylina prokainowa 1,2-2,4 mln j.m. i.m. 1×/dobę + probenecyd 500 mg p.o. 4/dobę przez 14 dni
ceftriakson 2,0 g /dobę i.v. przez przez 14 dni
ALERGIA NA PENICYLINY
Odczulanie, następnie leczenie wg schematu rekomendowanego
BRAK ZGODY NA LECZENIE DOŻYLNE
doksycyklina 2× 200 mg doustnie przez 21 dni**

* możliwość przedłużenia w zależności od stanu pacjenta

** schemat ten ma bardzo mało danych potwierdzających jego skuteczność i powinien być zarezerwowany do zastosowania w absolutnej ostateczności.

Stosowanie leków przeciwkrzepliwych:

- W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia miejscowego, zaleca się wykonywanie iniekcji około 10 godzin po podaniu dabigatranu lub apiksabanu, a około 20 godzin po podaniu rywaroksabanu.
- Należy monitorować pacjenta pod kątem ewentualnych działań niepożądanych. Istotne jest, by pamiętać, że stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), szczególnie tych o długim okresie półtrwania (>12 godzin), u pacjentów leczonych antykoagulantami znacząco zwiększa ryzyko krwawień, nie tylko w miejscu iniekcji domięśniowej, ale również w innych lokalizacjach.
- Pacjent leczony doustnymi lekami przeciwpłytkowymi, takimi jak kwas acetylosalicylowy, nie powinien zatem otrzymywać iniekcji domięśniowych. Optymalna terapia dla pacjentów leczonych nowymi doustnymi antykoagulantami (NOAC) lub antagonistami witaminy K (VKA) powinna opierać się na lekach doustnych lub dożylnych, szczególnie gdy terapia planowana jest na kilka lub więcej dni, a pacjent jest w starszym wieku.
- Jeśli pacjent leczony jest VKA przed iniekcją należy określić INR i upewnić się, że wynosi on mniej niż 4,0.
- W przypadku kiły wczesnej pacjenci przyjmujący leczenie przeciwkrzepliwe powinni zatem otrzymywać leczenie doustne (doksycyklina). W przypadku kiły późnej ze względu na zmniejszoną skuteczność doksycykliny zaleca się leczenie penicylinami z zachowaniem wszystkich środków bezpieczeństwa opisanych wyżej.

29B.4. Kiła układu kostnego

Najczęściej zmiany występują w kościach płaskich: mostek, czaszka oraz kościach długich – piszczele. Dochodzi do zagęszczenia struktury kostnej, zgrubienia okostnej i całej kości. Zmiany chorobowe w stawach mają najczęściej charakter odczynowy i zapalny. Towarzyszą im dolegliwości bólowe o charakterze przejściowym. Niekiedy może dojść do zniszczenia i zniekształcenia stawów przez kilaki przechodzące z kości długich na okolice stawowe.

29B.5. Kiła narządu wzroku i słuchu

Kiła narządu wzroku może przebiegać pod postacią zapalenia siatkówki, twardówki, tęczówki. Często manifestuje się zapaleniem nerwu wzrokowego.

Kiła narządu słuchu najczęściej przebiega pod postacią nagłego lub szybko postępującego obustronnego niedosłuchu czuciowo-nerwowego z łagodnymi objawami przedsionkowymi. Zajęcie ślimaka we wczesnej kile wiąże się często z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych z naciekiem zapalnym błędnika i nerwu VIII.

Proponowane leczenie: jak w kile OUN.

29B.6. Leczenie kiły u kobiet ciężarnych

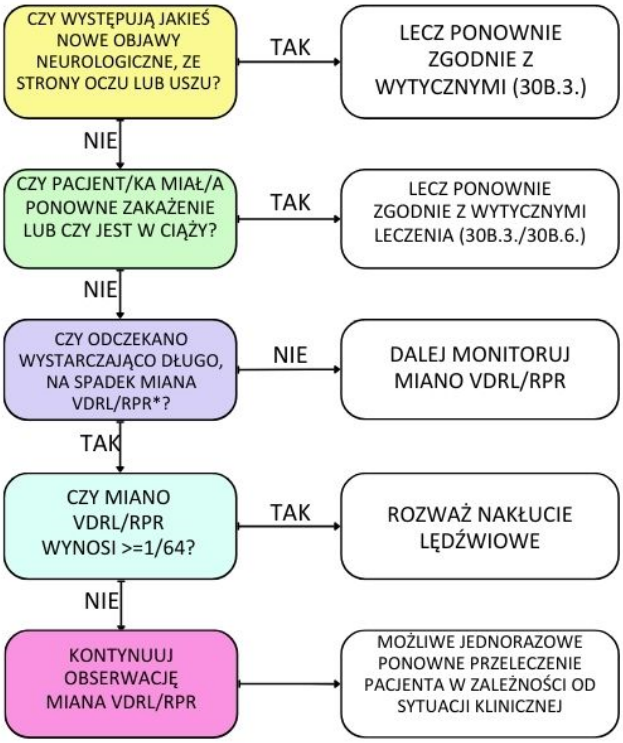
Lekiem z wyboru jest długodziałająca penicylina benzatynowa stosowana zgodnie z okresem kiły.

Uwaga!

- Nie ma alternatywy dla penicyliny w leczeniu kiły u kobiet w ciąży.
- Zaleca się odczulanie na penicylinę → (patrz 29B.10) i leczenie penicyliną benzatynową zgodnie z rozpoznaniem.
- W innym przypadku decyzję o leczeniu podejmują wspólnie dermatolog-wenerolog z ginekologiem.

29B.7. Ocena wyników leczenia kiły

- Kontrola po leczeniu kiły powinna odbywać się na podstawie oceny klinicznej i serologicznej pacjenta.
- Działanie benzylopenicyliny benzatynowej utrzymuje się przez okres 3 tygodni i dopiero po tym czasie (3 tyg. od ostatniego podania) powinien być liczony czas do kontroli serologicznej
- Kontrola serologiczna powinna odbywać się po 1 miesiącu, 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, z oceną odczynów niekrętkowych (VDRL/RPR) – ocena miana. Schemat ten powinien być kontynuowany do momentu, gdy miano stanie się ujemne lub osiągnie niski poziom plateau (1:1–1:4 utrzymujący się przez **1 rok** obserwacji przy braku ryzyka). [24] Pacjenci z utrzymującymi się wysokimi mianami powinni pozostawać pod obserwacją.
- Za prawidłową odpowiedź serologiczną uznaje się co najmniej 4-krotne (o 2 rozcieńczenia) obniżenie miana odczynu niekrętkowego.
- Czas do uzyskania oczekiwanego spadku miana dla kiły wczesnej wynosi do 12 miesięcy (u pacjentów żyjącycyh z HIV do 24 miesięcy), a dla kiły późnej do 24 miesięcy.
- Jeśli nie obserwuje się oczekiwanego spadku miana VDRL/RPR, ocena chorego powinna odbywać się wg schematu:



* dla pacjentów żyjących z HIV 24 miesiące niezależnie od okresu kiły

29B.8. Kiła a PrEP

- Pacjenci przyjmujący PrEP powinni być diagnozowani w kierunku kiły co 3 miesiące.
- Profilaktyka poekspozycyjna doksycykliną w dawce 200 mg w ciągu 24-72 godzin po stosunku seksualnym (tzw. doksy-PEP) okazała się skuteczna w zapobieganiu bakteryjnym chorobom przenoszonym drogą płciową u MSM (kiła i chlamydioza, a w pewnym stopniu również rzeżączka), z zastrzeżeniem nieznanego długoterminowego wpływu na mikrobiotę i antybiotykooporność. Postępowanie to można rekomendować pacjentom indywidualnie w zależności od oceny ryzyka.

29B.9. Postępowanie u partnerów seksualnych.

- Należy rozważyć natychmiastowe leczenie po kontakcie z osobą chorą na kiłę (zwłaszcza partnerek w ciąży!), chyba że partnerzy są w stanie regularnie zgłaszać się na wizyty celem wykluczenia kiły wczesnej.
- Badania serologiczne w kierunku kiły należy wykonać na pierwszej wizycie i powtórzyć po 6 tygodniach i 3-6 miesiącach.
- Jako lek z wyboru po kontakcie z chorym z kiłą zaleca się benzylopenicylinę benzatynową 2,4 mln j.m. i.m. jednorazowo (1,2 mln j.m. w każdy pośladek).
- W przypadku leczenia pacjenta należy jednoczasowo przeleczyć wszystkich aktualnych partnerów seksualnych i dołożyć wszelkich starań aby poinformować pozostałych.

29B.10. Odczulanie na penicyliny

Swoiste odczulanie polega na szybkim podawaniu substancji alergizującej w coraz większych dawkach w celu osłabienia reaktywności komórek efektorowych. Początkowa dawka odczulająca penicyliny jest zwykle 100-1000 razy mniejsza od stężenia leku, które daje dodatni wynik próby skórnej. **Przy odczulaniu drogą doustną ryzyko wywołania reakcji anafilaktycznej może być mniejsze niż przy pozajelitowym podawaniu leku**. Kolejne, rosnące dawki podaje się w odstępach 15-30-minutowych, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej. W większości przypadków trwa to 4-5 godzin. Odczulanie powinno się przeprowadzać tylko u pacjentów hospitalizowanych, w warunkach natychmiastowej dostępności doświadczonego personelu i sprzętu reanimacyjnego. [27]

Proponowany schemat desensytyzacji wg Wendeala i wsp. z 1985 roku. [28,29]

1A. Przygotowywanie zawiesiny z wykorzystaniem penicyliny fenoksymetylowej			
butelka	**750 000 j.m. w 5 ml**	**rozcieńczanie**	**stężenie**
butelka A	1 ml zawiesiny wyjściowej rozcieńczyć do 100 ml		1500 U/ml
butelka B	2 ml zawiesiny wyjściowej rozcieńczyć do 20 ml		15000 U/ml
butelka C	bez rozcieńczania		150000 U/ml

1B. Schemat desensytyzacji doustnej						
etap	**butelka**	**stężenie leku j.m./ml**	**j.m.**	**ml**	**łączny czas (min.)**	**łącznie j.m.**
1	A	1500	150	0,1	0	150
2	A	1500	300	0,2	15	450
3	A	1500	600	0,4	30	1050
4	A	1500	1200	0,8	45	2250
5	A	1500	2400	1,6	60	4650
6	A	1500	4800	3,2	75	9450
7	A	1500	9600	6,4	90	19050
8	A	1500	19200	12,8	105	38250
9	B	15000	39000	2,6	120	77250
10	B	15000	76500	5,1	135	153750
11	B	15000	153000	10,2	150	306750
12	C	150000	300000	2	165	606750
13	C	150000	615000	4,1	180	1221750
zakończenie desensytyzacji						
14	po zakończeniu podać penicylinę prokainową 600 000 j.m. domięśniowo lub Ospen 3× dziennie po 750 000 j.m.					

29C Wirus brodawczaka ludzkiego (Human papillomavirus – HPV)

Jarosław **Leszczyszyn**

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) okolic moczowo-płciowych, odbytu oraz gardła dotykają niemal każdego, aktywnego seksualnie człowieka. Obecnie znanych jest ponad 160 podtypów wirusa, znacząca część z nich to tzw. podtypy onkogenne (głównie 16 i 18), które po wbudowaniu do genomu człowieka wywołują powolny proces zmian komórkowych prowadzący ostatecznie do raka płaskonabłonkowego: szyjki macicy, sromu, odbytu, gardła i migdałków. W normalnych warunkach, immunokompetentny system odpornościowy eliminuje zakażenie w ciągu 6-12 miesięcy. U osób z zaburzeniami odporności proces naturalnej eliminacji może zostać zaburzony prowadząc ostatecznie do inicjacji procesu nowotworzenia. Zwykle do zakażenia dochodzi grupą wirusów HPV z wielu podtypów, ocenia się, że taka grupa liczy 5 do 10 podtypów, w tym także onkogennych.

Wirusy HPV atakują niemal wyłącznie komórki warstwy podstawnej nabłonków przede wszystkim w strefach przejściowych – szyjce macicy i kanale odbytu.

Zapobieganie

Jedyną metodą zabezpieczenia przed zakażeniem HPV jest szczepienie. Obecnie dostępna jest szczepionka Gardasil-9 (w niektórych krajach pod nazwą Silgard-9). Od 2020 roku, wg FDA szczepienie wskazane jest u kobiet i mężczyzn pomiędzy 9 a 45 rokiem życia (wg EMEA między 9 a 14 r.ż.). Optymalnie powinno być stosowane przed podjęciem pierwszej w życiu aktywności seksualnej. Szczepienie składa się z 3 dawek. Szczepionka zabezpiecza przed powstaniem kłykcin kończystych (podtypy 6, 11), raka szyjki macicy, raka sromu, raka odbytu, raka migdałków (7 najczęstszych podtypów onkogennych).

Kłykciny kończyste

Kłykciny kończyste występują u niemal 80% osób żyjących z HIV i są spowodowane zakażeniem podtypami 6 i 11 HPV. Zmiany mają charakter małych, różowych, ostro zakończonych brodawek, często występujących w grupach z tendencją do zlewania się. Zlokalizowane w odbycie mogą powodować uczucie wilgotnego odbytu i świąd. W odbycie lokalizują się na skórze wokół odbytu, w zakresie anodermy i strefie przejściowej kanału odbytu (kloakogenna). U kobiet obejmują zwykle srom, przedsionek pochwy. Nieleczone kłykciny mogą tworzyć duże guzowate zmiany, krwawiące, bolesne wymagające zaawansowanego leczenia chirurgicznego (szerokie wycięcie z przeszczepem skóry).

Leczenie polega na mechanicznym niszczeniu zmian przy pomocy diatermii chirurgicznej, lasera CO_2, terapii fotodynamicznej z użyciem kwasu alfalewulinowego, miejscowo stosowanej podofiliny lub kwasu trójchlorooctowego (niedostępny w UE). Możliwe jest także leczenie farmakologiczne – miejscowo stosowany krem Aldara 5%. Niezależnie od stosowanej metody obserwujemy wysoką, sięgającą 30-50% nawrotowość. Prawdopodobnie przyczyną tego jest pominięcie części zmian podczas leczenia, najczęściej polega ono na leczeniu zmian na skórze odbytu, z pominięciem głęboko położonych i niewidocznych zmian w strefie przejściowej kanału odbytu.

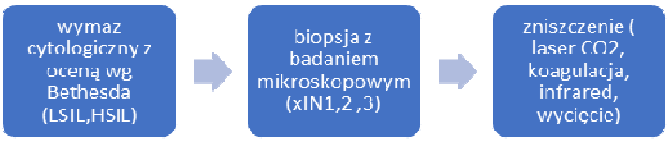
Dysplazja i rak odbytu

Zakażenie onkogennym podtypem HPV może zainicjować proces powolnego nowotworzenia.

Grupę komórek, która rozpoczęła proces transformacji nowtworowej (dysplazja) określa się mianem „IN" (Intraepithelial Neoplasia) z dodaniem na początku litery określającej lokalizację (C – cervical, A – anal, V – vulval, P – penis) oraz cyfra określającą stopień dysplazji od 1-3. Zatem AIN-3 to dysplazja wysokiego stopnia w zakresie odbytu, a CIN1 – to dysplazja małego stopnia w zakresie szyjki macicy. Wszystkie zmiany zlokalizowane są śródnabłonkowo, to znaczy nie przekraczają błony podstawnej nabłonka. Opisana klasyfikacja utworzona jest na podstawie obrazu histopatologicznego.

Zarówno komórki szyjki macicy, jak i odbytu złuszczają się w naturalny sposób. Badanie tych złuszczonych komórek pozwala na stworzenie odrębnej klasyfikacji, jest to tzw. system Bethesda, w którym istotne jest wyróżnienie dwu typów komórek – LSIL (Low-grade Squamous Cell Intraepithelial Lesion) i HSIL (High-grade Squamous Cell Intraepithelial Lesion). Wg tego systemu wyróżniamy w obrazie cytologicznym komórki o dysplazji niskiego lub wysokiego stopnia oraz ASCUS – zmienione komórki nieokreślonego znaczenia (na przykład zmienione zapalnie).

Sekwencja jest obecnie podstawą wtórnej profilaktyki raka szyjki macicy i odbytu.



Wszyscy pacjenci u których w wymazie cytologicznym, pobranym z odbytu (szyjki macicy) stwierdzono HSIL – powinni mieć wykonaną anoskopie wysokiej rozdzielczości HRA (kolposkopię), pobraną biopsję, i jeśli badanie histopatologiczne potwierdzi rozpoznanie AIN 2 lub 3 (CIN2 lub 3), wykonane zniszczenie zmiany, przy użyciu elektroresekcji, lasera CO_2, podczerwieni.

Opublikowane w 2022 roku wstępne wyniki wieloośrodkowego badania ANCHOR (www.anchor-study.org), wskazują na wysoką skuteczność takiego postępowania w prewencji raka odbytu. W grupie objętej profilaktyką (107/100 000/rok) uzyskano zmniejszenie zapadalności na raka odbytu o 57% w stosunku do grupy kontrolnej (402/100 000/rok).

Uważa się, że czas potrzebny na ewolucję zmian typu xIN3 do raka inwazyjnego (komórki nowotworowe przekraczają błonę podstawną) to około 7-10 lat.

Osoby żyjące z HIV są szczególnie narażone na powstawanie zmian dysplastycznych-HPV zależnych oraz raka odbytu czy szyjki macicy.

Biorąc pod uwagę wyniki metaanalizy Clifforda i wsp. czynników wpływających na zapadalność na raka odbytu, grupy największego ryzyka w kolejności malejącej to:

- MSM żyjący z HIV
- Kobiety, które przebyły raka sromu
- Osoby żyjące z HIV nie należący do grupy MSM
- Kobiety leczone lekami immunosupresyjnymi powyżej 10 lat

We wszystkich grupach ryzyka rośnie ono znacząco z wiekiem. Dla przykładu, w grupie MSM żyjących z HIV powyżej 60 roku życia zapadalność wynosi około 110/100 000/rok, podczas gdy w grupie MSM z HIV poniżej 30 roku życia około 20/100 000/rok.

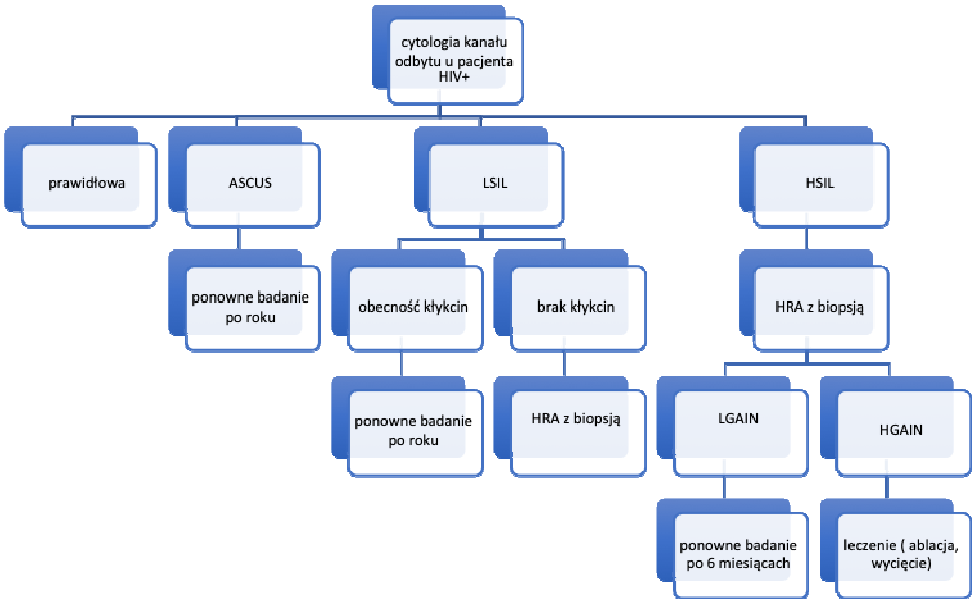
Na podstawie opinii ekspertów International Anal Neoplasia Society (www.iansoc.org) zaleca się aby każdej osobie żyjącej z HIV, co najmniej raz w roku wykonać badanie cytologiczne odbytu i postępować dalej wg poniższego schematu. Badanie powinno być uzupełnione badaniem odbytu

palcem DARE (Digital Anal Rectal Examination). Wytyczne przeprowadzenia tego badania opublikował Hillman i wsp. W 2019. Pacjenci z nieprawidłowym obrazem cytologicznym (LSIL, HSIL) powinni być kierowani do ośrodka wykonującego anoskopię wysokiej rozdzielczości, celem weryfikacji rozpoznania cytologicznego i dalszego postępowania leczniczego jak w poniższym schemacie.

Optymalny sposób postepowania profilaktycznego w grupie pacjentów najwyższego ryzyka przedstawiono na diagramie.

W 2022 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego badania 3 fazy, w którym wzięło udział 4459 MSM żyjących z HIV powyżej 35 roku życia (Palefsky J.N., Lee J.Y., Jay., i wsp. New Engl.J. Med. 2022,386,2273-2282). Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy: obserwowanych wg schematu oraz obserwowanych (grupa kontrolna) oraz leczonych poprzez wycięcie lub ablację zmian typu HGAIN. Stwierdzono, że w grupie pacjentów leczonych, częstość konwersji AIN w raka odbytu była mniejsza niż w grupie kontrolnej o 57%, róznica ta jest istotna statystycznie.

Pomimo istnienia wytycznych, obecnie w Polsce nie ma praktycznie ośrodków wyspecjalizowanych w diagnostyce cytologicznej AIN oraz raka odbytu.



Należy zwrócić uwagę, że w przeciwieństwie do raka szyjki macicy rak odbytu jest nowotworem stosunkowo rzadkim w ogólnej populacji (1,6/100000/rok) i występuje przede wszystkim w grupach ryzyka. Wiedza na temat zasad profilaktyki nie jest rozpowszechniona nawet w środowisku onkologów. Wpływa to także na leczenie. Jest to jeden z niewielu nowotworów w którym schemat leczenia nie zmienił się właściwie od lat 70. ubiegłego wieku (schemat Nigro) – radio-chemioterapia. Podobna sytuacja dotyczy HP – zależnego raka gardła i migdałków. W przypadku tego nowotworu, poza badaniem fizykalnym, nie istnieją żadne zasady profilaktyki czy wykrywania zmian przednowotworowych.

29D **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 i wynosi ponad 60%, podczas gdy u mężczyzny około 40%. [4,6,7,16,20]

29D.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. [7,16,20]

29D.2. Diagnostyka rzeżączki

Rozpoznanie niepowikłanej rzeżączki ustala się na podstawie wykrycia *N. gonorrhoeae* w wydzielinach układu moczowo-płciowego, odbytnicy, jamy ustnej i gardła lub spojówek. *N. gonorrhoeae* można wykryć za pomocą testów amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT) lub hodowli. Bakterię można również uwidocznić za pomocą mikroskopii barwionego rozmazu z dróg rodnych celem ułatwienia szybkiej diagnozy u pacjentek z objawami.

Testy NAAT są zalecanymi testami diagnostycznymi dla pacjentów zarówno objawowych jak i bezobjawowych – zaleca się badanie z 3 rejonów (gardło, cewka moczowa/przedsionek pochwy i odbyt).

- Mikroskopia (×1000) z użyciem barwienia metodą Grama lub błękitem metylenowym w celu identyfikacji charakterystycznych wewnątrzkomórkowych diplokoków w granulocytach zapewnia odpowiednią czułość (90-95%) i swoistość (>99%) u osób **z zakażeniem objawowym** (wydzielina z cewki moczowej i/lub szyjki macicy).
- Testy w miejscu opieki (POCT) – płytkowe/antygenowe: mogą być stosowane jako diagnostyka wstępna.

29D.3. Wskazania do leczenia rzeżączki

1. Stwierdzenie dwoinek wewnątrz leukocytów w preparacie bezpośrednim barwionym metodą Grama lub błękitem metylenowym.
2. Dodatni wynik posiewu lub dodani wynik badania molekularnego (NAAT)
3. Wskazania epidemiologiczne:
   - Partner/partnerka 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, należy zawsze leczyć zakażenie rzeżączkowe i chlamydialne łącznie**). [20, 21]

29D.4. Leczenie rzeżączki niepowikłanej (niepowikłane zakażenie cewki moczowej, szyjki macicy, odbytnicy i gardła u dorosłych i młodzieży, gdy nie jest znana wrażliwość drobnoustroju na antybiotyki)

SCHEMAT REKOMENDOWANY
ceftriakson 1 g i.m. + azytromycyna 2 g p.o. jednorazowo (lub w 2 dawkach podzielonych co 6-12 h)
SCHEMAT ALTERNATYWNY
ceftriakson 1 g i.m. jednorazowo (gdy nie jest dostępna azytromycyna lub pacjent nie jest w stanie przyjmować leków doustnych)
Jeśli schemat nie zawiera azytromycyny a nie wykluczono koinfekcji C. trachomatis (badaniem NAAT) wskazane dodanie do leczenia ceftriaksonem: doksycyklina 100 mg 2×/dobę p.o. przez 10 dni
brak zgody na domięśniowe podanie leku lub przeciwwskazania do iniekcji domięśniowych
cefiksym 800 mg p.o. jednorazowo + azytromycyna 2 g p.o. jednorazowo
cyprofloksacyna 500 mg p.o. jednorazowo (wyłącznie w przypadku zakażeń anogenitalnych, gdy przed rozpoczęciem leczenia potwierdzono wrażliwość na działanie antybiotyku)
CIĘŻKA NADWRAŻLIWOŚĆ NA β-LAKTAMY
2 g spektynomycyny (w pojedynczej dawce i.m.) oraz 2 g azytromycyny (w pojedynczej dawce p.o.)
500 mg cyprofloksacyny (w pojedynczej dawce p.o.)
240 mg gentamycyny (w pojedynczej dawce i.m.) oraz 2 g azytromycyny (w pojedynczej dawce p.o.)

Spektynomycyna obecnie jest w Polsce niedostępna.

Uwaga! Liczne doniesienia podkreślają narastającą oporność na cefiksym, zwłaszcza stosowany w monoterapii oraz w przypadku rzeżączkowego zapalenia gardła. W leczeniu rzeżączkowego zapalenia gardła zaleca się wykonanie TOC (test of cure) po ok 14 dniach po leczeniu.

29D.5. Leczenie rzeżączkowego zapalenia spojówek

Schemat zalecany:

- Jak w schemacie leczenia rzeżączki niepowikłanej (29D.4.)
- Dodatkowo należy często płukać oko sterylnym fizjologicznym roztworem NaCl

29D.6. Rozsiane zakażenie rzeżączkowe

Schemat zalecany:

- 1 g ceftriaksonu (i.v. co 24 godz.) lub
- 1 g cefotaksymu (i.v. co 8 godz.) lub
- 2 g spektynomycyny (i.m. co 12 godz.).

Leczenie należy kontynuować przez 7 dni.

Istnieje możliwość wcześniejszej zmiany schematu terapeutycznego pod warunkiem potwierdzenia wrażliwości antybiogramem po 24–48 godzinach od uzyskania widocznej poprawy klinicznej na:

- 400 mg cefiksymu (p.o. co 12 godz.) lub
- 500 mg cyprofloksacyny (p.o. co 12 godz.) (wyłącznie w przypadku zakażeń anogenitalnych)

do 7 dni łącznego czasu terapii.

W rzeżączkowym zapaleniu wsierdzia lub w rzeżączkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych dawkę ceftriaksonu zwiększyć do 2 g/dobę a leczenie przedłużyć do 14 dni.

29D.7. Leczenie zakażenia rzężączką w czasie ciąży lub karmienia piersią

Schemat zalecany:

- ceftriakson 1 g i.m. + azytromycyna* 2 g p.o. jednorazowo (lub w 2 dawkach podzielonych co 6-12 h). (Azytromycyna przechodzi do mleka matki i nie jest zalecana w czasie karmienia piersią.)

Schemat alternatywny:

- 2 g spektynomycyny (w pojedynczej dawce i.m.) oraz 2 g azytromycyny (w pojedynczej dawce p.o.). Azytromycyna przechodzi do mleka matki i nie jest zalecana w czasie karmienia piersią.

lub

- 1 g ceftriaksonu (w pojedynczej dawce i.m.).

* Bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w ciąży w dawce 2g nie zostało dotychczas potwierdzone, jednak praktyka kliniczna wskazuje, że może być ona bezpiecznie stosowana w ciąży pod nadzorem lekarza, jeżeli przewidywane dla matki korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

W przypadku jednoczesnego zakażenia dwoinką rzeżączki i chlamydiami stosuje się dwa antybiotyki. Decyzje terapeutyczne powinny być poparte wywiadem epidemiologicznym uzyskanym od pacjenta. [5,11,12,16,19,20,21,22]

29E Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej (Nongonococcal urethritis – NGU), odbytnicy i koinfekcje

Wprowadzenie

Nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej w 35-70% wywołane są przez zakażenia *Chlamydia trachomatis* typ D-K rzadziej B oraz inne bakterie takie jak: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* czy *Gardnerella vaginalis*.

Okres wylęgania NGU wynosi od 1 do 3 tyg. [4,6,11,12,16,18,21,22]

1. **Obraz kliniczny** choroby jest podobny niezależnie od etiologii. Dominuje wyciek śluzowo wodnisty z cewki moczowej, ból, pieczenie, parcie na mocz.
2. Infekcje odbytu i gardła są zwykle bezobjawowe.
3. **Rozpoznanie** ustalane jest na podstawie:

- Obrazu klinicznego
- Badania mikroskopowego wydzieliny barwionej
  - metodą Grama
  - błękitem metylenowym
- Diagnostyki z wykorzystaniem technik molekularnych (NAAT).
- U osób mających ryzyko zakażenia, zaleca się badanie z kilku lokalizacji (cewka moczowa lub mocz, przedsionek pochwy, gardło i odbyt) powtarzane co 3-6 miesięcy.

Leczenie

Tabela 1. Leczenie nierzeżączkowego zapalenia cewki moczowej i odbytnicy (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium)

Schemat rekomendowany	
Lek	**Dawka**
doksycyklina	100 mg 2×/dziennie przez 7-10 dni p.o.
azytromycyna	1 g pierwszego dnia, następnie po 500mg p.o. przez 2 kolejne dni
W zakażeniach Mycoplasma genitalium (potwierdzone testem NAAT) zalecane jest leczenie: doksycyklina 100 mg doustnie 2 razy dziennie przez 7 dni, następnie moksyfloksacyna 400 mg doustnie raz dziennie przez 7 dni – terapia sekwencyjna	
Schemat alternatywny	
Lek	**Dawka**
erytromycyna a 200 mg	400-600 mg 4×/dobę przez 10-14 dni
moksyfloksacyna a 400 mg	400 mg 1×/dobę przez 7 dni (przeciwskazana w ciąży)
lewofloksacyna a 500 mg	500 mg 1×/ dobę przez 7 dni (przeciwskazana w ciąży)
josamycyna 500 mg	500 mg 3×/ dobę lub 1000 mg 2×/ dobę p.o. przez 7 dni (w Polsce niedostępna)

Zaleca się leczenie partnerów seksualnych osób z NGU.

Przy zapaleniu odbytnicy wskazane wykonanie TOC (test of cure) – kontrolnego badania po przeleczeniu zakażenia – optymalnie 4tyg po zakończeniu leczenia. Schematem preferowym jest doxycyklina 100 mg 2×/dobę przez 7-10 dni.

- Zaleca się unikanie aktywności seksualnej przez 7 dni po rozpoczęciu leczenia.
- Ponowne kontakty seksualne można podjąć po ustąpieniu objawów choroby i wyleczeniu partnerów seksualnych.

Tabela 2. Leczenie NGU u kobiet ciężarnych lub karmiących [13]

Schemat rekomendowany	
Lek	**Dawka**
azytromycyna a 500 mg	1 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
Lek	**Dawka**
amoksycylina a 500 mg	500 mg 3×/dobę przez 7 dni
erytromycyna* 200 mg	400-600 mg 4×/dobę przez 10-14 dni
josamycyna 500 mg	500 mg 3×/dobę lub 1000 mg 2×/dobę przez 7 dni p.o. (w Polsce niedostępna)

* W Polsce w chwili obecnej dostępne w tabl. po 200 mg

Tabela 3. Leczenie zakażeń *Trichomonas vaginalis*

Schemat rekomendowany	
Lek	**Dawka**
metronidazol	2 g p.o. jednorazowo
tynidazol	2 g p.o. jednorazowo
Schemat alternatywny	
metronidazol	500 mg p.o. 2×/dobę przez 7 dni

Tabela 4. Leczenie zakażeń *Ureaplasma urealyticum*

Schemat rekomendowany	
Lek	**Dawka**
doxycyklina a 100 mg	100 mg 2×/dobę przez 7-10 dni
Schemat alternatywny	
Lek	**Dawka**
azytromycyna a 500 mg	1 g w dawce jednorazowej
moksyfloksacyna a 400 mg	400 mg 1×/dobę przez 7 dni (przeciwskazana w ciąży)
lewofloksacyna a 500 mg	500 mg 1×/dobę przez 7 dni (przeciwskazana w ciąży)

29F Ziarniniak limfatyczny (ziarnica weneryczna pachwin) (Lymphogranuloma venereum – LGV)

Ziarnica weneryczna pachwin zaliczana jest do chórob przenoszonych drogą płciową. Wywołuje ją bakteria – *Chlamydia trachomatis*, typ serologiczny L1, L2, L3. [13,21,23]. Ziarnica weneryczna jest chorobą naczyń chłonnych i węzłów chłonnych. Okres wylęgania choroby wynosi od kilku dni do 3 tygodni. W miejscu wniknięcia bakterii tworzy się objaw pierwotny, a okoliczne węzły chłonne ulegają powiększeniu. W miarę trwania procesu chorobowego dochodzi do rozmiękania i rozpadu zajętych węzłów i tworzenia się sączących przetok.

Leczenie

Schemat rekomendowany	
Lek	**Dawka**
doksycyklina a 100 mg	100 mg 2×/dobę przez 21 dni
Schemat alternatywny	
Lek	**Dawka**
erytromycyna 200 mg	400-600 mg 4×/dobę przez 21 dni
azytromycyna a 500 mg	2 tabletki 1×/tydzień przez 3 tygodnie

Można rozważyć podanie leków z grupy fluorochinolonów [21], np: ofloksacyny, zaleca się dawkę 400 mg 1×/dobę.

29G Ziarniniak pachwin (Granuloma inguinale)

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 zwiększającą ryzyko zakażenia HIV/AIDS. Okres wylęgania choroby to średnio 17 dni. Wykwitem pierwotnym jest mała niebolesna grudka lub podskórne guzki, które ulegają rozpadowi i z których powstają pojedyńcze lub mnogie niebolesne, ostro odgraniczone owrzodzenia o różnej wielkości. Najczęściej umiejscowione na narządach płciowych i w ich okolicy.

Leczenie

Schemat rekomendowany	
Lek	**Dawka**
azytromycyna a 500 mg	2 tabletki 1×/tydzień przez 3 tygodnie
Schemat alternatywny	
Lek	**Dawka**
doksycyklina a 100 mg	100 mg 2×/dobę przez 21 dni
ciprofloksacyna a 500 mg	750 mg 2×/dobę przez 21 dni
kotrimoksazol a 960 mg	960 mg mg 2×/dobę przez 21 dni
erytromycyna 200 mg	400-600 mg 4×/dobę przez 21 dni

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]

29H **Mięczak zakaźny** (Molluscum contagiosum)

Leczenie jest miejscowe. Stosuje się:

- Krioterapię*
- Elektrokauteryzację
- Imikwimod
- Usunięcie chirurgiczne
- Nalewkę jodową
- 25% Podofilinę
- 5% kwas salicylowy lub 5% kwas mlekowy w zawiesinie kolodionu.

* U osób żyjących z HIV to najlepsza metoda leczenia. U osób skutecznie leczonych ARV zmiany ustępują samoistnie. [4,18,21]

29I Ospa małpia (Mpox)

Mimo, że większość przypadków zakażeń MPox związanych jest z bliskim kontaktem (skóra do skóry), w tym kontaktem seksualnym, możliwe jest przeniesienie wirusa w kontaktach domowych oraz na pracowników medycznych.

Jednoczesne zakażenia innymi patogenami przenoszonymi drogą płciową odnotowywano u 16 do 29 procent osób ocenuanych w kohortach podczas epidemii w 2022 roku. Najczęstszymi infekcjami były rzeżączka, chlamydia i kiła.

Związek z HIV – W opublikowanych wynikach analiz kohort Mpox z okresu epidemii w 2022 r. odsetek osób żyjących z HIV był wysoki i wahał się od 36 do 42% [30]. Nie wiadomo jeszcze, czy zakażenie HIV wpływa na ryzyko zachorowania na Mpox, jednak **ryzyko progresji do ciężkiej choroby jest wyższe u osób z niską liczbą limfocytów CD4**+ [31].

Rola wcześniejszego szczepienia przeciwko ospie prawdziwej – Wcześniejsze szczepienie przeciwko ospie prawdziwej zapewnia pewien stopień ochrony przed ciężkim przebiegiem Mpox, ale nie zapewnia dożywotniej ochrony przed samym zakażeniem [32].

29I.1. Obraz kliniczny

Mpox typowo wywołuje chorobę ogólnoustrojową, z gorączką, dreszczami i bólami mięśni, z charakterystyczną wysypką, którą należy różnicować z innymi chorobami pęcherzykowymi (np. ospą wietrzną czy prawdziwą). Niemniej jednak, podczas epidemii Mpox w 2022 r. u części pacjentów zmiany występowały w obrębie narządów płciowych, odbytu i/lub jamy ustnej bez ogólnoustrojowej reakcji zapalnej [33].

Najbardziej typowym objawem w Mpox jest charakterystyczna wysypka.

Wykwity skórne pojawiają się zwykle od 1-2 dni przed wystąpieniem objawów ogólnoustrojowych do 3-4 dni po ich wystąpieniu i utrzymują się przez dwa do trzech tygodni. Zgłaszano również przypadki wysypki bez objawów ogólnoustrojowych [33].

Wygląd

Wysypka związana z Mpox rozwija się fazowo:

- Zwykle zaczyna się od plamek o średnicy od 2 do 5 mm.
- Następnie zmiany ewoluują w grudki, pęcherzyki, a w końcu w pseudo-krosty (grudki, które imitują krosty, ale są wypełnione głównie resztkami komórkowymi i nie zawierają płynu ani ropy) [34]. Zmiany są dobrze odgraniczone, głęboko osadzone i często tworzą pępkowate zagłębienie w części centralnej.
- Zmiany ostatecznie pokrywają się strupami, które wysychają, a następnie odpadają. Zwykle następuje to 7-14 dni po pojawieniu się pierwszych zmian skórnych.

Zmiany zwykle pojawiają się jednoczasowo i ewoluują synchronicznie [35], jednak podczas globalnej epidemii Mpox z 2022 roku nie u wszystkich pacjentów tak było.

Wysypka związana z Mpox jest często opisywana jako bolesna, ale w fazie gojenia (pokrycia strupem) może stać się swędząca [34].

Liczba zmian waha się od kilku do stu. Najczęściej na skórze występuje od 1 do 20 zmian. Przypadki z ponad 100 zmianami były niezwykle rzadkie.

Lokalizacja zmian

Zmiany w obrębie narządów płciowych mogą być pojedyncze, podwójne, a niekiedy mnogie. Często towarzyszy im obrzęk, który niekiedy może prowadzić do ciężkiego obrzęku żołędzi i/lub napletka z powstaniem załupka. Jako powikłania zgłaszano również rozległe owrzodzenia lub zmiany martwicze.

- Zmiany w okolicy odbytu mogą objawiać się w postaci zmian na pośladkach i/lub zmian obejmujących kanał odbytu i skórę okolicy odbytu. Te ostatnie są często związane z bólem odbytu lub bólem podczas wypróżniania.
- Zmiany w obrębie jamy ustnej lokalizują się na języku, gdzie często przybierają postać okrągłych, białych zmian z pępkowatym zagłębieniem. Dochodzić może również to powstania owrzodzeń błon śluzowych jamy ustnej lub warg.

29I.2. Leczenie

Schemat rekomendaowany	
Lek	**Dawka**
Tekowirimat (TPOXX)	≥40 kg do <120 kg, 600 mg (trzy kapsułki) co 12 godzin (dla pozostałych pacjentów schemat dawkowania w ChPL); **przez 14 dni**. U pacjentów z niską liczbą CD4+ może być konieczność przedłużenia terapii w zależności od stanu klinicznego, jednak leczenie tecowirimatem **nie powinno trwać dłużej niż 90 dni**.

Schemat alternatywny	
Lek	**Dawka**
Brincydofowir	200 mg raz w tygodniu – doustnie (bardzo zła tolerancja leku, duże ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz i rozwoju niewydolności wątroby)
Cydofowir	Bardzo duże ryzyko nefrotoksyczności! Indukcja: 5 mg/kg/dawkę raz w tygodniu przez 2-3 kolejnych tygodni, jednoczesnym podawaniem probenecydu. Podtrzymanie: 5 mg/kg/dawkę raz na 2 tygodnie z jednoczesnym podawaniem probenecydu. Celem zmniejszenia nefrotoksyczności zaleca się premedykację z użyciem probenecydu 2 g na 3 godziny przed podaniem cydofowiru, następnie 1 g – 2 godziny i 8 godzin po zakończeniu wlewu. Bezpośrednio przed każdym wlewem cydofowiru pacjenci powinni również otrzymać 1 l 0,9% NaCl dożylnie w infuzji trwającej od 1 do 2 godzin. Jeśli możliwe, drugi litr można podać w ciągu 1 do 3 godzin od początku infuzji cydofowiru lub bezpośrednio po infuzji.
Leczenie wspomagające	
Triflurydyna (i/lub widarabina) w kroplach do oczu lub maści	Jeśli zmiany obejmują oko lub jego dodatkowe struktury (np. powieki), oprócz tekowirimatu można zastosować krople lub maści z triflurydyną (lub widarabiną). Krople lub maści należy nakładać co cztery godziny przez 7 do 10 dni. Triflurydyna lub widarabina były stosowane miejscowo w leczeniu krowianki rogówki i spojówek oraz w zapobieganiu zajęciu rogówki i spojówek u pacjentów ze zmianami w obrębie powiek.

Uwaga! Każdorazowe rozpoznanie i podejrzenie rozpoanania Mpox podlega zgłoszeniu do Powiatowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych zależnych od miejsca zamieszkania pacjenta na formularzach ZLK – 1.

Piśmiennictwo

1. 2010 Report on the global AIDS epidemic, UNAIDS 2010
2. Seizing the moment, UNAIDS report 2020
3. Saag MS, Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM i wsp.; eds. The Sanford Guide to HIV/AIDS & Hepatitis Therapy 2019
4. Teter Z, Majkut G, Wierzba W, I wsp;. Syphilis in Poland is on the rise and underreported, Postepy Dermatol Alergol. 2019 Apr; 36(2): 192-195
5. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2021
6. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR 2022
7. Choroby przenoszone drogą płciową, pod redakcją Mroczkowskiego TF. wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., 2012
8. 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
9. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Oncol 1993; 12: 186-92
10. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to human papillomavirus in anogenital lesions. Hum Pathol 2006; 37: 513-519
11. Markos AR. The management of penile intraepithelial neoplasia in genitourinary medicine. Int J STD AIDS. 2003; 14: 304-309
12. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2010
13. European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. 2015. Przeg.Dermatol 2017
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; 2021
18. Leczenie Rzeżączki w świetle aktualnych rekomendacji teraputaycznych IUSTI z 2020 r.
19. Diagnostyka i leczenie rzeżączki: komentarz grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przeg. Dermatol 2014, 101,179-180
20. Przegląd Dermatologiczny; Kiła. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1: kiła wczesna i późna, 2018
21. Sexually Transmitted Disease Surveillance,201. Centers for Disease Control and Prevention
22. Park IU, Chow JM, Bolan G, i wsp. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management, 2011
23. Farhi D., Benhaddou N., Grange P i wsp. Clinical and serologic baseline and follow up features of syphilis according to HIV status in the post HAART era. Medicine 2009, 88, 330-340
24. Janier M,Unemo M,Dupin N I wsp. 2020 European guideline on the management of syphilis
25. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym przebiegu, 2013
26. Stafylis C, Keith K, Mehta S I wsp. Clinical Efficacy of Cefixime for the Treatment of Early Syphilis, Clinical Infectious Diseases, Volume 73, Issue 5, 1 September 2021
27. B J Stark, H S Earl, G N Gross i wsp. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin; 1987

28. G D Wendel Jr, B J Stark, R B Jamison i wsp. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy; 1985

29. Rozłucka L., Branicka O., Kozłowska R. i wsp. Desensytyzacja penicyliną chorej na kiłę w ciąży (Penicillin desensitization in gestational syphilis); 2021

30. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovsky M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, Migaud P, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JI, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries – April-June 2022. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):679-691. doi: 10.1056/NEJMoa2207323. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35866746

31. United States Centers for Disease Control and Prevention. Severe manifestations of monkeypox among people who are immunocompromised due to HIV or other conditions. https://emergency.cdc.gov/han/2022

32. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, Ubals M, Suñer C, Antón A, Arando M, Arroyo-Andrés J, Calderón-Lozano L, Casañ C, Cabrera JM, Coll P, Descalzo V, Folgueira MD, García-Pérez JN, Gil-Cruz E, González-Rodríguez B, Gutiérrez-Collar C, Hernández-Rodríguez Á, López-Roa P, de Los Ángeles Meléndez M, Montero-Menárguez J, Muñoz-Gallego I, Palencia-Pérez SI, Paredes R, Pérez-Rivilla A, Piñana M, Prat N, Ramirez A, Rivero Á, Rubio-Muñiz CA, Vall M, Acosta-Velásquez KS, Wang A, Galván-Casas C, Marks M, Ortiz-Romero PL, Mitjà O. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):661-669. doi: 10.1016/S0140-6736(22) 01436-2. Epub 2022 Aug 8. Erratum in: Lancet. 2022 Dec 10;400(10368):2048. PMID: 35952705; PMCID: PMC9533900

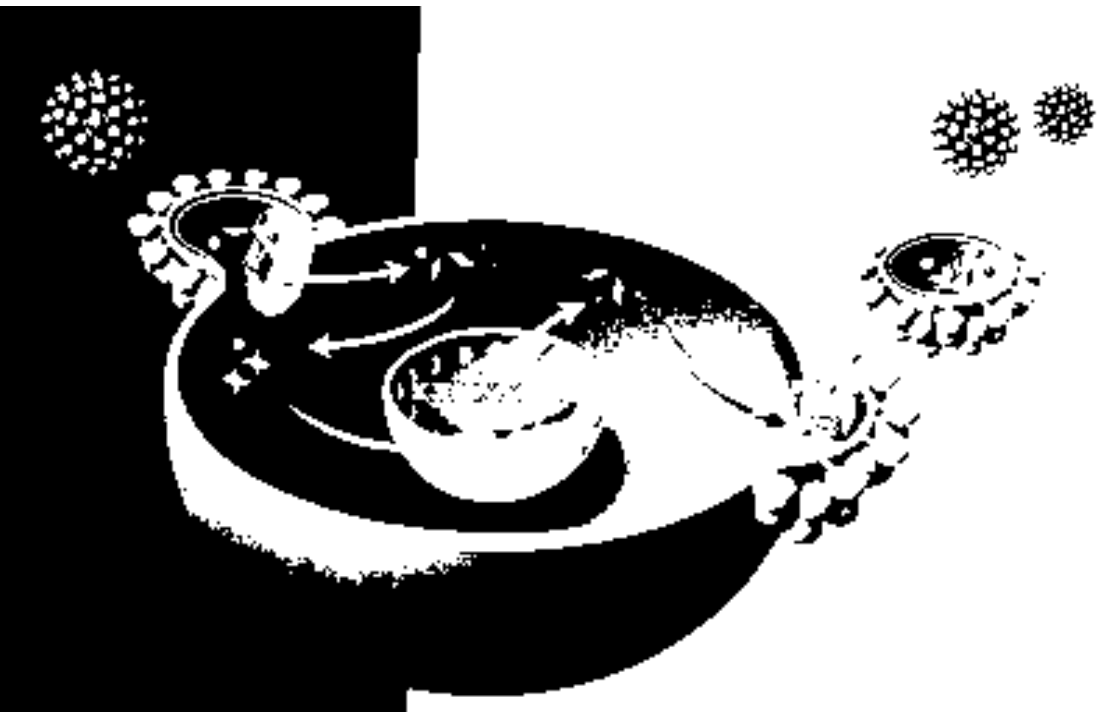
33. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, Schultz J, Foote M, Davidson W, Hughes CM, Wilkins K, Bachmann L, Chatelain R, Donnelly MAP, Mendoza R, Downes BL, Roskosky M, Barnes M, Gallagher GR, Basgoz N, Ruiz V, Kyaw NTT, Feldpausch A, Valderrama A, Alvarado-Ramy F, Dowell CH, Chow CC, Li Y, Quilter L, Brooks J, Daskalakis DC, McClung RP, Petersen BW, Damon I, Hutson C, McQuiston J, Rao AK, Belay E, McCollum AM; Monkeypox Response Team 2022. Monkeypox Outbreak – Nine States, May 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jun 10;71(23):764-769. doi: 10.15585/mmwr.mm7123e1. PMID: 35679181; PMCID: PMC9181052

34. Català A, Clavo-Escribano P, Riera-Monroig J, Martín-Ezquerra G, Fernandez-Gonzalez P, Revelles-Peñas L, Simon-Gozalbo A, Rodríguez-Cuadrado FJ, Castells VG, de la Torre Gomar FJ, Comunión-Artieda A, de Fuertes de Vega L, Blanco JL, Puig S, García-Miñarro ÁM, Fiz Benito E, Muñoz-Santos C, Repiso-Jiménez JB, López Llunell C, Ceballos-Rodríguez C, García Rodríguez V, Castaño Fernández JL, Sánchez-Gutiérrez I, Calvo-López R, Berna-Rico E, de Nicolás-Ruanes B, Corella Vicente F, Tarín Vicente EJ, de la Fernández de la Fuente L, Riera-Martí N, Descalzo-Gallego MA, Grau-Perez M, García-Doval I, Fuertes I. Monkeypox outbreak in Spain: clinical and epidemiological findings in a prospective cross-sectional study of 185 cases. Br J Dermatol. 2022 Nov;187(5):765-772. doi: 10.1111/bjd.21790. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35917191

35. United States Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox: Clinical recognition. https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/clinical-recognition.html

J

Nowotwory



30

Kamila **Wójcik-Cichy**
Małgorzata **Lemańska**
Maria **Jankowska**
Elżbieta **Jabłonowska**

Nowotwory definiujące AIDS

Wprowadzenie

Liczba zachorowań na nowotwory definiujące AIDS (ADCs AIDS defining cancers) tj. chłoniaki nieziarnicze czy mięsak Kaposiego zmniejsza się. Nie odnotowuje się jednak spadku zachorowań na inwazyjnego raka szyjki macicy [1]. Ponadto w związku z utrzymującą się dużą liczbą późnych rozpoznań zakażenia HIV ryzyko występowania ADCs jest nadal wysokie. Szacuje się, że u osób żyjących z HIV ADCs stanowią około 40% wszystkich rozpoznawanych nowotworów. Należy nie zapominać też o możliwości występowania niektórych nowotworów (np. mięsaka Kaposiego, chłoniaka Burkitta) przy wyższych poziomach limfocytów CD4 [1,2].

30.1 Mięsak Kaposiego

30.1.1. Patogeneza i epidemiologia

Mięsak Kaposiego (KS) jest nowotworem, którego występowanie łączy się z zakażeniem wirusem z grupy gamma herpeswirusów (KSHV – Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, HHV – 8) [3]. Transmisja HHV-8 występuje poprzez ślinę, drogą seksualną, wertykalną i krwiopochodną. Poziom wiremii w zmianach chorobowych jak i w surowicy pozostaje w związku z progresją KS [4]. KS występuje 20 razy częściej w grupie MSM oraz 20 000 razy częściej u pacjentów żyjących z HIV w porównaniu do populacji ogólnej [5]. Najczęściej nowotwór ten występuje przy istotnych niedoborach immunologicznych. Jednocześnie zdarzają się przypadki KS, występujące u pacjentów ze stosunkowo wysoką liczbą limfocytów CD4. U osób z głębokim deficytem immunologicznym w początkowej fazy ART KS może przebiegać jako ZRI [6].

30.1.2. Obraz kliniczny

KS charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym. W postaci skórnej obserwowanej u 80% pacjentów występują zmiany o charakterze guzków, plam o różnym zabarwieniu i owrzodzeń zlokalizowanych na kończynach zwłaszcza dolnych, twarzy i tułowiu. Postać narządowa KS dotyczy 20% chorych i przebiega z zajęciem przewodu pokarmowego, układu oddechowego, wątroby i śledziony oraz powiększeniem węzłów chłonnych [6]. W tej ostatniej lokalizacji rokowanie jest bardzo poważne. Ciężkim przebiegiem charakteryzuje się KS w ZRI. Są to rzadkie zachorowania, często mające przebieg bardzo agresywny i obejmują lokalizację trzewną [6].

30.1.3. Diagnostyka

Rozpoznanie KS jest w większości przypadków rozpoznaniem klinicznym, potwierdzonym badaniem histopatologicznym zmiany uzupełnionym o ocenę immunohistochemiczną w tym oznaczenie KSHV LANA (lantency-associated nuclear antigen), CD34; ewentualnie rozszerzoną o oznaczenie HHV-8 DNA w tkance guza. KS to nowotwór wrzecionowatokomórkowy z tworzeniem szczelin naczyniowych, wyścielonych patologicznym śródbłonkiem. W związku z występowaniem postaci narządowej KS, wskazane jest wykonania badania TK z kontrastem płuc, jamy brzusznej i miednicy u wszystkich pacjentów z KS. Oprócz badań obrazowych u wybranych chorych prezentujących objawy kliniczne niezbędne są badania endoskopowe, zaś u pacjentów z zmianami w TK płuc lub z krwiopluciem zalecana jest również bronchoskopia [7].

30.1.4. Diagnostyka różnicowa

Chłoniaki, angiosarcoma, kiła, bacillary angiomatosis, blastomykoza, kryptokokoza.

30.1.5. Leczenie

Zalety ART polegają na zahamowaniu replikacji HIV, zmniejszeniu produkcji proteiny TAT i poprawie odpowiedzi immunologicznej przeciw HSV-8. Ponadto ART wykazuje bezpośrednie działanie hamujące proces angiogenezy. W przypadku KS ograniczonego do zmian skórnych, niejednokrotnie udaje się uzyskać całkowite cofnięcie się zmian chorobowych przy pomocy leków antyretrowirusowych. W przypadkach bardziej zaawansowanych w tym z zajęciem śluzówek przewodu pokarmowego i płuc, węzłów chłonnych, narządów miąższowych oprócz ART, konieczna jest chemioterapia, a w niektórych przypadkach również radioterapia [5,8].

Leczenie onkologiczne KS nie powoduje eradykacji HHV-8 więc nadal istnieje ryzyko nawrotu choroby (nawet przy wysokiej liczbie limfocytów CD4) [8]. W przypadku remisji lub stabilizacji KS po zakończonej chemioterapii pacjent pozostaje pod stałym nadzorem onkologicznym przez co najmniej kolejne 4 lata.

Glikokortykosterydy stosowane zarówno systemowo jak i miejscowo są przeciwwskazane u pacjentów z KS ze względu na ryzyko progresji, co więcej należy ich unikać nawet u pacjentów z ZRI związanym z KS [8].

30.3. Rak szyjki macicy

30.3.1. Patogeneza i epidemiologia

Rak szyjki macicy u kobiet żyjących z HIV występuje od 3 do 4 razy częściej niż u kobiet seronegatynych [9]. Patogeneza i epidemiologia raka szyjki macicy związana jest ściśle z zakażeniem onkogennymi typami HPV [10]. Przetrwałe zakażenie typami onkogennymi HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59) stanowi konieczny warunek do rozwoju zmian zdefiniowanych jako dysplazja śródnabłonkowa dużego stopnia, rak gruczołowy in situ i inwazyjny rak szyjki macicy.

Wykazano, że izolowane zakażenie HPV-16 odpowiada za około 53-73% przypadków raków szyjki macicy, a zakażenie HPV-18 za dalsze 12-21% [11]. Jednakże większość zakażeń HPV ma charakter przejściowy i jest eliminowana przez układ odpornościowy w ciągu 6–24 miesięcy. Ryzyko rozwoju zmian przedrakowych i raka szyjki macicy zwiększają jedynie zakażenia HPV utrzymujące się przez wiele lat.

Szereg badań potwierdziło również, iż głęboki deficyt immunologiczny wyrażony liczbą CD4 <100 komórek/µl wpływa na częstsze występowanie onkogennych typów HPV i wysoki ładunek wirusa

HPV w komórkach nabłonka szyjki macicy [12]. W związku z tym zakażenie HPV u kobiet seropozytywnych zwłaszcza z niską liczbą limfocytów CD4 ma częściej charakter przewlekły i wiąże się większym ryzykiem rozwoju dysplazji śródnabłonkowej i raka szyjki macicy [12].

Jednakże wczesne leczenie ART zmniejsza ryzyko rozwoju zmian przednowotworowych i ich dalszą progresję [13].

30.2.2.Badanie diagnostyczne

Kobiety żyjące z HIV wymagają szczególnie wnikliwej opieki ginekologicznej.

Zgodnie z nowym program profilaktycznym w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, podstawowym badaniem przesiewowym zamiast cytologii jest test molekularny wykrywający DNA lub mRNA wysokoonkognnych wirusów brodawczaka ludzkiego w wymazie z szyjki macicy (HR HPV) [30]. Test ten jest zalecany u kobiet między 25 a 64 rokiem życia raz na 5 lat lub po 36 miesiącach od ostatniej prawidłowej cytologii. W grupie kobiet żyjących z HIV test HR HPV jest rekomendowany w momencie wykrycia HIV a następnie powtarzany co 12 miesięcy. Jeżeli wynik testu HR HPV jest dodatni, to zaleca się wykonanie z tej samej próbki cytologii na podłożu płynnym. Jeśli w cytologii zostaną stwierdzone zmiany patologiczne w nabłonku szyjki macicy, pacjentkę należy skierować na dodatkowe badania tj. kolposkopia.

Jednakże nie zaleca się przeprowadzania testu HR HPV u kobiet między 21 a 24 rokiem życia, gdyż zakażenia HPV są wówczas częste ale przejściowe. Dlatego w tej grupie pacjentek cytologia pozostaje nadal preferowanym narzędziem skriningowym i jest wykonywana u kobiet żyjących z HIV w momencie wykrycia zakażenia, a następnie co 12 miesięcy [13,14].

Szczepienia przeciw wirusowi HPV zapobiegają przede wszystkim rakowi szyjki macicy oraz innym nowotworom (rak odbytu, sromu, pochwy). W Polsce w powszechnym programie szczepień przeciw HPV bezpłatnie dostępne są 2 szczepionki: 2-walentana szczepionka Cervarix i 9-walentna szczepionka Gardasil 9 → (patrz rozdziały 29C i 20).

30.2. Chłoniaki nieziarnicze

30.2.1. Patogeneza i epidemiologia

Po wprowadzeniu ART zaobserwowano również spadek częstości występowania chłoniaków nieziarniczych (NHL), choć nie tak spektakularny, jak w przypadku KS [16]. Występowanie NHL w ogólnej analizie jednak wzrasta, wobec faktu, iż osoby seropozytywne żyją dłużej. Wniosek ten dotyczy przede wszystkim pacjentów, którzy charakteryzują się niezadowalającą rekonstrukcją immunologiczną pomimo wdrożonego ART [17]. Większość chłoniaków należy do nowotworów o wysokiej złośliwości, wywodzących się z komórek B. Przewagę (>90%) stanowi chłoniak rozlany olbrzymiokomórkowy (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL) oraz chłoniak Burkitta [18]. Nowotworem ograniczonym narządowo jest pierwotny chłoniak mózgu (PCNSL). Kolejny, pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma-PL), występuje tylko u osób seropozytywnych.

Analizując etiologię chłoniaków należy zaznaczyć, że DLBCL powiązany jest zazwyczaj z zakażeniem EBV i niską liczbą limfocytów CD4. Chłoniak Burkitta, któremu nie zawsze towarzyszy zakażenie EBV, występuje częściej niż DLBCL przy CD4 >200 kom/µl. PCNSL oraz PEL charakteryzują się skrajnie niskimi poziomami limfocytów CD4 (w większości przypadków <50 komórek/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. Chłoniak plazmoblastyczny (plasmablastic lymphoma-PBL) u większości pacjentów żyjących HIV (75%-80%) związany jest z zakażeniem EBV [16,19,20].

30.2.2. Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem chłoniaków 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, takimi jak spadek masy ciała, gorączka, nocne poty i 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 i 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 prawie zawsze 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. PBL jest rzadko występującym, agresywnym chłoniakiem. Zmiany najczęściej lokalizują się w jamie ustnej, chociaż mogą dotyczyć też węzłów chłonnych i innych narządów zwłaszcza przewodu pokarmowego.

30.2.3. Diagnostyka

Najbardziej wiarygodnym materiałem diagnostycznym jest pobrany węzeł chłonny, bowiem bioptat zarówno węzła jak i szpiku kostnego może okazać się niewystarczający do postawienia prawidłowej diagnozy. Podstawowe badanie patomorfologiczne powinno określić subtyp chłoniaka w oparciu o badanie immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, co ma 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.

W celu oceny zaawansowania chłoniaka należy wykonać TK z kontrastem szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz biopsję szpiku. Bardzo przydatne jest również badanie FDG-PET, którego czułość jest większa niż badania TK. Badanie FDG-PET jest również wykorzystywane w ocenie wyników leczenia. Mogą zdarzyć się jednak trudności w jego interpretacji zwłaszcza u osób bez supresji wirusologicznej z niską liczbą limfocytów CD4 (immunoaktywacja i limfoproliferacja związaną z samym zakażeniem HIV). W razie wątpliwości przed podjęciem decyzji o zakończeniu chemioterapii czy o intensyfikacji leczenia onkologicznego należy dokonać ponownej oceny miejsc aktywnych wykonując ich biopsję i ocenę histopatologiczną. Inne badania takie jak gastroskopia, kolonoskopia i scyntygrafia kości mogą być zalecane u poszczególnych pacjentów w zależności od obrazu klinicznego [16].

Rozpoznanie PCNSL polega przede wszystkim na stwierdzeniu obecności masy patologicznej przy pomocy MRI głowy z kontrastem. Przesądzającym o rozpoznaniu jest wynik badania histopatologicznego materiału uzyskanego z biopsji mózgu (najlepiej biopsja stereotaktyczna). W każdym przypadku PCNSL wskazane jest również wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli nie obserwuje się cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, należy wykonać punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego na badanie cytologiczne, cytometrię przepływową i ilościową ocenę EBV DNA. FDG-PET wykonuje się w celu wykluczenia innej lokalizacji zmian. W przypadku obrazu klinicznego charakterystycznego dla PEL należy wykonać badanie cytologiczne płynu wy-

siękowego lub biopsję guza (w zależności od postaci). Należy pamiętać, że rozpoznanie histopatologiczne może nastręczać sporo trudności, w związku z tym patolog powinien być poinformowany o podejrzeniu takiego chłoniaka. W pobranym materiale zawsze powinno się poszukiwać obecność HHV-8 i EBV (PCR, immunohistochemia, hybrydyzacja in situ).

30.2.4. Leczenie

Leczenie DLBCL Zasadniczym sposobem leczenia jest chemioterapia. Schematy stosowane u pacjentów żyjących HIV i niezakażonych HIV są takie same. Jedynie decyzja o zastosowaniu rytuksymabu (monoklonalne przeciwciała przeciw CD20) jest zdeterminowana liczbą limfocytów CD4. U pacjentów z CD4≥50 komórek/µl nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4< 50 komórek/µl występuje wysokie ryzyko ciężkich zakażeń bakteryjnych i grzybiczych i ci pacjenci nie odnoszą korzyści z stosowania takiej terapii [21].

W przypadku DLBCL pierwotnie opornego na leczenie lub jego nawrotu, pacjenci z kontrolowanym zakażeniem HIV mogą być kwalifikowani do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych połączonego z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii podobnie jak pacjenci seronegatywni. Wyniki leczenia są porównywalne w obu grupach, zaawansowanie NHL a nie liczba limfocytów CD4 jest czynnikiem prognostycznym skuteczności tego leczenia [22]. Pacjenci żyjący z HIV mogą być też kierowani do przeszczepu allogenicznego komórek krwiotwórczych.

Nie ma badań klinicznych z zastosowaniem limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów żyjących z HIV. Jednak na podstawie opisywanych przypadków wydaje się, że taka terapia może być rozważona u pacjentów z liczbą limfocytów CD4>200 komórek/µl [23,24].

Leczenie chłoniaka Burkitta wymaga chemioterapii bardziej agresywnej, niestety z mniejszą szansą na uzyskanie trwałej remisji. Zalecane schematy są takie same jak u pacjentów bez HIV i zależą od zaawansowania chłoniaka. W przypadku zajęcia OUN dodatkowo stosuje się metotreksat dokanałowo.

Leczenie PCNSL. U pacjentów żyjących z HIV chłoniak ten najczęściej związany jest z głęboką immunosupresją i ma odmienny charakter niż u osób immunokompetentnych. W leczeniu najczęściej wykorzystuje się wysokie dawki metotreksatu w połączeniu z rytuksymabem. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub nawrotu stosuje się dodatkowo radioterapię całego mózgu. W rzadkich przypadkach PCNSL rozpoznawany jest u osób skutecznie leczonych ART bez głębokiej immunsupresji, wtedy zalecana są takie same jak u osób immunokompetentnych [19].

PEL charakteryzuje się małą skutecznością leczenia. Terapia opiera się na chemioterapii, a u wybranych pacjentów stosuje się wysokodawkową chemioterapię i przeszczep komórek krwiotwórczych jako leczenie konsolidacyjne.

PBL leczenie zależy od postaci i zaawansowania. W postaciach zlokalizowanych stosuje się chemioterapię z radioterapią. W postaciach uogólnionych chemioterapię. W wybranych przypadkach dodatkowo przeszczep komórek krwiotwórczych jako leczenie konsolidacyjne.

Leczenie ART. Obecnie standardem jest jednoczasowe leczenie ART oraz stosowanie chemioterapii. Wykazano, że takie postępowanie powoduje lepszą odpowiedź terapeutyczną oraz dłuższe przeżycie. W terapii antyretrowirusowej preferowane są InSTI drugiej generacji, zaleca się unikać PI ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych i gorszą tolerancję terapii. Ze względu na mniejszą toksyczność nerkową i kostną. Preferowany jest TAF zamiast TDF.

U pacjentów żyjących z HIV ze względu na możliwe duże spadki liczby limfocytów CD4 w trakcie chemio- i radioterapii, oznaczenie CD4 i wiremię HIV należy wykonywać nie rzadziej niż co 2-3 miesiące. Jednakże u chorych, u których stosowna chemioterapia może mieć istotny wpływ na skuteczność leczenia antyretrowirusowego ze względu na potencjalne interakcje międzylekowe, należy kontrolować wiremię HIV co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące leczenia onkologicznego, a następnie co 2-3 miesiące [25].

Profilaktyka infekcji oportunistycznych

U pacjentów żyjących z HIV w trakcie leczenia onkologicznego z liczbą limfocytów CD4 <200 komórek/µl, bez względu na poziom wiremii HIV, zaleca się profilaktykę PJP. Ponadto podobnie jak u pacjentów bez HIV profilaktykę PJP stosuje się również niezależnie od CD4 w trakcie stosowania niektórych schematów intensywnej chemioterapii. Szczegółowe informacje dotyczące wskazań do profilaktyki zakażeń oportunistycznych (PJP, candida, HSV/VZV, CMV, zakażeń bakteryjnych) w hematoonkologii wraz z długością jej stosowania są dostępne w rekomendacjach opracowanych przez Narodową Sieć Ośrodków Onkologicznych (NCCN) i zależą od rozpoznanej choroby i stosowanego leczenia. Jednakże u osób z HIV, ze względu na większe ryzyko reaktywacji HSV/VZV i zakażeń candida, można rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą u wszystkich pacjentów hematoonkologicznych z liczbą limfocytów CD4 <200 komórek/µl. Ponadto wszyscy pacjenci z HIV, którzy wcześniej nie mieli oceny utajonego zakażenia prątkami gruźlicy zalecane jest wykonanie testu IGRA przed kwalifikacją do leczenia onkologicznego, a w przypadku potwierdzenia latentnego zakażenia prątkami gruźlicy wdrożone profilaktyki izoniazydem.

Zastosowanie immunoterapii (np. przeciwciała monoklonalne powodujące deplecję limfocytów CD20), chemioterapii, inhibitorów kinaz tyrozynowych, inhibitorów proteasomu oraz leków immunosupresyjnych (np. kortykosteroidy w dużych dawkach) łączy się z również z niebezpieczeństwem reaktywacji HBV u osób z koinfekcją HIV/HBV (również w przypadku obecności jedynie anty – HBc). W tej sytuacji jeżeli w skład ART nie wchodzi tenofowir należy dołączyć do skutecznego leczenia ART entekawir [25].

Piśmiennictwo

1. Cattelan AM, Mazzitelli M, Presa N. i wsp. Changing Prevalence of AIDS and Non-AIDS-Defining Cancers in an Incident Cohort of People Living with HIV over 28 Years. Cancers (Basel) 2023. 22;16(1):70
2. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI. i wsp. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2011;305:1450–1459
3. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. Curr Opin Infect Dis. 2007; 152-6
4. 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
5. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/human-herpesvirus
6. Esser S, Schöfer H, Hoffmann C, i wsp. Guidelines for the Kaposi Sarcoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2022; 20(6): 892-904
7. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, i wsp. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). European Journal of Cancer. 2019; 114:117-127
8. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2019; 31;5(1):9
9. Stier EA, Engels E, Horner MJ, i wsp. Cervical cancer incidence stratified by age in women with HIV compared with the general population in the United States, 2002-2016. AIDS. 2021;35(11):1851-1856
10. Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. Infectious Agents and Cancer. 2009; 4:7
11. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013 Sep 7;382(9895):889-99
12. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM. i wsp. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions assciated with HIV serostatus, CD4 cell counts and human papillomavirus test results. Jama. 2005; 293:1471-6

13. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B. i wsp. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. AIDS. 2000;18;14(12):1775-84
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 07 marca 2025. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 07 marca 2025
15. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/human?view=full
16. 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
17. 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
18. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2003; 17: 786-82
19. Hübel K, Bower M, Aurer I, i wsp; EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Oct;35(10):840-859. doi: 10.1016/j.annonc.2024.06.003
20. Simonelli S, Tedeschi R, Ghoghini A. i wsp. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antiblastic therapy and highly active antiviral therapy. Clin Infect Dis. 2005; 40: 1022-7
21. Barta SK, Xue X, Wang D, i wsp. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood. 2013;122(19):3251-3262
22. Ambinder RF, Capoferri AA, Durand CM. Haemopoietic cell transplantation in patients living with HIV. Lancet HIV. 2020;7(9):652-660
23. Abramson JS, Irwin KE, Frigault MJ, i wsp. Successful anti-CD19 CAR Tcell therapy in HIV-infected patients with refractory high-gradeB-cell lymphoma. Cancer. 2019;125(21):3692-3698
24. Hattenhauer ST, Mispelbaum R, Hentrich M, i wsp. Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – a call for action. HIV Med. 2023;24(9):957-964.25
25. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=4&id=1487

31

Kamila **Wójcik-Cichy**
Elżbieta **Jabłonowska**
Grażyna **Cholewińska**

Nowotwory niedefiniujące AIDS

Wprowadzenie

Przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego nowotwory niedefiniujące AIDS (NADCs, non-AIDS-defining cancers) były przyczyną mniej niż 1% zgonów wśród osób żyjących z HIV, obecnie odpowiadają za 21% zgonów w tej grupie chorych [1,2]. Obserwowany wzrost częstości występowania NADCs jest przede wszystkim związany z wydłużeniem długości życia pacjentów z HIV. Jednak w porównaniu z pacjentami niezakażonymi, NADCs występują w młodszej grupie wiekowej i mają bardziej agresywny przebieg, a rozpoznanie stawiane jest często w zaawansowanym stadium klinicznym nowotworu. Najczęściej występującymi NADCs są: rak płuca, raki skóry, ziarnica złośliwa, rak odbytu i rak pierwotny wątroby [1,3]. Jedną z wielu trudności terapeutycznych w leczeniu nowotworów u osób z HIV są interakcje między chemioterapeutykami i lekami antyretrowirusowymi wpływające na skuteczności jak i toksyczność obu terapii, jednakże terapia antyretrowirusowa oparta na inhibitach integrazy w połączeniu z chemioterapeutykami wiąże się z najlepszym profilem bezpieczeństwa [4,5]. W każdym przypadku należy jednak indywidualnie sprawdzić interakcje lekowe, których opis jest dostępny na stronie https://www.hiv-druginteractions.org.

31.1. Rak płuca

Dominującym typem histopatologicznym raka płuca w grupie osób żyjących z HIV podobnie jak wpopulacji niezakażonej jest rak niedrobnokomórkowy (67%-86% przypadków), a w szczególności rak gruczołowy (34%-67% wszystkich przypadków raka płuca). Rak drobnokomórkowy występuje nieco rzadziej i stanowi 5-13% wszystkich raków płuca u osób z HIV [5,6]. Leczenie raka płuc jest takie samo jak u osób HIV negatywnych i zależy od typu histologicznego guza oraz stopnia zaawansowania i obejmuje leczenie operacyjne, chemioterapię, radioterapię i immunoterapię [6,7].

31.2. Rak odbytu

Przebieg kliniczny i zalecenia dotyczące profilaktyki raka odbytu → (patrz rozdział 29).

31.3. Rak piersi

Rak piersi występuje z podobną częstością u kobiet żyjących z HIV jak w populacji ogólnej [1]. Jednakże rak piersi u pacjentek z HIV występuje częściej w młodszej grupie wiekowej i ma bardziej agresywny przebieg [6].

31.4. Ziarnica złośliwa (chłoniak Hodkina)

U osób osób żyjących z HIV ziarnica złośliwa występuje od 10 do 20 razy częściej niż w populacji ogólnej i najczęściej dotyczy chorych z liczbą limfocytów CD4 między 100-200 komórek/µl [6]. Obecnie w erze ART częstość występowania tego nowotworu jest nawet nieco większa, co zdaniem niektórych autorów jest związane ze stymulacją limfocytów B w procesie immunorekonstrukcji. Potwierdzono związek między występowaniem tego nowotworu, a zakażeniem EBV [6]. U pacjentów z HIV występują głównie następujące typy histopatologiczne ziarnicy: postać mieszanokomórkowa (ok. 50%), stwardnienie guzkowe (25%) i postać ubogolimfocytarna (10%). W diagnostyce zalecane jest pobranie wycinka węzła chłonnego [6, 8]. Biopsja szpiku nie jest rutynowo zalecana. Celem oceny zaawansowania ziarnicy i monitorowania skuteczności stosowanej chemioterapii wykonuje się tomografię komputerową z kontrastem: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz PET [8].

Stopień zaawansowania klinicznego ziarnicy określony według klasyfikacji Ann Arbor ma znaczenie w rokowaniu i wyborze metody leczenia [9].

W leczeniu ziarnicy w pierwszej linii stosuje się chemioterapię połączoną z radioterapią. Osoby żyjące z HIV ze wznową ziarnicy mogą być kwalifikowani do kolejnej linii chemioterapii połączonej z przeszczepem szpiku według standardowych kryteriów [9].

31.5. Choroba Castlemana (naczyniowo-grudkowy przerost węzłów chłonnych, olbrzymi przerost węzłów chłonnych)

Choroba Castlemana jest przerostem węzłów chłonnych indukowanym przez HHV-8 i wiąże się z nadmierną proliferacją limfocytów B i komórek plazmatycznych w węzłach chłonnych i produkcją homologu interleukiny 6 co indukuje nasiloną reakcję zapalną. Jej wystąpienie nie koreluje z liczbą limfocytów CD4.

U pacjentów z HIV występuje postać wieloogniskowa (złośliwy rozrost limfatyczny), która dotyczy różnych grup węzłów chłonnych i narządów limfatycznych. Poza powiększeniem węzłów chłonnych i hepatosplenomegalią, choroba Castlemana przebiega z objawami ogólnymi tj. gorączka, utrata masy ciała i nocne poty. Rozpoznanie opiera się na ocenie histopatologicznej węzła chłonnego oraz obecności HHV-8 DNA w surowicy. 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 [6]. W przypadku wieloogniskowej choroby Castlemana stosuje się immunoterapię i chemioterapię [6]. Istnieje ryzyko transformacji choroby Castelmana do chłoniaków związanych z zakażeniem EBV tj. PEL i DLBCL, ale od czasu wdrożenia immunoterapii, jest ono znacznie niższe.

31.6. Rak jelita grubego

Częstość występowania raka jelita grubego u pacjentów żyjących z HIV jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej i dotyczy młodszej grupy wiekowej. U pacjentów z HIV często obserwuje się prawostronną lokalizację raka jelita grubego [6]. Diagnostyka i leczenie są takie samo jak u HIV (-).

31.7. Rak jądra

Nasieniaki są najczęstszym typem nowotworów jądra u osób żyjących z HIV i występują od 3-7× częściej niż w populacji ogólnej [6]. W diagnostyce wykorzystuje się: badanie ultrasonograficzne

i tomograficzne jamy brzusznej i miednicy lub MRI oraz oznaczenia stężeń alfa-fetoproteiny (AFP), gonadotropiny kosmówkowej i dehydrogenazy mleczanowej [6]. Leczenie jest takie samo jak w populacji ogólnej [6].

31.8. Rak prostaty

Ryzyko rozwoju raka prostaty jest takie samo jak lub nawet nieco niższe niż u mężczyzn HIV(-) [1]. Nie zaobserwowano bardziej agresywnego przebiegu tego nowotworu u pacjentów żyjących z HIV. 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) [10,11].

31.9. Rak nerki

Rak nerki występuje 8,5-krotnie częściej u osób żyjących z HIV. Przebieg kliniczny i leczenie jest identyczne jak u osób niezakażonych [1,6].

31.10. Rak prącia

Rak prącia występuje 6× częściej u osób żyjących z HIV niż w populacji ogólnej. Najczęściej jest to rak płaskonabłonkowy [6]. Czynnikami ryzyka jego rozwoju są stany przedrakowe np. rogowacenie białe lub neoplazja śródnabłonkowa prącia (PeIN) związana z infekcją HPV. U osób żyjących z HIV nowotwór ten występuje w młodszym wieku. Leczenie tego nowotworu nie różni się od populacji ogólnej [6].

31.11. Rak pierwotny wątroby (HCC)

Epidemiologia

W ostatnich latach obserwuje się spadek częstości występowania HCC u pacjentów żyjących z HIV, ale nadal występuje prawie 3 razy częściej niż w populacji ogólnej i dotyczy zwłaszcza pacjentów współzakażonych HBV i/lub HCV oraz uzależnionych od alkoholu i narkotyków [12,13]. W tej grupie pacjentów nowotwór ten jest diagnozowany w młodszej grupie wiekowej, a większość rozpoznań dotyczy zaawansowanego stadium wg klasyfikacji barcelońskiej (BCLC) [14,15]. Jednakże przy optymalnej terapii rokowanie u pacjentów żyjących z HIV jest podobne jak w populacji osób HIV(-) [7].

Klasyfikacja i leczenie

W chwili obecnej najczęściej stosowaną skalą łączącą stopnie zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i rokowaniem jest BCLC.

Przy kwalifikacji do leczenia należy poza zaawansowaniem HCC (wg BCLC) brać pod uwagę wykładniki wydolności wątroby (skala MELD, Child-Pugh, wskaźnik albumina/ bilirubina czyli ALBI score oraz stopień nadciśnienia wrotnego). Wskaźnik ALBI jest wskaźnikiem prognostycznym dla pacjentów z HCC i jest wyliczany w oparciu o wzór: log10 poziomu bilirubiny [µmol/L] × 0.66) + (poziomu albumin [g/L] × -0.085).

Chorzy z bardzo wczesną (pojedynczy guz o średnicy poniżej 2 cm) lub wczesną postacią raka (pojedynczy guz >2 cm lub maksymalnie 3 guzy, każdy o średnicy mniejszej lub równej 3 cm) bez rozpoznanej marskości wątroby lub z marskością wątroby ale bez objawów niewydolności wątroby (MELD <12, z prawidłowym poziomem bilirubiny) oraz bez cech nadciśnienia wrotnego (gradient ciśnienia wątrobowo-żylnego (Hepatic Venous Pressure Gradient) <10 mmHg bez żylaków przełyku i splenomegalii z poziomem płytek krwi >100 tysięcy/ µl) mogą być poddani resekcji guza wątroby (warunkiem resekcji w przypadku obecności kilku zmian jest ich lokalizacja w jednym płacie wątroby) lub ablacji (zalecany rozmiar guza ≤3 cm).

Natomiast chorzy z wczesną postacią raka pierwotnego wątroby (pojedynczy guz >2 cm lub maksymalnie 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3 cm) z marskością wątroby z objawami niewydolności wątroby (MELD-score ≥12) są kwalifikowani do transplantacji wątroby [16].

Pacjenci z pośrednim zaawansowaniem nowotworu w postaci zmian wieloogniskowych, bez inwazji naczyń i pozawątrobowego rozsiewu mogą być zakwalifikowani do chemoembolizacji. Postępowanie to jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wątroby (powyżej B7 według Child-Pugh) oraz zakrzepicą żyły wrotnej.

Pacjenci z marskością wątroby w stopniu A wg Child-Pugh i zaawansowanym rakiem pierwotnym wątroby w postaci zmian wieloogniskowych z naciekiem żyły wrotnej i przerzutami odległymi mogą być poddani chemio- i immunoterapii. U pacjentów z terminalnym stadium nowotworu stosuje się jedynie leczenie paliatywne [14,15].

Profilaktyka

Profilaktyka HCC obejmuje wykonywanie USG wątroby oraz oznaczenie stężenia AFP co 6 miesięcy u:

- u wszystkich pacjentów z marskością wątroby niezależnie od etiologii lub z zaawansowanym włóknieniem (F3), w tym u chorych z pozapalną marskością wątroby w przebiegu HCV po eradykacji zakażenia HCV,
- u chorych z koinfekcją HBV/HDV > 45 roku życia,
- u chorych przewlekle zakażonych HBV należących do następujących grup etnicznych: Azjaci- mężczyźni > 40 roku życia i kobiety >50 roku życia oraz Afrykanie > 20 roku życia,
- u pacjentów przewlekłym zapaleniem wątroby typu B rasy kaukaskiej z ryzykiem rozwoju HCC ≥10 pkt. w skali PAGE-B (tabela 1) [14, 16].

Tabela 1. 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, hepatis-B)	
Wiek:	16-29 = 0 pkt.; 30-39 = 2 pkt.; 40-49 = 4 pkt.; 50-59 = 6 pkt.; 60-69 = 8 pkt.; ≥70 = 10 pkt.
Płeć:	M = 6 pkt.; F = 0 pkt.
PLT:	≥200 tys./µL = 0 pkt.; 100-199 tys./µL = 1 pkt.; <100 tys./µL = 2 pkt.
Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B wymagają oceny skalą PAGE-B przynajmniej 1× w roku	
Ryzyko rozwoju HCC według skali PAGE-B	
Niskie	≤9 pkt.
Pośrednie	10-17pkt.
Wysokie	≥18 pkt.

Postępowanie w przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej w wątrobie w badaniu USG u chorych z marskością wątroby lub zakażeniem HBV z pośrednim i wysokim ryzykiem rozwoju HCC według PAGE-B [16]:

1. jeśli w badaniu USG w tych grupach pacjentów opisano zmianę ogniskową w wątrobie ≥1cm wskazane jest wykonania dynamicznego badania obrazowego, w tym TK wielofazowe wątroby z kontrastem lub MRI wątroby z użyciem kwasu gadoksetowego (kontrastu specyficznego dla hepatocytów), zaś dalsze postępowanie jest uzależnione od oceny zmiany wg kryteriów LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) v.2017 (skala w której zmiany ogniskowe są przypisywane do kategorii w zależności od poziomu ryzyka HCC na podstawie cech radiologicznych: zmiany kwalifikowane LI-RADS-5 oznaczają guzki typu HCC; guzki opisane jako LI-RADS 1-4 są kwalifikowane do kolejnego TK lub MRI za 3 miesiące lub do biopsji zmiany) [15],
2. jeśli w badaniu USG nie opisano zmiany ogniskowej w wątrobie ale stwierdzono poziom AFP ≥20 ng/ml lub podwojenie wartości AFP w kolejnym oznaczeniu wskazane jest wykonanie wielofazowego TK lub MRI wątroby,
3. jeśli w usg z akceptowalną wizualizacją badania opisano zmianę ogniskową w wątrobie wielkości poniżej 1 cm i prawidłową wartością AFP wskazane jest powtórzenie USG nie później niż za 4 miesiące. Brak wzrostu tej zmiany w minimum dwóch kolejnych badaniach usg pozwala ponownie wydłużyć odstęp między badaniami skirnigowymi do 6 miesięcy. Zwiększenie średnicy zmiany ogniskowej w wątrobie w kolejnym badaniu USG jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki w wielofazowym TK lub MRI wątroby,
4. jeśli w badaniu usg opisano zmianę ogniskową w wątrobie wielkości poniżej 1 cm lub nie opisano zmiany ogniskowej w wątrobie ale w opisie USG podkreślono słabą wizualizację badania wskazane jest wykonanie wielofazowego TK lub MRI wątroby.

Potwierdzenie HCC w jednym z badań obrazowych dynamicznych jest wystarczające do postawienia diagnozy u pacjentów z marskością wątroby lub u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z pośrednim i wysokim ryzykiem rozwoju HCC wg PAGE-B.

W przypadku braku rozpoznania w pierwszym wykonanym badaniu obrazowym dynamicznym należy wykonać inne badanie z kontrastem [14].

Pacjenci bez stwierdzonej marskości wątroby i zakażeni HBV z niskim ryzykiem rozwoju HCC wg PAGE-B, u których opisano w USG zmianę ogniskową w wątrobie, wymagają biopsji tej zmiany i weryfikacji histopatologicznej.

Pacjenci z rozpoznanym HCC z wyjątkiem chorych z guzem w bardzo wczesnym stadium wg BCLC (guz wątroby <2 cm) powinni mieć wykonane TK klatki piersiowej bez kontrastu w kierunku obecności zmian przerzutowych. Nie ma wskazań do rutynowej scyntygrafii kości i PET u wszystkich pacjentów z potwierdzonym HCC z powodu niskiej czułości badania (czułość 50-65%) [14].

Panel badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania nowotworów u pacjentów żyjących z HIV nie rożni się od populacji ogólnej.

Epidemiologię oraz skrining NADCs u pacjentów z HIV prezentuje tabela 2.

Tabela 2

Rak płuca 3× częściej w porównaniu do populacji ogólnej	Niskodawkowa tomografia komputerowa (NDTK) 1× w roku u osób między 50-80 r.ż. z wysokim ryzykiem rozwoju raka płuca: intensywni palacze (min. 20 paczkolat) lub osoby, które paliły z podobną intensywnością w przeszłości [16,17,18]. Regularnie wykonywana NDTK klatki piersiowej bez podania kontrastu, o dawce promieniowania stanowiącej około 10-30% dawki standardowego badania tomograficznego klatki piersiowej zmniejsza o 20% śmiertelność z powodu tego nowotworu.

Rak odbytu	→ patrz rozdział 29
Rak piersi częstość jak w populacji ogólnej	• Mammografia u kobiet w wieku od 45 do 74 lat: – co 24 miesiące; – co 12 miesięcy u kobiet, u których wystąpił rak piersi wśród członków rodziny (u matki, siostry lub córki) lub potwierdzono mutacje w obrębie genów BRCA 1 lub BRCA 2, u kobiet które zakończyły leczenie chirurgiczne raka piersi 5 lat temu i pozostają w trakcie uzupełniającej hormonoterapii lub u kobiet, które zakończyły pełne leczenie raka piersi co najmniej 5 lat temu – po 74 r.ż. indywidualna decyzja dotycząca mammografii • MRI piersi: U kobiet obciążonych genetycznie rakiem piersi zaleca się rozpoczęcie badań skriningowych od 40 roku życia w tym wykonywanie MRI piersi co rok, naprzemiennie (co 6 miesięcy) z badaniem mammograficznym. • Ultrasonografia gruczołów sutkowych nie jest badaniem zastępującym mammografię w skriningu. Stanowi natomiast uzupełniającą część diagnostyki zwłaszcza u kobiet, z gęstym gruczołowym utkaniem piersi, u których istnieje niebezpieczeństwo, że rak ten nie zostanie uwidoczniony w badaniu mammograficznym a także u kobiet młodszych. USG piersi zalecane jest raz w roku. • regularne samokontrola [16,19].
Ziarnica złośliwa 10-20× częściej	niezalecany
Rak jelita grubego 2× częściej	• kolonoskopia co 10 lat u osób w wieku 50-75 lat bez obciążeń genetycznych, u których przewidywalna długość życia wynosi >10 lat; u osób z obciążeniem genetycznym skrining ten należy rozpocząć wcześniej, a wiek rozpoczęcia i częstość wykonywania kolonoskopii zależy od konkretnej przyczyny zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu. Dalsze postępowanie zależy od tego, czy badanie kolonoskopowe wykryje polipy oraz od ich liczby i wielkości. • test na obecność krwi utajonej w kale co 1 rok jest badaniem uzupełniającym W przypadku braku możliwości wykonania kolonoskopii zaleca się: badanie kału na obecność mutacji w komórkach nabłonka jelita grubego charakterystycznych dla procesu karcynogenezy (multitarget stool DNA (MT-sDNA) co 3 lata lub wykonanie kolonografii komputerowej co 5 lat lub sigmoidoskopii co 5 lat lub sigmoidoskopii co 10 lat w połączeniu z corocznym wykonaniem testu na obecność krwi utajonej w kale [16,20,21,22].
Rak stercza nieco niższe lub zbliżone populacji ogólnej	• stężenia PSA (swoistego antygenu dla gruczołu krokowego) w surowicy co 1-2 lata u mężczyzn >50 r.ż., u których przewidywalna długość życia wynosi >10 lat; u osób z obciążeniem genetycznym skrining ten należy rozpocząć wcześniej, a wiek rozpoczęcia i częstość zależy od konkretnej przyczyny zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu [16,23].

Rak wątrobowo-komorkowy 2,8× częściej	• USG wątroby oraz AFP co 6 miesięcy u: – u wszystkich pacjentów z marskością wątroby niezależnie od etiologii lub z zaawansowanym włóknieniem (F3), w tym u chorych z pozapalną marskością wątroby w przebiegu HCV po eradykacji zakażenia HCV, – u chorych z koinfekcją HBV/HDV >45 roku życia, – u chorych przewlekle zakażonych HBV należących do następujących grup etnicznych: Azjaci-mężczyźni >40 roku życia i kobiety >50 roku życia oraz Afrykanie >20 roku życia, – u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B rasy kaukaskiej z ryzykiem rozwoju HCC ≥10 pkt. w skali PAGE-B.
Rak nerki 8,5× częściej	niezalecany
Rak prącia 5-6× częściej	samodzielna kontrola
Rak jądra 3-7× częściej	samodzielna kontrola
Rak nerki 8,5× częściej	niezalecany
Choroba Castlemana	niezalecany
Rak skóry rak podstawno-komórkowy i kolczysto-komórkowy (2-5× częściej) czerniak (2-3× częściej)	• samodzielna kontrola znamion • dermatoskopia

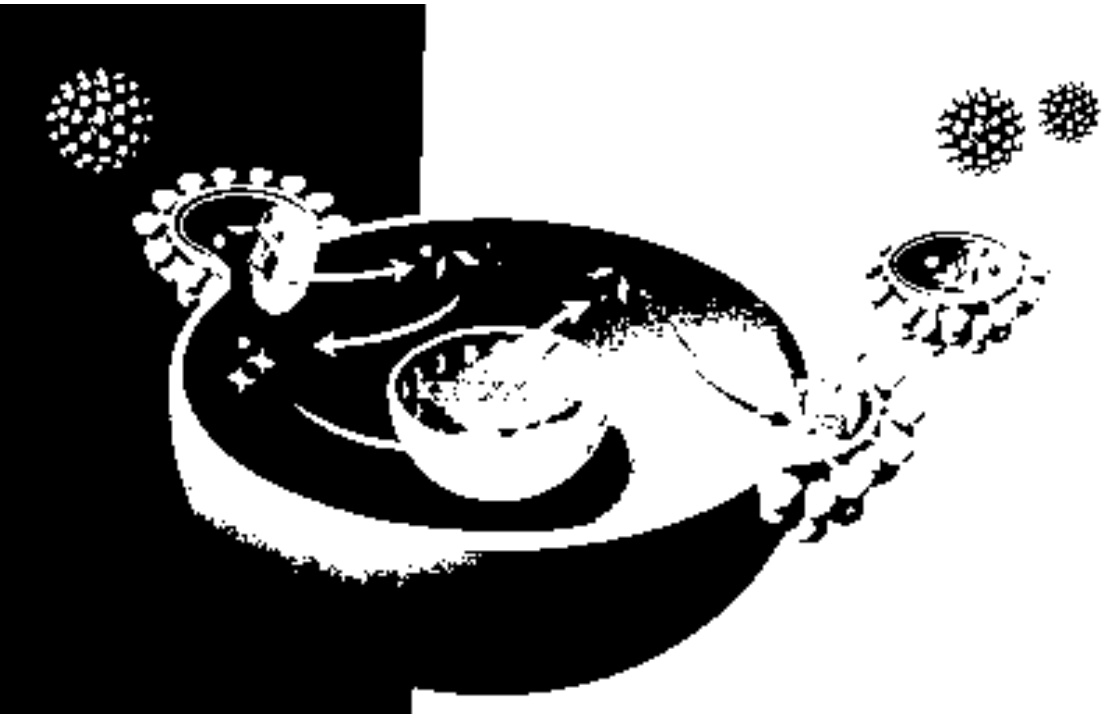
Piśmiennictwo

1. Mitsuyasu. Non-AIDS defining cancers. – Topics in HIV Medicine. 2008; 16: 117-118
2. Suárez-García, I., Gutierrez, F., Pérez-Molina, J.A. i wsp. Mortality due to non-AIDS-defining cancers among people living with HIV in Spain over 18 years of follow-up. J Cancer Res Clin Oncol. 149, 18161–18171 (2023)
3. Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS defining cancers. Curr. Opinion in Infectious Disease. 2009;22:7-10
4. http://www.hiv-druginteractions.org/interactions.aspx
5. 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
6. https://bhiva.org/clinical-guideline/malignancy-guidelines/

7. Freedman ND, Luo Q, Gershman S, Qiao B, Pfeiffer RM, Shiels MS. Trends and risk of lung cancer among people living with HIV in the USA: a population-based registry linkage study. Lancet HIV. 2022 Oct;9(10): e700-e708
8. Hübel K, Bower M, Aurer I. i wsp. EHA and ESMO Guidelines Committees. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024;35(10):840-859
9. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of ART. Advances in Hematology. 2012. 507257
10. Sun D, Cao M, Li H. i wsp. Risk of prostate cancer in men with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24:24–34
11. Ruden M, Olivares CH, Fakhoury MQ. i wsp. Prostate cancer presentation, treatment selection, and outcomes among men with HIV/AIDS: A clinical stage, race, and age-matched contemporary analysis, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.2021; 39 (1): 73.e19-73.e25
12. McGee-Avila JK, Argirion I, Engels EA. i wsp. Risk of hepatocellular carcinoma in people with HIV in the United States, 2001-2019. J Natl Cancer Inst. 2024 Jan 10;116(1):61-68
13. Merchante N, Fernandez MR, Lopez BF. i wsp. Impact of HIV on the survival of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2019. Seattle. Abstract 608
14. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M i wsp. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2023. 78(6): 1922-1965
15. https://easl.eu/news/easl-cpgs-hcc/
16. https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html
17. Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TY-C, i wsp. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2024; 74(1): 50-81
18. https://gov.pl/web/zdrowie/program-badan-w-kierunku-wykrywania-raka-pluca
19. https://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-piersi
20. https://pacjent.gov.pl/program-profilaktyczny/kolonoskopia-badanie-ktore-ratuje-zycie
21. https://www.cdc.gov/colorectal-cancer/screening/index.html
22. Bini E, Park J, Francois F. i wsp. Use of Flexible Sigmoidoscopy to Screen for Colorectal Cancer in HIV-Infected Patients 50 Years of Age and Older. Archives of Internal Medicine. 2006;166:1626-1631
23. Parker C, Castro E, Fizazi K. I wsp; ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidlines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(9):1119-1134

K

Choroby współistniejące



32

Monika **Bociąga-Jasik**
Anna **Kalinowska-Nowak**

Zaburzenia hematologiczne u osób żyjących z HIV

Wprowadzenie

Najczęstszymi zaburzeniami hematologicznymi występującymi u osób żyjących z HIV są cytopenie izolowane (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość) lub pancytopenia. Ich częstość rośnie wraz z zaawansowaniem choroby. Wpływają one na skuteczność leczenia HIV, zakażeń oportunistycznych i chorób nowotworowych, a neutropenia może być przyczyną wtórnych, ciężkich infekcji bakteryjnych. Z tego powodu zaburzenia hematologiczne mogą obniżać jakość i długość życia chorych z HIV. Wśród przyczyn zaburzeń hematologicznych wymieniane są infekcje oportunistyczne, nowotwory, leki i używki zażywane przez chorego oraz niedobory żywieniowe. Sam wirus HIV również wpływa na proces hematopoezy w szpiku kostnym.

32.1. 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.

Badanie EuroSIDA wykazało, że obok liczby limfocytów CD4, wielkości HIV RNA oraz chorób wskaźnikowych, anemia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zaawansowania choroby i zgonu. Liczne badania wskazują, że leczenie niedokrwistości ze wzrostem stężenia Hb > 12g% obniża śmiertelność i poprawia jakość życia w tej populacji chorych.

32.1.1. Przyczyny niedokrwistości

32.1.1.1. 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 zakażanie limfocytów, monocytów, makrofagów, komórek endotelium i fibroblastów zaburza produkcję cytokin (↓G-CSF i IL-3, ↑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.

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.

32.1.1.2. 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 czerwonokrwinkowego 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)
darunawir
gancyklowir
sulfonamidy
prymachina
pirymetamina
amfoterycyna B
interferon alfa
rybawiryna
cytostatyki
alkohol i inne używki

32.1.1.3. Leki i używki

Chorzy z HIV otrzymują często liczne leki nie tylko w przebiegu terapii antyretrowirusowej, ale także podczas leczenia infekcji oportunistycznych i nowotworów. Wiele z nich może upośledzać erytropoezę (tabela 1). Należy także pamiętać o tym, że część pacjentów jest uzależniona od alkoholu lub środków psychoaktywnych, które również wpływają na produkcję erytrocytów w szpiku.

32.1.1.4. 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.

32.1.1.5. 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.

32.1.1.6. 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.

32.1.1.7. 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), dziedziczoną autosomalnie dominująco lub recesywnie, jest sferocytoza wrodzona, natomiast najczęściej występującym defektem metabolicznym erytrocytów sprzężonym z płcią, jest niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PD) (1/100 000 urodzeń).

U pacjentów z HIV należy pamiętać o tych wadach wrodzonych z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomów aplastycznych w parwowirozie. Z kolei, w wyniku używania leków o dużym potencjale oksydacyjno-redukcyjnym (sulfonamidy, inhibitory proteazy zawierające grupę sulfonamidową – darunawir, prymachina, chlorochina, dapson, nitrofurantoina, witamina C), u chorych z niedoborem G-6-PD może dojść do przełomów hemolitycznych.

32.1.2. Rozpoznanie niedokrwistości

32.1.2.1. 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

32.1.2.2. Parwowiroza

- MCV w normie
- MCH w normie
- obniżenie liczby retikulocytów
- odczyny serologiczne (IgM, IgG) dodatnie, jednak u zakażonych HIV często są one fałszywie ujemne
- metody biologii molekularnej wykrywające wirusowy DNA w surowicy krwi lub szpiku kostnym
- szpik kostny ubogokomórkowy z charakterystycznymi komórkami olbrzymimi progenitorowymi – w kilka dni po transfuzji KKCz brak tych cech w szpiku, przejściowo szpik kostny może być bogatokomórkowy z odmłodzonymi formami erytropoezy w wyniku obecności przeciwciał neutralizujących parwowirusa B19 w KKCz

32.1.2.3. 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

32.1.2.4. 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

32.1.2.5. 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

32.1.2.6. 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

32.1.2.7. 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

32.1.3. Leczenie niedokrwistości

32.1.3.1. Niedokrwistość chorób przewlekłych w przebiegu zakażenia HIV

- leczenie antyretrowirsowe (ARV) – w wyniku skutecznej terapii po około roku uzyskuje się wzrost stężenia Hb o 2-3 g%
- Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) w ciężkiej niedokrwistości

32.1.3.2. Zakażenia oportunistyczne i choroby nowotworowe

- leczenie przyczynowe
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

32.1.3.3. Parwowiroza

- brak leczenia przyczynowego
- leczenie ARV
- immunoglobuliny IgG: dawki standardowej nie określono, zaleca się 1–1,5 g/kg przez 3 dni lub 400 mg/kg przez 5–10 dni.

32.1.3.4. Leki i używki

- odstawienie leku (nie zawsze jest to możliwe)
- KKCz w ciężkiej niedokrwistości

32.1.3.5. 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

32.1.3.6. Niedobór witaminy B12

- suplementacja wit. B12 – 1000 µg/dobę i.m. lub p.o przez 7-14 dni, następnie 1000 µg/tydzień przez 4-8 tygodni do ustąpienia niedokrwistości

32.1.3.7. 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. metotreksat, 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

32.1.3.8. 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

32.2. Neutropenia

Neutropenia to obniżenie liczby neutrofilów poniżej 1500 kom./mm^3, natomiast agranulocytozę definiujemy jako obniżenie liczby neutrofilów poniżej 500 kom./mm^3. W wyniku spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych u chorych z HIV dochodzi do ciężkich infekcji bakteryjnych. Przy obniżeniu liczby neutrofilów poniżej 1000 kom./mm^3 zakażenia te występują dwukrotnie częściej, natomiast przy liczbie neutrofilów poniżej 500 kom./mm^3 siedmiokrotnie częściej niż u chorych z prawidłową liczbą granulocytów obojętnochłonnych.

32.2.1. Przyczyny neutropenii

33.2.1.1. Zakażenie HIV

Podczas infekcji HIV dochodzi do zaburzeń syntezy cytokin i czynników wzrostu granulocytów (G-CSF i GM-CSF) produkowanych przez monocyty, makrofagi, śródbłonek i fibroblasty pod wpływem IL-1 TNF oraz endotoksyn. Ponadto u 1/3 chorych pojawiają się przeciwciała 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.

32.2.1.2. Stosowane leki

Tabela 2.

Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie neutropenii
AZT
gancyklowir
foskarnet
sulfonamidy
pirymetamina
pentamidyna
interferon alfa
amfoterycyna B
flucytozyna
cytostatyki
alkohol

32.2.1.3. Zakażenia oportunistyczne

32.2.1.4. Choroby nowotworowe

32.2.2. Leczenie neutropenii i agranulocytozy

32.2.2.1. Leczenie antyretrowirusowe

32.2.2.2. Rekombinowany czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF)

- filgrastym
- pegfilgrastym
- lipegfilgrastym

G-CSF zalecany jest w przypadku agranulocytozy (<250-500 kom./mm^3). Stymuluje on proliferację i różnicowanie neutrofilów, w wyniku czego dochodzi do wzrostu ich liczby oraz poprawy funkcji. G-CSF nie wpływa na liczbę limfocytów CD4 i wielkość wiremii HIV, umożliwia natomiast stosowanie koniecznych leków mielosupresyjnych.

32.3. Małopłytkowość w przebiegu zakażenia HIV

32.3.1. 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 odzwierciedlenie interakcji zachodzących w organizmie pomiędzy PLT a wirusem. Przeprowadzone 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.

32.3.1.1. Płytki krwi a zakażenie HIV

Płytki krwi odgrywają istotną rolę w przebiegu zakażenia HIV. Przyczyniają się do rozprzestrzenia się zakażenia, a równocześnie stanowią jeden z elementów biorących udział w obronnie organizmu przed nowym patogenem. Przeprowadzone badania, w tym w szczególności *in vitro* wykazują, że w przebiegu zakażenia HIV dochodzi do interakcji pomiędzy wirusem, a megakariocytami (MKs) i PLT, które mogą dokonać jego endocytozy. W wyniku tego procesu wirus staje się niedostępny dla układu immunologicznego i może być transportowany w różne miejsca organizmu. Równocześnie jednak, HIV wchodząc w interakcje z PLT doprowadza do ich destrukcji. Należy także pamiętać, że PLT, które dokonały endocytozy wirusa ulegają aktywacji i na powierzchni ich błony komórkowej dochodzi do ekspresji P-selektyn, będących receptorami dla makrofagów. W efekcie zakażone PLT zostają usunięte przez makrofagi z krążenia, czyli obserwowana w przebiegu zakażenia HIV małopłytkowość może być niczym innym, jak rezultatem mechanizmów obronnych organizmu. 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. Małopłytkowość o rożnym stopniu nasilenia może pojawić się niezależnie od innych cytopenii na każdym etapie zakażenia HIV. W dobie skutecznej terapii antyretrowirusowej (ART) częstość jej występowania znacząco zmniejszyła się, jednak nadal u 5-15% pacjentów może być pierwszym objawem choroby. **Małopłytkowość o nieznanej przyczynie jest wskazaniem do wykonania testu w kierunku zakażenia HIV.**

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 (np. *Mycobacterium avium complex*), naciekami nowotworowymi.
- hipersplenizm (najczęściej wtórny do współistniejących schorzeń wątroby)
- rzadkie przyczyny: zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy

Tabela 3.

Leki i substancje odpowiedzialne za wystąpienie małopłytkowości
sulfonamidy
gancyklowir
flucytozyna
tiazydy
heparyna/małopłytkowość indukowana heparyną może być częściej obserwowana w grupie HIV (+)
chinidyna/chinina
cytostatyki
kokaina
alkohol

Wprowadzenie skutecznego leczenia antyretrowirusowego znacząco zmniejszyło częstość występowania małopłytkowości. Wśród czynników odpowiedzialnych za jej wystąpienie w dobie ART wymienia się:

- niekontrolowaną replikację HIV
- niekontrolowaną replikację HCV, zwłaszcza gdy wiąże się ona z zaawansowaną chorobą wątroby (nadciśnienie wrotne, hipersplenizm, zmniejszona produkcja trombopoetyny, autoprzeciwciała przeciwpłytkowe, krioglobuliny).

32.3.2. 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

32.3.3. Postępowanie w przypadku ciężkiej małopłytkowości w grupie pacjentów zakażonych HIV

W przypadku stwierdzenia liczby PLT <20 ×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 zoptymalizować ART, rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów, immunoglobulin, przeciwciał anty-Rh.
4. Po uzyskaniu wzrostu liczby PLT >20 ×10^9/l odstawić glikokortykosteroidy.
5. Jeśli liczba PLT <5 ×10^9/l rozważyć wykonanie splenektomii lub zastosowanie innych dostępnych metod terapeutycznych.

Tabela 4. Zestawienie wartości PLT uznanych za bezpieczne do przeprowadzenia wybranych procedur inwazyjnych

Procedura	Liczba PLT
ekstrakcja zęba	≥ 30 × 10^9/l
małe zabiegi chirurgiczne	≥ 50 × 10^9/l
duże zabiegi chirurgiczne	≥ 80 × 10^9/l
punkcja lędźwiowa, znieczulenie nadoponowe	≥ 50 × 10^9/l

32.3.4. 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. Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o dane dotyczące przebiegu zakażenia HIV i nasilenia małopłytkowości.

32.3.4.1. 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. 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.

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 4-tygodniowych przez okres 4-6 miesięcy. Można zastosować prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg mc/d przez 2 tyg, stopniowo zmniejszając dawki. Takie postępowanie może się wiązać częstszym występowaniem trwałej remisji.

32.3.4.2. 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. Należy pamiętać, że usunięcie śledziony zwiększa ryzyko zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus infulenzae, Neisseria meningitidis*.

Przydatną metodą leczenia małopłytkowości może być napromieniowanie śledziony z zastosowaniem kobaltu-60.

32.3.4.3. 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 /dobę 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.

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. Leczenie nie jest rekomendowane u pacjentów po splenektomii i Rh-ujemnych.

32.3.4.4. 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 wiremii 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). W związku z powyższym, przetoczenie KKP w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV, znajduje uzasadnienie w przypadku ostrego krwawienia lub przygotowania do zabiegu operacyjnego.

32.3.4.5. Rola ART w leczeniu małopłytkowości związanej z zakażeniem HIV

Leczenie antyretrowirusowe odgrywa podstawową rolę w leczeniu małopłytkowoaści spowodowanej zakażeniem HIV. ART wykazuje skuteczność w leczeniu małopłytkowości u 30-50% chorych. Pacjenci otrzymujący leki antyretrowirusowe (ARV) wykazują normalny rozwój megakariocytów, co potwierdza że ART korzystnie wpływa na megakariocytopoezę. W przypadku małopytkowści, która jest bezpośrednio spowodowana zakażeniem HIV, w większości przypadków dochodzi do normalizacji poziomu płytek po ok. 5 miesiącach od rozpoczęcia terapii ARV

Nie ma ustalonego schematu ART, który powinien być zastosowany w przypadku stwierdzenia małopłytkowości, a dobór leków ARV musi być dokonany indywidualnie dla każdego pacjenta zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.

Uwaga: w przypadku pacjentów skutecznie leczonych ART, z wysokimi poziomami limfocytów TCD4+ diagnostyka i leczenie małopłytkowości, powinno odbywać się na takich samych zasadach jak u osób niezakażonych.

Uwzględnić należy w diagnostyce:

- małopłytkowość rzekomą
- zakażenie HCV
- inne schorzenia wątroby
- małopłytkowość polekową

32.3.4.6. Leczenie małopłytkowości opornej na inne terapie

Rytuksymab, przeciwciało monoklonalne anty-CD-20 stosowane dożylnie w dawce 375 mg/m^2 tygodniowo przez 4 tygodnie, zalecany jest w sytuacjach, gdy nieskuteczne okażą się inne opcje terapeutyczne. Należy pamiętać o wcześniejszym wykluczeniu zakażenia HBV, w związku z ryzykiem jego reaktywacji. Leczenie znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych.

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 trombopoetyny:

- eltrombopag – 50 mg/d p.o., następnie dawkę leku należy dostosować indywidualnie, tak aby osiągnąć i utrzymać liczbę PLT >50×10^9/l, jednak nie większą niż 150×10^9/l. Dawka maksymalna wynosi 75 mg/d. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (≥ 5 punktów w skali Child i Pugha) eltrombopag może być stosowany tylko wtedy jeżeli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko
- romiplostym – 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.

32.4. HIV a zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

32.4.1. 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 ART (7%) i wiązała się wtedy z wysoką, sięgająca niemal 100% śmiertelnością. Moore przebadał 350 pacjentów zakażonych HIV przyjętych do John Hopkins Hospital i aż u 24% stwierdził obecność schistiocytów. 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.

32.4.2. 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 metaloproteinazy 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 metaloproteinazy powoduje krążenie dużych multimetrów czynika 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 schistiocytów.

W rozwoju TTP u osób zakażonych HIV, ważną rolę odgrywa uszkodzenie komórek śródbłonka przez sam wirus HIV, inne zakażenia (np. CMV) oraz leki. Konsekwencją uszkodzenia śródbłonka 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.

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. 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 wykonie stosownych badań.

32.4.3. Przebieg kliniczny TTP

- niedokrwistość hemolityczna 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).

32.4.4. Diagnostyka TTP

- niedokrwistość normocytowa
- erytroblasty i schistiocyty
- małopłytkowość znacznego stopnia
- wzrost LDH
- białkomocz, krwinkomocz, wałeczki w osadzie moczu
- cechy niewydolności nerek
- zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC)
- ujemne odczyny Coombsa.

32.4.5. Leczenie TTP

W związku z odmienną patogenezą podstawowe znaczenie w leczeniu TTP w grupie pacjentów zakażonych HIV ma ART oraz leczenie schorzeń oportunistycznych, współuczestniczących w uszkodzeniu śródbłonka.

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.

32.5. 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)
- niedobor II kofaktora heparyny (HCII)
- niedobór antytrombiny III (AT)
- zaburzenia fibrynolizy
- antykoagulant toczniowy
- zespół antyfosfolipidowy
- zespoły mieloproliferacyjne
- schorzenia nowotworowe
- schorzenia autoimmunologiczne.

32.5.1. 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) to zależne od witaminy K białko syntetyzowane przez komórki śródbłonka, hepatocyty, megakariocyty. Jako nieenzymatyczny kofaktor białko S bierze udział w proteolizie aktywowanego czynnika V i VIII. Niedobór PS u osób zakażonych HIV wiąże się z ryzykiem zakrzepicy. W jednym z badań 65% pacjentów zakażonych HIV miało niższe poziomy PS w porównaniu z grupą kontrolną.

Przyczyny niedoboru PS:

- zmniejszenie syntezy
- nieprawidłowa dystrybucja
- krążące kompleksy immunologiczne
- zmiany w zakresie śródbłonka naczyń.

Białko C (PC) zależne od witaminy K – antykoagulant inaktywujący kofaktor Va i VIII. Zmniejszona aktywność PC koreluje ze stopniem immunosupresji w przebiegu zakażenia HIV.

II kofaktor heparyny (HCII) – specyficzny inhibitor trombiny. Niedobór HCII jest częstszy w grupie pacjentów z AIDS w porównaniu z ogólną populacją i może prowadzić do nawracającej zakrzepicy.

Przyczyny niedoboru HCII:

- zmniejszenie jego syntezy
- obecność inhibitora
- zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonka naczyń.

Antytrombina – syntetyzowany w wątrobie serynowy inhibitor proteinazy. Nieodwracalnie neutralizuje wszystkie serynowe proteazy (czynnik IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa) z wyjątkiem czynnika VIIa.

Przyczyny zmniejszenia stężenia w grupie osób zakażonych HIV:

- niedożywienie (zmniejszenie produkcji w wątrobie)
- nefropatia w przebiegu zakażenia HIV.

Przeciwciała antyfosfolipidowe stwierdza się u 53-70% pacjentów zakażonych HIV zaś przeciwciała antykardiolipinowe u 46-90%. Zakażenia sprzyjające produkcji autoprzeciwciał to m.in.:

- kiła
- PCP
- HCV.

Ryzyko zakrzepicy zwiększa się w grupie pacjentów zakażonych HIV, u których doszło do rozwoju schorzeń nowotworowych. Wiąże się to ze zmianami przepływu krwi, w składzie krwi, w zakresie 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.

32.5.2. Leczenie ARV a ryzyko zakrzepicy

Ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia w grupie leczonej ART jest mniejsze w porównaniu z grupą nieleczoną. U osób tych występuje:

- mniejsza aktywacja komórek śródbłonka naczyń

- mniejsze stężenie czynników krzepnięcia i fibrynolitycznych
- wyższe stężenie białek o właściwościach antykoagulacyjnych.

Pomimo to, 50% pacjentów leczonych ma nieprawidłowe poziomy wymienionych czynników, co zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy pomimo stosowania terapii.

Istnieją przesłanki, że terapia ARV może także zwiększać ryzyko zakrzepicy. W przebiegu leczenia PIs opisywano przypadki:

- zakrzepicy żyły wrotnej
- przedwczesnych zmian w naczyniach wieńcowych
- zakrzepicy żył głębokich
- zatorowości płucnej.

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy zależy także od stopnia immunosupresji. Badania wykazują, że liczba limfocytów CD4 <350 kom./ul wiąże się z aktywacją komórek śródbłonka wyrażoną zwiększonym stężeniem czynnika vWF. Feffer i wsp. wykazali znaczące różnice w poziomie vWF pomiędzy grupą z CD4 <200 kom./ul i CD4 >400 kom./ul.

Do innych czynników wpływających na zwiększoną aktywację śródbłonka należą:

- wykrywalny poziom wiremii HIV
- brak terapii ARV.

Należy więc pamiętać, że zastosowanie ART wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia vWF i D-dimerów, ale nie ich normalizacją.

Piśmiennictwo

1. Marchionatti A, Parisi MM: Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. Int Health. 2021 Feb 24;13(2):98-109.
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. Redig AJ, Berliner N: Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;377-81
4. Durandt C, Potgieter JC, Mellet J i wsp.: HIV and haematopoiesis; S Afr Med J. 2019 Sep 10;109(8b):40-45
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. Abioye A, Andersen C, Sudfeld C, Fawzi W: Anemia, Iron Status, and HIV: A Systematic Review of the Evidence; Adv Nutr. 2020 May 8;11(5):1334–1363
8. Koduri PR: Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS.2000;14(1):7-11
9. Shi X, Sims MD, Hanna M i wsp.: Neutropenia during HIV Infection: Adverse Consequences and Remedies; Int Rev Immunol. 2014 Nov-Dec;33(6):511-36.
10. Lyman GH: Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action. Expert Opin Biol Ther 2005; 5:1635-1646
11. Interna Szczeklika, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2024
12. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Borde E. Platelets and viruses: An ambivalent relationship. Cell Mol Life Sci. 2010; 67:545-56
13. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 infection: Old and new aspects. Curr HIV Res. 2008;6:411-8
14. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc. Hematol Educ Program 2008;212-8
15. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. Blood Rev 2002;16:73-6

16. Miguez-Burbano MJ, Jackson JJr, Hadrigan S. Thrombocytopenia in HIV disease: Clinical relevance, physiopathology 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 therpay. 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
32. Tan Y, Che, Bi H, I wsp. Clinical features and treatment effect of HIV-associated immune thrombocytopenia-single center Ten-Years data summary. Platelets. 2023 Dec;34(1):2200836. doi: 10.1080/09537104.2023.2200836.
33. Pretorius E. Platelets in HIV: A Guardian of Host Defence or Transient Reservoir of the Virus? Front Immunol 2021 Apr 23:12:649465.

33

Magdalena **Leszczyszyn-Pynka**
Sławomir **Pynka**

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u osób żyjących z HIV

Wprowadzenie

W populacji chorych z HIV hiperglikemia i jawna klinicznie cukrzyca (DM) występują częściej niż w populacji ogólnej. Chorzy z cukrzycą sa obciążeni ryzykiem wystąpienia nie tylko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, lecz także przewlekłej dysfunkcji nerek. Przedstawione poniżej uaktualnienie standartów postępowania z chorym z HIV i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zawiera najnowsze wytyczne diagnostyki i leczenia cukrzycy typu 2. Zaktualizowano informacje o wskazaniach do stosowania leków hipoglikemizujących w innych niż cukrzyca schorzeniach.

33.1. Rozpoznanie cukrzycy i stanu przedcukrzycowego (*prediabetes*)

33.1.1. Rozpoznanie cukrzycy

Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest wykazanie dwukrotnie:

1. glikemii na czczo ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l)

lub jednorazowo:

2. glikemii przygodnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) z objawami klinicznymi mogącymi odpowiadać DM – chudnięcie, polidypsja, poliuria, osłabienie

lub

3. stężenia HbA_{1C} ≥6,5%

lub

4. glikemii w 120 minucie OGTT (doustnego testu obciążenia glukozą) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l.

Glikemia na czczo, w 120 minucie OGTT oraz stężenie HbA_{1C} są rózwnoważnymi kryteriami rozpoznania czukrzycy. Wątpliwości diagnostyczne rozstrzyga diabetolog.

Stwierdzenie nieprawidłowości 1, 2 lub 3, czyli rozpoznanie cukrzycy, jest przeciwwskazaniem do wykonana OGTT (wskazania do wykonania OGTT p. 33.3).

U pacjentów z HIV należy wziąć pod uwagę stany kliniczne, które mogą zaburzać związek pomiędzy poziomem HbA_{1C} a średnią glikemią – należą do nich: niedokrwistość, hemoglobinopatie, ciąża, terapia nerkozastępcza, stosowanie erytropoetyny, a także leczenie niektórymi lekami antyretrowirusowymi.

33.1.2. 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).

Stężenie HbA_{1C} 5,7-6,4% jest także kryterium rozpoznania stanu przedcukrzycowego.

Prediabetes zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy, wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu z ich powodu, stąd rozpoznanie stanu przedcukrzycowego u chorych z HIV obliguje do intensyfikacji działań prewencyjnych dla redukcji tego ryzyka oraz rozważenia włączenia leczenia farmakologicznego (p. 33.4.5).

33.2. Oznaczanie glikemii u chorego żyjącego z HIV

U chorych rozpoczynających ART należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo, a następnie po 6 i 12 miesiącach.

Jeżeli poziomy glukozy są prawidłowe, należy oznaczać glikemię co 6-12 miesięcy. Chorzy z *prediabetes* lub cukrzycą otrzymujący ART powinni być monitorowani (według zasad zawartych w 33.4.4 i 33.4.5).

Glikemię należy oznaczyć zawsze w przypadku wystąpienia klinicznych objawów cukrzycy. Także ostre zakażenie, cechy uszkodzenia trzustki, glikokortykoterapia, nadwaga, otyłość, cukrzyca ciążowa w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, obciążenie rodzinne są wskazaniami do dodatkowego oznaczenia glikemii.

33.3. Wskazania do wykonania doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)

1. normoglikemia na czczo i zespół metaboliczny
2. nieprawidłowa glikemia na czczo
3. glikozuria przy normoglikemii na czczo
4. ciąża (po oznaczeniu glikemii na czczo)
5. HbA_{1C} 5,7-6,4.

33.4. Cukrzyca i stan przedcukrzycowy u chorego z HIV

33.4.1. Leczenie cukrzycy typu 2 jest postępowaniem etapowym i indywidualizowanym. Na każdym etapie obejmuje ono farmakoterapię oraz modyfikację trybu życia (dieta i umiarkowany wysiłek fizyczny). Oprócz dążenia do normalizacji glikemii celami leczenia cukrzycy sa pierwotna i wtórna profilaktyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Adekwatna terapia cukrzycy ma spowalniać postęp przewlekłej choroby nerek.

33.4.2. Farmakoterapia cukrzycy

Obecnie są stosowane następujące leki hipoglikemizujące:

- metformina
- agoniści receptora GLP-1
- inhibitory SGLT-2 (flozyny; hamują zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach – indukcja cukromoczu)
- inhibitory DPP-4 (gliptyny)
- podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1 (tirzepatyd)
- insuliny
- pochodne sulfonylomocznika
- pioglitazon.

Rozpoczęcie i ustalenie leczenia cukrzycy powinno być przeprowadzone w oparciu o konsultację diabetologa. Do czynników „pozaglikemicznych", które także należy uzwzględniać przy wyborze leków hipoglikemizujących należą: współistnienie miażdżycowej choroby układu krążenia, przewlekłej choroby nerek, niewydolności krążenia oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykładnikami bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego są:

- choroba układu sercowo-naczyniowego (poza nadciśnieniem tętniczym) w wywiadzie

LUB

- białkomocz

LUB

- retinopatia cukrzycowa

LUB

- przerost lewej komory

LUB

- obecność ≥2 z poniżej wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, palenie tytoniu, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze.

- Jeśli są obecne ww. czynniki „pozaglikemiczne" – leczenie **skojarzone** inhibitorem SGLT-2 i/lub agonistą GLP-1 z lub bez metforminy.
- Jeśli w/w czynniki nie występują – **monoterapia** metforminą lub leczenie **skojarzone**, zwłaszcza u chorych z HbA_{1c} >8,5%.

Przy wyborze leków z konkretnych grup kierujemy się udokumentowaną skutecznością w redukcji chorobowości/śmiertelności z powodu niewydolności krążenia i progresji przewleklej niewydolności nerek (flozyny) i ryzyka wystąpienia poważnych „zdarzeń" sercowo-naczyniowych (agoniści receptora GLP-1). Jeśli chory jest otyły, lekami o bardzo wysokiej skuteczności w redukcji masy ciała są agoniści receptora GLP-1: semaglutyd i tirzepatyd (także agonista receptora GIP); a o wysokiej skuteczności – dulaglutyd i liraglutyd.

Wskazaniami do stosowania insuliny w leczeniu cukrzycy są:

1. cukrzyca typu 1
2. stężenie HbA_{1c} >7% na terapii doustnymi lekami
3. glikemia >300 mg/dl
4. DM z wysokimi wartościami glikemii i objawami klinicznymi
5. ostre zakażenia

6. niewydolność krążenia, nerek, wątroby
7. planowanie ciąży i ciąża
8. zawał serca, udar mózgu
9. inne specyficzne typy DM
10. u chorych z HIV – insulinoterapia okresowa:
    - w zespole „odbudowy immunologicznej"
    - w trakcie leczenia gruźlicy.

33.4.3. Działania niepożądane, interakcje z ARV, ograniczenia stosowania leków hipoglikemizujących

1. metformina – ryzyko kwasicy mleczanowej (rzadko), nie stosować przy eGFR <30 ml/min/1,73 m^2; monitorować chorych leczonych TDF; należy dostosować dawkę u chorych leczonych DTG; chorzy z upośledzoną funcją nerek leczeni BIC – potencjalne ryzyko kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem obrazowym z kontrastem zawierającym jod oraz przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym lub zewnątrzoponowym – powrót do leczenia następuje nie wcześniej niż po 48 godzinach i po ocenie czynności nerek
2. pochodne sulfonylomocznika – ryzyko hipoglikemii
3. inhibitory SLGT-2 – większa częstość zakażeń układu moczo-płciowego, także grzybiczych
4. pioglitazon – ryzyko zaostrzenia niewydolności krążenia
5. agoniści receptora GLP-1 – potencjalne ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej, ostrego zapalenia trzustki; nie stosować przy neuropatii przewodu pokarmowego. Leki te mogą upośledzać wydzielanie kwasu żołądkowego, co może ograniczać wchłanianie doustnej RPV oraz ATV. Należy rozważyć odstawienie agonistów receptore GLP-1 na 7 dni przed planowanym zabiegiem w znieczuleniu ogólnym.

Aktywność aminotransferazy alaninowej > 2,5 górnej granicy normy jest przeciwwskazaniem do stosowania doustnych leków hipoglikemizujących. Ich hepatoksyczność jest wyższa u chorych z koinfekcją HIV/HCV.

33.4.4. Kryteria wyrównania cukrzycy

Należy dążyć do uzyskania wartości „docelowych" parametrów gospodarki węglowodanowej (HbA_{1c}), gospodarki lipidowej oraz wartości ciśnienia tętniczego (tabela 1). Intensywność dążenia do wartości „docelowych" należy indywidualizować.

Tabela 1. Wartości „docelowe" u chorych z cukrzycą

Parametr	Wartość „docelowa"	
HbA_{1c} – kryterium ogólne	≤7,0%	
Cholesterol LDL *	<70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%	
Ciśnienie tętnicze:	wiek <65 r.ż.:	wiek ≥65 r.ż.:
– skurczowe	<130 mm Hg	<140 mm Hg
– rozkurczowe	<80 mm Hg	<80 mm Hg

* dotyczy chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

U chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym kryteria „docelowe" poziomu lipidów są bardziej restrykcyjne [8]. Dla chorych bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i jeśli w skali SCORE2-Diabetes wynosi ono < 5% – nie określono wartości „docelowych" poziomu lipidów.

Oprócz kryterium ogólnego wyrównania cukrzycy (HbA_{1C} ≤7,0%) są kryteria szczegółowe dla różnych grup chorych kobiet planujących ciążę lub ciężarnych oraz dzieci i młodzieży, w cukrzycy typu 1 i w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 – HbA_{1C} odpowiednio ≤6,0% i ≤6,5%. W przypadku chorych w wieku starczym z wieloletnią cukrzycą, przebytym zawałem serca lub udarem mózgu i/lub wielochorobowością kryterium wyrównania jest mniej restrykcyjne i wynosi HbA1c 8,0-8,5%.

33.4.5. Chorego z HIV i stanem przedcukrzycowym należy prowadzić według zaleceń dla chorych niezakażonych. Zalecenia obejmują 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, otyłość), stała edukacja chorego oraz okresowa kontrola glikemii – co 6 miesięcy.

U pacjentów z *prediabetes* należy rozważyć włączenie metforminy; jeżeli BMI chorego wynosi ≥27 kg/m^2 – wziąć pod uwagę zastosowanie agonisty receptora GLP-1 lub agonisty receptorów GIP/ GLP-1.

33.4.6. Schemat badań okresowych chorego z 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 wchodzą w skład standardowej okresowej oceny chorego HIV. Do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego można stosować algorytm SCORE2-DIABETES.

33.4.7. Należy rozważyć w profilaktyce pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce75-150 mg/dobę u chorych na cukrzycę typu 2 oraz typu 1 w wieku >40 lat ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Lek przeciwpłytkowy – jako profilaktykę wtórną – zaleca się chorym na cukrzycę z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca.

33.4.8. U chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego należy włączyć statynę niezależnie od stężenia lipidów we krwi. Statynę zaleca się również pacjentom z bardzo wysokim, wysokim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

33.5. 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
- możliwość przyrostu masy ciała generowanego przez ARV.

Jeśli u chorego leczonego antyretrowirusowo rozwija się DM i rozważa się modyfikację ART, nadal priorytetem jest utrzymanie pełnej skuteczności przeciwwirusowej.

33.6. Opieka diabetologiczna

Chory z HIV i cukrzycą, pozostaje pod opieką specjalisty chorób zakaźnych i diabetologa. Podobnie jak terapię antyretrowirusową, tak i osiąganie celów leczenia cukrzycy należy indywidualizować.

Opierając się na zaleceniach PTD 2025 rekomendujemy następujące zasady wspólnego prowadzenia chorych z HIV z cukrzycą:

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 z HIV i cukrzycą typu 1 i innych typów, leczoną wielokrotnymi iniekcjami insuliny, należy konsultować diabetologicznie nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Chora z HIV i cukrzycą ciążową jest prowadzona we współpracy diabetologa, ginekologa oraz lekarza chorób zakaźnych, który ustala ART pod kątem optymalnej profilaktyki zakażenia odmatczynego HIV oraz bezpieczeństwa ciężarnej i dziecka.

Jeżeli występują późne powikłania cukrzycy, niezbędna staje się współpraca z okulistą, neurologiem, nefrologiem, kardiologiem oraz innymi specjalistami.

33.7. Cukrzyca u chorych starszych z HIV

„Docelowy" poziom HbA_{1C} dla chorych starszych, niedołężnych ('frail') – zwłaszcza gdy oczekiwany czas przeżycia wynosi <5 lat, z wysokim ryzykiem hipoglikemii, licznymi chorobami współistniejącymi – wynosi 8-8,5% i jest wyższy od wartości „docelowej" określonej jako cel ogólny wyrównania cukrzycy.

33.8. Stosowanie leków hipoglikemizujących u chorych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Leki hipoglikemizujące stosuje się u chorych bez cukrzycy i *prediabetes* w przypadku następujących wskazań:

- flozyny (inhibitory SGLT-2):

1. chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 i albuminurią ≥200 mg/g (wskazania „nefrologiczne")
2. chorzy z przewlekłą niewydolnością krążenia z LVEF ≤50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA (wskazania „kardiologiczne").

Aby włączyć flozynę u powyższych chorych, dodatkowo musi być udokumentowana dotychczasowa – nieskuteczna – terapia lekami stosowanymi standardowo u chorych z niewydolnością krążenia lub nerek;

- agoniści receptora GLP-1: wskazaniem jest otyłość. Zastosowanie znalazły: liraglutyd, semaglutyd oraz tirzepad (podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1).
- metformina – w zespole policystycznych jajników.

33.9. Stanowisko PTN AIDS wobec chorego z HIV z „diagnozą" insulinooporności

W świetle aktualnej wiedzy dotyczącej populacji ogólnej nie ma podstaw, aby w codziennej praktyce klinicznej oznaczać poziom insuliny (zarówno na czczo, jak i przy wykonywaniu OGTT). W oparciu o wyniki tych badań nie należy stawiać rozpoznania zaburzeń gospodarki węglowodanowej ani wdrażać leczenia. Insulinooporność polega na zmniejszeniu wrażliwości tkanki tłuszczowej, mięśni, wątroby na działanie insuliny. Zjawisko insulinooporności towarzyszy cukrzycy typu 2, otyłości, hiperlipidemii, stłuszczeniowej chorobie wątroby związnej z zaburzeniami metabolicznymi, zespołowi policyklicznych jajników i to te schorzenia wymagają działań leczniczych. W odniesieniu do chorego z HIV należy postępować według zasad odnoszących się do populacji ogólnej.

Podsumowanie

Przedstawione zalecenia dla chorych żyjących z HIV z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej wprowadzają następujące uaktualnienia postępowania terapeutycznego:

1. leczenie farmakologiczne cukrzycy najczęściej polega na stosowaniu skojarzenia ≥2 leków hipoglikemizujących,
2. celami leczenia cukrzycy są: dążenie do normoglikemii, pierwotna i wtórna profilaktyka chorób układu krążenia oraz spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek,
3. u chorych bez cukrzycy leki hipoglikemizujące znajdują zastosowanie w terapii otyłości, niewydolności krążenia oraz przewlekłej choroby nerek.

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. Sarkar S. i Brown T.T. Curr Diab Rep.; 2021 Curr Diab Rep.; 21(5): 13. doi:10.1007/s11892-021-01382-8
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. 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
5. 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
6. 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
7. McMahon CN, Petoumenos K, Hesse K i 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.0000000000001709
8. Bailin S.S., Koethe J.R. Diabetes in HIV: the Link to Weigth Gain. Curr HIV/AIDS Rep. 2023 Feb;20(1):9-18. doi: 10.1007/s11904-022-00642-w. Epub 2022 Nov 23
9. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Current Topics in Diabetes 2025 vol. 5

10. European AIDS Clinical Society Guidelines 2024 version 12.1, November 2024, part II, Cardiovascular & Metabolic Complications, Type 2 Diabetes.
11. Tivicay Summary of Product Characteristics, ViiV Healthcare, January 2017
12. Biktarvy Prescribing Information, Gilead Sciences Inc, August 2019
13. Cattaneo D., Formenti T., Minisci D. i wsp. Lack of clinically relevant interactions between bictegravir and metformin in persons with diabetes and HIV. J Antimicrob Chemother. 2021 Mar 17;dkab077. doi: 10.1093/jac/ dkab077. Online ahead of print
14. Sise M.E., Katz-Agranov N., Strohbehn I.A. i wsp. Brief Report: Use and Side Effects of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors Among US People With HIV With Clinical Indications. J Acquir Immune Defic Syndr. 2023 Sep 1;94(1):53-56. Doi: 10.1097/QAI.0000000000003227.
15. Patel N.Summarizing SGLT-2 Inhibitor Usage in People With Diabetes and HIV. Contagion, Winter 2024, Digital Edition, vol.9, issue 04.17. He L., Wang J., Ping F. i wsp. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.0001/jamainternmed.2022.0338.
16. Zino L., Tack C.J., Richel O. i wsp. GLP-1 agonists for people living with HIV and obesity, is there a potential? HIV Med. 2023 Oct;24(10):1029-1034. doi: 10.1111/hiv.13521. Epub 2023 Jun 20.
17. Haidar L., Crane H.M., Nance R.M. i wsp. Weight loss associated with semaglutide treatment among people with HIV. AIDS 2024 Mar 15; 38(4):531-535. doi: 10.1097/QAD.0000000000003791. Epub 2023 Nov 16. PMID: 37976053
18. Nguyen O., Wooten D., Lee D. i wsp. GLP-1 Receptor Agonists promote Weight Loss Among People with HIV. Clin Infect Dis 2024 Mar 19:ciae151. doi: 10.1093/cid/ciae151. Online ahead of print
19. Pennels L., Kaptoge S., Bleken H. i wsp. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. European Heart Journal 2023; 44(28, 2544-2556. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260
20. Marx N., Federici M., Schuett K. i wsp. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European Heart Journal 2023b, 44(39), 4043–4140. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
21. Lee D., Capeau J. Is the GLP-1 receptor agonist, semaglutide, a good option for weight loss in persons with HIV? AIDS. 2024 Mar 15;38(4)603-605. doi: 10.1097/QAD.0000000000003816. Epub 2024 Feb 29
22. Czupryniak L., Szymańska-Garbacz E., Szczepanek-Parulska E. i wsp.: Insulinooporność w pytaniach i odpowiedziach. Insulinooporność jako pseudochoroba – powszechny problem w gabinecie diabetologa i endokrynologa. Med. Prakt., 2022; 1: 88-100

34

Jakub **Klapaczyński**
Krzysztof **Tomasiewicz**
Małgorzata **Inglot**
Justyna D. **Kowalska**

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi u osób żyjących z 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 wśród pacjentów zakażonych HIV. Wraz z epidemią otyłości i cukrzycy typu 2 najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby w krajach rozwiniętych staje się stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), dawniej: niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD).

Starzenie się osób żyjących z zakażeniem HIV prowadzi do częstszego ujawniania się chorób cywilizacyjnych, w tym zespołu metabolicznego, którego morfologicznym wykładnikiem na terenie wątroby jest MASLD.

Częstość występowania MASLD w populacji ogólnej szacuje się na ok. 25-30%, natomiast u osób żyjących z HIV jest wyraźnie wyższa i wynosi ok. 35-40%. W populacji zakażonej HIV z MASLD odsetek istotnego włóknienia (≥F2) stwierdzanego w ocenie histologicznej sięga 22% i jest znacznie wyższy niż w populacji ogólnej z MASLD (ok. 7-9%). Nie tylko więc ogólna częstość MASLD jest wyższa w tej grupie, ale choroba jest również związana z gorszym rokowaniem.

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, MASLD)

Nowe nazewnictwo choroby zostało powiązane również ze zmianą definicji.

MASLD możemy rozpoznać u chorych z potwierdzonym stłuszczeniem wątroby w badaniach obrazowych (lub biopsji wątroby) i spełnieniu przynajmniej 1 z 5 niżej wymienionych kryteriów kardiometabolicznych:

- BMI ≥25 kg/m^2 lub obwód pasa >94 cm (mężczyzni)/ >80 cm (kobiety)
- cukrzyca typu 2 lub stan przedcukrzycowy
- ciśnienie tętnicze ≥30/85 mmHg lub terapia nadciśnienia

- stężenie TGL ≥1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub terapia hipolipemizująca
- stężenie HDL ≤1,0 mmol/l (40 mg/dl) (mężczyźni) / ≤1,3 mmol/l (50 mg/dl) (kobiety),

przy wykluczeniu nadużywania alkoholu i innych przyczyn stłuszczenia wątroby (np.polekowego).

Dla określenia chorych spełniających powyższe kryteria rozpoznania MASLD i jednocześnie spożywających alkohol w tygodniowej ilości przekraczającej 140-350 g etanolu (kobiety) i 210-420 g etanolu (mężczyźni) zaproponowano nową nazwę choroby: MetALD (metabolic dysfunction and alcohol related/associated liver disease).

MASLD i MetALD łączenie stwierdzane są u ok. 50% chorych z monoinfekcją HIV.

Stłuszczenie wątroby najczęściej jest rozpoznawane ultrasonograficznie. USG jest rekomendowane jako badanie pierwszej linii, jest tanie, powszechnie dostępne, ponadto dostarcza dodatkowych informacji. Należy pamiętać jednak, że czułość USG w wykrywaniu stłuszczenia jest bardzo niska, jeśli obejmuje ono poniżej 30% hepatocytów. Najdokładniejszą ocenę zapewniają techniki rezonansu magnetycznego, ale z uwagi na koszty oraz skomplikowanie procedury, MRI nie jest wykorzystywane w tym celu poza kontekstem badań klinicznych. Obiecującą metodą wykrywania stłuszczenia wątroby jest CAP (controlled attenuation parameter) wykonywany przy okazji oceny elastograficznej aparatem Fibroscan. Jednak z uwagi na zbyt mało badań porównawczych i trudności z ustaleniem punktu odcięcia technika ta nie jest rekomendowana jako badanie pierwszej linii. Wartości powyżej 275 dB/m charakteryzują się ponad 90% czułością w wykrywaniu stłuszczenia.

MASLD uważana jest za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego.

Rozróżniamy dwie główne postacie MASLD:

1. Stłuszczenie proste (simple steatosis) – o na ogół łagodnym przebiegu, histologicznie charakteryzuje się obecnością stłuszczenia wątroby z możliwą obecnością niewielkich nacieków zapalnych.
2. Stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH) – agresywna forma stłuszczenia związana z progresją włóknienia do marskości wątroby oraz wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Histologicznie charakteryzuje się obecnością stłuszczenia wielkokropelkowego, nacieków zapalnych oraz zwyrodnienia balonowatego hepatocytów.

Ryzyko zgonu chorych z MASLD 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 MASH).

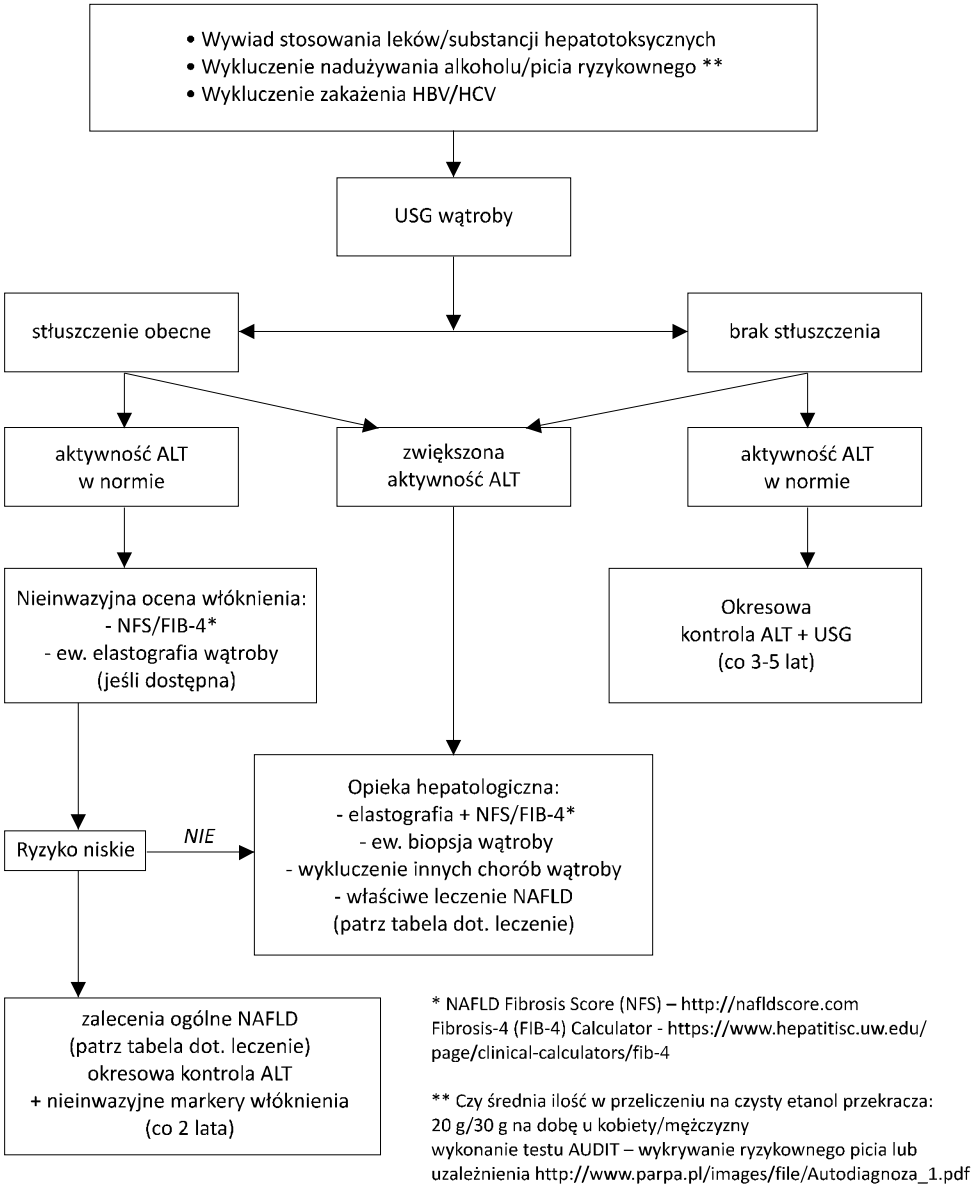
Ocena zaawansowania włóknienia u chorych z MASLD

Złotym standardem oceny włóknienia oraz jedyną pewną metodą rozpoznania MASH 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 MASLD:

- podejrzenie zaawansowanego włóknienia w badaniach nieinwazyjnych lub ich niejednoznaczne wyniki
- możliwość nakładania innych chorób wątroby
- brak poprawy po zastosowanym leczeniu

POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW ŻYJĄCYCH Z HIV Z PODEJRZENIEM MASLD
– SZCZEGÓLNIE CHORZY Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I/LUB CUKRZYCĄ TYPU 2



Uwaga: w przypadku ewidentnej marskości wątroby, stwierdzanej klinicznie, nie ma zwykle potrzeby potwierdzania rozpoznania badaniem biopsyjnym. Wartość diagnostyczna rozpoznania MASH w takiej sytuacji może być niska, stłuszczenie wątroby i nacieki zapalne na tym etapie choroby mogą już nie być obecne (tzw. „burnt-out" MASH).

W związku z powszechną dostępnością nieinwazyjnych metod oceny włóknienia, zaleca się ich stosowanie we wstępnej analizie w celu wykluczenia zaawansowanego włóknienia oraz monitorowaniu postępu choroby. Aby uzyskane wyniki były możliwie najbardziej wiarygodne, pożądane jest łączenie testów biochemicznych z oceną elastograficzną.

Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie w subpopulacji zakażonej HIV powinno być takie samo jak w populacji ogólnej.

Leczenie opiera się na modyfikacji zaleceń dietetycznych, stylu życia, optymalnego wyrównania cukrzycy oraz pozostałych zaburzeń metabolicznych. Nowe leki znajdujące się w zaawansowanych fazach badań klinicznych dają nadzieję na rejestrację farmakoterapii MASH. Niestety z udziału w większości z nich chorzy z infekcją HIV sa wykluczeni.

W terapii antyretrowirusowej preferowane są leki o jak najmniejszym wpływie na gospodarkę lipidową i węglowodanową. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań oceniających wpływ różnych schematów ART na ryzyko rozwoju i progresji MASLD nie są jednoznaczne. Nie ma pewnych danych sugerujących konkretne modyfikacje ART u chorych z MASLD.

Zalecenia dotyczące leczenia niefarmakologicznego MASLD u pacjentów z HIV

	ZALECENIA OGÓLNE	UWAGI
Dieta → (patrz rozdział 38)	Dieta nastawiona na redukcję masy ciała o 7-10% (w tempie 1-2 kg/m-c) Korzystny efekt spożywania kawy (od 2-3 filiżanek dziennie)	Przede wszystkim ograniczenie kaloryczności posiłków oraz spożycia węglowodanów prostych Preferowana dieta śródziemnomorska i o niskim indeksie glikemicznym, nie ma potrzeby zalecenia diety lekkostrawnej lub tzw. „wątrobowej”
Wysiłek fizyczny	Regularny, aerobowy (3-4 × w tyg. po min. 45 min)	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 MASLD u pacjentów z HIV

FARMAKOTERAPIA SKŁADOWYCH ZESPOŁU METABOLICZNEGO → (patrz rozdziały 33 i 39)		
SWOISTA FARMAKOTERAPIA MASH (przypadki potwierdzone histologicznie)		
LEK	**DAWKOWANIE**	**DZIAŁANIE**
Witamina E	2× 400 IU/dobę przez maks. 12 m-cy	Poprawa składowych MASH ↓ALT Bez wpływu na włóknienie Może zwiększać ryzyko nowotworzenia (szczególnie raka prostaty)
Pioglitazon	30 mg /dobę	Poprawa składowych MASH ↓ALT Bez wpływu na włóknienie p/wskazany w niewydolności serca.
Chirurgia bariatryczna	Bezpieczna u chorych HIV+	Poprawa składowych MASH i z. metabolicznego. Możliwa regresja włóknienia poprzez spadek masy ciała!
Transplantacja wątroby	Możliwa u chorych HIV+	→ (patrz rozdział 35)

Opieka nad pacjentem z HIV i marskością MASH wątroby

Opieka nad chorym z marskością w przebiegu MASH nie różni się od postępowania z chorym z marskością o innych etiologiach.

Podsumowanie

MASLD stanowi rosnący problem wśród pacjentów zakażonych HIV. Podstawę leczenia stanowi redukcja masy ciała oraz korekcja składowych zespołu metabolicznego. Dotychczasowe wyniki toczących się obecnie badań klinicznych 3 fazy dają szansę na skuteczniejszą terapię MASH w nieodległej przyszłości, także w grupie chorych z zakażeniem HIV.

Piśmiennictwo

1. Weber MSR, Duran Ramirez JJ, Hentzien M, et al. Time Trends in Causes of Death in People with HIV: Insights from the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. Published online January 12, 2024
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. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Shehadeh F, et al. Prevalence and Characteristics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis in People Living With HIV Monoinfection: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(7):1708-1722
4. Jin D, Jin S, Zhou T, et al. Regional variation in NAFLD prevalence and risk factors among people living with HIV in Europe: a meta-analysis. Front Public Health. 2024;11:1295165. Published 2024 Jan 4
5. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. AIDS. 2017;31(11):1621-32
6. Morse CG. Fatty liver disease in HIV: common, underappreciated, and understudied. AIDS. 2017;31(11): 1633-5
7. Sanyal A, Van Nutten ML, Clark J, et al. A prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2021;385:1559-1569
8. 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
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402
10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023;79(6):1542-1556
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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

16. 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):532-4021
17. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):659-689
18. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024;390(6):497-509

35

Magdalena M. **Suchacz**
Urszula **Ołdakowska-Jedynak**
Krzysztof **Dudek**
Alicja **Wiercińska-Drapało**

Przeszczep narządowy u osoby żyjącej z HIV – zasady kwalifikacji i postępowanie potransplantacyjne

35.1. 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 ART 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 kryptosporydioza, pierwotny chłoniak OUN, lekooporna grzybica,
- odpowiednia adherencja pacjenta do leczenia i stabilnie prowadzona ART 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 ART 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].

35.2. 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 kg/m^2 u biorcy w okresie przedtransplantacyjnym,
- rasa czarna,
- nietolerancja ART.

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, foskarnetem lub cidofowirem u wszystkich chorych HIV(+) z ryzykiem jej rozwoju we wczesnym okresie potransplantacyjnym. Proponuje się też unikanie PIs i EFV w stosowanych schematach ART [12, 18, 19].

35.3. Monitorowanie funkcji przeszczepu oraz parametrów zakażenia HIV

Zaleca się przeprowadzenie diagnostyki, w tym wykonie biopsji przeszczepionego narządu, w przypadku utrzymującej się dysfunkcji przeszczepu. U osób z koinfekcją HIV/HCV po przeszczepie wątroby sugeruje się wykonywanie protokolarnych biopsji przeszczepionej wątroby w okresach 6-miesięcznych w celu wczesnego wykrycia progresji zakażenia HCV w przeszczepionym narządzie, ponieważ u osób tych aktywność enzymów wątrobowych nie koreluje ze stopniem uszkodzenia tkanki wątrobowej. Podobnie wygląda sytuacja z pacjentami z koinfekcją HIV/HCV lub HIV/HBV oczekujących na przeszczep nerki, dlatego każda z tych osób powinna mieć wykonaną biopsję wątroby w trakcie kwalifikacji do przeszczepu. Pacjent, u którego w badaniu histopatologicznym zostanie potwierdzona marskość wątroby, powinien być kwalifikowany jednoczasowo 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 ART zaleca się co 2-3 miesiące. W przypadku utrzymującej się wiremii HIV >50 kopii/ml wskazane jest wykonanie badania lekooporności w celu modyfikacji stosowanego schematu terapeutycznego. Należy pamiętać o tym, że we wczesnym okresie potransplantacyjnym dochodzi do przejściowego obniżenia liczby limfo-

cytów CD4 oraz okresowych niewielkich wzrostów wiremii 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].

35.4. 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. PIs są silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, dlatego ich jednoczesne stosowanie z inhibitorami kalcyneuryny czy rapamycyną wymaga zmniejszenia dawki oraz wydłużenia odstępu między kolejnymi dawkami wymienionych leków immunosupresyjnych. NNRTIs, zwłaszcza EFV, mają odwrotne działanie, stąd ich stosowanie wymaga zwiększenia dawki inhibitorów kalcyneuryny. W efekcie zaleca się częste monitorowanie terapeutycznych stężeń leków immunosupresyjnych u osób HIV(+) leczonych PIs 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 2× 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 ART, w którego skład wchodzi TDF+FTC/3TC,

- stosowanie adefowiru w przypadku okresowej przerwy w ART w wczesnym okresie potransplantacyjnym,
- podaż HBIG ml – I dawka w trakcie przeszczepu, następnie codziennie przez 5-7 dni po OLT, potem okresowo w celu utrzymania poziomu przeciwciał anty-HBs >200 IU/ml,
- nie zaleca się żadnej przerwy w leczeniu przeciwwirusowym HBV ze względu na ryzyko reaktywacji zakażenia [13, 30, 31].

Nie zaleca się przeszczepienia nerki i/lub trzustki u osoby zakażonej HIV/HCV z marskością wątroby i wykrywalną wiremią 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].

35.5. 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/µl u osób z przeciwciałami IgG przeciwko *Toxoplasma gondii*),
- zakażeniu *Mycobacterium avium complex* (przy liczbie limfocytów CD4 <50 kom/µl),
- zakażeniu CMV (jak w populacji ogólnej),
- zakażeniu *Cryptococcus* (jak w populacji ogólnej),

według obowiązujących zaleceń opisanych w odpowiednich rozdziałach.

Wtórną 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].

35.6. 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 antygenu zabite (inaktywowane) chorobotwórcze drobnoustroje lub syntetyczne peptydy uzyskiwane drogą syntezy chemicznej lub przez rekombinacje DNA. W obserwacji klinicznej nie potwierdzono, teoretycznie możliwego wpływu szczepienia

na występowanie procesów ostrego odrzucania przeszczepionego narządu [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 cholerze, japońskiemu zapaleniu mózgu, durowi brzusznemu, biegunce podróżnych są zalecane u chorych oczekujących na transplantacje. Natomiast u biorców przeszczepów narządowych dopuszczalne i zalecane są szczepionki przeciwko cholerze (zabite pałeczki *V.cholerae*), japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowany wirus), biegunce podróżnych i durowi brzusznemu (zabite pałeczki *Salmonella typi*) [36-39]. Należy pamiętać, że osoby zaszczepione szczepionką zawierające 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
Streptococcus pneumoniae[3]	zabita	tak	tak	tak
Neisseria meningitidis[4]	zabita	tak	tak	nie
Wścieklizna[5]	zabita	tak	tak	nie

Szczepionka przeciwko	Zabita/żywa atenuowana	Zalecane przed przeszczepem	Zalecane po przeszczepie	Monitorowanie poziomu przeciwciał ochronnych
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
Vibrio cholerae[8]	zabita	tak	tak	nie
Żółta gorączka	żywa	tak	nie	nie
Salmonella typhi (im)	zabita	tak	tak	nie
Salmonella typhi (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

35.7. 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 postacie mięsaka Kaposiego u osób HIV(+), które obserwowano w badaniu HIV-TR (Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study), były postaciami skórnymi ulegającymi remisji po zastosowaniu rapamycyny – leku immunosupresyjnego o działaniu przeciwnowotworowym 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].

35.8. 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 przeczepy 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 Stanacha 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 ART w zależności od funkcji nerki) oraz biorców (standardowa opieka potransplantacyjna plus obserwacja supresji wiremii 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/ul przez ostatnie 6 miesięcy przed śmiercią

- z dostępnymi danymi dotyczącymi aktualnej wiremii HIV oraz aktualnymi i historycznymi testami genotypowania
- bez wywiadu niepowodzenia wirusologicznego i lekooporności HIV.

Najczęściej poruszanymi 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 ART 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, Parampalli 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 virusinfected 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 coinfected 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, Sebagh M, Roche B, Castaing D, Samuel D, Duclos-Vallee JC. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfected 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. Wędą 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, Odim 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 Hepavih study group; ANRS CO12 Cirvir study group. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavih and CO12 Cirvir). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(3):214-21

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 Infec 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 Unated States. The VAERS Working Group. Vaccine 2000;18: 2963-69

38. Engels EA, Bennish 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, MendelsonM. 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-Laferrière 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

36

Magdalena **Leszczyszyn-Pynka**
Anna **Grzeszczuk**
Sławomir **Pynka**

Zakażenie HIV w populacji starzejącej się

Wprowadzenie

Wiek jako jeden z najważniejszych czynników prognostycznych w zakażeniu HIV wpływa na szybkość progresji infekcji. Naturalny proces starzenia się układu immunologicznego dodatkowo interferuje z przebiegiem „odbudowy" immunologicznej u pacjentów leczonych ARV

Ryzyko zakażenia HIV powyżej 50 roku życia jest istotnie niedoszacowane. Stabilizacja materialna i zawodowa, niekiedy wdowieństwo, zmniejszenie obciążeń wynikające z usamodzielnienia się dzieci oraz małe prawdopodobienstwo zajścia w ciążę, sprzyjają podejmowaniu ryzykownych zachowań seksualnych. 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.

36.1. Postępowanie dotyczące schorzeń współistniejących niezwiązanych z HIV

- Lekarz sprawujący opiekę nad chorym z 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.
- W terapii chorób współistniejących należy dążyć do osiągania punktów „docelowych" określonych dla pacjentów starszych – dotyczy to m.in. kontroli skuteczności leczenia hipotensyjnego i wyrównania cukrzycy, dla których kryteria wyrównania są mniej restrykcyjne niż dla pacjentów młodszych.

36.2. Postępowanie dotyczące leczenia antyretrowirusowego osób starzejących się

- Skuteczność leczenia antyrewirusowego tożsama z kontrolą wirusologiczną infekcji HIV jest priorytetem w terapii chorego z HIV.

- Przy wyborze pierwszej terapii antyretrowirusowej (a także przy zmianach ART) należy 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.

36.3. Monitorowanie polifarmakologii oraz potencjalnie niewłaściwego stosowania leków

- Lekarz sprawujący opiekę nad chorym z HIV monitoruje polifarmakologię, zarówno w aspekcie interakcji lekowych, jak nadużywania przez chorych leków „pozarecepturowych", suplementów diety, ziół, preparatów „leczniczych" kupowanych *online*.
- Wywiad w kierunku stosowanych poza ARV preparatów przeprowadza lekarz prowadzący co 12 miesięcy. W trakcie rozmowy z pacjentem należy uwzględnić listę TOP-10-A [1,2,3]. W polskich realiach szczególną uwagę należy zwrócić na stosowanie niesterydowych leków przeciwzalpalnych, psychotropowych, nasennych, zwalczających objawy infekcji dróg oddechowych. Listę TOP-10-A proponujemy uzupełnić o inhibitory pompy protonowej oraz „pozarecepturowe" leki stosowane w infekcjach dróg moczowych.
- Należy sprawdzić, czy chory mający wskazania do leczenia konkretnej choroby/patologii (np. cukrzycy, hiperlipidemii, choroby zwyrodnieniowej stawów, niedoboru witaminy D) nie unika właściwego leczenia przyjmując pozarecepturowe preparaty reklamowane w mediach lub stosując niewłaściwe dawki.
- Do oceny, monitorowania i korekty potencjalnie niewłaściwego stosowania leków można zastosować kryteria Beers oraz STOPP/START [3,4,5,6].

36.4. Postępowanie dotyczące działań prozdrowotnych w populacji starzejących się osób seropozytywnych

- Należy propagować i wspierać działania mające na celu zmiany trybu życia zmierzające do:
  - zwiększenia aktywności fizycznej i psychicznej
  - utrzymaniu samodzielności chorego
  - redukcji wagi ciała w przypadku otyłości
  - eliminacji palenia tytoniu, 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 [7]. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów aktywacji immunologicznej w codziennej praktyce klinicznej w pracy z chorymi z HIV starzejącymi się.

36.5. Rozpoznanie zakażenia HIV w populacji osób starzejących się

- W ramach podstawowej opieki zdrowotnej należy prowadzić edukację pacjentów w wieku dojrzałym o ryzyku infekcji przenoszonych drogą płciową związanym z aktywnością seksualną.
- W ramach kształcenia przeddyplomowego i podyplomowego lekarzy należy edukować ustawicznie w zakresie powszechnych badań w kierunku infekcji HIV ze wskazań medycznych („objawy niedoboru odporności") zawsze z uwzględnieniem populacji powyżej 50 roku życia.

36.6. Postępowanie w przypadku zespołu kruchości u chorego z HIV

- U pacjenta powyżej 50 roku życia lekarz prowadzący w chwili rozpoznania zakażenia HIV i następnie co 12 miesięcy przeprowadza badanie w kierunku zespołu kruchości. EACS rekomenduje skalę FRAIL lub SPPB [3,8,9].
- Postępowanie w przypadku zniedołężniałego pacjenta z HIV powinno uwzględniać zalecenia wypracowane przez specjalistów geriatrów dla populacji ogólnej [10,11,12].

Podsumowanie

Wzrastająca liczba PLWH w wieku >50 r.ż. wskazuje na potrzebę ustawicznego kształcenia personelu medycznego pracującego z chorymi z HIV w zakresie rozpoznania, oceny i monitorowania zespołów geriatrycznych. Istniejące standardy opieki geriatrycznej należy stosować i adoptować do rzeczywistości coraz dłuższego życia z HIV [13,14,15].

Piśmiennictwo

1. Macias E.C., Gomenez R.S., Verdugo R.M. Prevalence of prescription of the Top-10 drug classes to avoidin elderly people living with HIV in a real practice cohort. Rev Esp Quimioter 2021;34(1): 28-32
2. European AIDS Clinical Society Guidelines, October 2023, version 12.0. Part III, 58-60
3. European AIDS Clinical Societyy Guidelines, October 2023, version 12.0. Part IV, 120-122
4. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020 Jan;13(1):15-22
5. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. i wsp. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):213-8
6. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674-694
7. Franceschi C.. *Inflammaging*: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018 Oct; 14(10):576-590
8. Aprahamian I., Cezar N.O.C., Izbicki R. i wsp. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. J Am Med Dir Assoc. 2017 Jul 1;18(7):592-596
9. Zasadzka E., Pawlaczyk M., Wieczorowska-Tobis K. Test Short Physical Performance Battery jako narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej osób starszych. Gerontologia Polska 2013, 4, 148-153
10. Kasiukiewicz A., Wojszel Z.B. Zespół kruchości. Medycyna po dyplomie luty 2022; 32(2):80-88
11. Dent E., Martin F.C., Bergman H. i wsp. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1376-1386
12. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J. i wsp. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. J Nutr Health Aging. 2019;23(9):771-787
13. McGettrick P., Alvarez Barco E., Mallon P.W.G. Ageing with HIV. Healthcare 2018, 6, 17; doi:10.3390/healthcare6010017
14. 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
15. 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 version

37

Agnieszka **Tomaszewska-Olijarczyk**
Błażej **Rozpłochowski**
Iwona **Mozer-Lisewska**
Arleta **Kowala-Piaskowska**

Postępowanie dietetyczne u osób żyjących z 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. Żywienie powinno odgrywać istotną rolę w multidyscyplinarnej opiece nad pacjentem z HIV. Prawidłowe odżywianie pomaga poprawić nie tylko stan zdrowia, ale również jakość życia. Utrzymanie optymalnego statusu żywieniowego stanowi obecnie wyzwanie dla zakażonych.

37.1. 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 z HIV jest utrzymanie beztłuszczowej masy ciała a leczenie dietetyczne powinno być skoncentrowane na optymalnym odżywianiu i jakości życia pacjentów zakażonych.

37.1.1. Energia

Odpowiednia podaż energii jest odpowiedzialna za utrzymanie prawidłowej masy ciała. Zalecane jest spożywanie 30-35 kcal na kilogram rzeczywistej masy ciała. U osób znacznie niedożywionych i pacjentów pełnoobjawowych należy zwiększyć ilość podanej energii w pożywaniu o 20-30%. Zwiększona podaż energii związane jest ze wzrostem podstawowe przemiany materii.

37.1.2. 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 proteiny powinno pochodzić w połowie z produktów zwierzęcych: chudych mięs, mleka i jego przetworów oraz ryb.

37.1.3. Tłuszcz

U osób zakażonych nie ma powodów do zwiększania procentowego udział 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 łój.

37.1.4. Węglowodany

Uzupełnieniem zapotrzebowania energetycznego są węglowodany. Spożycie tego składnika u osób zakażonych powinno wynosić 55-60% dobowego zapotrzebowania energetycznego.

37.1.5. Składniki mineralne i witaminy

Immunologiczne. Liczne badania dowodzą, że witaminy, w szczególności z grupy B oraz witaminy A, E i C, mają własności immunostymulujące. Niski poziom tych witamin można zaobserwować u osób zakażonych a rekomendacje spożycia witamin dla tej grupy są znacząco wyższe, w porównaniu z zaleceniami dla osób zdrowych. Rekomenduje się podaż mikroskładników pokrywającą 100-150% zalecanego dziennego spożycia.

37.1.6. 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 dowóz podstawowych składników diety.

37.2. Terapia antyretrowirusowa a żywienie

Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej zmieniło postępowanie żywieniowe u pacjentów. Wdrożenie skojarzonego leczenia poprawiło znacznie jakość życia, jak również zmniejszyło śmiertelność. Jednak terapia antyretrowirusowa u 30-50% pacjentów powoduje przyrost masy ciała oraz zmianę dystrybucji tkanki tłuszczowej. Zmianom tym towarzyszą często niepożądane zaburzenia metaboliczne:

- Hiperglikemia
- Hipercholesterolemia
- Hipertriglicerydemia
- Kwasica mleczanowa
- Insulinooporność

U pacjentów, u których stwierdzono hiperlipidemię należy wprowadzić racjonalną dietę dopasowaną do rodzaju zaburzeń lipidowych.

37.2.1. Zasady postępowania dietetycznego u osób z HIV, w przebiegu dyslipidemii.

- 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 wynosić 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

37.2.2. Produkty zalecane i przeciwwskazane w dyslipidemii u osób zakażonych

Tabela 1. Produkty zalecane i przeciwwskazane u osób z HIV, w przebiegu dyslipidemii.

Grupa	Produkty zalecane	Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach	Produkty przeciwwskazane
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, kefiry	Mleko półtłuste, ser brie, gouda, jajka całe	Pełne mleko, śmietana pełna, mleko skondensowane, zabielacze 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

Grupa	Produkty zalecane	Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach	Produkty przeciwwskazane
Mięso	Indyk, kurczak, królik, cielęcina, dziczyzna	Bardzo chuda wołowina	Kaczka, podroby, tłuste części wieprzowiny, pasztety mięsne, salami, salcesony
Tłuszcze		Oliwa z oliwek, olej lniany, rydzowy, kokoszowy, rzepakowy	Masło, smalec, łój, 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
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

37.2.3. 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 2.

Tabela 2. Zależności pomiędzy lekami antyretrowirusowymi (zarejestrowanymi w Polsce) i przyjmowaniem posiłków

Grupa	Lek	Zalecenia
NRTI	Lamiwudyna	Bez związku z posiłkiem
	Abakawir	Bez związku z posiłkiem
	Emtrycytabina	Bez związku z posiłkiem

Grupa	Lek	Zalecenia
	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 niskotłuszczwoym posiłkiem)
	Newirapina	Bez związku z posiłkiem
	Etrawiryna	Przyjmować z posiłkiem lub po posiłku
	Rylpiwiryna	Przyjmować z posiłkiem
	Dorawiryna	Bez związku 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
	Biktegrawir	Bez związku z posiłkiem
	Kabotegrawir	Bez związku z posiłkiem Gdy stosowany razem z rylpiwiryną – przyjmować z posiłkiem
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 leki (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 przyjmowanie leków antyretrowirusowych, takie jak brak apetytu, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, biegunka, mogą negatywnie wpływać na spożywanie pokarmów i wchłanianie składników pokarmowych.

Na szczególną uwagę zasługują także konkretne interakcje pomiędzy wybranymi lekami i produktami spożywczymi:

- sok grejpfrutowy – wskutek blokowania cytochromu P450 3A4 wpływa na metabolizm wielu leków, m. in. sakwinawiru (wzrost stężenia), indynawiru (obniżenie stężenia),
- czosnek i preparaty czosnku – należy unikać, gdy pacjent przyjmuje sakwinawir (obniżenie dostępności SQV, wskutek indukcji CYP450 3A4 oraz działania glikoproteiny P);
- dziurawiec (ziele św. Jana) – należy unikać przyjmowania podczas stosowania leków z grupy NNRTI i PI oraz marawiroku (obniżenie stężenia);
- alkohol – przyjmowanie nie jest wskazane z żadnym z leków, szczególną uwagę należy zwrócić na NNRTI i efawirenz.

Piśmiennictwo

1. Lebiedzińska A., Bierżyńska N., Lemańska M., Jankowska M., Trocha H.: Witaminy w diecie osób dorosłych HIV-pozytywnych, Bromat.Chem. Toksykol. XLII, 2009, 3, 672-677
2. Maksymowicz-Jaroszczuk J., Grzeszczuk A., Fiłon J., Karczewski J.: Ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia pacjentów na terenie Podlasia zakażonych wirusem HIV, Probl. Hig. Epidemiol. 2013, 94(4), 919-922
3. Hendricks M., Eley B., Bourne L.: Nutrition and HIV/AIDS in infants and children in South Africa: implications for food-based dietary guidelines. Matern Child Nutr 2007, 3: 322-333
4. Capili B., Anastasi JK.: Body massindex and nutritional intake in patients with HIV and chronic diarrhoea: A secondary analysis. JAANP 2008, 20: 463-470
5. Lebiedzińska A i wsp.: Ocena wartości energetycznej całodziennych racji pokarmowych osób dorosłych HIVpozytywnych. 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-Szczęsna G., Szymańska M., Kucharska K.: Rola żywienia w leczeniu zaburzeń lipidowych, Curr Probl Psychiatry 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.: Żywienie człowieka zdrowego i chorego, Warszawa 2000, tom 2, 136-153

38

Iwona **Mozer-Lisewska**
Błażej **Rozpłochowski**
Arleta **Kowala-Piaskowska**

Zmiany skórne u osób żyjących z HIV

Wprowadzenie

W praktyce klinicznej zmiany skórne i śluzówkowe są obserwowane u 90% pacjentów zakażonych HIV i 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 [1].

38.1. 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. [2] 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 obarczone ryzykiem zakrzepicy żył głębokich) oraz glikokortykosteroidy.

38.2. Dermatozy zakaźne

38.2.1. Zakażenia wirusowe

A. Zakażenia wirusami opryszczki pospolitej (HSV-1 I HSV-2) [1,2]

Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej wśród osób z HIV są bardzo częste. Manifestacja kliniczna jest bardziej nasilona 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 bakte-

ryjnych. 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. 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. W leczeniu zakażeń wirusem opryszczki pospolitej stosuje się acyklowir, walacyklowir, famcyklowir. → Szczegóły opisano w rozdziale 24.1.

B. Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) [1]

U osób z HIV znacznie 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 zgorzelinowych, czasem z wtórną infekcją bakteryjną. Półpasiec w tej grupie chorych często rozwija się jako postać uogólniona z zajęciem rozległych powierzchni skóry lub przetrwała z obecnością hiperkeratotycznych strupów. → Leczenie zakażeń VZV opisano szczegółowo w rozdziale 24.2.

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*). → Szczegóły opisano w rozdziale 29C.

D. Mięczak zakaźny (Molluscum Contagiosum – MC) [1, 3]

Zakażenia MC występują u 5-18% osób z 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 tułowiu. 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. → Szczegóły opisano w rozdziale 29H.

E. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)

Zmiany skórne stanowią rzadką manifestację infekcji CMV u osób zakażonych HIV. Występują pod postacią swędzącej plamistej osutki, zmian grudkowych o brodawkowatej powierzchni lub owrzodzeń okołoodbytniczych. Objawy te są wyrazem rozsiewu infekcji i stanowią niekorzystny objaw rokowniczy. → Szczegółowe informacje na temat infekcji CMV opisano w rozdziale 24.3.

F. Leukoplakia włochata jamy ustnej (HL) [4]

Tabela 1. Leczenie leukoplakii włochatej jamy ustnej

leczenie przeciwwirusowe	leczenie miejscowe
• acyklowir 800 mg 5× dziennie doustnie • valacyclovir 1000 mg 3× dziennie doustnie • famcyklowir 500 mg 3× dziennie doustnie Leczenie to nie eliminuje jednak stanu zakażenia utajonego	• roztwory podofiliny • tretynoina w żelu • leczenie zabiegowe – ablacja laserowa, kriochirurgia podtlenkiem azotu lub ciekłym azotem

Za powstawanie HL odpowiedzialny jest wirus Epsteina-Barr, który replikuje w komórkach nabłonkowych. Zmiany umiejscawiają się na bocznych powierzchniach języka, tworząc szorstkie, brodawkowate „włochate" grudki o szaro-białym zabarwieniu. Inną lokalizację mogą stanowić: grzbietowa i brzuszna powierzchnia języka, śluzówki jamy ustnej i dziąseł, gdzie tworzą się wykwity płaskie, gładkie, pozbawione charakterystycznego „owłosienia". Łagodne postacie HL nie wymagają leczenia, chyba że przemawiają za tym względy estetyczne. Leczenie przedstawia tabela 1.

G. Zakażenie wirusem MPOX [5]

Zakaźnie MPOX → (patrz rozdział 29I)

38.2.2. Zakażenia bakteryjne

A. Zapalenie dziąseł i przyzębia [6]

Zapalenie dziąseł i przyzębia występuje u większości pacjentów z 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 (*Bacteroides intermedius, Fusobacterium spp., Treponema spp., Selenomonas spp., Prevotella intermedia),* a także prątki *Mycobacterium avium* i grzyby *Candida*, niedożywienie oraz niewłaściwa higiena jamy ustnej. Początkowo zmiany mają charakter ograniczony – martwicy ulegają brodawki przestrzeni międzyzębowych, dochodzi do wypadania zębów, po czym zmiany wrzodziejące i martwicze gwałtownie się szerzą, prowadząc do destrukcji kości i samoistnych krwawień. Objawy te dotyczą szczególnie pacjentów z AIDS.

Leczenie obejmuje:

- ogólne stosowanie chemioterapeutyków i antybiotyków zgodnie z wynikami posiewów bakteriologicznych; lekiem empirycznym pierwszego wyboru jest metronidazol: 250 mg 3× dziennie doustnie.
- miejscowe stosowanie roztworów do odkażania zawierających np. chlorheksydynę (0,12% roztwór, 2× dziennie przez 30 dni) oraz środków przeciwgrzybicznych do stosowania na błony śluzowe
- tkanki martwicze wymagają usunięcia przez stomatologa lub chirurga szczękowego.
- W dalszym etapie postępowanie obejmuje skaling, usuwanie płytki nazebnej, edukację w zakresie utrzymywania higieny jamy ustnej.

B. Bakteryjna angiomatoza (Bacillary angiomatosis – BA) [7]

Czynnikiem etiologicznym BA jest *Bartonella henselae* oraz *Bartonella*, które u osób z prawidłową odpornością wywołują odpowiednio chorobę kociego pazura i gorączkę okopową. Przed erą ART częstość wsytępowania BA wynosiła 1,2/1000 pacjentów. Obecnie występuje rzadko, głównie u pacjentów nieadherentnych oraz w przypadku późnego rozpoznaia zakażenia HIV, szczególnie z liczbą limfocytów T CD4+ poniżej 100 kom/µl. Wykwity skórne mają postać kopulastych, rumieniowych grudek przekształcających się w ciemnoczerwone, krwawiące i wrzodziejące guzki. Zmiany guzowate mogą szerzyć się i obejmować tkankę podskórną i kości, prowadząc do osteolizy. Niekiedy nacieki zapalne stwierdza się także w narządach wewnętrznych – wątrobie, śledzionie, płucach oraz w mózgu.

W diagnostyce stosuje się biopsję guzków (barwienie HE i Warthin-Starry), testy serologiczne oraz PCR. Hodowle bakteryjne nie są zalecane w rutynowej praktyce klinicznej.

Leczenie przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Leczenie bakteryjnej angiomatozy

leczenie ogólne	leczenie miejscowe
Leki I rzutu: • doksycyklina 100 2× dziennie • klarytromycyna 2× 500 mg • erytromycyna 500 mg co 6 godzin **Leczenie alternatywnie:** • azytromycyna 500 mg / dobę pierwszego dnia, następnie 250 mg/dobę) Ciężki przebieg: • doksycyklina (100 mg doustnie/dożylnie co 12 godzina + rifampicyna (300 mg doustnie 2× dziennie) Optymalny czas trwania terapii nie jest znany. Na ogół rekomenduje się: w zmianach skórnych 8-12 tygodni; w zmianach narządowych (kości, wątroba) minimum 3 miesiące.	• erytromycyna w maści, kremie lub żelu • okłady odkażające (np. 0,05% hibitan w roztworze wodnym, 0,25% wodny roztwór chloraminy) • krioterapia, elektrodesykacja

C. Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych

Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych u pacjentów z 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.

38.2.3. Zarażenia pasożytnicze

Zarażenia pasożytnicze → (patrz rozdziale 26).

38.2.4. Zakażenia grzybicze

A. Zakażenia powierzchowne grzybami z rodzaju *Candida* [8]

Kandydoza skóry i błon śluzowych uważana jest za marker postępującego niedoboru odporności i może towarzyszyć każdej fazie zakażenia HIV. Zmiany w jamie ustnej i gardle występują u około 90% tych chorych. Głównym czynnikiem etiologicznym powierzchownych zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* jest gatunek *C. albicans*, jakkolwiek z pobranego materiału izoluje się też szczepy: *C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei* i *C. parapsilosis*, a także nowe gatunki *Candida*, takie, jak: *C. dubliniensis* i *C. inconspicua*. Do klinicznych manifestacji kandydozy błon śluzowych jamy ustnej, gardła i należą postacie:

- rzekomobłoniasta (białawe naloty na błonie śluzowej jamy ustnej, podniebienia, języka i gardła, które można usunąć przy pomocy szpatułki)
- przewlekła rozrostowa (zmiany o „froterowatej" powierzchni, u części pacjentów powodujące dolegliwości w postaci bólu, pieczenia, zaburzeń smaku i trudności w połykaniu)
- zanikowa (z typowym 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 żołędzi i napletka u mężczyzn. Z wykwitami drożdżakowymi na błonach śluzowych współistnieć mogą zmiany wyprzeniowe w fałdach skórnych oraz drożdżyca narządów paznokciowych.

Leczenie kandydozy błon śluzowych jamy ustnej i gardła u osób z HIV uzależnione jest od ciężkości zakażenia oraz gatunku wyhodowanego drożdżaka. → Szczegóły dotyczące leczenie systemowego opisano w rozdziale 23.2.

Leczenie ogólne uzupełnia się terapią miejscową – leki przeciwgrzybiczne – nystatyna, dostępna w zawiesinie (100 000j/ml), pochodne imidaazolowe do miejscowego stosowania na błony śluzowe (np. 2% mikonazol w żel) oraz niektóre antyseptyki przeciwgrzybiczne w roztworach do płukania jamy ustnej (np. 0,12% roztwór chlorheksydyny).

B. Czarny język włochaty

Występuje u 25% osób z 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 z 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 z HIV mają zazwyczaj podobny przebieg, jak w populacji ogólnej, choć zmiany chorobowe mogą być bardziej rozległe i uporczywe w leczeniu. Grzyby z rodzaju *Malassezia* kolonizować mogą w zasadzie całą powierzchnię skóry, choć do obszarów najbardziej predysponowanych do rozwoju zmian skórnych należą okolice łojotokowe. Ze skóry pleców i klatki piersiowej najczęściej izoluje się *M. globosa, M. sympodialis* i *M. restricta*, z obszaru głowy owłosionej i twarzy *M. globosa, M. sympodialis* i *M. furfur*. Łupież pstry charakteryzuje się obecnością żółtobrunatnych (postać przebarwieniowa) lub odbarwionych (postać odbarwieniowa), lekko złuszczających się plam, zlewających się w duże „mapowate", nierówne ogniska zmienionej chorobowo skóry, rozmieszczone na ogół na skórze tułowia, ramion i twarzy. Zapalenie mieszków włosowych wywołane przez grzyby *Malassezia* cechuje obecność na skórze twarzy i tułowia swędzących okołomieszkowych grudek.

W leczeniu obu schorzeń stosuje się:

- miejscowo preparaty przeciwgrzybiczne w postaci maści, kremów i roztworów z grupy pochodnych imidazolowych (bifonazol, klotrimazol, ekonazol, flutrimazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol) oraz pochodnych pirydynonu (np. cyklopiroxolamine)
- ogólnie stosuje się ketokonazol 200-400 mg/d, itrakonazol 200 mg/d w terapii ciągłej lub flukonazol 100 mg/d przez 7-14 dni.

D. Zakażenie Cryptococcus neoformans

Manifestacja skórna zakażenia grzybami z rodzaju *Cryptococcus* często stanowi wskaźnik uogólnionego zakażenia. Wśród zmian opisuje się: grudki, guzki, zmiany grudkowo-plamkowe, ropnie podskórne, pęcherzyki, łuski, rumień, zmiany opryszczkopodobne i mięczakopodobne. Możliwa jest również postać pierwotnie skórna, która może występować w wyniku ekspozycji na patogen (ptasie odchody) uszkodzonej skóry. → Szczegóły na temat kryptokokozy opisano w rozdziale 23.3.

38.2.5. Dermatozy niezakaźne

A. Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) [1,2,9]

ŁZS jest jedną z pierwszych dermatoz stwierdzanych u chorych zakażonych HIV. Zapadalność w tej grupie pacjentów jest znamiennie wyższa niż w populacji ogólnej (20-83% vs. <10%). Przebieg może być bardziej ostry i obejmować nawet całe ciało. Częściej obserwuje się też nawroty po leczeniu.

Choroba ma charakter swędzących zmian rumieniowo-złuszczających rozsianych na skórze owłosionej głowy, fałdów nosowo-wargowych, małżowin usznych, klatki piersiowej i okolic zgięciowych. Wykwity skórne mają tendencję do zlewania się i uogólniania (postać erytrodermiczna).

Leczenie obejmuje przede wszystkim stosowanie preparatów miejscowych, a w ciężkich przypadkach oraz nawrotach leczenie ogólne (tabela 3).

Tabela 3. Leczenie łojotokowego zapalenia skóry

Skóra głowy (skalp) – leczenie miejscowe
Ketokonazol
• 1-2% szampon – 2× w tygodniu przez 4 tygodnie; następnie 1× w tygodniu przez 6 miesięcy w celu zapobiegania nawrotów
• 2% pianka – 2× dziennie przez 4 tygodnie
• 2% żel – 2× w tygodniu przez 4 tygodnie
Cyklopiroks
• 1-1,5% szampon – 3× w tygodniu przez 4 tygodnie
• 0,77% żel – 2× dziennie przez 4 tygodnie
Mikonazol
• 2% roztwór – 1× dziennie przez 3 tygodnie
Betametazon
• 0,12% pianka – 2× dziennie przez 4 tygodnie
Klobetazol
• 0,05% szampon – 2× w tygodniu przez 2 tygodnie
Twarz, ciało – leczenie miejscowe
Ketokonazol
• 1-2% krem– 2× dziennie przez 4 tygodnie
• 1-2% pianka/żel – 1× dziennie przez 2 tygodnie lub 2× dziennie przez 4 tygodnie
Cyklopiroks
• 1% krem – 2× dziennie przez 4 tygodnie
Klotrimazol
• 1% krem – 1× dziennie przez 3 tygodnie
Hydrokortizon
• 1% krem – 1× dziennie przez 4 tygodnie
Pimecrolimus/Takrolimus
• 1% krem; 0,03-0,1% maść – 1-2× dziennie przez 4-8 tygodni (faza ostra), następnie 1× w tygodniu przez 12 tygodni (leczenie podtrzymujące)

Leczenie systemowe – faza ostra; ciężki przebieg; oporność na leczenie miejscowe
Terbinafina • 250 mg/dobę doustnie przez 4-6 tygodni lub 250 mg/dobę przez pierwszych 12 dni w miesięcu przez 3 kolejne miesiące **Itrakonazol** • 200 mg/dobę doustnie przez tydzień, następnie 200 mg/dobę przez 2 pierwsze dni przez 2 kolejne miesiące
Inne
UVB – brak wystarczających danych nt. skuteczności • przy nasilonym świądzie preparaty przeciwhistaminowe (dichlorowodorek cetyryzyny 10 mg/d, loratadyna 10 mg/d) • na skórę owłosioną głowy szampony z siarczkiem selenu, siarką, dziegciem, pirytonianem cynku, mocznikiem

B. Eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych (Eosinophilic folliculitis – EF) [1,2,10]

EF stwierdza się u 5-18% chorych zakażonych HIV, szczególnie MSM.

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 ART.

Leczenie uzależnione jest od nasilenie objawów i obejmuje:

- doustne preparaty przeciwhistaminowe
- miejscowe preparaty z się kortykosteroidami (w zależności od lokalizacji – flucinonide 0,05% – skalp; hydrokortyzon 1% – twarz, miejsca wrażliwe; aplikowane 2× dziennie)
- miejscowe preparaty z antybiotykami
- miesjcowa terapia 0,03% takrolimusem
- fototerapia UVB
- doustne retinoidy, itrakonazol
- krótki kurs prednizonu (doustnie) w przypadkach zaostrzenia stanu
- dodatkowo można rozważyć stosowanie leków: metronidazol (dosustnie), doksycyklina (doustnie), acitretin, cyklosporyna A, klochicyna, minocyklina, oksyfenbutazon, dapson

Po przerwaniu leczenia bardzo często obserwuje się nawrót dolegliwości.

C. Plamica małopłytkowa

Plamica małopłytkowa 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. → Szczegóły omówiono w podrozdziałach: 32.3 i 32.4

D. Nowotwory skóry

→ Nowotwory skóry omówiono w rozdziałach 30 i 31

E. Zespół Stevensa-Johnsona (SJS), zespół toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) [1,2]

Zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół toksycznej nekrolizy naskórka stanowią nagłe, zagrażające życiu, nekrotyczne reakcje skórne. Najczęściej wywołane są przez leki, a niekiedy przez zakażenie. SJS stanowi ostra martwica naskórka i błon śluzowych, która obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, natomiast proces zajmujący ponad 30% powierzchni ciała określany jest jako TEN.

Odnotowano, że TEN znamiennie 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 osób z HIV należą sulfonamidy, leki przeciwgruźlicze, amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna oraz newirapina.

Postępowanie polega na identyfikacji przyczyny, odstawieniu leku oraz wdrożeniu intensywnego leczenia, najlepiej w ośrodku specjalizującym się w leczeniu oparzeń. Istotną role odgrywają prewencja zakażeń oraz łagodzenie bólu.

F. Zmiany skórne związanie z terapią antyretrowirusową [11]

Skórne odczyny polekowe u pacjentów z 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 zakażonych HIV 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.

Wybrane powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Powikłania terapii antyretrowirusowej dotyczące skóry

Leki	Powikłania	Częstość
FTC	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja)	często
TDF	wysypka	bardzo często
FTC/TAF	wysypka, świąd	często
3TC	wysypka, świąd, łysienie	często
DOR	wysypka (w tym plamista, rumieniowa, uogólniona, grudkowo-plamista, grudkowa i pokrzywka), świąd, alergiczne zapalenie skóry, trądzik różowaty	często niezbyt często
RPV	p.o. wysypka i.m. wysypka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból i dyskomfort, guzek, stwardnienie, obrzęk, rumień, świąd, zasinienie, ucieplenie, krwiak, zapalenie tkanki łącznej, ropień, niedoczulica, krwawienie, przebarwienia)	często bardzo często
DRV/c	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona wysypka i alergiczne zapalenie skóry) obrzęk, świąd, pokrzywka reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi, zespół Stevensa-Johnsona martwica toksyczno-rozpływna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa	bardzo często często rzadko częstość nieznana
DTG	wysypka, świąd	często

Leki	Powikłania	Częstość
CAB	p.o. wysypka i.m. wysypka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień, świąd, siniaki, uczucie ciepła, krwiak)	często bardzo często
FTC/TAF/BIC	wysypka, świąd	niezbyt często
LEN	rekacja w miejscu wstrzyknięcia (opuchlizna, ból, powstanie guzka, rumień, stwardnienie, świąd, wynaczynienie, dyskomfort, masa patologiczna, krwiak, obrzęk i owrzodzenie)	bardzo często

Na podstawie ChPL. Częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100) i rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000).

G. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) dotyczące skóry i błon śluzowych [1,2]

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 ART 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, Chandler DJ, Walker SL. HIV and skin infections. *Clin Dermatol*. 2024;42(2):155-168. doi:10.1016/j.clindermatol.2023.12.005

2. World Health Organization: Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. 2014

3, Douglas JM. Molluscum contagiosum. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, editors. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:545–552

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. European Centre for Disease Prevention and Control: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals (dostęp 31.03.2023)

6. 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

7. 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

8. 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

9. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 Aug 6;15:1537-1548

10. 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

11. Hartmann M., Enk A.: Cutaneous Effects of Antiretroviral Therapy. Dtsch Arztebl 2007; 104(16):A 1098-1103

39

Joanna **Kubicka**
Sebastian **Przychodzeń**
Piotr **Pulik** Sławomir **Pynka**
Magdalena **Leszczyszyn-Pynka**
Ewa **Siwak**
Magdalena **Suchacz**

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

Pacjenci zakażeni HIV mają 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
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 zakażania HIV. 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 (odpowiednio RR 1.92 i 2.13).

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 dożylne środki odurzające, z niską liczbą limfocytów CD4 przed zastosowaniem ART, leczonych abakawirem. Rolę w patogenezie udaru u osób zakażonych HIV odgrywają: koagulopatie, zatory pochodzenia sercowego, zakażenia oportunistyczne, waskulopatia mózgowa związana z zakażeniem HIV, miażdżyca. Rola leczenia ART 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)* ≤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.

Diagnostyka ryzyka CHSN u pacjentów zakażonych HIV

Zalecenia dotyczące obrazowania układu sercowo-naczyniowego w ocenie ryzyka chorób SN na podłożu miażdżycy:

1. Nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach (szyjnych i/lub udowych) ocenione w USG
2. CAC – wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych oceniany w CT. Dzięki nieinwazyjnym technikom obrazowania można wykryć obecność miażdżycowego uszkodzenia naczyń, oszacować jego zasięg i ocenić konsekwencje kliniczne. CAC wzrasta po leczeniu statynami; dlatego u pacjentów leczonych statynami należy tę wartość interpretować ostrożnie.

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

Tabela 1. Schemat postępowania profilaktyczno-leczniczego w CHSN

W prewencji pierwotnej uznanie, że u wszystkich pacjentów z zakażeniem HIV istnije zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe oraz zalecenie oceny 10-letniego RSN raz na 2 lata u mężczyzn powyżej 40 r.ż. i kobiet powyżej 50 r.ż. wg skali SCORE2 dla krajów o dużym ryzyku CHSN, SCORE2-OP dla grupy wiekowej powyżej 70 r.ż lub innej lokalnej skali.

Zalecenia dotyczące stylu życia i diety dla wszystkich pacjentów

Rozważenie modyfikacji ART, jeżeli 10-letnie RSN ≥10% SCORE2

Identyfikacja czynników ryzyka podlegających modyfikacji i ich eliminacja i/lub leczenie:

- otyłość i otyłość centralna, mierzone odpowiednio wskaźnikiem masy ciała i obwodem pasa
- brak aktywności fizycznej
- stres psychospołeczny, w tym wyczerpanie sił życiowych
- przedwczesna CHSN w wywiadzie rodzinnym (mężczyźni: <55. r.ż., kobiety: <60. r.ż.)
- przewlekłe mediowane immunologicznie choroby zapalne
- poważne choroby psychiczne
- migotanie przedsionków
- przerost lewej komory
- przewlekła choroba nerek
- cukrzyca
- zespół obturacyjnego bezdechu sennego
- niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
- palenie papierosów
- deprywacja społeczna

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. Rolą lekarza prowadzącego zakażenie HIV powinno być usunięcie czynników mogących niekorzystnie wpływać na prowadzone leczenie kardiologiczne, pomoc w ustaleniu interakcji lekowych między ART i lekami kardiologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem antykoagulantów, β-adrenolityków i statyn.

W prewencji CHSN u osób zakażonych HIV należy wcześnie wprowadzać obiektywne metody oceny układu krążenia, analizować RSN, rozwój subklinicznych zmian miażdżycowych i redukować modyfikowalne czynniki ryzyka.

Badania dotyczące występowania CHSN w populacji osób młodych (<40 roku życia) są nieliczne. W oparciu o opublikowane badanie kohortowe na populacji osób zakażonych HIV w Wielkiej Brytanii wskazują na wyraźnie zwiększone ryzyko CHSN także u osób <40 roku życia. Dlatego warto rozważyć wcześniejsze rozpoczynanie terapii farmakologicznej zarówno nadciśnienia tętniczego jak i dyslipemii jako jednych z głównych czynników rozwoju CHSN w tej populacji.

39.1. Zaburzenia lipidowe

Patogeneza zaburzeń lipidowych u osób żyjących z HIV

1. U zakażonych HIV w zaawansowanych stadiach AIDS obserwowano hipertriglicerydemię, obniżone stężenie TC, LDL-C i HDL-C. Wykazano związek pomiędzy występowaniem hipertriglicerydemii i podwyższoną wiremią HIV
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 leków antyretrowirusowych w tym zakresie jest zróżnicowana

Diagnostyka zaburzeń lipidowych

Badania w kierunku zaburzeń lipidowych należy wykonać w okresie postawienia diagnozy zakażenia HIV/rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, a następnie wykonywać badania **co najmniej jeden raz w roku.** Głównymi parametrami lipidowymi, na których opiera się strategia oceny RSN, prewencji pierwotnej i leczenia są nie-HDL-C i LDL-C.

Zaleca się oznaczenie stężenia apolipoproteiny B (apoB) w celu szacowania ryzyka, szczególnie u osób ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, cukrzycą, otyłością i bardzo małym stężeniem LDL-C. Jeżeli oznaczenie stężenia apoB jest dostępne, można je wykorzystać alternatywnie do stężenia LDL-C jako główny parametr lipidowy w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu.

W przypadku stwierdzenia zaburzeń lipidowych należy oceniać stężenie nie-HDL-C i LDL-C co 6-12 miesięcy.

Strategia leczenia zaburzeń lipidowych

1. Wszystkie osoby zakażone HIV należy traktować **jako osoby z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.**
2. **Do kategorii bardzo wysokiego ryzyka** kwalifikujemy pacjentów obciążonych dodatkowo jednym z czynników: udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CHSN, hipercholsterolemia rodzinna z CHSN lub z innym głównym czynnikiem ryzyka, ciężka przewlekła choroba nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m^2), 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 10 lat.

3. Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia LDL-C i nie-HDL-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 i/lub apolipoproteiny B.

4. W prewencji pierwotnej CHSN u pacjentów zakażonych HIV **z wysokim RSN** celem terapeutycznym jest stężenie **LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl**) lub non-HDL-C <2,6 mmol/l (115 mg/dl). U osób z CHSN lub obciążonych **bardzo wysokim RSN** 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: pitawastaynę, rozuwastatynę, atorwastatynę, prawastatynę. Ze względu na liczne interakcje z lekami ARV należy odpowiednio dostosowywać dawki statyn do wybranego schematu ARV.

6. W przypadku pacjentów z niskim i średnim ryzykiem rozwoju chorób sercowo naczyniowych (SCORE 2 < 5 %) można rozważyć włączenie pitastatyny 4 mg, rosuwastatyny 10 mg lub atorwastatyny 20 mg. U pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo naczyniowych z czynnikami ryzyka takimi jak TC >8 mmo/l (310mg/dl), LDL >4,9 mmol/l (190 mg/dl), hipercholetrolemią rodzinną, cukrzycą, przewlekła chorobą nerek wskazane jest intensyfikowanie leczenia przez stososnie atorwastatyny 40 lub 80 mg, rosuwastatyny 20-40 mg. U pacjentów bardzo dużym ryzykiem chorób sercowo naczyniowych, potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub cukrzycą wskazane jest stosowanie maksymalnych dawek atorwastatyny lub rosuwastatyny

7. W przypadku braku skuteczności w osiągnięciu docelowej wartości stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn należy zastosować połączenie statyny z ezetymibem. Ezetymib może być stosowany w monoterapii hipercholesterolemii pierwotnej w przypadku nietolerancji statyn. Przy braku właściwego efektu terapeutycznego po zastosowaniu terapii statyną i ezetymibem należy rozważyć zmianę schematu terapii antyretrowirusowej. W leczeniu pacjentów z najwyższym RSN i niepowodzeniem terapii maksymalnymi dawkami statyn i ezetymibem, lub z nietolerancją statyn, należy dołączyć lub zastosować w monoterapii inhibitor PCSK9. Nie zaleca się stosowania leków wiążących kwasy żółciowe, ponieważ ich wpływ na wchłanianie leków ARV nie został dotychczas zbadany.

8. W leczeniu hipertriglicerydemii statyny zaleca się jako lek pierwszego wyboru w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z grupy dużego ryzyka ze stężeniem triglicerydów >2,3 mmol/l (>200 mg/dl]. U pacjentów dużego (lub bardzo dużego) ryzyka ze stężeniem TG mieszczącym się w zakresie 1,5-5,6 mmol/l (135-499 mg/dl) pomimo leczenia statynami należy rozważyć zastosowanie PUFA z grupy omega-3 (icosapent etylowy 2× 2 g/d) w połączeniu ze statynami. Stężenie TG >5,65 mmol/l (500 mg%) wymaga zastosowania fibratów (gemfibrozil, fenofibrat) i/lub kwasów omega-3 jako profilaktyki zapalenia trzustki.

9. U pacjentów z cukrzycą typu 2 należących do grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Statyny zaleca sięu pacjentów z cukrzycą typu 1 należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka.

39.2. 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 role następujące czynniki:

- powikłania naczyniowe zakażenia HIV
- naczyniowe i metaboliczne skutki leczenia antyretrowirusowego. Nadciśnienie tętnicze związane z leczeniem antyretrowirusowym rozwija się po 5 latach ART i zwykle nie jest obserwowane w okresie dwóch pierwszych lat.

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg ESC 2024

Kategoria		RR skurczowe (mmHg)		RR rozkurczowe (mmHg)
Niepodwyższone ciśnienie tętnicze	W pomiarach w gabinecie	<120	i	<70
	W pomiarach domowych	<120	i	<70
Podwyższone ciśnienie tętnicze	W pomiarach w gabinecie	120-139	i/lub	70-89
	W pomiarach domowych	120-134	i/lub	70-84
Nadciśnienie tętnicze	W pomiarach w gabinecie	≥140	i/lub	≥90
	W pomiarach domowych	≥135	i/lub	≥85

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 oporne – wskazana diagnostyka wtórnych przyczyn nadciśnienia.

Wskazanie do leczenia farmakologicznego:

1. Podwyższone ciśnienie tętnicze (tab. 2) z współistniejącymi CHSN, przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4, lub cukrzycą, nie reagujące na zastosowane przez kilka miesięcy leczenie niefarmakologiczne
2. Nadciśnienie tętnicze – natychmiastowe właczenie leczenia farmakologicznego z równoczasową modyfikacją stylu życia

Cel leczenia nadciśnienia tętniczego – osiągnięcie pożądanych wartości ciśnienia tętniczego, optymalnie w ciągu 1-3 miesięcy. Głównym celem leczenia jest osiągnięcie wartości ciśnienia skurczowego 120-129 mmHg (optymalnie 120 mmHg). W przypadku gdy osiągnięcie docelowego ciśninai skurczowego nie jest możliwe z uwagi na złą tolerancję leczenia należy dążyć do tak niskiego poziomu jaki jest tolerowany. U osób zespołem kruchości, > 85 roku życia, objawową hipotensją ortostatyczną należy dążyć do ciśninia skurczowego <140 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/m^2) i obwodu talii (<80 cm u kobiet i <94 cm u mężczyzn), zwiększenie aktywności fizycznej, zwiększenie spożycia warzyw, owoców.
2. U osób z podwyższonym 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 niedokrwienna 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 jednoczasowe stosowanie diltiazemu i abakawiru.

39.3. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, diagnostyka i leczenie

Żylna 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.
2. 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.
3. 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 klirensem kreatyniny 15-50 ml/min, masą ciała ≤60 kg, leczonych inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp).
4. Dabigatran jest substratem dla P-gp. Inhibitory proteazy nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z dabigatranem. Nie jest również znany wpływ rylpiwiryny 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.
5. 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. przewlekle 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.

39.4. 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 pato-

genami 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 przewlekle 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 HIV/AIDS, aż do czasu wprowadzenia skutecznej terapii antyretrowirusowej dominowała AIDS-kardiomiopatia. 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.

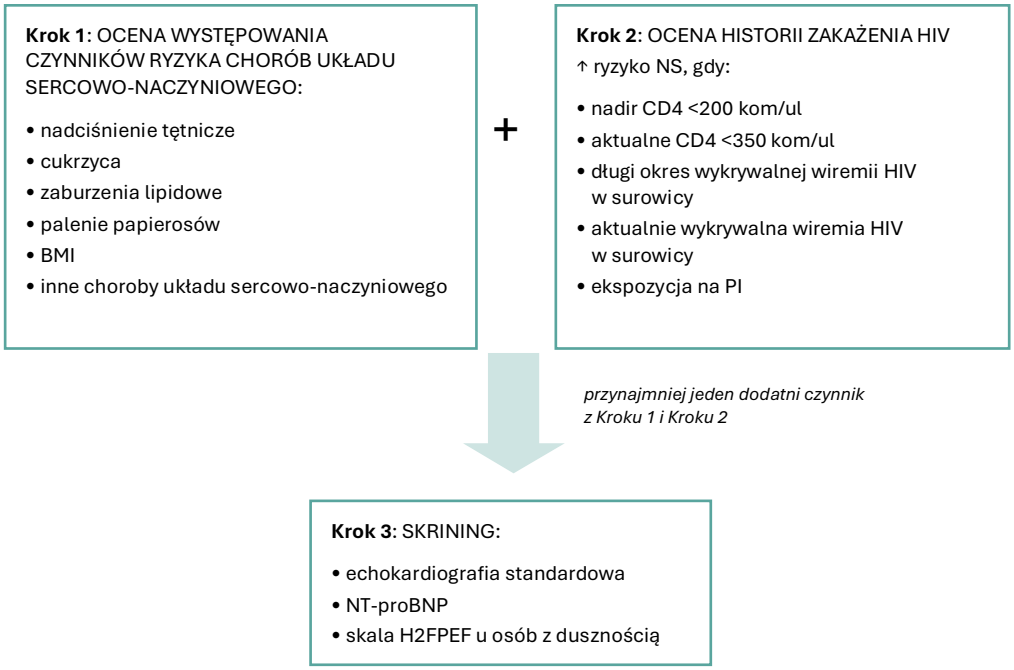
Obraz kliniczny

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 schylaniu 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 opisanej 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.

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 gwałtowana 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.

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	Osoba starsza	Wiek >60 lat	1
F	Filing 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 annual velocity [e']) – stosunek maksymalnej prędkości fali biernego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego

W oparciu o wytyczne ESC z 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca zaleca się:

- stosowanie diuretyków u pacjentów z zastojem w celi zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych
- leczenie statynami u pacjentów z grup dużego ryzyka chorób układu krążenia
- leczenie nadciśnienia tętniczego (omówione w odpowiednim rozdziale) Inhibitory SGLT2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą i dużym ryzykiem chorób sercowo naczyniowym.

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. Hsue P, Waters D: Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2018; 138:1113–1115
4. 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
5. Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. World J Cardiol. 2010, 26;2(3):53-7
6. Shah A, Stelze D at al.: Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living with the Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis Circulation. 2018 September 11; 138(11): 1100–1112
7. Gooden T, Gardner M, Wang J, et al: Incidence of Cardiometabolic Diseases in People With and Without Human Immunodeficiency Virus in the United Kingdom: A Population-Based Matched Cohort Study, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 225, Issue 8, 15 April 2022, Pages 1348–1356
8. Kwiatkowska W, Knysz B, et al: Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients, "Wrovasc – Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej". Postepy Hig Med Dosw, 2011, 65,770-783
9. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020 Jan 1;41(1):111-188. EACS European AIDS Clinical Society – Guidelines, Version 10.1, October 2022, http://www.eacsociety.org/files/ 2022_eacsguidelines_10_1-english.pdf

10. 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
11. 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
12. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. Open Cardiovasc Med. J, 2011,5,49-63
13. Eckhardt BJ, Gulick RM, in Infectious Diseases (Fourth Edition), 2017; https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/rilpivirine
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. Interna Szczeklika – mały podręcznik 2020/2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, wyd. 12
20. Komorowska A, Lelonek M. Heart failure with preserved ejection fraction – the challenge for modern cardiology. Folia Cardiol. 2020; 15(6):407-412
21. 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
22. 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
23. Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction. Aust Prescr. 2020; 43(1):12-17

40

Elżbieta **Jabłonowska**
Bartłomiej **Matłosz**
Kamila **Wójcik-Cichy**
Juliusz **Kamerys**

Choroby nerek u osób żyjących z HIV

Choroby nerek stanowią nadal istotny problem w opiece nad osóbami żyjącymi z 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 osób żyjących z HIV w Ameryce Północnej i Europie przewlekła choroba nerek (CKD), definiowana jako GFR <60 mL/minutę/ 1,73 m^2, 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 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-rozplemowe zapalenie kłębuszków, krioglobulinemia)
- HBV (błoniasto-rozplemowe 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 twardnienie 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 zlewanie 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/mm^3. 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 nerczycowym (>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 ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (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 niejednordna grupa chorób obserwowanych u osób żyjących z HIV. Opisano wiele przypadków obecności w kłębuszkach nerkowych kompleksów immunologicznych zawierającch antygeny wirusa lub specyficzne przeciwciała anty-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 śródbłonków drobnych naczyń przez wirusa HIV (bezpośredni efekt cytopatyczny), a także prozapalne działanie cytokin. Prowadzi to do aktywacji płytek krwi, trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej. Obserwuje się ponadto zwiększone stężenie bilirubiny pośredniej, wzrost aktywności LDH oraz cechy niewydolności różnych narządów, w tym ostrą niewydolność nerek. [14]. Leczenie obejmuje włączenie ART, plazmaferezę i ew. zastosowanie glikokortykosteroidów.

Polekowe uszkodzenie nerek

Istotnym problemem w praktyce kliniczej jest polekowe uszkodzenie nerek. Może to być:

- uszkodzenie cewek nerkowych (TDF, adefowir, pentamidyna, foscarnet, cidofowir, amfoterycyna B, aminoglikozydy)
- kamica nerkowa (IDV, ATV, DRV, ciprofloksacyna, acyklowir, sulfadiazyna)
- śródmiąższowe zapalenie nerek (IDV, ATV, trimetoprim/sulfametoksazol, rifampicyna, betalaktamy).

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, hypofosfatemię, hypokalcemię, 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%, indynawir – 11%, ATV+TDF o 41%. Po 12 miesiącach od przerwania leczenia TDF częstość występowania nieprawidłowej czynności nerek była taka sama jak u osób nieleczonych TDF.

W listopadzie 2015 zarejestrowano w Europie lek złożony, 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 [17-18].

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 [19].

W przypadku przewlekłej niewydolnosci nerek istnieje konieczność zmniejszenia dawek niektórych leków ARV w zależności od klirensu kreatyniny. Dokładne informacje na temat dawkowania leków w niewydolności nerek → (patrz rozdział 14, tabela 1) [20-21].

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.

CKD – leczenie nefroprotekcyjne

Zgodnie z wytycznymi KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) oraz ERA (European Renal Association) leczenie nefroprotekcyje u pacjentów z CKD obejmuje stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora dla angiotensyny (blokery AT1) u pacjentów z albuminurią oraz stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (inhibitory SGLT2) u pacjentów z albuminurią lub z eGFR 20-45 ml/min/1,73 m^2 niezależnie od tego czy chorują na cukrzycę [22-23]. Należy liczyć się ze zmniejszeniem GFR po włączeniu tych leków. O ile nie jest ono większe niż 25% od wartości wyjściowych, nie ma konieczności odstawiania leczenia.

Inhibitory SGLT2 (flozyny) nie powinny być stosowane u pacjentów dializowanych. Do tej pory dane z badań klinicznych dotyczące stosowania tych leków u pacjentów zakażonych HIV są skąpe. Wydaje się jednak, że mogą one być bezpiecznie stosowane w tej populacji pacjentów. Należy zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko zakażeń grzybiczych układu moczowo-płciowego, ketonemii (przy dodatkowych chorobach lub zabiegach wymagających długiego przebywania na czczo) i sygnały o zwiększonym ryzyku amputacji kończyn dolnych (konieczne monitorowanie objawów, profilaktyka stopy cukrzycowej) [24]. Flozyny powodują zwiększenie diurezy i zmniejszenie objętości płynów. Może to nasilać toksyczność innych leków (jak np. NLPZ lub leki krystalizujące w moczu), jak również powodować konieczność modyfikacji dawek leków moczopędnych. W przypadku zabiegów lub procedur diagnostycznych wymagających dłuższego przygotowania, jak np. kolonoskopia, uzasadnione jest czasowe odstawienie flozyn dwa dni przed planowanym terminem zabiegu.

Pacjentom z CKD i DM2, u których pomimo stosowania inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron w maksymalnej tolerowanej dawce występuje albuminuria (ACR ≥30 mg/g) można włączyć lek będący niesteroidowym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ns-MRA) o udowodnionych korzyściach nerkowych i sercowo-naczyniowych (finerenon). Takie leczenie zaleca się w tej grupie pacjentów przy eGFR ≥25 ml/min/1,73 m^2 i prawidłowym stężeniu potasu w surowicy [22, 25].

Leczenie cukrzycy u osób z CKD

U osób z CKD i DM2 metformina pozostaje najczęściej stosowanym lekiem obniżającym glikemię. Może być ona stosowana przy eGFR ≥ 30 ml/min. Nie należy przekraczać dawki 1000 mg u chorych z eGFR w zakresie 30-44 oraz u niektórych osób z eGFR 45-59 ml/min, jeśli są obciążone większym ryzykiem kwasicy mleczanowej z powodu hipoperfuzji i hipoksemii. W trakcie długotrwałego leczenia metforminą (ponad 4 lata) powinno być monitorowane stężenie witaminy B12 (1-4× w roku w zależności od eGFR). U większości pacjentów z DM2 i CKD przy eGFR ≥ 20 ml/min zaleca się inhibitory SGLT2 (flozyny) ze względu na redukcję ryzyka progresji CKD, ryzyka niewydolności serca i miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Flozyny należy odstawić u chorych dializowanych. Trzecią grupą leków stosowanych u pacjentów z DM2 i CKD są agoniści receptora glukagonopodobnego 1 (GLP-1 RA) o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych [25].

CKD i nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jednym z najważniejszych czynników pogarszających rokowanie, jest nadciśnienie tętnicze. Wartości docelowe skurczowego ciśnienia tętniczego dla większości pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinny być utrzymywane poniżej 130 mmHg. Przy dobrej tolerancji korzystne może być obniżenie ciśnienia skurczowego do <120 mmHg. Zalecenie jest związane z redukcją ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i ogólnej śmiertelności. [22,25].

Uwagi ogólne

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 rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, jak i z prawidłowym ciśnieniem krwi [26-28].

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 przecwwskazaniem do tego zabiegu. Temat ten szczegółowo → (patrz rozdział 35).

Przedstawione rekomendacje opierają się na doświadczeniach własnych, przeanalizowanym piśmiennictwie oraz rekomendacjach podanych przez innych autorów [2,20,21,22, 23-28].

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:
   - stosujących leki potencjalnie nefrotoksyczne (szczególnie przewlekłe stosowanie nlpz)
   - z koinfekcją HCV lub HBV
   - z cukrzycą
   - z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami sercowo-naczyniowymi
   - z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/mm^3
   - po ostrej niewydolności nerek, nawet gdy eGFR powróciło do wartości wyjściowych.
2. W momencie rozpoznania zakażenia HIV, przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest wykonanie oceny stężenia kreatyniny, eGFR (CKD EPI), badania ogólnego moczu, a u osób z cukrzycą dodatkowo stosunku stężenia albumin/kreatyniny (ACR) w porannej próbce moczu.
3. W trakcie leczenia ARV u pacjentów bez zwiększonego ryzyka chorób nerek: badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny oraz ocena eGFR co najmniej 1-2 razy w roku i dodatkowo przy zmianie schematu leczenia. U pacjentów z w/w grup ryzyka badania wykonuje się częściej (3-4× w roku). 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 zbiórce moczu oraz rozważyć modyfikację stosowanego leczenia antyretrowirusowego. U osób z cukrzycą dodatkowo ocena ACR co najmniej 1× w roku).
4. Niestosowanie TDF u pacjentów, gdy:
   - eGFR <60 ml/min/1,73 m^2
   - stosunek białka do kreatyniny w porannej próbce moczu >50 mg/mmol
   - toksyczność nerkowa TDF w wywiadzie
   - przyjmowane są inne leki/substancje potencjalnie nefrotoksyczne.
5. Unikanie stosowania TDF u pacjentów:
   - otrzymujących inhibitory proteazy
   - 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 m^2 w kolejnych 3 latach
   - u których stosunek białka do kreatyniny w porannej próbce moczu wynosi 20-50 mg/ mmol.
6. U pacjentów leczonych DRV wskazane jest zwiększenie podaży płynów, a przy rozpoznaniu kamicy nerkowej rozważenie zmiany zestawu leków ARV.
7. U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawek leków do klirensu kreatyniny → (patrz rozdział 14, tabela 1).
8. Kierowanie pacjentów do poradni nefrologicznej, gdy:
   - nieznany lub niepewny powód pogarszającej się funkcji nerek (potrzebna biopsja)
   - eGFR <30 ml/min/1,73 m^2

- obniżenie eGFR >25% wartości wyjściowej i <60 ml/min/1,73 m^2
- obniżenie eGFR >25% wartości wyjściowej i zmiana kategorii zaawansowania choroby nerek w przeciągu roku
- utrzymujący się spadek eGFR o ≥15 ml/min/1,73 m^2 na rok
- białkomocz powyżej 1000 mg/dobę lub albuminuria powyżej 300 mg/dobę
- krwiomocz z towarzyszącym białkomoczem lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi.

9. W celu zapobiegania progresji przewlekłej choroby nerek należy stosować inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokery receptora dla angiotensyny (blokery AT1) u pacjentów z albuminurią oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (inhibitory SGLT2) u pacjentów z albuminurią lub z eGFR 20-45 ml/min/1,73 m^2 niezależnie od tego czy chorują na cukrzycę. Przy stosowaniu ACE lub blokerów AT1 zaleca się kontrolę kaliemii oraz eGFR (przed włączeniem leczenia oraz 1-2 tygodnie po jego rozpoczęciu i po każdym zwiększeniu dawki). Nie ma konieczności redukcji dawki ACE lub blokera AT1, jeśli spadek eGFR jest mniejszy niż 25%, lub stężenie kreatyniny wzrosło o mniej niż 30% względem wartości wyjściowej. W takiej sytuacji należy wykonać badania kontrolne po kolejnych 1-2 tygodniach.
10. U pacjentów z CKD i nadciśnieniem tętniczym docelowe ciśnienie skurczowe powinno być utrzymywane poniżej 130 mmHg. Przy dobrej tolerancji korzystne może być obniżenie ciśnienia skurczowego do <120 mmHg.
11. 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 (preferowana atorwastatyna). W przypadku eGFR <30 ml/min/1,73 m^3 stosowanie atorwastatyny w dawce większej niż 20 mg/dobę po konsultacji z nefrologiem. W profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych wskazane jest włączenie aspiryny 75-100 mg/dobę. Należy również przekazywać pacjentom zalecenia dotyczące zdrowego stylu życia (optymalna waga, zaprzestanie palenia papierosów, dostosowana dieta i aktywność fizyczna).
12. Pacjenci z CKD i zmniejszoną gęstością mineralną kości w badaniu densytometrycznym wymagają oceny gospodarki wapniowo fosforanowej (oznaczenie stężeń wapnia, fosforanów, witaminy D, parathormonu) i leczenia zaburzeń. Wskazane jest uzupełnianie niedoborów witaminy D. Może być wskazane stosowanie alfalalcydolu. Przed włączeniem do leczenia bisfosfonianów (gdy eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) konieczna jest konsultacja nefrologiczna.
13. Zaleca się suplementację żelaza przy głębokim niedoborze (wysycenie transferyny <20% i stężenie ferrytyny <100 ng/ml) oraz w przypadkach niedokrwistości, jeśli wysycenie transferyny <30% i stężenie ferrytyny <500 ng/ml. W trakcie suplementacji należy monitorować stężenie ferrytyny, aby nie przekroczyło 800 ng/ml.
14. U pacjentów, u których planowana jest hemodializoterapia, wskazane jest, przed jej rozpoczęciem, wykonanie przetoki tętniczo-żylnej. Stosowanie wkłucia centralnego do dializoterapii jest obarczone zwiększonym ryzykiem zakażeń i nie jest zalecane.
15. Kwalifikowanie do zabiegu przeszczepienia nerki, po spełnieniu kryteriów → (patrz rozdział 36).

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):58-64Gallant 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
18. 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
19. 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-292-01 040111 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

20. EACS Guidelines, wersja 12.0 z października 2023: http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html
21. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, aktualizacja 25.09.2023. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new
22. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf
23. Sarafidis P, Schmieder R, Burnier M, Persu A, Januszewicz A, Halimi JM, Arici M, Ortiz A, Wanner C, Mancia G, Kreutz R. A European Renal Association (ERA) synopsis for nephrology practice of the 2023 European Society of Hypertension
24. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? Diabetes Obes Metab. 2018 Jun;20(6):1531-1534. doi: 10.1111/dom.13255. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29430814
25. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., Tuttle K.R., Neumiller J.J., Rhee C.M., Rosas S.E., Rossing P., Bakris G.: Postępowanie w cukrzycy u chorych na przewlekłą chorobę nerek. Uzgodniony raport American Diabetes Association (ADA) i Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Med. Prakt., 2023; 3: 47-74
26. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, et al.: Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for sercowo: are men more vulnerable? Am J Kidney Dis 2006; 47:396-405
27. Shankar A, Klein R, Klein BE: The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. Am J Epidemiol 2006; 164:263-271
28. 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

41

Ewa **Siwak**
Alicja **Wiercińska-Drapało**

Choroby kości u zakażonych HIV: osteoporoza, osteomalacja, osteonekroza. Deficyt witaminy D

Wprowadzenie

Zaburzenia metabolizmu kostnego dotyczą osób żyjących z HIV zarówno leczonych, jak i nieleczonych antyretrowirusowo. Częstość występowania osteopenii oceniono na 22% do 77%, a osteoporozy od 3% do 33%. Ryzyko złamań osteoporotycznych u PLWH jest wyższe o 35 do 68% w porównaniu z populacją ogólną. Pacjenci zakażeni HIV są szczególnie narażoni 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 terapii ARV. Leki antyretrowirusowe o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny to głównie: tenofowir disoproxyl (TDF), efawirenz (EFV) i inhibitory proteazy (PIs). Największy ubytek masy kostnej zaobserwowano w pierwszych 1-2 latach leczenia antyretrowirusowego.

Istotną rolę w rozwoju zaburzeń kostnych odgrywa również niedobór witaminy D. W badaniach kohort europejskich i amerykańskich niedobór definiowany stężeniem metabolitu $25(OH)D_3$ we krwi <30 ng/ml sięgał nawet 80% badanych.

41.1. 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** ≤ – 2,5 SD lub wystąpiło złamanie niskoenergetyczne i T-score < – 1 SD. Natomiast dla kobiet w okresie przedmenopauzalnym i mężczyzn ≤50 r.ż. osteoporozę rozpoznajemy przy **Z-score** ≤ – 2SD i złamaniu niskoenergetycznym. Osteopenia

(niższa od normy gęstość mineralna kości) rozpoznawana jest przy T-score pomiędzy -1 a -2,5 SD. Zaleca się pomiar BMD w bliższym odcinku kości udowej (BKKU) lub w kręgach lędźwiowych L1-L4 w projekcji tylno-przedniej.

W celu oceny ryzyka złamań i wskazań do leczenia przeciwosteoporotycznego EACS (European AIDS Clinical Society) jak i PTN AIDS zaleca użycie kalkulatora FRAX® odpowiedniego dla danego kraju (www.shef.ac.uk/FRAX). Ze względu na niedoszacowanie ryzyka u pacjentów HIV(+), należy 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 rekomendują pilne wdrożenie leczenia, jeżeli wartość FRAX jest większa niż 10% niezależnie od BMD i/lub T-score < – 2,5 SD stwierdzone pomiarem DXA. W przypadku braku możliwości zastosowania FRAX® należy rozważyć wykonanie DXA u pacjentów z co najmniej jednym z podanych dużych czynników ryzyka złamań:

- kobiety w wieku postmenopauzalnym
- mężczyźni ≥50 r.ż.
- dodatni wywiad w kierunku złamań pod wpływem małego urazu lub wysokie ryzyko upadków
- hipogonadyzm
- doustna steroidoterapia (min. 5 mg prednizonu przez >3 mc)

Leczenie przeciwosteoporotyczne powinno odbywać się w porozumieniu ze specjalistą leczenia osteoporozy. W leczeniu i profilaktyce osteoporozy u pacjentów HIV (+) stosowane są takie same leki jak w populacji ogólnej. Najczęściej stosowanymi lekami antyeresorbcyjnymi I rzutu o udowodnionym działaniu przeciwzłamaniowym są bisfosfoniany. Stosowanie bisfosfonianów nie wymaga dostosowywania dawek ani schematów ART. U pacjentów szczególnie zagrożonych osteoporozą i/lub z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, zaleca się wybór lub modyfikację schematu leczenie antyretrowirusowego z pominięciem leków o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny. Grupą leków o potencjalnie „neutralnym profilu kostnym" wydają się być inhibitory integrazy (INSTI) lub zastosowanie TAF (alafenamidu tenofowiru), który w badaniach klinicznych okazał się mieć znacznie mniej niekorzystny wpływ na metabolizm kostny niż TDF.

41.2. Osteomalacja (OM)

Jest wynikiem upośledzenia mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia się miękkiej nieumineralizowanej tkanki kostnej, zmniejszenia jej wytrzymałości wraz ze zmniejszeniem BMD i wzrostem ryzyka złamań. Odpowiednikiem osteomalacji dorosłych u dzieci jest krzywica. OM najczęściej związana jest z niedoborem witaminy D, rzadziej wapnia bądź fosforu (np. wtórny zespół Fanconiego w przebiegu leczenia TDF). Klinicznie dominują uogólnione bóle kostne o charakterze stałym nasilające się podczas obciążenia kości oraz osłabienie mięśni kończyn – głównie proksymalnych. Leczenie polega na suplementacja niedoborów.

41.3. Deficyt witaminy D

Witamina D powstaje w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniu 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 obniżona 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 i niska liczba komórek CD4. Z uwagi na po-

wszechność niedoboru witaminy D, szczególnie w miesiącach zimowych w strefach klimatu umiarkowanego, profilaktyka i uzupełnianie jej niedoboru jest ważnym elementem kompleksowej opieki nad osobami żyjącymi z 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	4.000-10.000/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 oznaczyć w okresie rozpoczęcia leczenia ARV oraz powtarzać badanie w razie występowania czynników ryzyka jej niedoboru. Przy stwierdzeniu niedoboru zaleca się stosowanie leczniczych dawek wit. D codziennie w dawce 4000–10 000 j.m od jednego do trzech miesięcy łącznie z podawaniem preparatów wapnia 1-1,2 g/dz, pod kontrolą stężenia 25(OH)D we krwi. Po osiągnięciu optymalnego stężenia należy zmniejszyć dawkę wit. D do podtrzymującej (profilaktycznej)

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 października do maja. atomiast powyżej 65 r.ż. przez cały rok w dawkach 2000-4000 IU/dz. W zapobieganiu niedoborom witaminy D równie skuteczna i bezpieczna jest suplementacja dzienna, tygodniowa lub miesięczna.

W niektórych chorobach z powstawaniem ziarniniaków (np. sarkoidozie czy gruźlicy) oraz współistnieniem niedoboru witaminy D należy ten niedobór uzupełniać ostrożnie, ze względu na ryzyko przełomu hyperkacemicznego spowodowanego możliwością niekontrolowanej produkcji 1,25-dihydroksy witaminy D w pobudzonych makrofagach. U chorych tych rekomendowane jest utrzymanie stężenia witaminy D w niższych granicach (20–25 ng/ml).

Tabela 2. Maksymalne dawki witaminy D dla osób zdrowych

Maksymalne dopuszczalne dawki wit D (bez konieczności oznaczania stężenia w surowicy)	
Dorośli i seniorzy z prawidłową masą ciała	4000 IU/dz.
Otyli dorośli i otyli seniorzy	8000 IU/dz.
Kobiety ciężarne i karmiące piersią	4000 IU/dz.

Tabela 3. Choroby kości: Diagnostyka i leczenie

Zaburzenia kostne określenie	Charakterystyka, Czynniki ryzyka	Diagnostyka	Leczenie
Osteoporoza – uogólniona choroba szkieletu polegająca na zmniejszeniu mineralnej gęstości kości i upośledzeniu jej mikroarchitektury prowadzących do zwiększonego ryzyka złamań BMD T-score ≤ -2,5 SD (kobiety po menopauzie, mężczyźni po 50 r.ż.) BMD T-score < -1 SD i złamanie niskoenergetyczne (kobiety po menopauzie, mężczyźni po 50 r.ż.) BMD Z-score ≤ -2 SD i złamaniami osteoporotycznymi (kobiety przed menopauzą i mężczyźni <50 r.ż.)	Zazwyczaj asymptomatyczne do czasu wystąpienia złamań **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	Kalkulator FRAX >40 r.ż. (odznaczyć zakażenie HIV jako wtórną przyczynę osteoporozy), DXA u pacjentów z co najmniej jeden z dużych czynników ryzyka złamań: 1. kobiety w wieku postmenopauzalnym 2. mężczyźni ≥50 r.ż. 3. dodatni wywiad w kierunku złamań pod wpływem małego urazu lub wysokie ryzyko upadków 4. hipogonadyzm 5. doustna steroidoterapia (min. 5 mg prednizonu przez >3 m-ce) 6. ryzyko złamań wg FRAX >20% Rtg kręgosłupa lędźwiowego i piersiowego lub VFA (Vertebral Fracture Assessment)	Zgodne z krajowymi wytycznymi dla populacji ogólnej, w zależności od stopnia ryzyka złamań (leki anaboliczne, antyresorbcyjne) + Wapń i wit. D (dawki optymalne) Zastosowanie lub modyfikacja terapii ARV o mniejszej toksyczności na metabolizm kostny*
Osteomalacja – upośledzenie mineralizacji kości przy zachowaniu normalnej jej objętości	Uogólnione bóle kostne, osłabienie mięśni szczególnie proksymalnych **Czynniki ryzyka:** niedobory dietetyczne • unikanie ekspozycji na słońce • otyłość • przewlekła choroba nerek • niektóre leki arv: EFV, PIs	wit.D w surowicy Wapń i fosforany w surowicy i moczu PTH	Suplementacja wit. D i wapnia w razie niedoboru
Osteonekroza – jałowa martwica kości spowodowana zawałem nasady kostnienia kości długich	Bóle okołostawowe ustępujące po odpoczynku, ograniczenie zakresu ruchów w stawach **Czynniki ryzyka:** • niska liczba CD4 • steroidoterapia • nadużywanie alkoholu/narkotyków • hiperlipidemia	MRI / Rtg kości	Zachowawcze: odciążenie zajętych stawów, leki przeciwbólowe Chirurgiczne: dekompresja rdzenia z przeszczepami kostnymi we wczesnych stadiach choroby, całkowita wymiana stawu w zaawansowanych przypadkach

* Leki antyretrowirusowe o niekorzystnym wpływie na metabolizm kostny: TDF, EFV, PI.

41.4. 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 ARV. W około 85% przypadków dotyczy głowy kości udowej jedno lub obustronnie

Czynniki ryzyka:

- zaawansowane zakażenie HIV (niska liczba limfocytów 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.

Piśmiennictwo

1. Ahmed M, Mital D i wsp: Bone Health in People Living with HIV/AIDS: An Update of Where We Are and Potential Future Strategies. Microorganisms. 2023, 19;11(3):789
2. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. Calcif Tissue Int. 2022 May;110(5):624-640. doi: 10.1007/s00223-022-00946-4.Epub2022Jan30.PMID:35098324; PMCID: PMC9013331
3. 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
4. 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
5. Compston J. HIV infection and osteoporosis. Bonekey Rep. 2015, 11;4:636
6. European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV Infected Adults in Europe 2023 v 12.0 Prevention and management of non infectious co-morbidites in HIV
7. Głuszko P, Sewerynek E i wsp.Zalecenia postępowania diagnostycznego I leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022. Endokrynolog. Pol.2023;74 (1). DOI: 10.5603/EP.a2023.0012
8. McComersey GA, Tebas P i wsp. Bone disease in HIV infection: a practical review and recomendations for HIV care providers. Clin Infect Dis 2010, 51:937-946
9. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M i wsp. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D 2023 Update in Poland Nutrients 2023;15:695
10. Premaor MO, Compston JE. People living with HIV and fracture risk. Osteoporos Int. 2020 Sep;31(9):1633-1644

42

Bogna **Szymańska-Kotwica**
Grażyna **Cholewińska**

Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS

W celu usystematyzowania dysfunkcji neuropsychologicznych (NP), stworzono klasyfikację HAND (ang. HIV Associated Neurocognitive Disorders) według A. Antinori, która rozdziela na trzech poziomach rodzaj i głębokość zaburzeń neuropoznawczych (tabela 1) [1].

Tabela 1. Charakterystyka zaburzeń neuropoznawczych (HAND)

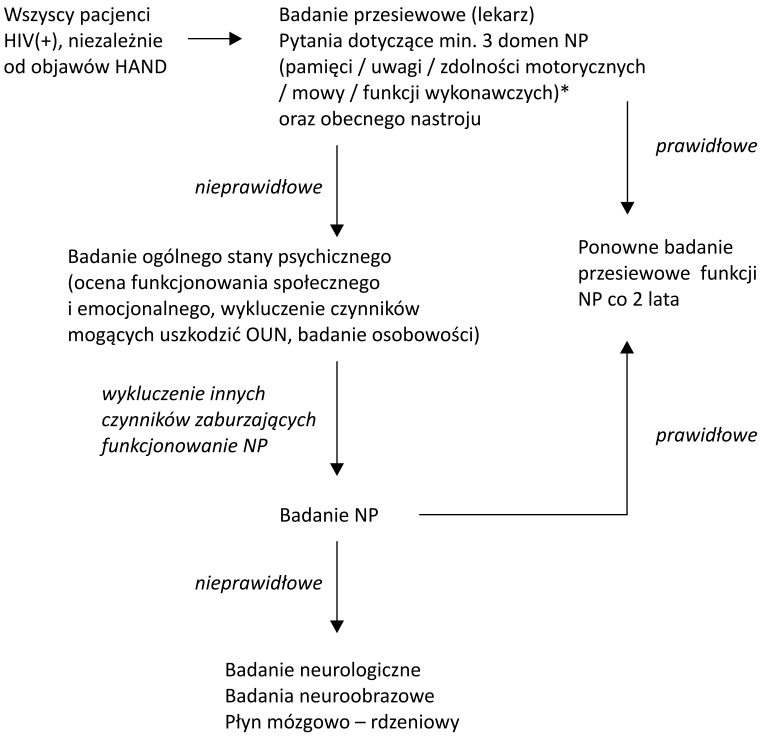
ANI	MND	HAD
Lekkie deficyty NP w co najmniej dwóch z pięciu domenach NP (-1SD) Zachowane radzenia sobie w codziennych czynnościach	Trudności NP w więcej niż dwóch domenach NP z pięciu badanych (-1SD) Zaburzenia NP wpływają w lekkim stopniu na funkcjonowanie w życiu codziennym pacjenta	Głębokie zaburzenia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

Charakterystyka zaburzeń neuropoznawczych (HAND) ANI MND HAD Lekkie deficyty NP w co najmniej dwóch z pięciu domenach NP (-1SD) Trudności NP w więcej niż dwóch domenach NP z pięciu badanych (-1SD) Zachowane radzenia sobie w codziennych czynnościach Głębokie zaburzenia (-2SD) w co najmniej dwóch domenach NP z pięciu badanych Zaburzenia NP wpływają w lekkim stopniu na funkcjonowanie w życiu codziennym pacjenta 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?

42.1. 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.

42.2. 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 uwzględniać**:
   - 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 klika 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 wirusologiczne 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 ART, albo przełączanych z różnych powodów na schemat z DTG. Zarejestrowano konieczność odstawienia dolutegrawiru, w grupie 16% badanych (n = 387). Zaburzenia snu dotknęły tutaj 31,1%, objawy nauropsychiatryczne – 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. W tych badaniach nie zauważono 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 tarapii 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 wiremii HIV-1 RNA jest niepomiernie wyższa w stosunku do dyskomforu 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 ART. 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 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

Aktywna infekcja HIV-1 w ośrodkowym układzie nerwowym 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 leczenia 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 ART, 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 neuroprotekcyjne 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 ART, ze względu na swoje właściwości przeciwwirusowe w stosunku do poliomawirusa BK-27.
- Natalizumab – jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko integrynie α4. 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 glutaminianu. Aktywność zapalną w OUN można zahamować za pomocą leków o właściwościach przeciwzapalnych i neuroprotekcyjnych, które po badaniach klinicznych mogłyby stanowić terapię uzupełniającą ART [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. Antineuroinflamatory 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

43

Michał **Suchacz**
Magdalena M. **Suchacz**
Ewa **Firląg-Burkacka**
Alicja **Wiercińska-Drapało**

Postępowanie w najczęstszych zaburzeniach psychicznych u osób żyjących z 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 z populacją ogólną. Zaburzenia lękowe obserwuje się u około 40-72% pacjentów HIV(+), natomiast zaburzenia depresyjne u 20-40% pacjentów HIV(+). U ok. 50% pacjentów HIV(+) zaburzenia lękowe współwystępują z depresją.

43.1. 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].

43.2. Postępowanie w zaburzeniach depresyjnych u osób żyjących z 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 jakiekolwiek 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 żyjącym z HIV zaleca się stosowanie dwóch krótkich ustnych pytań pozwalających na szybkie ukierunkowanie diagnozy w kierunku zaburzeń depresyjnych:

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

Pytania te można zadawać pacjentowi na każdej kontrolnej wizycie, ewentualnie raz w roku. Po uzyskaniu odpowiedzi pozytywnych zaleca się rozszerzenie wywiadu w celu potwierdzenia epizodu depresyjnego – pozytywna odpowiedź na 4 z 7 poniższych pytań:

1. Czy w ciągu ostatniego miesiąca stracił/a Pan/Pani na wadze ≥ 5% lub ma Pani/i jakieś inne, przewlekłe zaburzenia apetytu?
2. Czy cierpi Pan/Pani na bezsenność lub nadmierną senność?
3. Czy zauważył/a Pan/Pani zmianę swojej aktywności fizycznej lub zdolności mentalnych?
4. Czy odczuwa Pan/Pani przewlekłe zmęczenie?
5. Czy ma Pan/Pani poczucie winy i beznadziei?
6. Czy ma Pan/Pani zmniejszoną koncentrację i trudniej podejmuje się Panu/Pani różne decyzje?
7. Czy ma Pan/Pani myśli samobójcze lub podejmował/a próby samobójcze?

Dodatkowo należy wykluczyć inne przyczyny powyższych objawów, m.in.:

- niedoczynność tarczycy

- hipogonadizm
- zespół Cushinga
- niedobór witaminy B12
- działanie niepożądane stosowanych leków, w tym ARV (głównie EFV).

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 – https://www.hiv-druginteractions.org/checker. 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 selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) – escitalopram, citalopram, sertralina i paroksetyna. Paroksetyna charakteryzuje się największym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji seksualnych oraz przyrostu masy ciała. W terapii stosuje się również wenlafaksynę – silny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny o dużym potencjale aktywizującym oraz mirtazapinę – nasilającą neuroprzekaźnictwo noradrenergiczne i serotoninergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, lek o silnym potencjale uspokajającym i nasennym.

Efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych pojawia się dopiero po minimum 4 tygodniach stosowania, dlatego też w ciągu pierwszego miesiąca nie powinny być one zmieniane chyba, że z powodu działań niepożądanych lub potencjalnych interakcji. Należy poinformować pacjenta o możliwym niekorzystnym ich wpływie na prowadzenie pojazdów mechanicznych, zwłaszcza w trakcie 2 pierwszych tygodni leczenia. W początkowej fazie leczenia przeciwdepresyjnego zwiększone jest również ryzyko myśli i/lub prób samobójczych, dlatego też pacjent wymaga częstszych kontrolnych wizyt.

W ciężkich postaciach depresji i/lub jakichkolwiek sytuacjach wątpliwych np. przy wymaganej zmianie terapii przeciwdepresyjnej zaleca się współpracę z lekarzem psychiatrą.

43.3. 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 różna postać kliniczną np. łagodny stan depresyjny, reakcje lękowe, lękowo-depresyjne.

Rozpoznanie i kwalifikacja zaburzeń lękowych, podobnie jak zaburzeń depresyjnych, opiera się na klasyfikacji ICD-10, w której wyróżniono liczne grupy objawów psychicznych i somatycznych towarzyszących uczuciu lęku. W trakcie rutynowych wizyt można również wykorzystywać kwestionariusz lęku uogólnionego GAD-2 i GAD-7 – https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/gad-2 oraz https://www.hiv.uw.edu/page/mental-health-screening/gad-7.

Dodatkowo należy wykluczyć inne przyczyny zaburzeń lękowych takie jak:

- nadczynność tarczycy
- hipoglikemia
- nadczynność kory nadnerczy
- nadużywanie kofeiny lub innych substancji stymulujących np. amfetamina, kokaina itp.

W leczeniu zaburzeń lękowych największą skuteczność ma połączenie psycho- i farmakoterapii. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przeciwdepresyjne, głównie SSRIs. 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). Również w tym przypadku obowiązuje zasada rozpoczynania leczenia od mniejszych dawek niż w populacji ogólnej (średnio połowę dawki wprowadzającej). Należy również pamiętać o potencjalnych interakcjach międzylekowych – https://www.hiv-druginteractions.org/checker.

W ciężkich postaciach zaburzeń lękowych jak PTSD, zespół lęku panicznego, fobie społeczne i/lub jakichkolwiek sytuacjach wątpliwych np. przy wymaganej zmianie terapii zaleca się współpracę z lekarzem psychiatrą.

Podsumowanie

Prawidłowa diagnoza i właściwe leczenie zaburzeń psychicznych ma kluczowe znaczenie w kompleksowej opiece nad osobami żyjącymi z 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. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.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

44

Grażyna **Cholewińska**
Katarzyna **Puławska-Popielarz**
Jacek **Gąsiorowski**
Bogna **Szymańska-Kotwica**

Standardy opieki medycznej i psychoterapeutycznej dla osoby żyjącej z HIV, uzależnionej od środków psychoaktywnych

44.1. Infekcja HIV u osób uzależnionych – charaktrystyka 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 Drus 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 dożylnej narkomanii [1]. W Polsce, wg danych WHO dożylna droga transmisji HIV w związku z używaniem substancji psychoaktywnych wynosi od 8 do 10%, zależnie od roku, w analizie epidemiologicznej 2019-2023r.[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 (ART) dała nadzieję na długie przeżycie. Dla pracowników zajmujących się osobami żyjącymi z HIV i uzależnionymi głównym celem oddziaływania staje się teraz motywowa-

nie chorych do podjęcia walki z wirusem i walki z nałogiem. Niskie poczucie własnej wartości u narkomana pozbawionego pomocy wiąże się z tworzeniem wypaczonej oceny swojej osoby. Każde niepowodzenie w walce o zdrowie pogłębia poczucie bycia osobą nic nie wartą. Stąd pochodzi niechęć do zajęcia się własnym zdrowiem, 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 żyjącymi z 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 ART wśród osób IDU's (ang: IDU's – intravenous drug users). Nie mniej ważna jest organizacja warunków, które umożliwiają skuteczne leczenie przeciwwirusowe, podnoszenie jakości opieki, wyznaczanie i ujednolicenie poziomu pracy w ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny, zapewniać jak najlepszą realizację, jak również musi dawać możliwość oceny i/lub weryfikację. Opieka nad uzależnionym pacjentem HIV(+) powinna mieć charakter interdyscyplinarnej terapii kompleksowej. Zapewnienie wysokiego standardu wymaga od pracowników profesjonalnej wiedzy i współdziałania na różnych płaszczyznach. Dopiero zapewnienie takiej holistycznej pomocy może powodować w przyszłości znaczącą redukcję szkód zdrowotnych u pacjentów z HIV/AIDS uzależnionych od dożylnych środków odurzających.

44.2. 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, również z alkoholem. Trudno ustalić, jakie konkretnie środki pacjent przyjmuje z uwagi na to, że preparaty złożone zawierają różne kombinacje związków chemicznych. Wywiad jest zwykle utrudniony ze względu na ciężki stan pacjenta. Ponadto brakuje na rynku laboratoryjnych testów do wykrywania tego typu nowych 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 zatruć 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 piperazyny: 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 ART.

Inną grupą dopalaczy są substancje działające podobnie do środków halucynogennych. W skład substancji wchodzi ***szałwia wieszcza*** 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.

44.2.1. 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, marihuna, to często stosowane nowe substancje psychoaktywne (NSP), głownie syntetyczne – mefedron i GHB, czyli pochodna kwasu gama-hydroksyaminomasłowego, a także środki o działaniu wyłącznie relaksacyjnym, poprawiające wybiórczo erekcję oraz wiele innych komponentów, które wchodzą 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 do nich 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. W planowaniu opieki nad tego typu użytkownikami należy uwzględnić, że nie istnieje dla nich terapia zastępcza (np. metadon albo buprenorfina), 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 wiremię 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, dożylnej, 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 niezabezpieczania 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 antyretrowirusowgo i okresowo w trakcie terapii, należy sprawdzać w wywiadzie lekarskim, czy pacjent stosuje chemseks/slamseks. Przy doborze leków ARV należy uwzględniać 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.

44.3. 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.

44.3.1. 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 długotrwającym uzależnieniu i starzeniu się mogą wystąpić również zaburzenia psychotyczne o nieznanej 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.

44.3.2. 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.

44.4. Standard leczenia osób uzależnionych

Standard opieki dla pacjentów z uzależnieniem powinien dotyczyć wielu obszarów:

- 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	• diagnozowanie i wykrywanie zakażenia HIV • leczenie infekcji HIV • leczenie zakażeń oportunistycznych • leczenie chorób związanych z uzależnieniem (HCV, HBV) • leczenie uzależnienia • leczenie toksykologiczne • leczenie psychiatryczne • profilaktyka chorób zakaźnych (m.in. szczepienia profilaktyczne) • opieka nad ciężarną i noworodkiem kobiety uzależnionej
socjalnym	• stworzenie warunków, w których pacjent samodzielnie lub z pomocą ma możliwość rozwiązywania swoich problemów egzystencjalnych • pomoc w planowaniu i realizacji indywidualnych potrzeb
psychologicznym i psychoterapeutycznym	• motywowanie do rozpoczęcia ART 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

Współpraca w obszarze	Zakres oddziaływań
prawnym	• wzmacnianie promocji niektórych dokumentów prawnych, które gwarantują narkomanom dostęp do leczenia • rozwiązywanie indywidualnych problemów prawnych
edukacyjnym	• edukacja pacjentów w zakresie: zasad przestrzegania reżimów terapeutycznych ART; 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

44.4.1. Problemy zdrowotne osób HIV(+) przyjmujących substancje psychoaktywne

Wśród problemów zdrowotnych u narkomanów w ostatnich trzech dekadach dominują trzy groźne choroby, których jak do tej pory nie udało się zwalczyć ani nawet ograniczyć. Należą do nich: infekcja HIV, wirusowe zapalenia wątroby wywołane przez wirusy HCV i HBV *(hepatitis C, hepatitis B)* oraz gruźlica *(TB – tuberculosis)* [3].

Długotrwałe uzależnienie prowadzi do istotnych szkód zdrowotnych; somatycznych i psychicznych. Zakres zagadnień w obszarze zdrowotnych problemów zależnych od przyjmowanych środków odurzających dotyczy wielu schorzeń, które muszą być regularnie diagnozowane, leczone i monitorowane, tak samo jak ustawicznie prowadzone oddziaływania profilaktyczne. Główne obszary problematyczne dotyczą przede wszystkim zagadnień takich jak:

- Choroby będące konsekwencją przyjmowania środków odurzających, szczególnie drogą dożylną:
  - infekcja HIV
  - wirusowe zapalenie wątroby – HBV, HCV, HDV
  - posocznica i wstrząs septyczny
  - zakażenia wirusowe – opryszczka, CMV
  - zakrzepica żył głębokich i zespół pozakrzepowy
  - toksyczne uszkodzenie narządów: wątroby, nerek, mózgu
  - uszkodzenie struktur OUN.
- Choroby zależne od trybu życia:
  - gruźlica
  - zapalenie płuc
  - choroby skóry – ropnie, świerzb, grzybice
  - „choroby brudnych rąk" – WZW typu A, zakażenia gronkowcowe
  - niedobory pokarmowe – białko, witaminy, sole mineralne.
- Choroby przenoszone drogą płciową u osób z uzależnieniem:
  - infekcja HIV
  - kiła
  - rzeżączka
  - kłykciny kończyste infekcja HPV (rak szyjki macicy u narkomanek).

44.4.2. 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 po-

przez 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.

Tabela 2. Efekt działania opioidów w układzie immunologicznym

Efekt supresji w układzie immunologicznym	**Efekt naśladujący naturalne reakcje w układzie immunologicznym**
Morfina	Buprenorfina
Kodeina	Metadon
Fentanyl	
Remifentanyl	

44.4.3. Terapia antyretrowirusowa u pacjentów uzależnionych

Narkomani zazwyczaj rozpoczynają leczenie z opóźnieniem i trudniej uzyskują efekt skuteczności. Powodem tego jest niewłaściwe stosowanie reżimów terapeutycznych przez osoby uzależnione i częste samowolne przerwy w leczeniu. Szerokie włączanie osób uzależnionych do terapii antyretrowirusowej przekłada się bezpośrednio na spowolnienie rozwoju infekcji i opóźnienie pełnoobjawowego AIDS w tej grupie, tak samo jak wpływa 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 ART, 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 przerwania nałogu [6]. Pacjent aktywnie przyjmujący środki odurzające i pozostający „w ciągu", na pewno nie zdoła udźwignąć ciężaru tak trudnej terapii. Dlatego decyzja lekarza o rozpoczęciu leczenia ARV powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem i dokładnie przedyskutowana. W leczeniu ART, bardziej niż w jakiejkolwiek innej tera-

pii, 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

Wybór schematu leków antyretrowirusowych dla pacjenta uzależnionego
1. kryteria rozpoczynania ART – takie same jak u osób nieuzależnionych
2. wybór leków – w oparciu o wytyczne ogólne – Rekomendacje DHHS, WHO, Euro-Guidelines
3. przy wyborze leków należy uwzględnić:
• ryzyko słabszej adherencji
• schemat najprostszy – najlepiej schematy 1× dziennie
• interakcje i działania niepożądane, właściwości farmakokinetyczne leków

44.5. 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, jeśli nie kwalifikują się do programów tzw. *„Drug Free”*. W przypadku osób uzależnionych i zakażonych HIV, TS ma często charakter leczenia ratującego życie, dlatego pacjenci HIV+ powinni być kwalifikowani do TS w pierwszej kolejności.

Należy pamiętać, że najważniejszym celem TS (również w aspekcie ART) 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 ART. 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 ART. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności substytucji jest zbyt niska dawka leku.

44.5.1. 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).

44.5.2. 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
• zróżnicowanie programów na wysoko- i niskoprogowe (rozdzielonych czasowo i lokalowo)
• stosowanie psychoterapii, terapii schorzeń psychicznych, pomoc socjalną, prawną
• właściwe określenie przez personel TS realistycznych, możliwych do osiągnięcia celów
• oferowanie terapii innych schorzeń, np. zakażenia HIV, HCV, itd.

W przypadku pacjentów rozpoczynających TS, leczenie ARV powinno być wdrożone po uzyskaniu względnej stabilizacji pacjenta w programie TS, raczej nie jednoczasowo. 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 ART 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 ART.

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 ART 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 ART) 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 ART. 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 ART. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności substytucji jest zbyt niska dawka leku**.**

44.5.3. 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 dobowa MET wynosić może od 5 do ponad 250 mg. Wysokie dawki MET częściej stosuje się u osób leczonych ART. 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.

44.5.4. 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 – metadon 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 lecze-

nia 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, ART, leków p/prątkowych, antybiotyków, leków p/grzybiczych należy zachować szczególną ostrożność. Wskazana jest konsultacja farmakologa lub farmaceuty klinicznego. Niezbędnym elementem procesu leczenia osoby uzależnionej żyjącej z HIV/AIDS jest interwencja kryzysowa konieczna w przypadku nagłych lub trudnych zdarzeń wynikających ze specyfiki leczenia, np. niepomyślne rokowania, brak postępów w leczeniu, trudności w respektowaniu zaleceń, niepożądane działania leków itp. [8].

44.5.5. 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× 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, buprenofina 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.

44.6. Standard w zakresie pracy terapeuty uzależnień – oferta dla pacjenta z infekcją HIV i uzależnieniem od środków psychoaktywnych

Zasadniczym celem wprowadzania standardów jest poprawa skuteczności terapii antyretrowirusowej wśród osób uzależnionych. Równie ważna jest organizacja warunków, które umożliwią leczenie ARV, podnoszenie jakości opieki w terapii HIV/AIDS, wyznaczenie i ujednolicenie poziomu pracy we wszystkich ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny i zapewniać realną realizację. Wdrażanie standardów jest procesem ciągłym i wymaga współpracy personelu medycznego, terapeutyczno-psychologicznego i socjalnego. Koniecznym jest włączenie wszystkich członków zespołu w planowanie leczenia pacjenta.

Niezbędnym elementem procesu leczenia osoby uzależnionej żyjącej z HIV/AIDS jest *interwencja kryzysowa* konieczna w przypadku nagłych lub trudnych zdarzeń wynikających ze specyfiki leczenia, np. niepomyślne rokowania, brak postępów w leczeniu, trudności w respektowaniu zaleceń, niepożądane działania leków itp. [8].

Opieka psychologiczno-terapeutyczna sprzyja (9):

- zabezpieczeniu potrzeb psychicznych pacjenta
- uświadomieniu jego własnej sytuacji zdrowotnej
- nabyciu umiejętności konstruktywnego rozwiązywania problemów
- podjęciu decyzji o zmianie jakości życia
- uświadomieniu odpowiedzialności za swoje życie i zdrowie.

Tabela 6. Standardy opieki psychoterapeutycznej

Edukacja	Dostarczanie rzetelnej, zrozumiałej dla pacjenta wiedzy z zakresu choroby i postępowania leczniczego
Terapia motywacyjna	Motywowanie pacjenta do zmiany postaw i zachowań w aspekcie zdrowotnym
Wsparcie emocjonalne	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb psychicznych
Pomoc socjalna	Zabezpieczanie aktualnych potrzeb bytowych

Piśmiennictwo

1. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Antiretroviral therapy and Injecting drug users. Geneva, WHO, 2005
2. www.pzh.gov.pl – aktualizacja 02.03.2010
3. Aceijias 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) Psychogeriatria, Warszawa: wyd. MEDYK
15. Dzięgielewska 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/Sialon_II_Final%20Report.pdf
20. Schifano A et al. Psychopharmacology. 2011; 214(3):593-602

45

Bogna **Szymańska-Kotwica**
Grażyna **Cholewińska**

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.

45.1. 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.

45.1.1. 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 pójdą już znacznie łatwiej. W ramach pierwszej wizyty psycholog – interwent kryzysowy – powinien „zbadać" sytuację, czyli dowiedzieć się co się wydarzyło i jak wpłynęło to na pacjenta, udzielić wsparcia, czyli normalizacji objawów oraz pracować przede wszystkie 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 Exellence (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 (MBSRoraz

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.

45.1.2. 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 znaczne 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 dodatnio korelują z progresją choroby oraz 3-ktotnie zwiększają ryzyko nieadherecji [3,4]. Niektóre leki ARV mogą wzmagać 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 odrzuceniem i demaskacją, przyjmowaniem leków ARV, itp. Dodatkowo ważne jest to, że u znacznej części pacjentów nakłada się kilka obaw/ lęków jednocześnie.

Pozostałe stany psychopatologiczne należy rozpatrywać indywidualnie. Jednakże, przed postawieniem końcowej diagnozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad z pacjentem, jeśli to możliwe, jego rodziną / osobą bliską, zalecić konsultację specjalistyczną m.in. psychiatryczną. Przy tego typu działaniach ważna jest kompleksowa opieka nad pacjentem żyjącym z przewlekłą infekcją HIV oraz współpraca interdyscyplinarnego zespołu specjalistów.

45.2. Psychologiczne konsekwencje pandemii COVID-19 wśród osób żyjących z infekcją HIV oraz opis oddziaływań psychologicznych

45.2.1. 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 długotrwale 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 znamienną świadomość 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 starategii 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 odnoście 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 rozpaczy, 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.

45.2.2. 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 zmagały 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 obliguje różne instytucje pomocowe, fundacje, stowarzyszenia dla pacjentów oraz placówki medyczne do rozwijania różnych form wsparcia, rozszerzając zakres swoich usług także ometody 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.

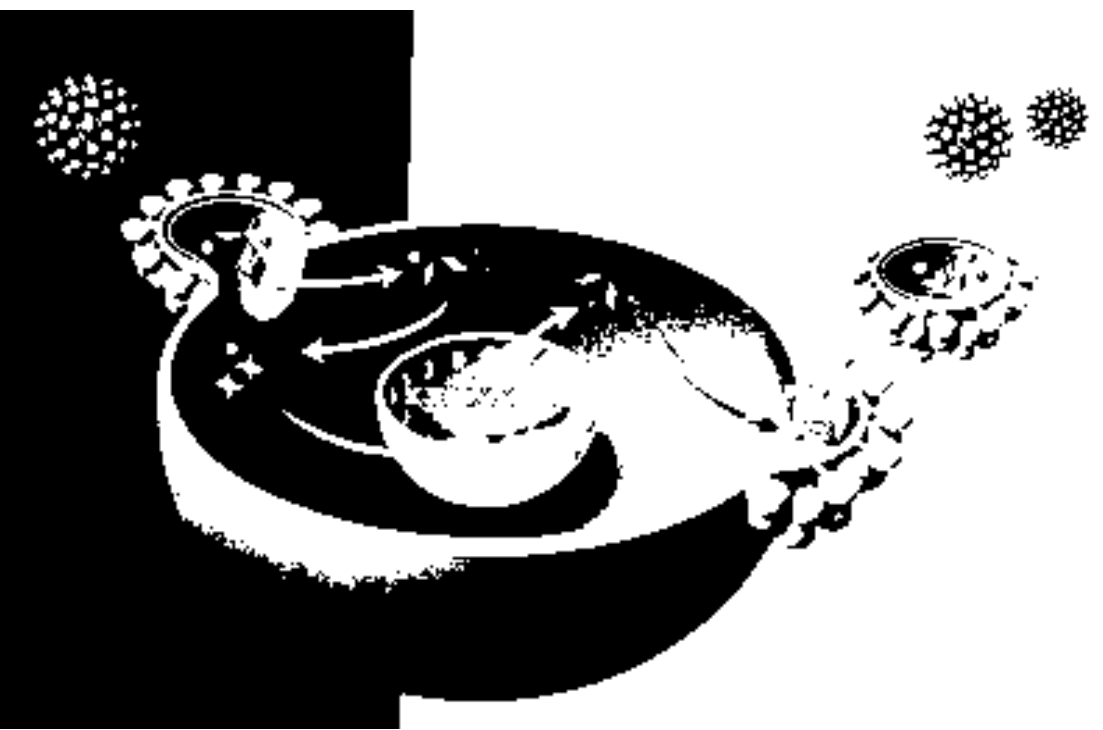
Piśmiennictwo

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-behawioralna – 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-behawiorlana 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

L

Opieka paliatywna



46

Michał **Chojnicki**
Aleksandra **Kotlińska-Lemieszek**
Iwona **Mozer-Lisewska**
Arleta **Kowala-Piaskowska**

Leczenie objawowe oraz opieka paliatywna nad osobami żyjącymi z HIV

46.1. Opieka paliatywna

Opieka paliatywna – aktywna, całościowa opieka zapewniana pacjentom w każdym wieku z cierpieniem związanym ze stanem zdrowia i poważną chorobą, zwłaszcza blisko końca życia. Celem opieki paliatywnej jest poprawa jakości życia chorych i ich rodzin. Opieka paliatywna:

1. Obejmuje zapobieganie, wczesne rozpoznanie, kompleksową ocenę i leczenie bólu oraz innych objawów fizycznych, cierpienia psychicznego, duchowego i pomoc w zakresie potrzeb społecznych. O ile jest to możliwe, powyższe interwencje powinny być oparte na dowodach naukowych.
2. Zapewnia wsparcie, które pomaga chorym żyć, na ile możliwe, w pełni, poprzez skuteczne porozumiewanie się, pomoc pacjentom i rodzinom w ustaleniu celów opieki i ich realizacji.
3. Jest możliwa do wdrożenia na każdym etapie choroby, zgodnie z potrzebami chorych.
4. Może być zapewniana równolegle z leczeniem przyczynowym choroby.
5. Nie ma na celu przyspieszenia ani opóźnienia śmierci, afirmuje życie i traktuje umieranie jako proces naturalny.
6. Zapewnia wsparcie rodzinom podczas choroby i w okresie osierocenia.
7. Jest zapewniana z poszanowaniem wartości kulturowych, religijnych i przekonań pacjentów i rodzin.
8. Jest możliwa do wdrożenia we wszystkich miejscach sprawowania opieki zdrowotnej.
9. Może być zapewniana przez profesjonalistów posiadających podstawowe przeszkolenie w zakresie opieki paliatywnej.
10. Jest zapewniana chorym wymagającym kompleksowego leczenia i wsparcia przez specjalistyczne zespoły wieloprofesjonalne.
11. Pozwala na obniżenie kosztów leczenia chorych [1].

W okresie, kiedy przewlekłej chorobie towarzyszą dokuczliwe objawy, postępowanie paliatywne (leczenie objawowe) powinno być wdrażane zgodnie z aktualną wiedzą medyczną przez każdego specjalistę chorób zakaźnych w uzupełnieniu leczenia przyczynowego. W celu zapewnienia specjalistycznej opieki paliatywnej została w Polsce stworzona sieć hospicjów stacjonarnych, poradni medycyny paliatywnej 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 terapią ARV. 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, u części osób choroba rozwija się osiągając stadium znacznego zaawansowania. Wynika to z późnego rozpoznania zakażenia oraz braku pełnej współpracy z ośrodkami terapeutycznymi i zaniedbywania przez chorych leczenia. Zakażeniu HIV może towarzyszyć szerokie spektrum objawów. Wśród najczęściej występujących należy wymienić: utratę masy ciała i wyniszczenie (37-91%), ból (25-85%), brak energii/zmęczenie (57-65%), anoreksję (26-51%), senność (37%), zaburzenia poznawcze (32%), kaszel (19-60%), suchość i świąd skóry (24-27%), bezsenność (21-55%), lęki (25-40%), depresję (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%) [2-5]. Objawy te mogą być wynikiem zarówno obecności HIV i zakażeń oportunistycznych, jak również działań niepożądanych leków antyretrowirusowych.

46.2. Najczęstsze dolegliwości

46.2.1. Ból

Częstość zgłaszania bólu u chorych z HIV jest wyższa niż w populacji ogólnej i znacząco rośnie u osób z zaawansowaną chorobą [6].

Dobór leków powinien się opierać na określeniu rodzaju bólu, jego natężenia, czasu trwania oraz wzorca czasowego (bóle ostre lub przewlekłe, przerywane lub ciągłe oraz przebijające – samoistne i incydentalne). Pod względem patofizjologii wyróżnia się:

1. bóle nocyceptywne, 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 somatosensorycznej części układu nerwowego, np. przez uraz, wirusy neurotropowe i niektóre leki (w tym: przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe) [7].

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 unerwienia przez uszkodzony nerw i/lub
2. bóle napadowe, przeszywające, opisywane przez chorych jako „rażenie prądem”, występujące z reguły wzdłuż kończyn,
3. zaburzenia czucia w postaci parestezji (mrowienia, drętwienia) i/lub hiperalgezji (nadmiernej reakcji na bodźce bólowe) oraz alodynii (reakcji bólowej pod wpływem delikatnego bodźca, który w prawidłowych warunkach nie powoduje bólu, jak np. dotyk).

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 mięśniowo-szkieletowymi i neuropatycznymi [6,8]. 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. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia uzależnienia od leków lub innych środków niezbędna jest konsultacja psychiatryczna w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu uzależnień.

46.2.1.1. Bóle neuropatyczne

Epidemiologia i etiologia

Symetryczna polineuropatia obwodowa (ang. 'distal symmetric polyneuropathy', DSPN) należy do najczęstszych zespołów bólowych u pacjentów z zaawansowaną postacią zakażenia HIV (zwłaszcza w trakcie leczenia ARV) i może dotyczyć nawet ponad połowy chorych [9-11]. Neuropatia obwodowa rzadko występuje u dzieci [12].

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, TNF alfa*) [13]. Dodatkowo udowodniono rolę makrofagów, stymulowanych przez gp120, których obecność (podobnie jak limfocytów T) w rogach tylnych rdzenia i nerwach obwodowych prowadzi do przewlekłego, niespecyficznego zapalenia [13].

Przyczynę neuropatii u pacjentów z HIV mogą stanowić również powikłania ART. Jatrogenna neuropatia występuje najczęściej u osób leczonych nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTIs) [11,14,15]. Nie ma możliwości rozróżnienia na podstawie obrazu klinicznego neuropatii o etiologii jatrogennej od związanej z samym zakażeniem HIV.

Wśród najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia neuropatii u osób, u których nie stosowano leczenia antyretrowirusowego należy wymienić starszy wiek chorych, czas trwania zakażenia, współistnienie cukrzycy oraz uzależnienie od substancji psychoaktywnych. W badaniach przeprowadzonych przed wprowadzeniem skutecznych terapii ARV wykazywano również zależność częstości występowania neuropatii od wiremii HIV i stopnia upośledzenia odporności. W późniejszych badaniach nie potwierdzono tych obserwacji [4,14,16-18].

Objawy

W badaniu przedmiotowym pierwszym wykładnikiem DSPN 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. Objawy neuropatii po zastosowaniu NRTIs są z reguły początkowo zlokalizowane w obrębie kończyn górnych.

Diagnostyka

Rozpoznanie DSPN wymaga diagnostyki różnicowej uwzględniającej zespoły neuropatii o innej etiologii. W procesie diagnostycznym można korzystać z protokołów diagnostycznych opartych na wywiadzie i badaniu neurologicznym [19].

W praktyce klinicznej, wywiad dotyczący bólu oraz historia przebiegu zakażenia i leczenia oraz badanie kliniczne, są zazwyczaj wystarczające do postawienia rozpoznania. W przypadkach wymagających różnicowania z innymi przyczynami zaburzeń czucia wskazane jest badanie elektro-

neurograficzne, które pomimo braku rekomendacji dla etiologii HIV, może być wykorzystane w procesie diagnostycznym.

46.2.1.2. 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 [2,20,21]. Klasyczna drabina analgetyczna WHO obejmuje trzy stopnie, odpowiadające lekom o rosnącym potencjale przeciwbólowym, tj. nieopioidowym lekom przeciwbólowym (NLO), słabym opioidom oraz silnym opioidom. Na każdym stopniu drabiny analgetycznej obok leków przeciwbólowych należy rozważyć zastosowanie leków adiuwantowych (tzw. koanalgetyków), czyli leków, które nie należą do środków analgetycznych, jednak wykazują działanie przeciwbólowe lub nasilają efekt leków przeciwbólowych w określonych rodzajach bólu (np. w bólu neuropatycznym). W przypadku leczenia bólu u osób, u których nie stwierdza się choroby nowotworowej, zaleca się większą ostrożność w stosowaniu silnych opioidów oraz poszukiwanie alternatywnych sposobów terapii w postaci doboru właściwych koanalgetyków, psychoterapii i innych metod postępowania. Odnosi się to szczególnie do osób uzależnionych od opioidów [22].

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 lub plastrów przezskórnych. Pozwala to ograniczyć liczbę tabletek leku przeciwbólowego, co ma szczególnie znaczenie u chorych w trakcie terapii ARV. 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 uśmierzenia bólów przebijających. Preparaty te można również zastosować z wyprzedzeniem, np. przed bolesnymi zabiegami.

Dobór leku przeciwbólowego z 1. do 3. stopnia drabiny analgetycznej opiera się na ocenie nasilenia bólu oraz wywiadzie dotyczącym dotychczasowego leczenia przeciwbólowego. Leczenie danym lekiem nieopioidowych i/lub opioidem 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 ≥2 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 z nasileniem bólu ≥3 (w skali numerycznej – NRS 0-10), którzy pomimo zaleceń lekarza 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 zalecana długość obserwacji wynosi 7-10 dni!). Efekt analgetyczny opioidów w postaci przezskórnej (buprenorfina, fentanyl) należy oceniać po upływie co najmniej 3-6 dób.

Nieopioidowe leki przeciwbólowe

Paracetamol należy stosować na początku leczenia przeciwbólowego, w przypadku bólów słabych o różnej etiologii. Lek ten można również stosować w bólach o umiarkowanym natężeniu w uzupełnieniu słabych opioidów. Nie potwierdzono natomiast przydatności paracetamolu w uzupełnieniu silnych opioidów, poza doraźnym podawaniem w postaci wstrzyknięć dożylnych [23]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są obecnie zalecane do stosowania z wyboru w przypadku bólów o etiologii zapalnej i bólach kostno-stawowych. Z uwagi na ryzyko potencjalnie poważnych działań niepożądanych całej grupy NLPZ nie zaleca się ich stosowania w bólach o innej patofizjologii (w przypadku których paracetamol zapewni skuteczną i bezpieczną analgezję)

[24]. Metamizol łączy działanie przeciwbólowe i rozkurczowe i jest zalecany z wyboru w przypadku bólów trzewnych o charakterze kolki.

Tabela 1. Nieopioidowe leki przeciwbólowe najczęściej stosowane w Polsce

Leki nieopiodowe	Postać[2]	Dawki jednorazowe	Zalecane dawkowanie[3]
Paracetamol	Tabl. 0,5, zawiesina 0,12 i 0,25/5 ml, czopki 0,25 i 0,5, postać dożylna amp. 1,0/100 ml	0,5 g, 1 g	3× 0,5-1 g lub 0,5 g co 4 godziny; 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× 0,1 g; zalecany szczególnie w bólach 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 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 kostnych i innych zapalnych
Metamizol	Tabl. 0,5, granulat 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

[3] dotyczy osób w prawidłową czynnością nerek i wątroby

Słabe opioidy

Do leków 2. stopnia drabiny analgetycznej zalecanych do stosowania w leczeniu bólów umiarkowanych do silnych należą tramadol, kodeina i dihydrokodeina (tabela 2). Należy pamiętać, że tramadol, który poza działaniem opioidowym wywiera efekt serotoninowy, nie może być przepisany pacjentom przyjmującym leki przeciwdepresyjne (włączając inhibitory MAO) lub inne o właściwościach serotoninowych (np. linezolid), ponieważ powoduje to ryzyko wystąpienia toksyczności serotoninowej. Efekt przeciwbólowy tramadolu jest zależny od uwarunkowanej genetycznie aktywności izoenzymu CYP2D6 (słabszy u tzw. wolnych metabolizerów – 5-10% populacji, silniejszy u tzw. ultraszybkich metabolizerów – 1-7% osób w populacji). Efekt przeciwbólowy kodeiny jest w jeszcze większym stopniu zależny od aktywności CYP2D6, enzymu, przy udziale którego kodeina jest metabolizowana do morfiny. Kodeina nie wykazuje efektu przeciwbólowego u tzw. wolnych metabolizerów, natomiast działa silniej u ultraszybkich metabolizerów. Należy to wziąć pod uwagę, jeżeli efekt obserwowany po zastosowaniu tramadolu lub kodeiny odbiega od oczekiwanego. W przypadku przepisywania słabych opioidów obowiązują recepty Rp, jednak w przypadku kodeiny i dihydrokodeiny należy odnotować na recepcie sumaryczną dawkę leku (podobnie jak w przypadku silnych opioidów). W przypadku wszystkich opioidów konieczne jest zamieszczenie zaleceń dotyczących dawkowania leku. Należy pacjentowi zwrócić uwagę na możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów, co się odnosi do wszystkich opioidów.

Tabela 2. Słabe opioidy dostępne w Polsce

Słaby opioid	Postać[1]	Zalecone dawkowanie[2]
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/ml, 0,1/2 ml, preparaty złożone z paracetamolem (tramadol/paracetamol 0,0375/0,3250 oraz tabletki o przedłużonym uwalnianiu 0,075/0,650)	Krople: 12,5-100 mg co 4-6 h, z przerwą nocną (dawkę wieczorną można zwiększyć o 50%) lub preparaty o przedłużonym uwalnianiu od 50 do 200 mg co 12 h. U chorych z zaburzeniami połykania tramadol można stosować s.c. (w dawkach równych doustnym). Dawka maksymalna p.o. i s.c. 400 mg/dobę. Doraźnie podaje się z reguły dawkę odpowiadającą 1/6 dawki dobowej tramadolu
Kodeina	Substancja do przygotowania roztworu wodnego, np. *Rp. Codeini phosphorici* 2,0/Aq.dest. ad 100,0, tabl. złożone z paracetamolem (kodeina/paracetamol 0,02/0,5 i 0,03/0,5)	10-60 mg co 4-6 h, 1-2 tabletki złożone z paracetamolem co 6-8 h. Doraźnie podaje się z reguły dawkę odpowiadającą 1/6 dawki dobowej kodeiny
Dihydrokodeina	Tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,6, 0,9	2× 60-120 mg/dobę. Doraźnie podaje się z reguły kodeinę w dawce odpowiadającej (równej) 1/6 dawki dobowej dihydrokodeiny

[1] w gramach

[2] dotyczy osób w prawidłową czynnością nerek i wątroby

Przykład zaleconej terapii u pacjenta z bólem o umiarkowanym natężeniu, nieustępującym po lekach nieopioidowych, przedstawiono poniżej:

- Tramadol retard 100-200 mg – co 12 godzin + Paracetamol 3× 1 g. W przypadku bólów przebijających: tramadol w kroplach (20-50 mg) lub preparat złożony tramadol + paracetamol – 1 tabl (tramadol 37,5 mg i 325 mg paracetamolu)

Silne opioidy

W przypadku bólów o dużym nasileniu, przy braku skuteczności słabych opioidów stosowanych w skojarzeniu z lekami koanalgetycznymi, należy zastosować opioid z 3. stopnia drabiny analgetycznej: morfinę, oksykodon (włączając preparat złożony oksykodonu z naloksonem), fentanyl, buprenorfinę, metadon lub tapentadol. Preparaty te, poza buprenorfiną, muszą być wypisywane na receptach Rpw. W przypadku wszystkich silnych opioidów (włącznie z buprenorfiną) 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 [2,20,21]. Zgodnie z ogólnymi zasadami postępowania w leczeniu bólu przewlekłego silne opioidy należy wdrożyć rozpoczynając od niskich dawek początkowych (tabela 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 $\geq$ 2 dawek interwencyjnych na dobę przez co najmniej kolejne 2 dni, należy stosowaną regularnie dawkę opioidu zwiększyć o ok. 30-50% (co odpowiada sumie dawek dodatkowych). 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 doustną [21,25]. Jeżeli stosowany opioid nie przynosi oczekiwanego efektu pomimo zwiększania dawek, należy rozważyć jego zamianę na inny opioid (rotację opioidów) lub łączenie dwóch opioidów [21,26]. W niektórych przypadkach bardzo silnego bólu, leczenie opioidem 3. stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się z pominięciem słabego opioidu. 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: senność, 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 oraz leczenie bólu u osób uzależnionych od opioidów zostało przedstawione w dalszej części.

Tabela 3. Silne opioidy dostępne w Polsce

Silny opioid[1]	Postać[2]	Zalecone dawkowanie[4]
Morfina	Tabl. o natychmiastowym uwalnianiu 0,02, roztwór doustny 2mg/ml, 20 mg/ml substancja do przygotowania roztworu wodnego, np. *Rp. Morphini hydrochlorici* – zakres stężeń 0,25-4,0/100 ml, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu 0,01-0,2, amp. 0,01/ml, 0,02/ml	Od dawki 10 mg co 8-12 h. Dawka zwiększana stopniowo pod kontrolą efektu Doraźnie podaje się z reguły dawkę odpowiadającą 1/6 dawki dobowej morfiny
Oksykodon	Tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,005-0,08, płyn, amp. Tabl. o przedłużonym uwalnianiu oksykodon/nalokson 0,005-0,08/0,0025/0,04	Od dawki 5-10 mg co 8-12 h. Dawka zwiększana stopniowo pod kontrolą efektu. Nie zaleca się dawki >400 mg/dobę. W przypadku preparatów oksykodonu z naksonem dawka maksymalna oksykodonu 160 mg/dobę, naloksonu – 80 mg/dobę. Doraźnie podaje się z reguły dawkę odpowiadającą 1/6 dawki dobowej oksykodonu lub morfinę w dawce zwiększonej w stosunku do oksykodonu o 1/3
Fentanyl	Plastry przezskórne 12-100 ug/h, preparaty przezśluzówkowe[3] – tabl. podpoliczkowe i podjęzykowe 100-800 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. Doraźnie podaje się z reguły doustną morfinę od dawki początkowej 2,5-10 mg
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 96 h), tabletki SL 3-4× dziennie po 0,2-0,8 mg. Doraźnie podaje się z reguły doustną morfinę od dawki początkowej 2,5-10 mg. W przypadku niskich dawek buprenorfiny można wstępnie zastosować tramadol w dawce 50-100 mg (ocenić efekt i kontynuować tylko jeśli skuteczny)
Tapentadol	Tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,05-0,25	Od 50 mg co 12 h. Dawka maksymalna 500 mg/dobę. Doraźnie podaje się z reguły doustną morfinę od dawki początkowej 2,5-10 mg

Silny opioid[1]	Postać[2]	Zalecone dawkowanie[4]
Metadon	Syrop 10 mg/10 ml, 100 mg/100 ml	Od 3-5 mg co 8 h. Dawka zwiększana stopniowo pod kontrolą efektu. Doraźnie podaje się z reguły doustną morfinę od dawki początkowej 2,5-10 mg

[1] wszystkie silne opioidy wymagają uważnego ostrożnego miareczkowania, zaczynając od niskiej dawki początkowej, pod kontrolą efektu

[2] w gramach

[3] wskazania i ograniczenia do zastosowania fentanylu w postaci przezśluzówkowej → (patrz tekst poniżej)

[4] dotyczy osób w prawidłową czynnością nerek i wątroby

Tabela 4. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów – potencjał przeciwbólowy (wartości przybliżone)

Morfina doustna	Morfina podskórna i dożylna	Fentanyl plastry	Buprenorfina plastry	Oksykodon doustny
60 mg/dobę	20-30 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 morfiny (IR – ang. *immediate release*) – tabletki i roztwory wodne oraz tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (SR – ang. *slow release*) (tabela 3). Preparaty morfiny o szybkim uwalnianiu działają około 4 godzin, preparaty o przedłużonym uwalnianiu – ok.12 godzin. Morfina jest metabolizowana do dwóch aktywnych metabolitów: morfino-6-glukuronianu, który charakteryzuje się powinowactwem do receptorów opioidowych (wzmacnia efekt przeciwbólowy morfiny) i morfino-3-glukuronianu o właściwościach neurotoksycznych. W przypadku chorych z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji aktywnych metabolitów morfiny, co prowadzi do wystąpienia zaburzeń poznawczych, splątania, śpiączki i depresji oddechowej [21,26]. U tych chorych zaleca się stosowanie z wyboru fentanylu, buprenorfiny lub metadonu (opioidów metabolizowanych do nieaktywnych/nieistotnych klinicznie pochodnych, następnie wydalanych z moczem lub przez przewód pokarmowy). Jeżeli zastosowanie morfiny jest konieczne (np. pozostałe opioidy nie są skuteczne) można podjąć próbę leczenia morfiną podawaną podskórnie (dawki zredukowane do 1/3 w stosunku do dawek doustnych przy tej drodze podania, dodatkowo dzięki ominięciu efektu pierwszego przejścia powstaje mniej metabolitów; leczenie to jest z reguły lepiej tolerowane przez chorego).

Przykład dawkowania:

- Morfina w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 10 mg co 12 godzin. W przypadku bólów przebijających: morfina w roztworze wodnym 2,5-5 mg)

lub

- Morfina tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 30 mg co 12 godzin. W przypadku bólów przebijających: morfina o szybkim uwalnianiu 10 mg

Oksykodon

Opioid 1,5 raza silniejszy od morfiny, stosowany najczęściej doustnie w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (SR) i 8-12-godzinnym działaniu lub tabletek o szybkim początku i krótkim, ok. 4-godzinnym działaniu. Oksykodon posiada aktywny metabolit, jednak jego ilość nie przekra-

cza 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 leczonych oksykodonem w sposób regularny preparatami typu SR, doraźnie stosuje się z reguły tabletki morfiny, rozpoczynając od 2,5-10 mg, chociaż możliwe jest przepisanie oksykodonu o szybkim uwalnianiu (tabela 3). Dostępna jest też postać złożona oksykodonu z naloksonem, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (dawki obu leków w stosunku 2:1), zalecana u chorych z zaparciami poopioidowymi (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). Preparat ten jest przeciwwskazany u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, należy go stosować uważnie u chorych z niewydolnością nerek (ponieważ w tych przypadkach zwiększa się znacznie biodostępność naloksonu) [27].

Przykład dawkowania:

- Oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 10 mg co 12 godzin. W przypadku bólów przebijających: 5-10 mg morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworu wodnego.

Fentanyl

Dostępny w postaci plastrów zmienianych co 72 godziny (u niektórych chorych, zwłaszcza wyniszczonych –co 48 godzin) oraz preparatów przezśluzówkowych o szybkim początku działania – aerozoli donosowych lub tabletek podpoliczkowych i podjęzykowych (stosowane od najmniejszej dostępnej dawki – 50-100 µg). Preparaty przezskórne są przeznaczone do stosowania w przypadku bólów stabilnych (tzn. o podobnym natężeniu w ciągu doby i rzadkim występowaniu zaostrzeń). Fentanyl może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (ma nieaktywne metabolity, nie podlega kumulacji, stężenie leku nie podlega istotnemu obniżeniu w trakcie dializy, co zapewnia stabilną analgezję). Preparaty fentanylu przezśluzówkowego 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 u chorych na nowotwór.

Przykład dawkowania:

- fentanyl plaster przezskórny 12 ug/h co 72 h
- w przypadku bólów przebijających: morfina o szybkim uwalnianiu 5 mg.

Buprenorfina

Dostępna w postaci plastrów zmienianych co 72 lub 96 godzin (w zależności od preparatu) 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 sumarycznej dawki opioidu).

Przykład dawkowania:

- Buprenorfina – plaster 35 ug/h co 96 h. W przypadku bólów przebijających: morfina o szybkim uwalnianiu 5-10 mg.

Tapentadol

Lek o podwójnym mechanizmie działania: agonista receptorów opioidowych µ oraz inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Trwają badania oceniające przydatność tapentadolu w leczeniu silnych bólów neuropatycznych [28].

Metadon

Metadon z powodu długiego i zmiennego okresu półtrwania (w zakresie od 5 do 130 godz., średnio 20-35 godzin), podatności na interakcje, ryzyka kumulacji leku oraz ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu wtórnie do wydłużenia odstępu QT, powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu bólu [27]. Chorych należy kierować w tym celu do poradni medycyny paliatywnej lub leczenia bólu.

46.2.1.2.1. Leczenie bólu neuropatycznego

U osób żyjących z HIV i z chorobą AIDS bóle neuropatyczne występują najczęściej w następstwie polineuropatii spowodowanej zakażeniem HIV i leczenia antyretrowirusowego, rzadziej uszkodzenia włókien nerwowych przez proces rozrostowy lub neuralgii popółpaścowej.

Leczenie bólu neuropatycznego obejmuje (podobnie jak w przypadku bólów neuropatycznych o innej etiologii) leki przeciwdrgawkowe, wybrane leki przeciwdepresyjne oraz (w przypadku braku skuteczności tych leków) opioidy. Wykazano również wspomagającą rolę wybranych zabiegów fizykalnych [29,30].

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 1800-2400 mg/dobę).

Pregabalina kaps. – dawkowanie od 37,5 mg 1× dz, następnie po 3-7 dniach zwiększenie dawki do 2× 75 mg i po 3-7 kolejnych dniach w razie potrzeby – do 150 mg 2× dziennie (maksymalnie do 600 mg/dobę).

Efekt obu powyższych leków występuje z reguły najwcześniej po 5-7 dniach regularnego stosowania. W przypadku większości chorych oba leki są dobrze tolerowane. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą senność i zawroty głowy (upadki!). Refundacja obejmuje leczenie bólu u pacjentów z chorobą nowotworową.

Amitryptylina jest lekiem o dobrej skuteczności w łagodzeniu bólów neuropatycznych, jednak ze względu na działanie cholinolityczne może powodować szereg źle tolerowanych przez pacjentów działań niepożądanych (takich jak senność, suchość w jamie ustnej i zaparcia). Amitryptylina nie może być stosowana u chorych z zaburzeniami rytmu serca i przewodnictwa w mięśniu sercowym oraz niektórymi innymi chorobami serca. Dawki początkowe od 10 mg/dobę (z uwagi na działanie uspokajające lek powinien być podawany w godzinach wieczornych), mogą być stopniowo zwiększane w razie potrzeby; dawka skuteczna z reguły nie przekracza 50 mg/dobę.

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. Zakres zalecanych dawek: od 30 do maksymalnie 120 mg/dobę.

Karbamazepina nie powinna być stosowana w leczeniu bólów neuropatycznych z uwagi na liczne interakcje (na skutek indukcji enzymów CYP450 może znosić efekt stosowanych jednocześnie leków, w tym niektórych leków antyretrowirusowych i opioidowych).

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%** [31,32]. Te ostatnie mogą być stosowanie wyłącznie pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu bólu (aplikacje kapsaicyny nieumiejętnie zastosowane są bolesne).

Badania dotyczące skuteczności **kannabinoidów** w leczeniu bólu, włączając neuropatie w przebiegu infekcji HIV są niskiej jakości i nie upoważniają obecnie do sformułowania jednoznacznych zaleceń.

Przeglądy systematyczne i metaanalizy wysokiej jakości pokazują, że leczenie kannabinoidami daje co najwyżej niewielką i klinicznie mało znaczącą poprawę w łagodzeniu bólu przewlekłego. Nie stwierdzono, aby kannabinoidy efektywnie zmniejszały ból ostry, nowotworowy czy ból neuropatyczny [33,34]. Nie ma również dowodów na to, że korzystnie wpływają na jakość życia pacjentów cierpiących na ból. Przyjmowanie kannabinoidów może prowadzić do częstszych działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy czy zaburzenia poznawcze, w porównaniu z placebo. Poza leczeniem bólu istnieją niskiej jakości dowody na skuteczność kannabinoidów u pacjentów HIV/AIDS w leczeniu spastyczności, nudności, wymiotów, zaburzeń snu, utraty apetytu i kacheksji [35]. Długoterminowe skutki stosowania kannabinoidów pozostają nieznane.

46.2.1.2.2. Leczenie przeciwbólowe u chorych uzależnionych od środków psychoaktywnych

Leczenie bólu u pacjentów uzależnionych od narkotyków, z uzależnieniem w wywiadzie oraz w terapii substytucyjnej jest obciążone dodatkową trudnością [25,36,37]. Pacjenci z tej grupy (również ci 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 nieopioidowych oraz koanalgetycznych. Jeżeli jest konieczne zastosowanie analgetyków opioidowych, zaleca się preparaty o kontrolowanym/przedłużonym uwalnianiu. W miarę możliwości należy rozważyć również zastosowanie dostępnych metod niefarmakologicznych 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. Pomóc może fakt objęcia chorego opieką i wypisywania recept przez jednego lekarza, ścisła współpraca z bliskimi/opiekunem chorego, ustalenie z chorym zasad leczenia, m.in. stanowcze zastrzeżenie braku możliwości wydania dodatkowych recept z powodu ich „zagubienia" i podobnych zdarzeń, wskazujących na próbę wymuszenia dostępu do większych dawek opioidu. Opieka nad chorym w warunkach oddziału ułatwia nadzór nad prawidłowym leczeniem.

46.2.1.2.3. 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 zaparć 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 (dokuzynian sodu), środki poślizgowe (parafina ciekła) i wlewki zawie-

rające 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 zaparć zostały opublikowane przez Grupę Roboczą Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej [38].

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). Metoklopramid skutecznie przeciwdziała wystąpieniu nudności i wymiotów u większości chorych. Zalecana dawka doustna wynosi 3×10 mg (przed posiłkami). W przypadku wystąpienia wymiotów, lek może zostać podany podskórnie. Alternatywnie można zastosować małe dawki haloperidolu (od 0,5-1 mg 1× dz) lub antagonistów receptorów 5HT3.

Poza wymienionymi powyżej, stosowanie opioidów może prowadzić do wystąpienia innych działań niepożądanych, takich jak np. hipogonadyzm, świąd skóry, nadmierne pocenie, trudności w oddawaniu moczu, delirium [2], których omówienie przekracza ramy niniejszych zaleceń.

Interakcje lekowe opioidów

Wiele spośród leków antyretrowirusowych może oddziaływać 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; nie dotyczy morfiny, której metabolizm przebiega z niewielkim udziałem CYP450), jak również innych stosowanych w celu łagodzenia objawów (niektóre benzodiazepiny, kortykosteroidy, leki przeciwpsychotyczne i inne). Leki antyretrowirusowe działające inhibicyjnie na izoenzym CYP3A4 (np. indynawir i rytonawir) mogą nasilać efekt analgetyczny i ryzyko działań niepożądanych opioidów. Odwrotnie, induktory CYP3A4 (np. efawirenz) mogą ograniczyć działanie analgetyczne opioidów.

46.2.2. 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. Poza terapią ARV sposoby łagodzenia objawów i zahamowania rozwoju kacheksji u osób z HIV nie odbiegają od postępowania w przypadku wyniszczenia 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 (wpływa głównie na poprawę apetytu), dostępny w Polsce w postaci zawiesiny doustnej [39]. Dawkowanie jest podobne jak u chorych z chorobą nowotworową, tj. 10-20 ml 1xdz. Do działań niepożądanych megestrolu należy zwiększone ryzyko zakrzepicy żylnej. W Polsce octan megestrolu jest refundowany jedynie w kacheksji związanej z nowotworami. Aktualne badania wskazują na niską skuteczność analogów hormonu wzrostu i kannabinoidów (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) [20].

46.2.3. Duszność

Duszność (trudności w oddychaniu) oraz inne objawy ze strony układu oddechowego należą do najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów żyjących z HIV. Podstawą postępowania powinna być zawsze diagnostyka mająca na celu ustalenie przyczyny duszności oraz w razie możliwości działanie przyczynowe. U chorych u schyłku życia, badania diagnostyczne powinny być ukierunkowane jedynie na czynniki potencjalnie odwracalne. Przykładem interwencji poprawiającej czynność układu oddechowego i łagodzącej duszność u pacjentów HIV/AIDS jest odbarczenie płynu w jamie opłucnej lub antybiotykoterapia w przypadku zapalenia płuc. Lekiem zalecanym w celu leczenia objawowego duszności jest morfina. Jej działanie polega na zmniejszaniu wrażliwości na stężenie dwutlenku węgla we krwi, zmniejszeniu częstości oddechów przy ich pogłębieniu oraz zmniejszeniu powrotu żylnego (rozszerzenie łożyska naczyniowego). Początkowe, zalecane dawki morfiny w przypadku duszności są mniejsze niż w przypadku bólu (2-5 mg doustnie, 2-3 mg podskórnie, podawane co 4-6 godzin i dodatkowo doraźnie pod kontrolą efektu, dożylnie od 1-2 mg i następnie w stałym wlewie iv). W przypadku osób wyniszczonych i z niewydolnością nerek, dawki te powinny być odpowiednio mniejsze i podawane w dłuższych odstępach czasowych. Niewskazane są natomiast leki pobudzające ośrodek oddechowy, takie jak metyloksantyny (antagonizują działanie leków stosowanych objawowo w duszności – morfiny i benzodiazepin, powodują ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). Objawem towarzyszącym duszności może być lęk. Zwiększa on częstość oddechów przy ich jednoczesnym spłyceniu, co wpływa na zwiększenie przestrzeni martwej. U osób z dusznością znaczną poprawę może przynieść zastosowanie preparatów przeciwlękowych, 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 dożylnej. Dawkowanie rozpoczyna się od 3,75 mg doustnie, 1-1,5 mg podskórnie lub dożylnie 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 (podawany podjęzykowo lub doustnie; po zastosowaniu s.l. efekt leku występuje szybciej). Nie zaleca się stosowania diazepamu ze względu na długi okres półtrwania leku i jego aktywnych metabolitów.

46.2.4. 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.
- chlorpromazynę – od 10-25 mg mg doustnie 3-4× dziennie,
- gabapentynę 100-300 mg – 3× dziennie, lek skuteczny zwłaszcza w leczeniu przewlekłej czkawki,
- baklofen 5-10 mg – do 3× dziennie.

Należy pamiętać o potencjalnych działaniach ubocznych tych leków.

46.2.5. 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 [15]. 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 polegające na próbach 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 w dawce od 8 mg na dobę 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 (morfinę), 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: morfina od 10-20 mg/dobę, haloperidol 2,5-15 mg/dobę i butylobromek hioscyny w dawce 30-100 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 przewodu pokarmowego.

Dodatkowo w każdym przypadku, przy nasilonych wymiotach, wskazane jest założenie sondy dożołądkowej. Chory wymaga infuzji płynów. W zależności od sytuacji klinicznej, stanu chorego, rokowania oraz preferencji chorego, konieczne jest rozważenie żywienia pozajelitowego.

46.2.6. Świąd skóry

Ocenia się, że około 1/4 pacjentów zakażonych HIV odczuwa przewlekły świąd skóry [40]. Częstość występowania świądu zależy od wiremii, zaś jego etiologia jest wieloczynnikowa [40]. Uwzględniając etiopatogenezę, można podzielić świąd na pochodzący z pobudzenia receptorów, uszkodzenia nerwów oraz świąd psychogenny. 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. Środki te 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).

Preparaty ogólnosystemowe są skuteczne zwłaszcza w przypadku świądu wynikającego z pobudzenia włókien przekaźnikowych. Leczenie obejmuje m.in. leki przeciwhistaminowe I generacji (np. prometazyna od dawki 10 mg/dobę lub hydroksyzyna od 10-25 mg/dobę – z uwagi na działanie sedatywne podawane są z wyboru przed snem) oraz leki wymienione w leczeniu bólu neuropatycznego takie jak pregabalina oraz gabapentyna. 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 pojawia się po minimum 7 dniach stosowania.

46.3. Opieka nad chorym umierającym

W tym określeniu zawiera się opieka nad pacjentem w ostatnich tygodniach, dniach i godzinach życia [41]. Rozpoznanie tego momentu, przez osobę niemającą doświadczenia, a zwłaszcza przez lekarzy nieznających wcześniej chorego, może być trudne. Cechy zbliżającej się śmierci, takie jak zaostrzenie rysów twarzy, zaleganie wydzieliny 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 choremu optymalnego łagodzenia objawów i wsparcie najbliższych (rodzina, przyjaciele). Dość powszechnym błędem jest medykalizacja okresu umierania, polegająca na intensywnej farmakoterapii, a zwłaszcza prowadzeniu zbędnych badań diagnostycznych. Jeżeli jest to możliwe, warto zapewnić opiekę personelu znającego realne ryzyko związane z opieką nad chorym umierającym w przebiegu AIDS, w celu uniknięcia stosowania np. zbędnych maseczek, podwójnych rękawiczek oraz fartuchów ochronnych. Innym częstym błędem jest pomijanie tematu śmierci w rozmowach z pacjentem i jego rodziną. Odbiera się tym samym możliwość decyzji o miejscu umierania oraz ostatnich świadomych rozmów z bliskimi. 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 i na jego życzenie. Należy przy tym pamiętać, że niekiedy osoby deklarujące się wcześniej jako niewierzące, w ostatnich dniach proszą o posługę kapłańską, co powinno być im zapewnione.

46.3.1. 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 wkłuwa się podskórnie w dobrze ucieplone miejsce na ciele, np. okolicę podobojczykową lub ramię (centralizacja krążenia może zaburzyć dystrybucję leków podawanych w obrębie części dystalnych). Możliwe jest przygotowanie leków w jednej strzykawce (wymienione poniżej leki/preparaty są kompatybilne).

Morfina – stosowana w celu opanowania bólu i/lub duszności. Działa silnie sedatywnie. Dawkowanie u osób dotychczas nieleczonych opioidami należy rozpocząć od 1,5-2 mg s.c. co 4 godziny.

Hioscyna (butylobromek hioscyny) 30-100 mg/dobę – podawana podskórnie zmniejsza sekrecję w drzewie oskrzelowym, tym samym zapobiega rzężeniom 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 podania 0,5-1 mg s.c. Kolejne dawki stosuje się pod kontrolą efektu z ostrożnym miareczkowaniem. W przypadku utrzymujących się objawów midazolam może być stosowany s.c./i.v. w postaci stałego wlewu. Większe dawki midazolamu, mogą być stosowane w przypadku braku możliwości opanowania uporczywych nasilonych objawów u osób w ostatnich dniach/godzinach życia przy zastosowaniu innych dostępnych metod, w celu zapewnienia okresowej lub ciągłej sedacji. Poza sytuacjami nagłymi wprowadzenie sedacji musi być poprzedzone uzyskaniem zgody pacjenta.

Metoklopramid – lek przeciwwymiotny pobudzający motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego, podawany zwykle w dawce s.c. 5-10 mg jednorazowo i do 20 mg na dobę, m.in. 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 (dawka maksymalna 15 mg/dobę).

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 u chorych hipoalbuminemię oraz zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności serca i obrzęku płuc.

Piśmiennictwo

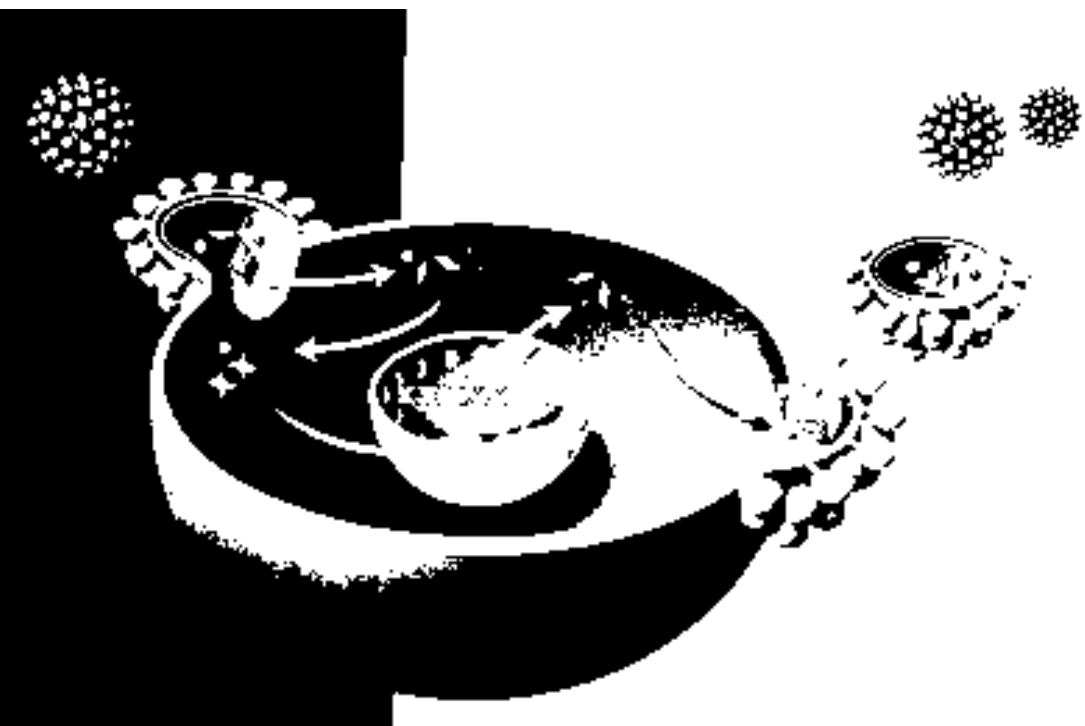
1. Leppert W, Grądalski T, Kotlińska-Lemieszek A, Kaptacz I, Białoń-Janusz A, Pawłowski L. Organizational standards for specialist palliative care for adult patients: Recommendations of the Expert Group of National Consultants in Palliative Medicine and Palliative Care Nursing. Palliative Medicine in Practice. 2022;16(1): 7-26
2. WHO 2000. Palliative care for people living with HIV. Clinical Protocol for the WHO European Region
3. Miaskowski C, Penko JM, Guzman D, Mattson JE, Bangsberg DR, Kushel MB. Occurrence and Characteristics of Chronic Pain in a Community-Based Cohort of Indigent Adults Living With HIV Infection. J Pain. 2011;12(9):1004-16
4. Aouizerat BE, Miaskowski CA, Gay C, Portillo CJ, Coggins T, Davis H, et al. Risk factors and symptoms associated with pain in HIV-infected adults. J Assoc Nurses AIDS Care. 2010;21(2):125-33
5. Merlin JS, Cen L, Praestgaard A, Turner M, Obando A, Alpert C, et al. Pain and physical and psychological symptoms in ambulatory HIV patients in the current treatment era. J Pain Symptom Manage. 2012;43(3): 638-45
6. Hewitt DJ, McDonald M, Portenoy RK, Rosenfeld B, Passik S, Breitbart W. Pain syn-dromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. Pain. 1997/04/01 ed. 1997;70(2-3):117-23
7. Hanks G, Cherny N, Christakis N. Oxford Textbook of Palliative Medicine (4 ed.). Oxford University Press; 2009
8. Perry BA, Westfall AO, Molony E, Tucker R, Ritchie C, Saag MS, et al. Characteristics of an ambulatory palliative care clinic for HIV-infected patients. J Palliat Med. 2013;16(8):934-7
9. Ghosh S, Chandran A, Jansen JP. Epidemiology of HIV-related neuropathy: a systematic literature review. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012;28(1):36-48
10. Julian T, Rekatsina M, Shafique F, Zis P. Human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol. 2021;28(4):1420-31
11. Luma HN, Tchaleu BCN, Doualla MS, Temfack E, Sopouassi VNK, Mapoure YN, et al. HIV-associated sensory neuropathy in HIV-1 infected patients at the Douala General Hospital in Cameroon: a cross-sectional study. AIDS Res Ther. 2012;9(1):35
12. Schütz SG, Robinson-Papp J. HIV-related neuropathy: current perspectives. HIV AIDS (Auckl). 2013;5:243-51
13. Wallace VCJ, Blackbeard J, Pheby T, Segerdahl AR, Davies M, Hasnie F, et al. Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy. Pain. 2007 Dec 15;133(1-3):47-63
14. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, Creighton J, Hauer P, Raman SP, et al. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. Neurology. 2006;66(6):867-73
15. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995;9(2):153-61
16. Anziska Y, Helzner EP, Crystal H, Glesby MJ, Plankey M, Weber K, et al. The relationship between race and HIV-distal sensory polyneuropathy in a large cohort of US women. J Neurol Sci. 2012;315(1-2):129-32
17. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, Geraci A, DiRocco A, Gerits P, et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. Arch Neurol. 2004;61(4):546-51

18. Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, Singer E, Gensler G, Morgello S, et al. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. Muscle Nerve. 2012;45(4):471-6
19. Woldeamanuel YW, Kamerman PR, Veliotes DGA, Phillips TJ, Asboe D, Boffito M, et al. 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. 2016;11(10):e0164994
20. WHO. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. Geneva, World Health Organization, 1990
21. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, Woroń J, Dobrogowski J, Krajnik M, et al. Pharmacotherapy of pain in cancer patients – recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy and Association of Polish Surgeons. Pol Przegl Chir. 2018;90(4):55-84
22. Miotto K, Kaufman A, Kong A, Jun G, Schwartz J. Managing co-occurring substance use and pain disorders. Psychiatr Clin North Am. 2012;35(2):393-409
23. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. Palliat Med. 2020;34(4):444-53
24. National Institute for Health and Care Excellence Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG226]: NICE; 2022
25. Cheatle M, Comer D, Wunsch M, Skoufalos A, Reddy Y. Treating pain in addicted patients: recommendations from an expert panel. Popul Health Manag. 2014;17(2):79-89
26. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-68
27. Charakterystyka Produktów Leczniczych. Electronic medicines compendium (emc): https://www.medicines.org.uk (dostęp 15 grudnia 2022)
28. Erosa SC, Haffey PR, Mehta N, Gulati A. Tapentadol, Buprenorphine, and Levorphanol for the Treatment of Neuropathic Pain: a Systematic Review. Curr Pain Headache Rep. 2021;25(3):18
29. Garrow AP, Xing M, Vere J, Verrall B, Wang L, Jude EB. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT. Acupunct Med. 2014;32(3):242-9
30. Bernetti A, Agostini F, de Sire A, Mangone M, Tognolo L, Di Cesare A, et al. Neuropathic Pain and Rehabilitation: A Systematic Review of International Guidelines. Diagnostics (Basel). 2021;11(1):74
31. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. Arch Neurol. 2004;61(6):914-8
32. Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology. 2008;70(24):2305-13
33. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. CNS Drugs. 2022;36(1):31-44
34. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2021;374:n1034
35. Häuser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 5;6:CD014915. doi: 10.1002/14651858.CD
014915.pub2.
36. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. BMC Med. 2022 Aug 19;20(1):259. doi: 10.1186/s12916-022-02459-1.
37. Hines S, Theodorou S, Williamson A, Fong D, Curry K. Management of acute pain in methadone maintenance therapy in-patients. Drug Alcohol Rev. 2008;27(5):519-23
38. Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A, Pyszkowska J. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine. 2014;6(3):117-26
39. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(3):CD004310

40. Blanes M, Belinchón I, Portilla J, Betlloch I, Reus S, Sánchez-Payá J. Pruritus in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy: a study of its prevalence and causes. Int J STD AIDS. 2012;23(4): 255-7
41. National Institute for Health and Care Excellence Care of dying adults in the last days of life (NG31) London: NICE; 2015

M

Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV



47

Marta **Rorat**
Tomasz **Jurek**

Wybrane aspekty prawne zakażenia HIV

Wprowadzenie

Wykonywanie zawodów medycznych stanowi coraz większe wyzwanie nie tylko wobec dynamicznego rozwoju medycyny, ale również regularnej modyfikacji przepisów prawa. 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 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 żyjącymi z 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.

47.1. Tajemnica medyczna a HIV

Przepisy prawne

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U.2024.581 tj. z dnia 2024.04.16)

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. (uchylony)

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, 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 (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 1550, 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 cy-

wilnego, 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 dentysty (Dz.U.2024.1287 tj. z dnia 2024.08.26). Powyższy artykuł różni się od art. 14 ustawy o prawach pacjenta w zakresie wyjątków od obowiązku zachowania tajemnicy medycznej (lekarskiej), 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, 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 nieujawniana 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 (Dz.U.2024.1061 t.j. z dnia 2024.07.17), jak i skazanie lekarza z art. 266 Kodeksu karnego. 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 nieprzekazania informacji upoważnionym organom i instytucjom. Mając na uwadze ciężar społeczny informacji o zakażeniu HIV, 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 udzielającym świadczeń medycznych pacjentowi 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).

Niekiedy informacja zakażeniu HIV staje się przyczyną trudności w uzyskaniu lub nawet odmowy udzielania świadczeń zdrowotnych czy społecznych (dotyczy to takich placówek jak oddziały rehabilitacji, sanatoria, zakłady opiekuńczo-lecznicze, domy pomocy społecznej czy noclegownie). Brak jest podstaw prawnych, które uzasadniałyby taką odmowę z powodu zakażenia. Działania takie są dyskryminujące. Dostęp do świadczeń zdrowotnych to dobro powszechne – Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej w art. 68 mówi o prawie każdego obywatela do równego dostępu do świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych. Jedynym przeciwwskazaniem może być stwierdzona przy procesie kwalifikacji lekarskiej (kierowania/przyjmowania do takich placówek) choroba zakaźna w fazie ostrej, ale nie samo zakażenie HIV.

W wielu przypadkach, gdy mogą mieć miejsce interakcje wynikające ze stosowanego leczenia antyretrowirusowego lub też gdy skutki zakażenia mają znaczenie dla strategii diagnostycznej i leczniczej, informacja o zakażeniu powinna znaleźć się w dokumentacji indywidualnej zewnętrznej wystawianej przez lekarza (zaświadczenia, skierowania itp.).

Sytuacja, w której zachowanie tajemnicy może stanowić niebezpieczeństwo dla życia lub zdrowia pacjenta lub innych osób, znosi obwiązek 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 może to rodzić obowiązek społeczny zgodnie z art. 304 Kodeksu postępowania karnego (Dz.U.2025.46 tj. z dnia 2025.01.15) – w przypadku zakażenia (skutek to średni uszczerbek na zdrowiu – art. 157 § 1 Kodeksu karnego) – albo bezwzględny obowiązek prawny zgodnie z art. 240 Kodeksu karnego w przypadku rozwoju AIDS (skutek to ciężki uszczerbek na zdrowiu – art. 156 Kodeksu karnego).

Ustawodawca zezwala na zwolnienie lekarza i innych osób wykonujących zawody medyczne z obowiązku zachowania tajemnicy medycznej po śmierci pacjenta przez osobę bliską. Ujawnienie informacji o stanie zdrowia pacjenta 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 uprawień 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.

Przepisy dopuszczają możliwość wyrażenia sprzeciwu przez pacjenta na ujawnienie tajemnicy po jego śmierci osobom bliskim, nawet w sytuacji żądania przez nich przekazania danych o stanie zdrowia. Pacjent ma prawo do uzyskania informacji o skutkach złożenia sprzeciwu a 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 zniesiony 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 dotyczy udostępniania dokumentacji medycznej.

47.2. Zgoda pacjenta na diagnostykę HIV

Przepisy prawne

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U.2024.581 t.j. z dnia 2024.04.16)

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 rozeznaniem, 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
(Dz.U.2024.1287 tj. z dnia 2024.08.26)

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 rozeznaniem 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 rozeznaniem, 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
(Dz.U.2024.17 t.j. z dnia 2024.01.04)

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 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, w sytuacjach szczególnych, sankcja karna przewidziana w art. 192 Kodeksu karnego. Przestępstwo 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 jest 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 2023 r., poz. 1324, z późn. zm.]), 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 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 również możliwości wykonania badania w kierunku zakażenia HIV u osoby będącej źródłem ekspozycji bez jej zgody – co do zasady dotyczy to również osób zatrzymanych przez Policję. Co prawda osoba zatrzymana przez Policję, o ile jest osobą podejrzaną, jest zobowiązana do poddania się procedurom związanym z pobraniem krwi do celów dowodowych, w tym z zastosowaniem przez funkcjonariuszy obezwładnienia (art. 74 Kodeksu postępowania karnego), niemniej jednak podejrzenie musiałoby wówczas dotyczyć popełnienia przestępstwa narażenia na zakażenie HIV (art. 161 Kodeksu karnego). Wówczas określenie statusu serologicznego osoby zatrzymanej miałoby charakter gromadzenia dowodów w sprawie.

47.3. 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 (Dz.U.2024.924 t.j. z dnia 2024.06.24)

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 określonemu 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;
   1) wiek;
   2) płeć;
   3) nazwę powiatu właściwego ze względu na miejsce zamieszkania;
   4) 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 obowiązkowi 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 obowiązkowi nie informuje zakażonego o konieczności zgłoszenia się do lekarza jego partnera lub partnerów seksualnych,
3) wbrew obowiązkowi, o którym mowa w art. 21 ust. 1, nie zgłasza niepożądanego odczynu poszczepiennego,
4) wbrew obowiązkowi, 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 obowiązkowi, 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 podejrzanych lub zdiagnozowanych 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 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 poszukiwanie partnerów pacjenta. 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 (Dz.U.2024.977 t.j. z dnia 2024.07.02),

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 (t.j. Dz. U. z 2023 r., poz. 1045), 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.

47.4. Przestępstwo narażenia na zakażenie i zakażenia HIV

Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. – Kodeks karny
(Dz.U.2024.17 t.j. z dnia 2024.01.04)

Art. 161

§ 1. Kto, wiedząc, że jest zarażony wirusem HIV lub dotknięty chorobą weneryczną lub zakaźną, ciężką chorobą nieuleczalną lub realnie zagrażającą życiu, naraża bezpośrednio inną osobę na zarażenie tym wirusem lub taką chorobą, podlega karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do lat 5.

§ 2. (uchylony).

§ 3. Jeżeli sprawca czynu określonego w § 1 naraża na zarażenie wiele osób, podlega karze pozbawienia wolności od roku do lat 10.

§ 4. Ściganie przestępstwa określonego w § 1 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,

3) wycięcia, infibulacji lub innego trwałego i istotnego okaleczenia żeńskiego narządu płciowego, podlega karze pozbawienia wolności od lat 3 do 20.

§ 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 na czas nie krótszy od lat 5 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 niewystraczające 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 prawnicy wiążą 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 wiremią nie dochodzi do transmisji zakażenia drogą seksualną. W takiej sytuacji nie byłoby możliwe przypisanie narażenia na zakażenie. Warunkiem bezwzględnym braku penalizacji jest pełna kontrola zakażenia w okresie ekspozycji.

Choć dyskutowany występek 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. Fakt przekazania pacjentowi wszelkich istotnych informacji należy odnotować w dokumentacji medycznej. Potencjalne skutki prawne narażenia na zakażenie HIV 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 dotkliwe. 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.

47.5. Zalecenia

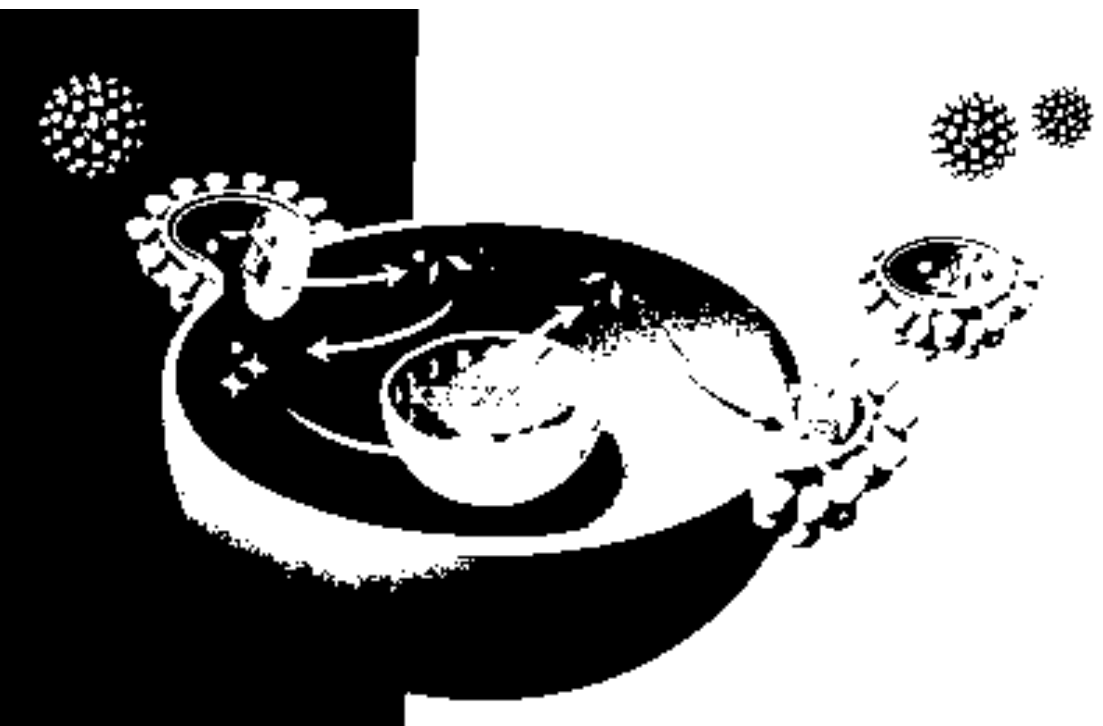
1. Obowiązek zachowania tajemnicy medycznej nie jest normą bezwzględną. Informacja o zakażeniu HIV i AIDS powinna być przekazywana innym profesjonalistom medycznym w niezbędnym zakresie, dla bezpieczeństwa zdrowotnego pacjenta. Dopuszczalne jest ujawnienie tajemnicy w sytuacji, gdy jej zachowanie może 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 eskpozycji bez jego zgody, poza sytuacją osoby podejrzanej o przestępstwo narażenia na zakażenie HIV.
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 Kodeksu karnego). 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 2021
4. R. Kubiak, Tajemnica medyczna, Warszawa 2015
5. R. Kubiak, w: R. Tymiński (red.), Kodeks karny. Przepisy stosowane w sprawach medycznych. Komentarz, Lex/el 2023
6. M. Mozgawa (red.), Kodeks karny. Komentarz aktualizowany, LEX/el. 2024
7. M. Nesterowicz, Prawo medyczne, Woltes Kluwer 2022
8. W. Pigulska Diagnostyka zakażeń HIV a prawo karne, seria AIDS i prawo, Poznań 1998
9. R.A. Stefański (red.), Kodeks karny, Komentarz, Legalis/el 2024 r
10. A.J. Szwarc, AIDS i prawo karne, Poznań 1996
11. M. Świderska, Zgoda Pacjenta na zabieg medyczny, Toruń 2007
12. W. Wróbel, A. Zoll (red.), Kodeks karny. Część szczególna. Komentarz 2021 r., Wolters Kluwer

N

Zagadnienia dodatkowe



48

Miłosz **Parczewski**
Justyna D. **Kowalska**

Opieka nad uchodźcami i migrantami żyjącymi z HIV

Wprowadzenie

Należy zaznaczyć, że pojęcia „migrant" i „uchodźca" nie powinny być stosowane zamiennie, ponieważ istnieje pomiędzy nimi zasadnicza różnica o charakterze prawnym. Zgodnie z prawem międzynarodowym „uchodźca" to osoba przebywająca poza swoim krajem pochodzenia z powodu konfliktu, przemocy lub obawy przed prześladowaniem. Migracja natomiast jest procesem dobrowolnym, obejmującym szeroką grupę osób decydujących się na opuszczenie swojego miejsca zamieszkania z różnych powodów (ekonomicznych, w skutek klęsk żywiołowych) i przemieszczanie zarówno w obrębie jak i za granice kraju [1]. Problem narażenia na zakażenie HIV, jak i życia z HIV w szczególny sposób dotyka populacje migrujące oraz uchodźców. W związku z rosyjską inwazją na Ukrainę problem migracji i uchodźctwa w szczególny sposób dotknął Polski, stąd konieczność opracowania rekomendacji PTN AIDS.

Objęcie ubezpieczeniem i legalizacja pobytu

Trwająca od lutego 2022 r. rosyjska inwazja na Ukrainę wywołała migracje ludności do krajów sąsiednich na niespotykaną dotychczas skalę, z największą liczną uchodźców przyjeżdżających do Polski. Od pierwszych dni rosyjskiej inwazji na Ukrainę Polska, podobnie jak pozostałe kraje Europy Centralnej, przyjęła „politykę otwartych rąk" obejmując wszystkich uchodźców wojennych powszechnym ubezpieczeniem zdrowotnym zapewniając nieograniczony dostęp do opieki medycznej, w tym programów profilaktycznych i leczniczych[2]. Jest to jak dotychczas posunięcie bezprecedensowe, które przyniosło wymierny efekt w postaci sprawnego objęcia opieką specjalistyczną ponad 3 500 uchodźców z Ukrainy żyjących z HIV. U osób tych udało się podtrzymać skuteczną terapię oraz właczyć do leczenia i profilaktyki innych chorób zakaźnych.

1. Testowanie w kierunku zakażenia HIV

Migranci i uchodźcy stanowią grupę w których częstość późnych rozpoznań jest bardzo wysoka, wśród osób z Ukrainy przekracza 70% [8]. Należy dążyć do zwiększenia dostępności programów samodzielnego testowania oraz celowanego testowania populacyjnego w tej grupie, biorąc pod uwagę barierę językową. **Zaleca się testowanie w kierunku HIV w przypadku każdej hospitalizacji diagnostycznej, jako część rutynowego testowania laboratoryjnego u osób migrujących z krajów o wysokiej częstości występowania zakażenia HIV**. Zasady testowania i potwierdzania zakażenia powinny być prowadzone zgodnie z rozdziałem „testowanie".

2. Zasady opieki nad uchodźcami i migrantami dotychczas nie leczonymi ARV

Dla pacjentów deklarujących długoterminową opiekę HIV w Polsce należy przeprowadzić badania monitorujące i opiekę zgodnie ze standardowymi zasadami opisanymi w wytycznych PTN AIDS, dotyczy to również leczenia wszystkich chorób współistniejących i koinfekcji.

W grupie osób żyjących z HIV migrujących z krajów o wysokiej częstości zakażeń gruźlicą należy wykonać test IGRA, oraz diagnostykę obrazową (RTG płuc lub TK płuc) podczas pierwszych wizyt w poradni. Ponadto, w każdym przypadku należy dążyć do wykonania testu lekooporności i oznaczenia subtypu HIV.

3. Zasady opieki nad migrantami i uchodźcami na terapii ARV

Zgodnie z wytycznymi WHO leczeniem antyretrowirusowym pierwszego wyboru w krajach z grupy „low and medium income" jest Dizoproksyl tenofowiru + lamiwudyna + dolutegrawir (TLD) dostępny w jednej tabletce [5]. W praktyce schemat ten jest stosowany w około 80%-90% przypadków.

Należy zmierzać do utrzymania dotychczas stosowanego schematu terapeutycznego, jednak w praktyce oznacza to rezygnację z zestawu jednotabletkowego. W przypadku zmiany teraii należy wziąć pod uwagę historię leczenia, skuteczność uprzednio stosowanych schematów leczenia ARV oraz lekooporności (jeśli była dostępna).

Dlatego w każdym przypadku obejmowania opieką pacjenta, który był wcześniej leczony należy dążyć do uzyskania dostępu do dokumentacji medycznej. W przypadku uchodźców z Ukrainy jest to narzędzie standaryzowanej wymiany danych medycznych z Ukrainą (Standardized protocol for clinical management and medical data-sharing for people living with HIV among refugees from Ukraine). Na stronie https://apps.who.int/iris/handle/10665/353083 dostępne są formularze do pobrania w języku angielskim oraz ukraińskim, które powinien wypełnić pacjent. Należy je następnie odesłać drogą mailową na adres: stop.hiv@phc.org.ua.

- Zmiana preparatów nukleozydowych powinna odbywać się wewnątrz grupy analogu (3TC↔ ↔FTC; TDF↔ TAF).
- W przypadku zmian terapii należy preferencyjnie wdrażać preparaty o wyższej barierze genetycznej (BIC, DTG, DRV/b, DOR)
- Wdrożenie LAI CAB/RPV powinno być stosowane z ostrożnością, ze względu na wysoką częstość występowania subtypu A6 w grupie migrantów z Europy Wschodniej, oraz typowo brak danych na temat genotypowej lekowrażliwości na rilpiwirynę. Aktualnie w grupie osób zakaznonych wariantem A6 leczenie CAB/RPV nie powinno być stosowane ze względu na 15 krotnie wyższe ryzyko nieskuteczności wirusowej. Inne terapie dwulekowe powinny być rozważane indywidualnie wyłącznie u osób skutecznie leczonych antyretrowirusowo o ustalonej wysokiej adherencji, HBs Ag ujemnych, skutecznie immunizowanych p-w WZW-B.

W przypadku podejrzenia gruźlicy leczenie antyretrowirusowe powinno być oparte o dolutegrawir.

4. Szczepienia ochronne dorosłych

Wiele krajów z których przybywają migranci oraz uchodźcy nie prowadzi lub stosuje odmienny system powszechnych szczepień ochronnych. Wyszczepialność może też znacząco się różnić i być niższa niż w Polsce. W konsekwencji grupa migrantów i uchodźców jest narażona na ryzyko zakażenia, jak również może prowadzić do wystąpienia ognisk epidemii chorób zakaźnych, których obecnie nie obserwujemy w Polsce (np. błonica, odra).

Dlatego ważnym elementem opieki nad tą grupą chorych jest ustalenie historii szczepień oraz zaproponowanie szczepień ochronnych. U osób nie szczepionych w wywiadzie należy ustalić indywidualny kalendarz szczepień. U osób szczepionych w dzieciństwie należy zaproponować dawkę przypominającą szczepienia przeciwko tężcowi, błonicy i krztuścowi (raz na 10 lat).

Niezwykle istotne jest zaproponowanie szczepienia przeciwko wzw typu B, którego większość uchodźców i migrantów nigdy nie otrzymała w kraju rodzimym oraz oznaczenie HBc total u każdej osoby migrującej.

Jeżeli historia szczepień nie różni się od prowadzonych w Polsce należy postępować tak jak w odniesieniu do populacji polskich pacjentów dorosłych → (patrz rozdział 20).

Piśmiennictwo

1. Powszechna Deklaracja Praw Człowieka. https://www.unesco.pl/fileadmin/user_upload/pdf/Powszechna_Deklaracja_Praw_Czlowieka.pdf
2. Kowalska JD, Rukhadze N, Sojak L, et al. Preliminary report on the provision of HIV care to war refugees with HIV who are migrating from Ukraine: data from the ECEE Network Group. Aids. 2022; 36:1887-90
3. Vasylyev M, Skrzat-Klapaczyńska A, Bernardino JI, et al. Unified European support framework to sustain the HIV cascade of care for people living with HIV including in displaced populations of war-struck Ukraine. Lancet HIV. 2022; 9:e438-e48
4. https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine
5. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva, 2021
6. Parczewski M, Jabłonowska E, Wójcik-Cichy K, Zhyvytsia D, Witak-Jędra M, Leszczyszyn-Pynka M, Aksak-Wąs B, Siwak E, Cielniak I, Olczak A, Szymczak A, Szetela B, Bociąga Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Mularska E, Witor A, Jakubowski P, Hlebowicz M, Rozpłochowski B, Łojewski W, Scheibe K, Serwin K. Clinical perspective on HIV care of Ukrainian war refugees in Poland. Clin Infect Dis. 2023 Mar 8:ciad116. doi: 10.1093/cid/ciad116

49

Justyna D. **Kowalska**
Miłosz **Parczewski**
Magdalena **Ankiersztejn-Bartczak**
Magdalenia **Rosińska**
Błażej **Rozpłochowski**

Zastosowanie narzędzi do samooceny jakości życia i stanu zdrowia osób żyjących z HIV w opiece zdrowotnej i ochronie zdrowia

Wprowadzenie

Narzędzia oceny stanu zdrowia w formie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów (Patient-reported outcomes measures, PROMs) mają na celu zmierzenie postrzegania przez pacjentów ich stanu zdrowia, jakości życia oraz satysfakcji z otrzymywanego leczenia. PROMs obejmują zarówno aspekty zdrowia fizycznego, jaki psychicznego oraz są wykorzystywane do badania wielu istotnych parametrów zdrowia jako narzędzia o wysokiej efektywności kosztów, oszczędzające czas personelu i wpływające znacząco na poprawę zdrowia pacjenta [1]. Ponadto PROMs są przydatne we wspólnym podejmowaniu decyzji poprzez poprawę zaangażowania pacjentów i interakcji między przedstawicielami ochrony zdrowia a pacjentami [2, 3].

Znacznym ograniczeniem PROMs jest subiektywność oceny oraz rosnąca liczba narzędzi nie walidowanych lub walidowanych nieodpowiednio. Dlatego coraz więcej wytycznych medycznych decyduje się na wskazanie preferowanych PROMs, uwzględniając zebrane dowody na ich przydatność w wybranej grupie pacjentów oraz rosnące doświadczenie [4]. Należy podkleślić, że zarówno FDA, jak i EMA dopuszcza obecnie PROMs uzyskane za pomocą zwalidowanych narzędzi, jako miary pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Przegląd systematyczny zwalidowanych kwestionariuszy oceny jakości życia związanej ze zdrowiem osób żyjących z HIV zidentyfikował następujące narzędzia, które wykazywały odpowiednią charakterystykę psychometryczną: Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV), the brief version of the World Health Organization's Quality of Life Instrument in HIV Infection (WHOQoL-HIV-BREF), 36-Item Short Form Survey (SF-36), Multidimensional Quality of Life Questionnaire for Persons with HIV/AIDS (MQoL-HIV), and WHOQoL-HIV [1, 5-7].

Zalecenie ogólne

PTN AIDS zaleca stosowanie PROMs w ramach ochrony zdrowia osób żyjących z HIV, w szczególności jako formę interwencji przedmedycznej wspierającej postawy prozdrowotne i edukację w obszarze wczesnego wykrycia wielu problemów zdrowotnych. Szczególną rolę w tym procesie mogą pełnić organizacje rządowe i pozarządowe dedykowane do pracy z osobami żyjącymi z HIV.

Metoda wyboru kwestionariuszy

W wyborze kwestionariuszy należy kierować się dostępnością walidacji na populacji osób żyjących z HIV oraz ich przydatnością kliniczną w obszarze podnoszenia jakości opieki nad pacjentami żyjącymi z HIV w Polsce [2, 8]. Kwestionariusz PROMs powinien być możliwy do wypełnienia w całości przez pacjenta, formułować pytania w języku ojczystym w sposób możliwie zwięzły, ale jednocześnie zrozumiały niezależnie od poziomu wykształcenia osoby udzielającej odpowiedzi [9].

Tabela 1. Przykładowe PROMs

Obszar zdrowotny	Możliwa grupa docelowa	Preferowany kwestionariusz oceny
Ocena jakości życia osób żyjących z HIV	Wszystkie osoby żyjące z HIV	Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) World Health Organization's Quality of Life Instrument in HIV Infection (WHO-HIV-BREF) Acceptance of Illness Scale (AIS)
Stygmatyzacja	Wszystkie osoby żyjące z HIV	Internalized HIV Stigma Measure
Styl życia	Wszystkie osoby żyjące z HIV	Smoking Abstinence Expectancies Questionnaire (SAEQ)
Zdrowie psychiczne	Wszystkie osoby żyjące z HIV	Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) Drug Abuse Screening Test-10 (DAST-10) Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C)
Zdrowie seksualne	Wszystkie osoby żyjące z HIV	Female Sexual Function Index Scoring (FSFI) International Index of Erectile Function (IIEF-5)
Skrining menopauzy	Kobiety z HIV powyżej 40 r.ż.	Menopause Rating Scale (MRS) Greene Climacteric Scale (GCS)
Starzenie się	Osoby z HIV powyżej 60 r.ż.	FRAIL SCALE PROMIS Pain Interference (PROMIS-PI)
Sytuacje szczególne	Osoby narażone na wydarzenia traumatyczne	Primary Care PTSD Screen for DSM-5 (PC-PTSD-5)
Stosowanie preparatów injekcyjnych	Osoby z HIV stosujące preparaty injekcyjne oraz osoby stosujące injekcyjną profilaktykę przedekspozycyjną HIV	Perception of Injection (PIN) – zmodyfikowana wersja kwestoinariusza Vaccinees' Perception of Injection (VAPI)

Wdrożenie PROMs do opieki i ochrony zdrowia

PROMs w opiece zdrowotnej i ochronie zdrowia powinny być zastosowane jedynie pod warunkiem ich omówienia razem z pacjentem. Niektóre z kwestionariuszy powinny być wypełniane systematycznie, zwłaszcza w pewnych grupach wiekowych np. MRS, czy FRAIL. Preferowanym docelowym wdrożeniem jest użycie w aplikacjach umożliwiających uzupełnienie kwestionariusza przez pacjentów na urządzeniach mobilnych. Stworzenie i walidacja polskich tłumaczeń kwestionariuszy PROMs będzie kluczowe dla jakości uzyskanych informacji oraz ich przydatności w poprawie opieki i ochrony zdrowia osób żyjących z HIV w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Noori, T. et al. Health-related quality of life in people living with HIV, publication for the Committee on Environment, Public Health and Food Safety (ENVI), Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies, European Parliament, Luxembourg. 2022 https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2022/734011/IPOL_IDA(2022)734011_EN.pdf
2. European AIDS Treatment Group. PROMs in HIV Research and Development: Analysis of Community Needs and Engagement. February 2021. Avaliable at: https://www.eatg.org/wp-content/uploads/2021/10/eatg-proms-in-hiv-research-referencereport.pdf.
3. Kluzek S, Dean B, Wartolowska KA. Patient-reported outcome measures (PROMs) as proof of treatment efficacy. BMJ Evid Based Med. 2022;27(3):153-5.
4. Wang Z, Zhu Y, Duan X, Kang H, Qu B. HIV-Specific Reported Outcome Measures: Systematic Review of Psychometric Properties. JMIR Public Health Surveill. 2022;8(12):e39015
5. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Guidance document. FDA-2006-D-0362. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims
6. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (pro) measures in oncology studies, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
7. Wen H, Yang Z, Zhu Z, Han S, Zhang L, Hu Y. Psychometric properties of self-reported measures of health-related quality of life in people living with HIV: a systematic review. Health Qual Life Outcomes. 2022;20(1):5
8. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. Qual Life Res. 2018;27(5):1147-57
9. Field J, Holmes MM, Newell D. PROMs data: can it be used to make decisions for individual patients? A narrative review. Patient Relat Outcome Meas. 2019;10:233-41

50

Justyna D. **Kowalska**
Zbigniew **Izdebski**
Dorota **Rogowska-Szadkowska**
Anita **Olczak**
Agnieszka **Wroblewska**
Magdalena **Ankiersztejn-Bartczak**
Łukasz **Łapiński**
Bartosz **Szetela**
Zbigniew **Jabłonowski**

Zdrowie seksualne i rozrodcze osób żyjących z HIV

Wprowadzenie

Zastosowanie terapii antyretrowirusowej wprowadzanej w momencie rozpoznania zakażenia HIV odmieniło prognozy osób żyjących z HIV umożliwiając im kontynuację planów życiowych i zawodowych. Zgodnie z zasadą U=U (Unedtectable = Untransmitable – niewykrywalny oznacza niezakażajacy) skuteczne leczenie zmniejsza także ryzyko przeniesienia zakażenia na osoby będące partnerami seksualnymi, co pozwala na zachowanie bezpiecznych relacji seksualnych oraz na podejmowanie świadomych planów prokreacyjnych. Natomiast wydłużenie życia związane ze skutecznym leczeniem pozwoliło osobom żyjącym z HIV na wkroczenie w okres starzenia się, a tym samym doświadczenie meno- i andropauzy.

50.1. Zdrowie seksualne

W początkach epidemii AIDS niemal nie wspominano o życiu seksualnym osób żyjących z HIV, a przekazywaniu informacji o zakażeniu często towarzyszył przekaz sugerujący zaprzestanie podejmowanie kontaktów seksualnych [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 zajmujący się osobami żyjącymi z HIV nie tylko prowadzi leczenie ARV, ale jest również głównym źródłem wiedzy o zdrowiu i wsparciem. Dobre relacje z lekarzem prowadzącym 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 aktywno-

ścią 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 i zwiększenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na partnerów seksualnych [3]. Osoby żyjące z HIV podejmują także kontakty pod wpływem substancji psychoaktywnych, co może wpływać na percepcję ryzyka → (patrz rozdział 44).

50.1.1. Zdrowie 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 opiekujący się osobą żyjącą z HIV powinien, podobnie jak w przypadku nawyków dotyczących żywienia i aktywności fizycznej, przedyskutować styl życia seksualnego, by umożliwić bezpieczniejsze zachowania w interesie pacjentki/pacjenta i jej/jego partnerów seksualnych.

50.1.2. Wywiad dotyczący zdrowia seksualnego

Podczas zbierania wywiadu niezbędne jest stworzenie w gabinecie atmosfery sprzyjającej rozmowie na tematy trudne dla obu stron. Powinna się 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 osobie konsultowanej czasu na znalezienie właściwych słów do wyrażenia uczuć, emocji, obaw. Niezwykle ważne jest zachowanie empatii. Nigdy nie powinno się oceniać zachowań pacjentki/pacjenta.

Zagadnienia, które powinny zostać omówione podczas zbierania wywiadu:

a) rola seksu w życiu pacjentki/pacjenta – przed i po zakażeniu HIV;

b) orientacja seksualna:
   - czy osoba konsultowana miała 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 zrachowaniami 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) → (patrz rozdział 49, tabela 1);

e) zadowolenie, satysfakcja z życia seksualnego;

f) styl radzenia sobie ze stresem;

g) szacowany poziom poszukiwania wrażeń (potrzeby stymulacji);

h) czy stosowane są substancje psychoaktywne w celu poprawy doznań seksualnych (chemsex).

50.1.3. Profilaktyka zakażenia HIV

Od kilku lat wiadomo z wyników dużych badań klinicznych, że poziom wiremii < 200 kopii RNA HIV w mililitrze krwi utrzymywany przynajmniej przez 6 miesięcy sprawia, że pacjent zakażony staje się niezakaźny dla swoich partnerów/partnerek seksualnych (U=U). To najlepsza motywacja do podejmowania leczenia i dokładnego przestrzegania zaleceń z nim związanych. Z każdą osobą zakażoną HIV powinno się o tym rozmawiać [4]. W licznych badaniach wykazano, że rozmowa na temat U=U poprawia nie tylko poczucie bezpieczeństwa pacjenta, ale również redukuje poczucie lęku związanego z kontaktami seksualnymi, zwiększa satysfakcję z opieki medycznej oraz ocenę własnego stanu zdrowia [5].

a) czy rozumie pan/pani zasadę U=U?

b) czy po rozpoznaniu zakażenia HIV nastąpiły jakieś zmiany w pani/pana zachowaniach seksualnych?

c) czy partnerzy seksualni zawsze wiedzą o pani/pana zakażeniu HIV?

d) w jaki sposób personel medyczny może wesprzeć pana/panią w rozmowie na temat zasady U=U (np. poprzez wspólną wizytę z partnerem/partnerką u lekarza, psychologa czy pracownika socjalnego)?

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów będących w związkach z osobami niezakażonymi HIV. Niedawne badania wykazały, iż prawie 30% mężczyzn homoseksualnych i 71% osób heteroseksualnych żyjących z HIV uprawia seks bez zabezpieczenia z niezakażonym partnerem/partnerką, ponadto nie wszystkie osoby zakażone mają niewykrywalny poziom wiremii [6]. W sytuacjach braku skuteczności leczenia (wiremia HIV > 50 kopii/ml) należy uświadomić osobę żyjącą z HIV o możliwości stosowania profilaktyki przed- i poekspozycyjnej u partnera HIV ujemnego → (patrz rozdziały 5 i 6).

50.1.4. Edukacja pacjenta w obszarze zdrowia seksualnego oraz prokreacyjnego

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 istotne jest dostarczenie mu niezbędnych wiadomości o:

- drogach przenoszenia HIV i innych chorób przenoszonych drogą płciową
- rodzajach aktywności seksualnej wiążących się z ryzykiem przeniesienia HIV na partnerkę/partnera seksualnego
- profilaktyce i leczeniu innych niż HIV zakażeń przenoszonych drogą płciową → (patrz rozdziały 1 i 29)
- sposobach zmniejszania ryzyka zakażenia HIV w kontaktach seksualnych, w tym zasadzie U=U
- 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
- metodach antykoncepcji oraz możliwościach prokreacyjnych osób żyjących z HIV
- wpływie używania substancji psychoaktywnych na zdrowie → (patrz rozdział 44).

Wskazane jest także wyjaśnienie kwestii związanych z terapią ARV, 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 osób żyjących z HIV.

50.1.5. Częstotliwość prowadzenia rozmów o seksualności osób żyjących z HIV

Rozmowy dotyczące seksualności pacjentów powinny być prowadzone od początku objęcia opieką lekarską pacjenta zakażonego HIV, choć nie zawsze podczas pierwszej wizyty. Powinny być także powtarzane w czasie kolejnych wizyt pacjenta. Zachowania dotyczące seksu zmieniają się w czasie. Pacjent, który w szoku związanym z rozpoznaniem zakażenia HIV deklaruje chęć zachowania abstynencji seksualnej wraz z oswajaniem się, godzeniem z własnym statusem serologicznym może i na ogół zmienia nastawienie do seksu.

Nie ma granicy wieku poniżej lub powyżej, której seksualność nie dotyczy pacjentów.

Niezwykle istotnym jest 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 [7]. Bezpieczniejsze zachowania seksualne chronią zarówno naszych pacjentów, jak i bliskich im ludzi [8, 9]. Warto też pamiętać, że długotrwałe leczenie ARV przyczynia się do występowania dysfunkcji seksualnych [10], o czym też warto z pacjentami rozmawiać.

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): 714
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. 4/5Calabrese SK, Mayer KH. Providers should discuss U=U with all patients living with HIV. Lancet HIV. 2019; 6: e211-e213
5. Okoli C, Van de Velde N, Richman B, Allan B, Castellanos E, Young B, Brough G, Eremin A, Corbelli GM, Mc Britton M, Hardy WD, de Los Rios P. Undetectable equals untransmittable (U = U): awareness and associations with health outcomes among people living with HIV in 25 countries. Sex Transm Infect. 2021 Feb;97(1):18-26
6. 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
7. 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
8. Pastwa-Wojciechowska B, Izdebski Z. Sexual activity of Polish adults. Ann Agric Environ Med. 2014; 21:194-7
9. Izdebski Z. Seksualność Polaków na początku XXI wieku. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2012
10. Scaviano MDT, Mori E, Nisida VV, et al. Sexual dysfunctions among people living with HIV With long-term treatment with antiretroviral therapy. Sex Med. 2022; 10(5): 100542

50.2. Zdrowie rozrodcze

Rozmowa na temat możliwości i planów prokreacyjnych osób żyjących z HIV powinna odbyć się jak najszybciej po rozpoznaniu zakażenia HIV. Do tematu planów prokreacyjnych osób objętych opieką należy wracać regularnie. Zapewnienie osób żyjących z HIV o braku barier do posiadania dzieci, wynikających z faktu zakażenia, jest istotnym elementem walki z samostygmatyzacją i negatywną oceną swojego stanu zdrowia. Kobietom żyjącym z HIV należy zapewnić lub wskazać możliwości uzyskania poradnictwa w zakresie antykoncepcji i/lub prokreacji.

50.2.1. Prokreacja

Wprowadzenie do praktyki klinicznej zasady U=U jednoznacznie pozwoliło na rekomendowanie osobom żyjącym HIV pragnącym posiadać dzieci braku przeciwwskazań do naturalnej prokreacji. Rekomendacja ta dotyczy jedynie osób, które są w trakcie skutecznej terapii ARV (HIV RNA <50 kopii/ml) i utrzymują optymalną adherencję do leczenia.

Konsultacja pierwszorazowa:

- rozmowa na temat planów prokreacyjnych pary powinna odbywać się w obecności obojga partnerów,
- należy zmierzać do uzyskania pełnej supresji replikacji HIV u osoby żyjącej z HIV przed podjęciem działań prokreacyjnych,
- 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 przypadku HIV RNA >50 kopii/ml i/lub przy braku możliwości odroczenia planów prokreacyjnych można rozważyć zastosowanie PrEP przez osobę HIV ujemną w ramach ochrony partnera/ partnerki HIV ujemnych → (patrz rozdział 5).

Nie ma wskazań do stosowania PrEP u partnera/ki HIV ujemnej w sytuacji kiedy osoba żyjąca z HIV jest skutecznie leczona ARV.

50.2.2. Diagnostyka i leczenie niepłodności

Diagnostyka niepłodności i procedura przygotowania do leczenia niepłodności (np. hormonalnego) podlega takim samym regulacjom, jak u innych par niepłodnych.

Nie jest zalecane wykonywanie badań PCR poszukujących HIV RNA lub HIV DNA w materiale uzyskanym z procedury płukania nasienia i przeznaczonym do inseminacji lub procedury *in vitro*.

50.2.3. Antykoncepcja u kobiet

Nie zaleca się stosowania podwójnych metod antykoncepcyjnych u kobiet na skutecznej terapii ARV. Stosowanie prezerwatywy powinno być zalecane wyłącznie jako forma ochrony przed chorobami przenoszonymi drogą płciową. Nie zaleca się również stosowania środków plemnikobójczych (nonoxynol-9) ze względu na większe ryzyko przeniesienia zakażenia HIV.

U kobiet żyjących z HIV, które planują długi czas stosowania metody antykoncepcyjnej rekomenduje się wkładki domaciczne (intrauterine device, IUD) z miedzią, srebrem lub uwalniające lewonorgesterol. Ze względu na wysoką skuteczność i odwracalność antykoncepcji, małą możliwość błędu podczas jej stosowania oraz uniknięcie interakcji lekowych i politerapii wkładki wewnątrzmaciczne wydają się jedną z najkorzystniejszych metod antykoncepcji dla kobiet żyjących z HIV [1].

Ze względu na dostępność wkładek o bardzo małych rozmiarach systemy wewnątrzmaciczne coraz częściej rekomendowane są u pacjentek, które dotychczas nie rodziły. Chociaż jednorazowy koszt wkładki jest wyższy od innych form antykoncepcji należy pamiętać, że jest to metoda długo-

terminowa (od 5 do 8 lat) a co za tym idzie długoczasowo, mniej kosztowna. Z ich stosowaniem wiąże się ryzyko ciąż ektopowych i PID (zapalenie narządów miednicy mniejszej, ang. pelvic inflammatory disease). Według ostatnio przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie ma dowodów na różnicę w ryzyku występowania PID przy IUD pomiędzy kobietami z i bez zakażenia HIV [1, 2].

Inną rekomendowaną metodą jest stosowanie octanu medroksyprogesteronu (Depo-Provera) w zawiesinie do wstrzyknięć (1 ml zawiera 150 mg substancji czynnej). Jak pokazują badania, żadna z tych metod nie ma niekorzystnego wpływu na przebieg zakażenia HIV [3].

U pacjentek leczonych terapią opartą na inhibitorach integrazy nie wzmacnianych kobicystatem można stosować każdą formę antykoncepcji hormonalnej bez modyfikacji. U pacjentek wymagających stosowania inhibitorów proteazy lub nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy należy uwzględnić, że minimalna dawka etynyloestradiolu (stosowanego w większości dostępnych preparatów) powinna wynosić 35 µg. Niezależnie od tego interakcje zachodzące pomiędzy hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, a obiema grupami leków antyretrowirusowymi mogą być przyczyną niepełnej skuteczności antykoncepcji o czym pacjentkę należy poinformować.

50.2.4. Menopauza

Zgodnie z definicją WHO rozpoznanie menopauzy ustala się na podstawie danych z wywiadu, który wskazują na brak miesiączki w okresie dłuższym niż 12 miesięcy.

Zakażenie HIV może powodować wcześniejszą utratę funkcji rozrodczych, a co za tym idzie wcześniejsze niż w populacji ogólnej wystąpienie menopauzy. Sama menopauza nie wpływa negatywnie na przebieg zakażenia i jego leczenie. Tym nie mniej ryzyko wystąpienia objawów jest o 24% wyższe u kobiet żyjących z HIV, a objawy menopauzalne mogą być błędnie interpretowane jako uboczne działania terapii ARV lub efekt zakażenia HIV [4]. Szacunkowo ok 1/3 kobiet żyjących z HIV jest w wieku menopauzalnym i tylko 10% procent kobiet z objawową menopauzą otrzymuje hormonalną terapię zastępczą (HTZ) [5]. Rezygnacją z zabezpieczenia prezerwatywą (jako metodą zapobiegania ciąży) oraz atrofia błony śluzowej i łatwość urazów zwiększają ryzyko transmisji chorób przenoszonych drogą płciową, w tym okresie życia kobiety [6].

Obraz kliniczny menopauzy nie różni się istotnie od obserwowanego u kobiet nie zakażonych HIV, dlatego też stosujemy te same wytyczne co w populacji ogólnej.

50.2.4.1. Rozpoznanie menopauzy

Skrining w kierunku menopauzy zalecany jest u kobiet z HIV już od 40 roku życia i polega głównie na wywiadzie w kierunku charakterystycznych objawów. Edukacja oraz samoocena pacjentki jest kluczowa w tym procesie. PTN AIDS zaleca rutynowe wypełnianie kwestionariusza Menopause Rating Scale (MRS) lub Greene Climacteric Scale (GCS) przez pacjentki z następczą konsultacją lekarza co najmniej raz w roku od 40 roku życia → (patrz rozdział 49). W diagnostyce menopauzy nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia FSH i estradiolu, natomiast w badania te wykonuje się w przypadkach wątpliwych [7, 8].

50.2.4.2. Opieka nad kobietą żyjącą z HIV w okresie menopauzy

Opieka nad kobietą żyjącą z HIV w okresie menopauzy powinna obejmować:

- ocenę wskazań i przeciwwskazań do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
- badanie ginekologiczne z ewentualnym badaniem USG raz do roku
- profilaktykę raka piersi: mammografia raz na 2 lata w okresie od 45 do 75 roku życia (narodowy program przesiewowy), badanie piersi przez lekarza co roku → (patrz rozdział 31)
- profilaktyka i skrining pozostałych nowotworów → (patrz rozdział 31)

- profilaktyka i skrining osteoporozy → (patrz rozdział 41)
- profilaktyka i skrining chorób naczyniowo-sercowych → (patrz rozdział 39).

50.2.4.3. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Optymalny czas do rozpoczęcia HTZ ustala się na podstawie wywiadu i powinien być on jak najkrótszy od wystąpienia pierwszych objawów.

Rekomenduje się zaczynanie terapii od niskich dawek hormonów (1 mg) i ich modyfikację w zależności od objawów klinicznych. Zaleca się rozpoczęcie terapii do 10 lat od ostatniej miesiączki i kontynuację do 60 roku życia, a w indywidualnych przypadkach dłużej [7]. Wybór drogi podania powinien uwzględniać choroby towarzyszące, stosowane leki oraz preferencje pacjentki. Mimo, że część leków antyretrowirusowych i hormonalnych wykorzystuje ten sam szlak metaboliczny, nie zaleca się modyfikacji dawek HTZ ze względu na stosowany schemat ARV [9].

Stosowane w HTZ są:

- doustnie estradiol (E_2) – 0,5-1-2 mg/dobę lub przezskórnie 17β-estradiol-25-27,5 µg uwalnianego z plastra w okresie 24 godzin.
- progestageny zalecane są u osób z macicą w celu zrównoważenia działania estrogenów na endometrium
- w przypadku pacjentek bez macicy zaleca się jedynie terapię estrogenową
- u osób z nasiloną atrofią urogenitalną rekomenduje się dołożenie terapii miejscowej.

Wskazania do HTZ:

- nasilone objawy wypadowe: (ryzyko jest o 24% wyższe u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z niezakażonymi)
  - neurowegetatywne: uderzenia gorąca, zlewne poty, zawroty głowy
  - chwiejność emocjonalna, zaburzenia snu
  - depresja, zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi
- przedwczesna menopauza w wieku <40 roku życia
- profilaktyka/ leczenie osteoporozy i zmniejszenie ryzyka złamań niskoenergetycznych
- leczenie atrofii urogenitalnej
- profilaktyka demencji i zaburzeń poznawczych.

Tabela 1. Postępowanie niehormonalne zalecane w celu łagodzenia dolegliwości menopauzalnych

Objawy	Postępowanie
Objawy wegetatywne	Leki przeciw depresyjne z grupy SSRI 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.

Przeciwwskazania do HTZ:

- rak hormonozależny (sutek, jajnik, rak endometrium)
- choroba zakrzepowo-zatorowa aktualna lub w wywiadzie
- niewydolność wątroby
- choroba niedokrwienna serca
- niewyjaśnione krwawienia z dróg rodnych.

50.2.4.4. Leczenie miejscowe

Zespół moczowo płciowy jest najwcześniej pojawiającym się lub dominującym objawem menopauzy. Charakteryzuje się miejscowymi dolegliwościami związanymi z zanikiem hormonalnym: swędzenie okolic urogenitalnych, nadmierne przesuszenie, skłonność do infekcji, nasilenie nietrzymania moczu, zmniejszona lubrykacji przy stosunku, co może skutkować zmniejszeniem libido. Rozpoznanie można postawić na podstawie wywiadu i badania fizykalnego. Istnieje wiele metod niehormonalnych zmniejszających objawy, ale jak dotychczas wykazano najskuteczniejsze jest leczenia hormonalne miejscowe, estogenowe w postaci kremów lub globulek dopochwowych. Co ważne taka terapia nie ma przeciwskazań. Dopuszczalna jest także u pacjentek leczonych z powodu nowotworów hormonozależnych, a rekomendować je może lekarz każdej specjalności [10].

Piśmiennictwo

1. Tepper NK, Curtis KM, Nanda K, Jamieson DJ. Safety of intrauterine devices among women with HIV: a systematic review. Contraception. 2016;94(6):713-24
2. Pradhan S, Tolley EE, Langwenya N, Jones HE, Hoover DR, Petro G, et al. Intrauterine contraceptive discontinuation reasons among female trial participants living with HIV in Cape Town, South Africa: A qualitative analysis. Front Glob Womens Health. 2023;4:1010794
3. Morrison CS, Hofmeyr GJ, Thomas KK, Rees H, Philip N, Palanee-Phillips T, et al. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate, Copper Intrauterine Devices, and Levonorgestrel Implants on Early HIV Disease Progression. AIDS research and human retroviruses. 2020;36(8):632-40
4. Van Ommen CE, King EM, Murray MCM. Age at menopause in women living with HIV: a systematic review. Menopause (New York, NY). 2021;28(12):1428-36
5. Graham EE, Michala L, Hachfeld A, Moseholm E. Collection of menopause data in studies of women living with HIV: A systematic literature review. HIV medicine. 2024;25(2):174-87
6. Dragovic B, Rymer J, Nwokolo N. Menopause care in women living with HIV in the UK – A review. Journal of virus eradication. 2022;8(1):100064
7. 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. Prz Menopauzalny. 2014;13(1):1-12
8. Sherr L, Molloy A, Macedo A, Croome N, Johnson MA. Ageing and menopause considerations for women with HIV in the UK. Journal of virus eradication. 2016;2(4):215-8
9. King EM, Prior JC, Pick N, van Schalkwyk J, Kestler M, Tkachuk S, et al. Menopausal hormone therapy for women living with HIV. The lancet HIV. 2021;8(9):e591-e8
10. Cox S, Nasseri R, Rubin RS, Santiago-Lastra Y. Genitourinary Syndrome of Menopause. Medical Clinics of North America. 2023;107(2):357-69

50.2.5. Andropauza/Hipogonadyzm późny (LOH-*Late onset Hypogonadism*)

Hipogonadyzm męski, znany również jako niedobór testosteronu, jest zaburzeniem związanym ze zmniejszoną aktywnością funkcjonalną jąder, ze zmniejszoną produkcją androgenów i/lub upośledzoną produkcją nasienia. Może to niekorzystnie wpływać na funkcje narządów i jakość życia (QoL, Quality of Life). Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem.

Hipogonadyzm męski można podzielić na hipogonadyzm pierwotny, jeśli jest konsekwencją dysfunkcji jąder, lub hipogonadyzm wtórny, jeśli jest spowodowany dysfunkcją przysadki lub podwzgórza.

W 2017 roku Grossmann i Matsumoto zaproponowali nową klasyfikację hipogonadyzmu u dorosłych mężczyzn, rozróżniając hipogonadyzm funkcjonalny i organiczny [1]. Hipogonadyzm organiczny charakteryzuje się jakąkolwiek udowodnioną patologią wpływającą na oś HPG (podwzgórze-przysadka-gonady) i powinien być leczony konwencjonalnymi lekami (tj. gonadotropinami lub terapią testosteronem). I odwrotnie, hipogonadyzm czynnościowy opiera się na braku jakichkolwiek rozpoznanych zmian organicznych w osi HPG i powinien być leczony w pierwszej kolejności poprzez usunięcie lub złagodzenie powiązanych chorób współistniejących.

Rozpoznanie hipogonadyzmu czynnościowego opiera się na wykluczeniu etiologii klasycznej (organicznej). Głównymi przyczynami hipogonadyzmu czynnościowego są otyłość, choroby współistniejące i starzenie się, przy czym dwie pierwsze stanowią większość przypadków. Zakażenie HIV może być przyczyną zarówno funkcjonalnego, jak i organicznego hipogonadyzmu.

50.2.5.1. Rozpoznanie andropauzy/ hipogonadyzmu późnego

Objawami klinicznymi hipogonadyzmu późnego (LOH, *Late onset Hypogonadism*), zwanego często andropauzą, mogą być zmęczenie, osłabienie i zmniejszenie energii, a także zaburzenia seksualne. Badanie EMAS (*European Male Aging Study*) wykazało, że triada objawów seksualnych, w tym obniżenie libido, brak spontanicznych erekcji i zaburzenia wzwodu, są zazwyczaj związane ze spadkiem poziomu testosteronu w surowicy [2]. Zależne od wieku obniżenie stężenia testosteronu jest jednak mniejsze niż podejrzewano. W przedziale od 40 do 79 roku życia wynosi ono –0,4%/rok dla testosteronu całkowitego oraz –1,3%/rok dla testosteronu wolnego.

W przypadku stanów klinicznych, które mogą zakłócać poziom białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), należy rozważyć ocenę wolnego testosteronu (fT, *free testosterone*) w celu lepszego oszacowania rzeczywistego poziomu androgenów. Niestety nie są dostępne żadne potwierdzone progi dla fT, co pozostawia obszar niepewności; jednak niektóre dane wskazują, że stężenie fT <225 pmol/l (6,5 ng/dl) jest powiązane z objawami hipogonadyzmu.

Oznaczenie lutropiny (LH, *luteinizing hormone*) należy wykonać łącznie z oceną prolaktyny (PRL) w przypadku stwierdzenia nieprawidłowego całkowitego poziomu testosteronu. Może to pomóc w różnicowaniu hipogonadyzmu pierwotnego (jądrowego) i wtórnego (podwzgórzowo-przysadkowego). Ze względu na negatywny wpływ na libido, PRL można traktować także jako badanie przesiewowe pierwszego rzutu u pacjentów z obniżonym popędem seksualnym. Ponadto wykonanie rezonansu magnetycznego przysadki mózgowej (MRI) oraz inne badania hormonów przysadki są wymagane w przypadku wystąpienia specyficznych objawów, takich jak zaburzenia widzenia, ból głowy lub w przypadku potwierdzenia hiperprolaktynemii.

50.2.5.2. Opieka nad mężczyzną żyjącym z HIV w okresie andropauzy

Hipogonadyzm czynnościowy jest często związany z otyłością i zaburzeniami metabolicznymi [3]. Dlatego utrata masy ciała i zmiany stylu życia powinny być pierwszym sposobem postępowania u wszystkich mężczyzn z nadwagą i otyłością z hipogonadyzmem. Dieta niskokaloryczna jest w stanie odwrócić objawy wtórnego hipogonadyzmu związanego z otyłością poprzez zwiększenie stężenia całkowitego i wolnego testosteronu i fT, obniżenie poziomu estrogenów i przywrócenie

prawidłowego poziomu gonadotropin. Podobne wyniki można uzyskać poprzez zwiększenie aktywności fizycznej, a efekty są związane z czasem trwania zaplanowanych ćwiczeń i uzyskaną utratą masy ciała. Należy jednak pamiętać, że wzrost poziomu testosteronu obserwowany po stosowaniu diety niskokalorycznej i aktywności fizycznej jest niewielki (1-2 nmol/L) oraz, że 60-86% utraconej masy ciała powraca po 3 latach. Większy wzrost testosteronu można osiągnąć poprzez chirurgię bariatryczną, co skutkuje średnim wzrostem o około 10 nmol/L w zależności od stopnia utraty masy ciała.

50.2.5.3. Leczenie andropauzy

Pacjenci z objawowym hipogonadyzmem (całkowity testosteron <12 nmol/l) bez szczególnych przeciwwskazań są odpowiednimi kandydatami do terapii testosteronem.

Bezwzględnymi przeciwwskazaniami są: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak gruczołu krokowego (PCa, *Prostate cancer*), rak piersi u mężczyzn, mężczyźni z aktywnym pragnieniem posiadania dzieci, hematokryt >54%, niekontrolowana lub źle kontrolowana zastoinowa niewydolność serca. Względne przeciwwskazania to: wynik IPSS (*International Prostate Symptom Score*) >19 pkt. (świadczy o nasileniu dolegliwości z dolnych dróg moczowych), hematokryt 48-50%, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie rodzinnym.

Terapia testosteronem może poprawić łagodniejsze formy zaburzeń erekcji i libido u mężczyzn z hipogonadyzmem, jak również inne objawy seksualne, w tym częstotliwość współżycia, orgazm i ogólną satysfakcję. Terapia testosteronem może też zmniejszać masę tłuszczową i redukować insulinooporność, a także poprawić łagodniejsze objawy depresji. Może także poprawić gęstość mineralną kości, ale brakuje informacji związanych z redukcją ryzyka złamań.

Dostępnych jest wiele preparatów testosteronu do stosowania doustnego, pozajelitowego, przezskórnego oraz do aplikacji na błonę śluzową nosa i jamy ustnej. Nadal brakuje bezpośrednich porównań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych preparatów. Kandydaci do terapii testosteronem powinni być odpowiednio poinformowani o możliwych zagrożeniach i korzyściach związanych z dostępnymi preparatami testosteronu.

Nie należy stosować terapii testosteronem u mężczyzn z prawidłowym poziomem testosteronu ani w celu poprawy funkcji poznawczych, witalności i siły fizycznej [4].

Piśmiennictwo

1. Grossmann, M., et al. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102: 1067
2. Wu FC, Tajar A, Beynon J et al.; the EMAS study group. Evidence based criteria for the identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men: results from the European Male Aging Study. N Engl J Med 2010; 363: 123-135
3. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. 89: 11
4. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, 2023

Wykaz skrótów

3TC	lamiwudyna
ABC	abakawir
ABCB1 (MDR1)	ang. *ATP-binding casette 1* (multidrug receptor 1)
ABC-HSR	ang. *Abacavir Hypersensitivity Reaction* – reakcja nadwrażliwości na abakawir
ABI	ang. *Ankle Brachial Index* – współczynnik kostka/ramię
ACEI	ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* – inhibitor konwertazy angiotensyny
ACV	acyklowir
ADCs	ang. *AIDS Defining Cancers* – nowotwory definiujące AIDS
Ag	antygen
ALBI	ocena rokowania u chorych na raka wątrobowokomórkowego: albumina/bilirubina
ANI	ang. *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* – bezobjawowe zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
ARB	ang. *Angiotensin II Receptor Blocker* – inhibitory receptora angiotensyny II
ART	ang. *Antiretroviral Treatment* – terapia antyretrowirusowa
ARV	antyretrowirusowe
AT	ang. *Attachment Inhibitors* – inhibitory wiązania
ATV	atazanawir
AZT	azydotymidyna
BCLC	klasyfikacja barcelońska prognostyczna dla raka wątroby
BIC	biktegrawir
BMD	ang. *Bone Mineral Density* – gęstość mineralna kości
CAC	ang. *Coronary Artery Calcium* – uwapnienie tętnic wieńcowych
cART	ang. *Combination Antiretroviral Treatment* – kombinowana terapia antyretrowirusowa
CBT	ang. *Cognitive-Behavioral Therapy* – protokoły terapeutyczne w nurcie poznawczo-behawioralnym
CCe	cięcie cesarskie elektywne
Ch. CMV	choroba cytomegalowirusowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHSN	choroba sercowo-naczyniowa
cIMT	ang. *Carotid Intima Media Thickness* – kompleks błona wewnętrzna środkowa tętnic szyjnych
CIN	ang. *Cervical Epithelial Neoplasia*
CKD	ang. *Chronic Kidney Disease* – przewlekła choroba nerek
CKD-EPI	ang. *Chronic Kidney Kisease* – Epidemiology Collaboration
CMV	ang. *Cytomegalovirus* – wirus cytomegalii

CMV-R	ang. *CMV-Retinitis* – cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki
COBI	ang. *Cobicistat* – kobicystat (stosowany jako booster) inne oznaczenie to /c)
DAA	ang. *Direct Acting Antivirals*
DCV	daklataswir
DEXA	ang. *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* – densytometria dwuwiązkowa
DHHS	ang. *The United States Department of Health and Human Services* – Ministerstwo Zdrowia i Pomocy Humanitarnej Stanów Zjednoczonych
DLBCL	ang. *Diffuse Large B Cell Lymphoma* – chłoniak rozlany olbrzymiokomórkowy
DOR	dorawiryna
DRESS	ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi
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	ang. *Ebstein-Barr Virus* – wirus Ebstein-Barr
EFV	efawirenz
eGFR	ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate* – szacunkowe przesączanie kłębuszkowe
ENF	enfuwirtyd
ESH	ang. *The European Society of Hypertension* – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ETB	etambutol
ETV	etrawiryna
EVG	elwitegrawir
FI	ang. *Fusion Inhibitors* – inhibitory fuzjii
FMD	ang. *Flow-Mediated Dilatation* – rozszerzalność naczyń tętniczych oceniana w badaniu ultrasonograficznym
FTC	emtrycytabina
FTR	fostemsawir
FVP	fasamprenawir
GCV	gancyklowir
GLE	glekaprewir
GM-CSF	ang. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów.
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HAD	ang. *HIV-Associated Dementia* – demencja związana z HIV.
HAND	ang. *HIV-Asociated Neurocognitive Disorders* – zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
HAV	ang. *Hepatitis A Virus* – wirus zapalenia wątroby typu A
HBV	ang. *Hepatitis B Virus* – wirus zapalenia wątroby typu B
HCC	ang. *Hepatocellular carcinoma* – rak wątrobowokomórkowy
HCV	ang. *Hepatitis C Virus* – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. *High Density Lipoprotein* – choesterol w lipoproteinie wysokiej gęstości

HHV 8	ang. *Human Herpesvirus-8* – Herpeswirus ludzki typ 8.
Hib	Haemophilus influenzae typ b
HIVAN	ang. *HIV-associated nephropathy* – nefropatia związana z zakażeniem HIV
HPV	ang. *Human Papilloma Virus* – wirus brodawczaka ludzkiego
HR HPV	ang. *High-risk Human Papillomavirus* – wysokoonkogenne typy wirusa brodwczaka ludzkiego
HRCT	ang. *High-Resolution Computed Tomography* – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości.
HSV-1	ang. *Herpesvirus type 1* – wirus opryszczki ludzkiej typ 1
HSV-2	ang. *Herpesvirus type 2* – wirus opryszczki ludzkiej typ 2
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
IBA	ibalizumab
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób
IDU	ang. *Intravenous Drug User* – osoby używające środki odurzające iniekcyjnie
IDV	indinawir
IFN-α	interferon alfa
IGRA	ang. *Interferon Gamma Release Assay* – test oceniający uwalnianie interferonu gamma
IGT	ang. *Impaired Glucose Tolerance* – upośledzenie tolerancji glukozy
im.	domięśniowo
INH	izoniazyd, hydrazyd kwasu izonikotynowego
InSTI	ang. *Integrase Strand Transfer Inhibitor* – inhibitory integrazy
IRIS	ang. *Immune Restoration Inflammatory Syndrome* – zespół rekonstrukcji immunologicznej
iv.	dożylnie
K	kobiety
K. pneumonia	Klebsiella pneumonia
Kalkulator FRAX	ang. *WHO Fracture Risk Assessment Tool* – kalkulator ryzyka złamania kości
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
kom.	komórek
KS	ang. *Kaposi sarcoma* – mięsak Kaposiego
KSHV	ang. *Kaposi's sarcoma* – associated herpesvirus
L. pneumophila	Legionella pneumophila
LDL	ang. *Low Density Lipoprotein* – choesterol w lipoproteinie niskiej gęstości
LDV	ledipaswir
LEN	lenecapawir
LPV	lopinawir
M	mężczyźni
M. pneumoniae	Mycoplasma pneumoniae
M. tbc	Mycobacterium tuberculosis
m.c.	masa ciała
M.kansasii	Mycobacterium kansasii
MAB	ang. *Monoclonal Antibody* – przeciwciała monoklonalne
MAC	ang. *Mycobacterium Avium Complex*
MELD	ang. *Model of End-Stage Liver Disease* – skala punktowa, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby

Min.	minimum
MND	ang. *Mild Neurocognitive Disorders* – łagodne zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV
MOTT	ang. *Mycobacteria Other Than Tuberculosis* – prątki inne niż gruźlicze
MRI	badanie rezonansu magnetycznego
MSM	ang. *Men who have Sex with Men* – mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami
MTCT	ang. *Mother To Child Transmision*
MVC	marawirok
NADCs	ang. *Non-AIDS Defining Cancers* – nowotwory niedefiniujące AIDS
NAFL	ang. *Non-Alcoholic Fatty Liver* – niealkoholowe stłuszczenie wątroby
NAFLD	ang. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NASH	ang. *Non-Alcoholic Steatohepatitis* – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
NHL	ang. *Non-Hodgkin Lymphoma* – chłoniaki nieziarnicze
Nie-HDL-C	ang. *Non-HDL Cholesterol* – cholesterol nie-HDL
NNRTI	ang. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* – nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
NOP	niepożądany odczyn poszczepienny
NP	neuropsychologiczne
NRTI	ang. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* – nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptay
NVP	newirapina
OMV	ombitaswir
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. jiroveci	Pneumocystis jiroveci
p.o.	łac. *per os* – doustnie
PBL	ang. *Plasmablastic lymphoma* – chłoniak plazmoblastyczny
PCNSL	ang. *Primary Central Nervous System Lymphoma* – pierwotny chłoniak mózgu
PCP	ang. *Pneumocystis Carni Pneumonia* – 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. *Primary Effusion Lymphoma* – pierwotny chłoniak wysiękowy
PEP	ang. *Post-Exposure Prophylaxis* – profilaktyka poekspozycyjna
PET	ang. *Positon Emission Tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna
PI	ang. *Protease Inhibitors* – inhibitory proteazy
PIB	pibrentaswir
PML	ang. *Progressive Multifocal Leukoencephaopathy* – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPV23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom
PrEP	ang. *Pre-Exposure Prophylaxis* – profilaktyka przedekspozycyjna
PSN	poród siłami natury
PTH	parathormon
PTV	parytaprewir

PWV	ang. *Pulse Wave Velocity* – prętkość fali tętna
PZA	pyrazynamid
PZW	przewlekłe zapalenie wątroby
RAL	raltegrawir
RFB	rifabutyna
rHuTPO	ang. *Recombinant Human Thrombopoietin* – 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
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
SM	streptomycyna
SMV	symeprewir
SN	sercowo-naczyniowe
SOF	sofosbuwir
SQV	sakwinawir
SSRI	ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
STI	ang. *Sexually Transmitted Infection* – zakażenie przenoszone drogą płciową
STT	ang. *Skin Tuberculin Test* – skórny test tuberkulinowy
SVR	ang. *Sustained Virologic Response* – trwała skuteczność leczenia
TAF	alafenamid tenofowiru
TATA box	ang. *TATA box-binding protein* – element regulatorowy eukariotycznego promotora genu
TBC	ang. *Tuberculosis* – gruźlica
TC	ang. *Total Cholesterol* – cholesterol całkowity
TDF	dizoproksyl tenofowiru
TG	ang. *Triglycerides* – triglicerydy
TK	tomografia komputerowa
TMP-SMX	ang. *Trimethoprim/Sulfamethoxazole* – trimetoprim i sulfametoksazol
TPV	typranawir
UNAIDS	ang. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczania HIV i AIDS
VEL	velpataswir
VFA	ang. *Vertebral Fracture Assessment* – densytometryczna oceny złamań kręgów
VL	wiremia
VZV	ang. *Varicella Zoster Virus* – wirus ospy wietrznej i półpaśca
walACV	walacyklowir
walGCV	walgancyklowir

WHO	ang. *Wortd Health Organisation* – Światowa Organizacja Zdrowia
Wt	ang. *Wildtype* – 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 związane z HIV
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻCHZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wykaz autorów

Bogusz AKSAK-WĄS
Katedra i Klinka Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
bogusz.aw@gmail.com

Magdalena ANKIERSZTEJN-BARTCZAK
Fundacja Edukacji Społecznej
ul. Sewerynów 4/100, 00-331 Warszawa
magda.ab@gmail.com

Anna BAUMANN-POPCZYK
Departament Zapobiegania i Kontroli Chorób Zakaźnych
Główny Inspektorat Sanitarny
anna.baumann-popczyk@sanepid.gov.pl

Marek BENIOWSKI
Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS
Szpital Specjalistyczny
ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów
hivhepar@tlen.pl

Monika BOCIĄGA-JASIK
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2 30-688 Kraków
monika.bociagajasik@gmail.com

Przemysław CIECHANOWSKI
Oddział Dziecięcy Obserwacyjno-Zakaźny
Samodzielny Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
przemcie@wp.pl

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
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
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 im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
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
krzysztofdudek@o2.pl
Krzysztof.dudek@wum.edu.pl

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 GĄSIOROWSKI
Ośrodek Profilaktyczno-Leczniczy Chorób Zakaźnych
i Terapii Uzależnień we Wrocławiu
ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław
jacekpawelgasiorowski@ gmail.com

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 Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-196 Białystok
anna.grzeszczuk@umb.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
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich 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
Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź
elajablonowska@gmail.com

Zbigniew JABŁONOWSKI
I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113
zb.jablonowski@gmail.com

Paweł JAKUBOWSKI
Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.
ul. Powstania Styczniowego 1
81-519 Gdynia
p.jakubowski.md@gmail.com

Maria JANKOWSKA
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
maria.jankowska@gumed.edu.pl

Mirosław JAWIEŃ
Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2 30-688 Kraków
mjawien@su.krakow.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
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2 30-688 Kraków
now1090@gmail.com

Juliusz KAMERYS
Poradnia Nabytych Zaburzeń Odporności
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź
juliuszkamerys@gmail.com

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
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
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
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
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
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
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

Małgorzata LEMAŃSKA
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.
ul. Smoluchowskiego 18, 80 – 214 Gdańsk
malgorzata_lemańska@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
Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
Ośrodek Profilaktyczno-Leczniczy Chorób Zakaźnych i Terapii Uzależnień
Wrocławskie Centrum Zdrowia SPZOZ
ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław
luklap@onet.eu

Agnieszka MATKOWSKA-KOCJAN
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich 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
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
magdalena.marczynska@wum.edu.pl

Iwona MOZER-LISEWSKA
Katedra I Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
iwonalisewska@poczta.onet.pl

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

Anita OLCZAK
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
a.olczak@wszoz.pl

Agnieszka OŁDAKOWSKA
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
agnieszka.oldakowska@wum.edu.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 Klinka 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
Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Sefana Wyszyńskiego w Warszawie
podlasin@zakazny.pl

Maria POKORSKA-ŚPIEWAK
Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
maria.pokorska-spiewak@wum.edu.pl

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

Sebastian PRZYCHODZEŃ
Klinika Chorób Układu Krążenia CMKP, Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
s.przychodzen@wp.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
Samodzielny Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
pynka@poczta.onet.pl

Dorota ROGOWSKA-SZADKOWSKA
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Mieszka I 4b, 15-054 Białystok
d.rogowska.szadkowska@gmail.com

Marta RORAT
Katedra Nauk Społecznych i Chorób Infekcyjnych
Wydział Medyczny, Politechnika Wrocławska
I Oddział Chorób Zakaźnych,
WSS im. J.Gromkowskiego we Wrocławiu
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
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich 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 im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Bartosz SZETELA
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
bartoszetela@gmail.com

Bogna Szymańska-KOTWICA
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
bogna.szymanska@gmail.com

Aleksandra SZYMCZAK
Katedra i Klinika Chorób zakaźnych Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
ola.szymczak@gmail.com

Magdalena THOMPSON
Wojewódzki Szpital Zakaźny – Oddział IV
Wydział Medyczny, Collegium Medicum UKSW
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
mthompson@zakazny.pl

Krzysztof TOMASIEWICZ
Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 14, 20-081 Lublin
tomaskdr@poczta.fm

Agnieszka TOMASZEWSKA-OLIJARCZYK
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 Klinka Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
urbanska@pum.edu.pl

Maria WESOŁOWSKA
Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Mikulicza-Radeckiego 9, 50-367 Wrocław
maria.wesolowska@umw.edu.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

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
Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Powstania Styczniowego 9b; 81-519 Gdynia
agnieszka.wroczynska@gmail.com

Izabela ZALESKA
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Chałubińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
kpi@spsk1.com.pl

Małgorzata ZALEWSKA
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
zalewskamalgorzata9@gmail.com

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

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

Agata ZIENTARSKA
Katedra i Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Chałbińskiego 2-2A, 50-368 Wrocław
aa.zientarska@gmail.com