

**Antiretrovirális kezelés, védőoltások alkalmazása és az
opportunistá betegségek primer és szekunder profilaxisa
HIV-fertőzött felnőtteknél**

Összeállították:

**Szlávik János dr., Lakatos Botond dr., Bánhegyi Dénes dr., Jekkel Csilla dr., Kul-
csár Andrea dr.**

Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet,
Budapest

Budapest, 2017

HIV/AIDS betegek diagnosztikus és terápiás protokollja

Szlávik János dr., Lakatos Botond dr., Bánhegyi Dénes dr.

Bevezetés

1981-ben a Centers for Diseases Control (CDC) Atlantába (USA) összehívott értekezletén, néhány ritka betegség megjelenését észlelték járványügyi szakemberek és a klinikusok közül még senki sem sejtette, hogy egy világjárvány első jeleit regisztrálták. A *Pneumocystis jiroveci* (korábban *carinii*) pneumonia (PCP) és a Kaposi sarcoma (KS) megjelenése korábban egészséges homoszexuális fiatalemberekben, majd haemophiliásokban segített megfogalmazni a szerzett immunhiányos tünetegyüttes klinikai fogalmát, a ma már csak betűszóként használt halálos betegséget jelképező AIDS-et. 1982-ben F. Barre-Sinoussi, L. Montaner és kollégái a párizsi Pasteur Intézetből, izolálták a betegség kórokozóját, mely teljesítményért 2008-ban megosztott orvosi Nobel díjat kaptak. A Nemzeti Egészségügyi Intézetben (NIH, USA) fejlesztették ki a diagnosztikus szerológiai vizsgálatokat. A betegség kórokozóját 1985-től nevezzük egységesen humán immundeficiencia vírusnak (HIV). Érdekes módon az AIDS fogalom továbbra is megmaradt az orvosi köztudatban, bár ma már tudjuk, hogy a betegség a HIV fertőzést követően kialakuló HIV betegségnek évek, évtized alatt kialakuló azon stádiuma, amikor az immundeficiencia olyan súlyossá válik, hogy ún. indikátor betegségek, opportunista infekciók, daganatok lépnek fel. Az elmúlt három évtizedben az orvostudomány történetében talán éppen az antiretrovirális kezelés fejlődése volt a legdrámaibb, mely gyorsan és viszonylag rövidéletű változásokkal fejlődött, hiszen jelentősen növekedett az antiretrovirális gyógyszerek száma, és változott a kezelés koncepciója. A korábban, 5-10 éven belül mindenképpen halálos kimenetelű vírusbetegség hosszú évtizedeken keresztül jól kezelhető betegséggé szelídült, mely különösen kiemeli a kezeléssel kapcsolatos döntések jelentőségét. Az antiretrovirális kezelés tartós virológiai, immunológiai és klinikai előnyökkel jár, egyben csökkenthető a toxicitás és gyógyszer rezisztencia kialakulása. A hatékony kezelés epidemiológiai jelentőséggel is bír, hiszen a virológiailag szupprimált vírushordozók nem terjesztik

tovább a betegséget. A szakmai útmutató kidolgozásában a szerzők a nagy nemzetközi klinikai vizsgálatok bizonyítékon alapuló eredményeire támaszkodtak és figyelembe vették az Egészségügyi Világszervezet, az USA, Egyesült Királyság és a Nemzetközi AIDS Társaság-USA, valamint Németország kezelési útmutatóit, ajánlásait.

A Human Immundeficiencia Vírus (HIV)

A HIV virion összetett felépítésű, két RNS láncot tartalmazó vírus, mely a retrovírusok közé tartozik. Két humánpatogén csoportja ismert, a HIV-1, mely lényegében a világon pandémiát okozó vírus és a HIV-2, mely elsősorban Nyugat Afrikában található, de kisszámú fertőzött világszerte előfordul, elsősorban kettős HIV-1/2 fertőzés formájában. Legutóbbi ismereteink szerint a HIV a csimpánzokról váltott fajt mintegy 80 évvel ezelőtt. A HIV-1 három alcsoportra sorolható, úgymint M, N, és O, amelyek közül az M, vagy major a leggyakoribb, melyen belül újabb variánsokat írtak le, A-tól H-ig, területi megoszlásuk jellegzetes, például Észak Amerikában, Európában a B variáns a leggyakoribb, míg Afrikában inkább az A típus a gyakoribb.

A vírus replikációs ciklusa

A HIV a sejtfelszíni CD4+ receptorokhoz kötődik a gp120 fehérjével, melyhez egy további ún. koreceptor kötődésére is szüksége van, melyek a béta-kemokin receptorok közül kerülnek ki, a monocyta/makrofág sejteken a CCR5 receptor a legjelentősebb, míg a T-helper limfocitáknál a CXCR4-es. A HIV megtapadását követően a sejtbe bejutva a vírus „levetkőzik” és a reverz transzkriptáz enzim (RT) segítségével a RNS lánc mellé egy kiegészítő DNS láncot szintetizál, majd a heteroláncot elhasítja. Ebben a folyamatban átírásonként átlag 1-5 bázispár tévesztés történik, mely a molekuláris alapja HIV rendkívüli variabilitásának. Ezt követően a sejt saját DNS polimeráza segítségével egy kettős, víruseredetű DNS láncot szintetizál, melyet az integráz enzim a sejtmagba „bevisz” és ott integrálja a sejt DNS állományába. Ezt az állapotot látens fertőzésnek nevezzük. A vírus eredetű DNS láncról azonnal, vagy egy későbbi időpontban RNS kópiák készülnek, melyek a sejt riboszomáin mRNS-ként a vírus eredetű fehérjék translációjában vesznek részt, illetve a termelődő vírusok részei lesznek. Kiemelésre érdemes, hogy a vírus fehérjék egy része ún. poliprotein formájában készül el és csak a későbbiekben, a vírus alkotórészeinek „összeverbuálódása” (assembly) és a virion sejtből történő távozása után történik meg a poliproteinek a feldarabolása, melyet a proteáz enzim végez, és alakul ki a fertőző, végleges HIV virion.

A HIV fertőzés terjedése

A HIV fertőzött személyek vére, ondó- illetve hüvelyváladéka tartalmaz fertőző mennyiségű viriont illetve fertőzött perifériás mononukleáris fehérvérsejtet. Azokban a periódusokban, amikor a fertőzött vírusedményisége kiemelkedően magas, a fertőzés nagyon korai szakaszában (viraemiás stádium) és a késői, AIDS stádiumban a fertőzés átvitelének valószínűsége magasabb. A fertőzés az alábbi három úton mehet végbe:

1. Szexuális aktus során, ha az egyik fél fertőzött, a fertőzés valószínűsége 1:200-300, a nők fogékonyabbak. A világjárványban a heteroszexuális átvitel a jellemző, a fertőzések több, mint háromnegyede ilyen úton jött létre, a homoszexuális fertőzési mód elsősorban Észak Amerikában, és Nyugat- és Közép-Európában fordul elő.

2. Vér és vérkészítmények útján. A transfúzió Észak Amerikában, Európában, így hazánkban is biztonságos, a donorok HIV szűrését rendszeresen végzik. Egyes országokban, elsősorban Afrikában, ilyen vizsgálatokra nem kerül sor, és a véradók között gyakran fordul elő HIV fertőzött. A vérkészítményeket, pl. véralvadási faktorokat a gyártás folyamán biztonságos plazmából készítik és a terméket utólag vírus inaktiválják. Az egészségügyi dolgozók HIV fertőzésének valószínűsége tű, éles eszköz sérülés kapcsán minimális, de valós kockázat (hazánkban eddig egyetlen ilyen típusú fertőzésről sem tudunk). Az intravénás kábítószer használók között a vérrel szennyezett tű, fecskendő csere nagyon magas HIV fertőzési kockázatot jelent, és sok esetben ez a fő oka a HIV fertőzés gyors terjedésének egyes országokban, pl. Spanyolország, Olaszország, Oroszország, Ukrajna és balti államok.

3. Vertikális transzmisszió. HIV fertőzött anyáról csecsemőjére, a fertőzés leggyakrabban a perinatális periódusban, ritkábban intrauterin jön létre, míg a szoptatás további fertőzési kockázatot jelent. A HIV fertőzés kockázatának átvitele 20-33%-os. A világjárványban minden tizedik fertőzés vertikális transzmisszió útján jön létre, bár az utóbbi évek segélyprogramjai elérhetik azt a célt, hogy a fejlődő országokban 2020-ra már szinte teljesen visszaszorítsák az anya-gyermek vírusátvitelt (hazánkban az elmúlt tíz évben, évente 5-6 gyermek született teljesen egészségesen olyan édesanyjától, aki rendszeres vírusellenes kezelésben részesült).

A HIV fertőzés természetes lefolyása

A bőrben, az urogenitális, gastrointestinális és légzőszervrendszeri nyálkahártya submucosájában elhelyezkedő macrophagok (dendritikus sejtek) a vírust bekebelezik, a regionális nyirokszervekbe továbbítják, és mint antigénprezentáló sejtek a nyirokszervekben a CD4+ receptort hordozó T limfocitáknak bemutatják. Azok a vírusok, melyek elkerülték az antigén feldolgozást, képesek megfertőzni a limfocitákat. A HIV fertőzést követően a HIV replikációja a helyi nyirokszervekben a CD4+ receptort hordozó T limfocitákban (ezek az immunrendszer irányító sejtjei) megy végbe, melyet generalizált nyirokszöveti fertőzés, és viraemia követ.

Az aktívan HIV virionot termelő limfociták átlag életkora másfél napra csökken. Az immunrendszer aktivációjának eredményeként HIV ellenes antitestek, citotoxikus limfociták termelődnek, melyek hatására a termelődő HIV virionokat a follikuláris dendritikus sejtek kiszűrik, és csökken a HIV viraemia mértéke. A naponta termelődő virionok száma bizonyos mértékig arányos a HIV betegség progressziójával, minél magasabb a szám ($1-10 \times 10^9$ -en átlagosan) annál gyorsabb a betegség progressziója.

Primer, vagy akut HIV tünetegyüttes

A HIV fertőzést követő 3-6 héten belül lép fel, legjellemzőbb tünetei a láz, átmeneti nyirokcsomó megnagyobbodás, fáradékonyság, rossz közérzet, izomfájdalom és gyakran kíséri maculo-papulosus bőrkiütés. A tünetek általában egy-két hét alatt spontán megszűnnek.

Krónikus, tünetmentes HIV betegség

A HIV betegségnek semmilyen klinikai tünete sincs, az immunrendszer funkciója kielégítő, azonban a HIV replikáció változatlan mértékben folyik, az immunrendszer állapotát jellemző CD4+ limfociták száma fokozatosan csökken és vírus vérben kimutatható mennyiségben van jelen. Ez az állapot 3-8 évig tart.

Tünetes HIV betegség

A HIV replikáció hatására az immunrendszer fokozatosan gyengül, generalizált tartós limfadenopátia alakul ki, plusz néhány klinikai tünet, pl. soor, herpes zoster, oral hairy leukoplakia hívhatja fel a figyelmet a HIV betegségre. Ez a stádium 2-3 évig tarthat.

Kifejlett HIV betegség, vagy AIDS stádium

Úgynevezett AIDS indikátor betegség, opportunista fertőzés, vagy tumor kialakulása, mely súlyos immunhiányos állapot következtében jön létre, az átlagos időtartama fél-két év, melyet vírusellenes gyógyszeres kezelés hiányában a halál követ.

A HIV fertőzés diagnózisa

A HIV fertőzés természetes lefolyása alatt a fertőzött személyek hosszú éven keresztül nem mutatnak az esetleges HIV fertőzésre utaló klinikai, vagy általános laboratóriumi eltéréseket. Ezért a klinikusnak sokszor nem állnak rendelkezésére megalapozott klinikai gyanújelek. Természetesen a HIV fertőzött személlyel találkozva annak anamnézisében felmerülhetnek olyan magas HIV fertőzés kockázatára utaló momentumok, melyek felvethetik a fertőzés esetleges meglétét, pl. más szexuális úton terjedő betegség (syphilis, genitális herpes, gonorrhoea stb.), intravénás kábítószer használata, prostitúció stb.

HIV szerológiai vizsgálat

A vizsgálathoz legalább 5 ml natív vért tartalmazó zárt csövet kell küldeni az 12/2002 ESzCsM rendelet által meghatározott, ilyen vizsgálatra feljogosított laboratóriumok egyikébe. Pozitív eredmény esetén a vizsgáló laboratórium újabb vérmintát kér a vizsgált személytől. Mindkét minta pozitivitása esetén a laboratórium tovább küldi a savómintákat az ún. verifikáló laboratóriumok egyikébe. Verifikált HIV fertőzés esetén az eredeti laboratórium értesíti a vizsgálatot kérő orvost a vizsgálat eredményéről.

Javasolt a HIV szerológiai vizsgálat elvégzése előtt a beteget tájékoztatni a vizsgálatról, annak esetleges szükségességéről és klinikai gyanú hiányában beteg beleegyezését kérni. Ez utóbbi nélkül is elvégezhető a vizsgálat diagnosztikus célból a jelenlegi egészségügyi rendszabályaink szerint.

A HIV szerológiai vizsgálat után minden esetben meg kell beszélni a vizsgált személlyel a vizsgálat eredményét, számba kell venni az esetleges kockázati tényezőket, és azok lehetséges szerinti csökkentését kell ajánlani.

Pozitív eredmény esetén a tanácsadás rendkívüli fontossággal bír. Ekkor a HIV fertőzött személlyel részletesen meg kell beszélni, hogy mit jelent a HIV fertőzés, milyen óvórendszabályok, betartására van szükség a fertőzés továbbadásának elkerülésére. Ezen túl életviteli, életmódbeli tanácsokra, lelki segítségnyújtásra van szükség. A többszöri tanácsadást esetleg ajánlott ebben jártas kollegára bízni. Javasolt részletes sejtes immunológiai vizsgálatok és a HIV mennyiségi vizsgálatának végzése, hogy megállapítható legyen a HIV fertőzés stádiuma, illetve tájékoztatni kell a fertőzöttet, hogy a legújabb ajánlások szerint a kezelést a stádiumtól függően azonnal el kell kezdeni, mert csak így lehet biztonságosan elkerülni az opportunista fertőzéseket és daganatokat, illetve lehet elérni, hogy a HIV-fertőzött hosszú évtizedekig tartó egészséges életet élhessen. Mai ismereteink szerint a tartósan vírusmentes személyeknél a vírusátvitel veszélye minimális, így a gyógyszeres terápiának fontos közegészségügyi vonatkozása is van.

Az egészségügyi adatok és személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló törvény XLVII/1997 rendelkezett a fertőző betegségekkel kapcsolatos adatközlésről, és a népjóléti miniszter 63/1997 NM rendelete alapján a **HIV fertőzés személyes adatok nélkül bejelentendő betegség (a jelentés generált azonosítóval, a rizikócsoport, életkor, nem és a lakóhely irányítószámának megadásával, illetve a betegség stádiumának meghatározásával történik).**

Vizsgálati algoritmus HIV fertőzött betegek állapot meghatározására

Orvosi vizsgálat

A vizsgálatnak részletes anamnézissel kell kezdődnie, magában foglalva a korábbi betegségeket, az esetleges akut, elsődleges HIV tünetegyüttesre utaló tüneteket, a dohányzást, az alkohol- és drogfogyasztást, a transzfúziós anamnézist, illetve a korábban elvégzett HIV-tesztek eredményét.

A fizikális vizsgálat során ki kell térni esetleges bőrelváltozásokra (pl. seborrheas dermatitis, stb), a szájnyálkahártyára, nyirokcsomó megnagyobbodásokra, részletes fizikális statusra, neurológiai vizsgálatra. Esetleges kifejezett pszichés funkciózavarokat is rögzíteni kell.

Ajánlott vizsgálatok:

Általános laboratóriumi vizsgálatok:

teljes mennyiségi és minőségi vérkép

vérkémia és biokémia vizsgálatok

Szerológiai vizsgálatok:

CMV, EBV, Toxoplasma szerológia

Syphilis szerológia

Hepatitis A, B és C szerológia

Egyéb vizsgálatok

Mellkas rtg, PPD test

Nőknél cervix, férfiaknál anális PAP kenet vizsgálat, HPV-vel egybekötve

Tanácsadás, konzultáció

A pácienssel meg kell beszélni a betegségét, a jelen állapotát, a HIV fertőzés természetes lefolyását és a gyógyszeres kezelés fontosságát. Fontos meg tárgyalni a HIV fertőzés átadásának megelőzési lehetőségeit, a biztonságos szexuális magatartást, a jelen állapotában szükséges orvosi teendőket, beleértve életviteli, munkaköri, diétás, stb. kérdéseket is. Részletesen meg kell beszélni a rendelkezésre álló antiretrovirális terápiás lehetőségeket, egyéb kezelések, pl. az opportunista fertőzések elleni kemoprofilaxis és az esetleges védőoltások lehetőségeit is.

Speciális vizsgálatok a HIV betegség progressziójának meghatározására, illetve az antiretrovirális kezelés monitorozására

CD4+ és CD8+ sejtszám meghatározás, sejtfelszíni marker vizsgálatok.

A perifériás vérben keringő, a sejtfelszínükön CD4+ receptort hordozó limfociták, más néven T-helper limfociták számának és százalékos megoszlásának kitüntetett szerepe van a HIV betegség stádiumának meghatározására. Két érték bír különösebb jelentőséggel, az 500 sejt/μl érték felett az AIDS-hez társuló súlyos szövődmények kialakulásának a valószínűsége rendkívül csekély (de a gyógyszeres kezelés már ekkor is javasolt), ezzel szemben a 200 sejt/μl alatti értékeknél a súlyos szövődmények kialakulásának valószínűsége jelentősen gyakoribb. A HIV betegség természetes lefolyása során, amennyiben a fertőzött nem egyezik bele az antiretrovirális kezelésbe, negyed-félévente ajánlott a vizsgálat elvégzése. A vizsgálatot megfelelő gyakorlattal rendelkező laboratóriumban kell elvégeztetni, ún. flow cytometriás eljárással, monoklonális anti-test jelöléssel. A betegek hosszú távú követését lehetőleg azonos laboratórium végezze.

A perifériás vérben keringő, sejtfelszínükön CD8+ receptort hordozó limfociták, más néven T-suppressor limfociták számának meghatározása elsősorban a celluláris immunrendszer aktivációjára ad felvilágosítást, és közel hasonló szerepet játszik a betegség progressziójának és a terápiás tennivalóknak a meghatározásában.

Az ún. naiv és memória T- sejtek kompartmentjának meghatározása elsősorban az

immunrekonstrukció pontosabb nyomon követésére szolgál, vizsgálatukra a CD4+ és CD8+ CD45/RA, CD45/RO sejtfelszíni marker vizsgálatok alkalmasak.

Plazma HIV-RNS kópia szám mérése

A HIV fertőzött szervezetében naponta termelődő vírusrészecske arányos a plazma vírusrészecskéivel, mely fontos prognosztikus tényező a fertőzés korai stádiumában is, segítségével következtetni lehet a fertőzés, betegség lefolyására. Minél magasabb a plazma vírusrészecskéje a HIV betegség krónikus szakaszában, annál gyorsabb a betegség progressziója. A plazma vírusrészecskéjét a HIV-RNS kópia mérésével lehet meghatározni. Alacsony a vírusrészecske, ha a plazma HIV-RNS kópiaszám kisebb 10.000 kópia/ml-nél, és magas a vírusrészecske, ha a HIV-RNS kópiaszám 100.000 kópia/ml feletti. Ezek a határok nem abszolútak, csak tájékoztató jellegűek, és jelentős egyéni variációk lehetségesek.

A plazma HIV-RNS kópiaszám különösen fontos az antiretrovirális kezelés hatékonyságának a mérésére. A kombinált antiretrovirális kezelés (HAART vagy kART) hatására a plazma HIV-RNS kópiaszám dinamikusan csökken és a kiindulási értéktől függően 8-24 hét alatt a méréshatár alatti (20-40 kópia/ml) értékre csökken.

A valós idejű polimeráz láncreakció (real-time PCR) vizsgálaton alapuló HIV TaqMan™ vizsgálat plazma HIV-RNS kópia szám alsó méréshatára 20 kópia/ml. A mérési értékeket lineáris számokkal, illetve 10-es alapú logaritmus számokkal lehet megadni. Az egyes mérések közötti különbséget csak $\pm$ háromszoros lineáris, vagy $\pm$ 0,5 log eltérés esetén kell változásként értékelni.

HIV gyógyszer rezisztencia vizsgálat

A gyógyszer rezisztens HIV törzsek kialakulása a fő oka az antiretrovirális kezelés elégtelenségének. A HIV változékonysága miatt, mely a reverztranszkripció során létrejövő hibás átírás eredménye, naponta mutáns viriononok milliárdjai keletkeznek. Antiretrovirális gyógyszerek mellett ezekből a mutációkból rezisztens törzsek szelektálódhatnak és válhatnak dominánssá. A genotípus alapú rezisztencia vizsgálatok terjedtek el a klinikai gyakorlatban, melyek a HIV *pol* – génszakaszának szekvenálásával határozzák meg az aminosavak sorrendjét és az egyes mutációkat értékelik az esetleges gyógyszerrezisztencia irányában. A rezisztencia vizsgálatok jelentősége nő, azonban számos tény korlátozza a klinikai alkalmazhatóságukat. A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt mindenképpen indokolt a rezisztencia vizsgálat elvégzése olyan területeken, ahol a primo-rezisztencia aránya 5% feletti.

Terápiás gyógyszer szint mérés (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

Vizsgálatok igazolták, hogy az antiretrovirális gyógyszerek közül a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) és proteáz inhibitorok (PI) hatékonysága a plazma minimum koncentrációkkal ($C_{\min}$) áll összefüggésben, míg a gyógyszerek toxicitása részben a gyógyszerek teljes expozíciójával (AUC) illetve maximum koncentrációjával ($C_{\max}$) áll arányban. Az egyes gyógyszerek farmakokinetikája és farmakodinámiája jelentősen különbözhet a gyógyszer felszívódása, metabolizmusa miatt különbségek miatt, ezért a TDM klinikai jelentősége növekszik. Különös hangsúlyt ad a TDM alkalmazásának a ritonavir ún. farmakokinetikus erősítő hatásának egyre kiterjedtebb klinikai felhasználása. Legelterjedtebb módszerek a magasnyomású folyadék chromatographia, illetve tömegspektroszkópia segítségével mérik az egyes gyógyszerek plazma koncentrációját. A TDM a rutin betegellátásban nem bevett klinikai gyakorlat.

Antiretrovirális kezelés

Szlávik János dr., Lakatos Botond dr., Bánhegyi Dénes dr.

A kezelés céljai és elvei:

Mai ismereteink szerint nem rendelkezünk egyetlen olyan gyógyszerrel, mellyel tökéletesen és tartósan gátolni lehetne a HIV replikációját, valamint az is tény, hogy a HIV fertőzés korai időszakában hosszú élettartamú memória sejtek is fertőződnek, így a vírus eradikációja tudomány mai állása szerint nem lehetséges.

A kezelés *klinikai célja az élet meghosszabbítása mellett a jó életminőség elérése és fenntartása, valamint a fertőzőképesség megszüntetése.* Ez nem csupán az AIDS szövődményeinek, opportunista fertőzéseknek, daganatoknak a megelőzését jelenti,

hanem az antiretrovirális kezelés okozta rövid és hosszú távú mellékhatások megelőzését és gyógyítását is magába foglalja.

A kezelés *virologiai célja*, a vírusrémennyiség lehető legnagyobb, és tartós csökkentése, lehetőség szerint a mérésáatar alá. Ennek eredményeként megáll a betegség progressziója és segít megelőzni, vagy késleltetni a rezisztencia kialakulását.

Immunológiai célja az immunrendszer kvantitatív (normál CD4+ sejt szám) és kvalitatív (kórokozó-specifikus immunválasz) rekonstrukciója.

Terápiás célja a gyógyszerek racionális kombinálása, szükség szerinti cseréje annak érdekében, hogy a fenti kezelési célok minél tökéletesebben elérhetők legyenek, továbbá, hogy megmaradjanak további kezelési lehetőségek, csökkenjen a gyógyszerek toxicitása, mellékhatása, és maximalizálható legyen a kezelési együttműködés.

Epidemiológiai cél a HIV fertőzés átvitelének csökkentése, illetve megszüntetése.

Indikációk:

A HIV fertőzés természetes lefolyásának progressziója

Az utóbbi évek retrospektív vizsgálatai annak tisztázására irányultak, hogy mikor a legcélszerűbb elkezdni a kezelést. Ezek a vizsgálatok (EuroSIDA, START, Temprano study), valamint a jelen tudásunk szerint a hosszú évekig tartó gyógyszer kombinációk szedése okozta anyagcsere mellékhatások miatt a kezelés megkezdésének időpontja megváltozott. Természetesen ma is érvényes az alapelv, hogy a HIV fertőzöttek készen kell állnia kezelésre, elsősorban pszichésen. A kezelés időpontjának megválasztásában ma már a CD4+ sejt számnak nincs jelentősége, valamennyi HIV-fertőzöttnél mielőbb javasolt a gyógyszeres terápia megkezdése. Az aktuális HIV-RNS kópiaszám az ajánlott gyógyszer kombináció megválasztásában játszik szerepet.

1. táblázat. Kezelési ajánlások

Klinikai kategória	CD4+ sejt szám	Ajánlás
Súlyos tünetek, AIDS	bármely	Azonnali kezelés javasolt
Tünetes vagy tünetmentes	< 200 /µl	Azonnali kezelés javasolt
Tünetes vagy tünetmentes	200 és 350/µl között	Azonnali kezelés javasolt

Tünetes vagy tünetmentes	350 és 500/μl között	Azonnali kezelés javasolt
Tünetmentes	>500/μl	Kezelést fel kell ajánlani és, ha a páciens felkészült, a kezelés elindítható

Tünetes HIV –fertőzött, AIDS beteg kezelése

Minden előrehaladt immunhiányos állapotú tünetes HIV fertőzött betegnek, akinek a CD4+ sejt száma kisebb 200/μl, akinek aktív opportunistá betegsége, vagy daganata van, haladéktalanul el kell kezdeni a kezelést. Ez feltétlenül szükséges, hiszen az opportunistá fertőzések kiújulhatnak, újabb szövődmény léphet fel, melyek a beteg életminőségét jelentősen rontják, illetve az életét veszélyeztetik.

Tünetmentes HIV-fertőzöttek kezelése

Tünetmentes HIV fertőzöttek, akik CD4+ sejt száma 200/μl alatti, kezelését feltétlenül meg kell kezdeni, mivel ebben az állapotban az AIDS és szövődményei kialakulásának a kockázata nagy. Egyes vizsgálatok azt sugallják, hogy az alacsony kiindulási CD4+ szám rosszabb virológiai választ eredményez, bár az újabb csoportú ARV-k hatékonysága kevésbé függ az immunológiai állapottól. 200 és 500/μl közötti CD4+ sejt szám esetén ma már valamennyi protokoll ajánlja a terápia elindítását, hiszen sok opportunistá megbetegedés előfordulása jelentősen gyakoribb, mint normál celluláris immunfunkciók esetén.

Olyan tünetmentes HIV fertőzötteknél, akik CD4+ sejt száma 500/μl feletti, a rövidtávú klinikai progresszióknak a valószínűsége csekély. Mégis a legújabb megfigyelések alapján még alacsony vírusrámmennyiség mellett is javasolt az antiretrovirális kezelés, mert csak így kerülhetőek biztonságosan a krónikus HIV fertőzéshez társuló daganatok (Kaposi sarcoma és non-Hodgkin lymphoma) és tartható fenn a jó immunállapot.

Egészen a legutóbbi időig a klinikusok mérlegelték az alábbiak alapján terápia hosszú távú klinikai előnyeit és hátrányait és ezek figyelembe vételével kezdték meg a vírusellenes kezelést:

A korai kezelés lehetséges előnyei

- A vírusreplikáció és a mutációk számának, valamint a vírusrámmennyiség csökkentése
- A progresszív immunkárosodás megakadályozása; a normál immunrendszer

lehető leghosszabb ideig való fenntartása

- Az AIDS kialakulásának késleltetése és az élet meghosszabbítása
- Rezisztens vírusok szelektálódásának a csökkentése
- Mérsékeltabb gyógyszer mellékhatások (a korszerűbb gyógyszerek a korábbiaknál jóval kevesebb mellékhatással bírnak)

A korai kezelés lehetséges veszélyei

- A maximális vírus-szuppressziót létrehozó gyógyszer-kombinációk életminőséget rontó hatása (gyógyszer mellékhatások és egyéb kellemetlenségek)
- Korábban jelentkező gyógyszer-rezisztencia
- Rezisztencia kialakulása esetén korlátozottabb gyógyszerválaszték
- Egyes antiretrovirális gyógyszerek hosszú távú toxicitása
- A jelenlegi antiretrovirális kombinációk hatékonyságának hossza egyelőre ismeretlen

Bár a legújabb ajánlások szerint már valamennyi HIV-fertőzöttnek javasolt a gyógyszeres kezelés, a kezelés elindításához az alábbi tényezőket kell egyedileg figyelembe venni:

- az egyén készsége és elkötelezettsége a terápia elkezdésére
- az immundeficiencia mértéke a CD4+ sejtek száma alapján
- a betegség progressziójának rizikója a CD4+ sejtek száma és a plazma HIV-RNS mennyisége alapján
- a terápia előnyeinek és hátrányainak mérlegelése
- a tanácsadás és oktatás után az alkalmazott terápia elfogadása.

Akut, primer HIV tünetegyüttes

Korábban egyre több adat gyűlt össze, melyek bizonyították, hogy az akut, primer tünetegyüttesben alkalmazott fél-, háromnegyed éves kombinációs antiretrovirális kezelés jelentősen lassítja a HIV betegség természetes, az átlagnál gyorsabb progresszióját. Az új protokoll nem tesz különbséget az akut és krónikus HIV-fertőzés között, mindkét esetben javasolja az antiretrovirális kezelést.

Az akut HIV-fertőzés kezelésének előnyei teoretikusan az alábbiakban foglalhatók össze:

- a kezdeti fokozott vírusreplikáció szuppressziója és a vírus szervezetben való disszeminációjának mérséklése
- az akut tünetegyüttes súlyosságának csökkentése
- a kezdeti vírus „set point” csökkentése, mely hatással lehet a betegség további progressziójára
- a vírus replikáció gátlásával a mutációk számának lehetséges csökkentése.

Az antiretrovirális gyógyszerek áttekintése

A HIV betegség kezelésére használt majdnem húsz gyógyszer három fő hatástani csoportba osztható: nukleozid (nukleotid) reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI), proteáz inhibitorok (PI) és nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI). Az utóbbi években három újabb hatástani csoportban törzskönyveztek néhány gyógyszert, nevezetesen a vírus fúzió inhibitor csoportba tartozó enfuvirtide, a CCR5 antagonistá maravirok és az integráz inhibitor raltegravir, dolutegravir és elvitegravir. Hazánkban a felnőtt HIV betegek antiretrovirális kezelését Budapesten az Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet Infektológiai Osztálya és Szakambulanciája végzi. 2014-ben három, HIV-fertőzöttek gondozására és kezelésére szakosodott infektológiai centrum nyílt meg, egy Miskolcon, egy Debrecenben és egy Pécsen. A betegek az antiretrovirális gyógyszereiket egészségügyi rendelkezés alapján 100%-os térítéssel, az úgynevezett dobozdíj megfizetésével kapják.

Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)

A HIV a sejtbejutást követően az információt tartalmazó RNS láncról a reverz transzkriptáz enzim segítségével egy kiegészítő DNS láncot polimerizál. Ezt a jelenséget reverz transzkripciónak nevezik. A heterolánc elkészülte után a RT másik funkciójaként (RNS H-áz) a láncot elhasítja, majd a sejt az így elkészült egyszálú DNS láncot egy komplementer DNS láncsal egészíti ki, mely „vírus-specifikus” kettős DNS láncot az integráz enzim a fertőzött sejt DNS állományába véletlenszerűen integrálja. Ezt az

állapotot látenszen fertőzött sejtnak nevezik. A nukleozid analógok a HIV fertőzött sejtekben trifoszforilálódnak és a vírus aktív reverz transzkriptázához kapcsolódva annak működését gátolják, valamint az enzim által szintetizált hetero (RNS-DNS) láncból a készülő DNS láncot terminálják, mivel e vegyületek nem rendelkeznek olyan kötőhellyel, mely a DNS lánc további polimerizációját lehetővé tennék. Ebbe a csoportba tartoznak a leggyakrabban, és legrégebben használt antiretrovirális gyógyszerek (ld. 2. táblázat). A csoportra jellemző, hogy önmagukban csupán mérsékelten tudják csökkenteni a vírus replikációt (tizedére – századára).

Orálisan közepesen–jól felszívódnak, viszonylag toxikus vegyületek, relatív szűk terápiás indexszel. Legjellemzőbb mellékhatásaik, részben a myelotoxicitás, részben a perifériás polyneuropátia. A csoport tagjai kombinációs kezelésre (2NRTI) alkalmazsak, ha különböző toxicitás profilú vegyületeket alkalmazunk. A keresztrezisztencia nagyon gyakori a csoportban.

A nukleozod/nukleotid analógok nagyrészt a veséken át eliminálódnak, így nem kerülnek interakcióba más, a hepatikus enzimek segítségével átalakuló szerekkel, azaz nagyon kevés gyógyszerinterakcióval kell számolni, ugyanakkor a vesére gyakorolt krónikus toxicitás némely vegyületnél (pl. tenofovir disoproxil fumarát) komoly szempont. Hazánkban 2017-ben elérhetővé válik különböző kombinációkban, a vesére és csontanyagcserére sokkal kedvezőbb hatású tenofovir származék a tenofovir alafenamid fumarát (TAF).

Proteáz inhibitorok (PI-k)

Ez az a vegyületcsoport, mely jelentősen megváltoztatta a HIV betegség kezelési lehetőségeit. A HIV proteáz az az enzim, mely a keletkező HIV virion *gag-pol* polyproteinjét virális enzimekre és struktúr fehérjékre hasítja, mely után a virion fertőzőképessé válik. A peptid illetve peptid-like vegyületek a proteáz enzim aktív helyéhez kötődve annak működését gátolják. Így a keletkezett HIV virionok nem tudnak újabb sejteket megfertőzni. A csoportba tartozó vegyületek (ld. 2. táblázat) nagy molekulásúak, viszonylag rosszul szívódnak fel, a bél nyálkahártya és a célsejtek P-glikoprotein aktivitása elsősorban a saquinavir, a lopinavir, kevésbé az indinavir felszívódását és hatékony intracelluláris koncentrációját csökkenti. A máj P450 citochrom CYP 3A4 izoenzimeken keresztül metabolizálódnak. A csoport tagja, a ritonavir kis mennyiségben (100-400 mg) jelentősen javítja a PI-k farmakokinetikáját, ezért egy kivétellel (atanavir) minden esetben kombinációban kerül alkalmazásra („boosted” PI, illetve PI/r rövidítéssel jelöljük a kombinációt). Utóbbi években a cobicistat boosterként való alkalmazása egyre elterjedtebb. Viszonylag atoxikus vegyületek, azonban éppen metabolizációjuk miatt jelentős gyógyszer-interakciós hatások-

kal rendelkeznek, elsősorban a ritonavir kifejezetten bénítja mind a P-glicoproteinek, mind a CYP 3A4 izoenzim aktivitását. A leggyengébb ilyen típusú tulajdonsággal a saquinavir rendelkezik.

Krónikus mellékhatásai közül a lipodisztofria a leggyakoribb, emelkedett szérum choleszterin és triglicerid szintekkel, a zsírszövet átrendeződésével (az arcról, végtagokról a zsír a hasi régióba kerül) esetenként bölénypúp kialakulásával kísérve, valamint hiperbilirubinaemia, inzulin dependens diabetes mellitus, hemolitikus anémia, májkárosodás a legjellemzőbb elváltozások. Újabban adatok gyűlnek arról, hogy emelhetik a kardiovaszkuláris betegségek (miokardiális infarktus, stroke) kockázatát.

Non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)

Az antiretrovirális vegyületek (ld. 2. táblázat) különböző kémiai szerkezetű csoportja, mely közös jellemzője, hogy nagy affinitással kötődnek a HIV-1 reverz transzkriptáz enzimhez, annak katalitikus régiójában konformáció változást hoznak létre, és blokkolják működését. A nukleozid analógokkal additíven illetve szinergista módon hatnak. Orálisan általában jól felszívódnak, a máj P450 citochrom CYP A3 izoenzim rendszerén keresztül metabolizálódnak. A nevirapin induktor, míg az efavirenz induktor és inhibitor szerepet egyaránt játszhat a metabolikus folyamatokban. Az ún. „második generációs” etravirin hatékony a szokásos NNRTI rezisztens HIV-1-gyel szemben is. Legfontosabb mellékhatásuk az adagolás 2-5. hetében jelentkező bőrküütes, mely az esetek egy részében intoleranciához vezet. Hazánkban is elérhető a csoport egyik legkorszerűbb képviselője a rendkívül kedvező mellékhatás profillal rendelkező rilpivirin.

Fúzió inhibitorok

Új hatásmechanizmusú vegyületcsoport, melynek jelenleg egy tagja vált gyógyszeré, az enfuvirtide, mely egy polypeptid. A HIV a megfelelő CD4+ receptorú és CXCR5 vagy CXCR4 koreceptorú sejthez kötődve a felületi fehérjéin jelentős konformációs változások jönnek létre, és ezek eredményeként fúzióval a sejtbe és fertőzi meg azt. A T-20 polypeptin a gp41 HR1 régiójához kötődve képes a konformáció változásokat gátolni és ezzel megakadályozni a vírus bejutását a sejtbe. A fúzió inhibitorok előnye, hogy a vírusokban korábban kialakult NRTI, NNRTI vagy PI rezisztencia nem befolyásolja hatékonyságukat. Tekintettel a betegek számára kedvezőtlen adagolási módjára (napi kétszeri szubkután injekció) ez a szer kizorult a klinikai gyakorlatból.

CCR5 inhibitorok

A maravirok az első CCR5 ko-receptor antagonisták, mely gátolja a HIV kötődését a CCR5 koreceptorú CD4+ lymphocythához, ezzel megakadályozza a vírus sejtbe

jutását. A fertőzés korai szakaszát elsősorban a CCR5 – tróp vírusok jellemzik, majd a későbbiekben fokozatosan megjelennek a CXCR4 – tróp vírus variánsok is, melyekkel szemben a maravirok hatástalan. A maravirok a virológiai hatékonyságán túl, attól attól független, kedvező immunológiai hatással is rendelkeznek.

A maraviroc nem a CYP 3A4 rendszeren keresztül metabolizálódik, így kevés gyógyszer interakcióval kell számolni. A diltiazem és a verapamil, a clarithromycin, itraconazol, voriconazol szérumszintje mérsékelten emelkedik, míg a carbamazepin, rifampicin a maraviroc szérum szintjét csökkenti 60-70%-kal.

Integráz inhibitorok

A raltegravir az új hatástani csoport első tagja, mely az integráz enzimhez kötődve gátolja annak funkcióját, nevezetesen, hogy a HIV RNS templárról polimerizált kettős-láncú DNS szakasz bejusson a fertőzött sejt sejtmagjába és beillesztésre kerüljön a sejt DNS állományába.

Az integráz inhibitorok a CYP 3A4 rendszerben sem induktorként, sem inhibitor-ként nem szerepelnek, így rendkívül kevés gyógyszerinterakcióval kell számolni. A raltegravir az UGT1A1 glucuronidizáción megy keresztül, így egyáltalán nem kell gyógyszer interakcióval számolni hormonális fogamzásgátló tabletták szedésekor. Egészséges személyeknél omeprazol együttadásakor a raltegravir szérum szintek emelkedését észlelték. A dolutegravir 10-15%-ban a CYP 3A4 rendszeren keresztül metabolizálódik, de emiatt nem szükséges dózismódosítás és a hatékonyság is megfelelő, hasonló metabolizmuson megy keresztül az elvitegravir is. Carbamazepin, fenitoin és rifampicin, valamint egyes daganatellenes szerek szintén csökkenthetik az integráz-inhibitorok szintjét.

A raltegravir hatására gyorsan (hetek alatt) két nagyságrenddel csökken a HIV replikáció. A csoport legújabb gyógyszerei között szerepel a dolutegravir, mely szintén mind naív, mind előzetesen már kezelt betegek számára elérhető. Előnyei között az egyszeri adagolás, a szintén nagyon kedvező mellékhatás és gyógyszer interakciós profil említhetőek. Az elvitegravir (ELV) egy négyes kombináció (tenofovirral, emtricitabinnal és cobicistattal kombinálva) részeként, napi egyszeri adagolásban egyre több országban érhető el. A parenterális cabotegravir egy újonnan vizsgált integráz-inhibitor, melynek újszerűségét és klinikai relevanciáját a különösen hosszú felezési idő adja.

Hepatitis B és/vagy C koinfekció, valamint tuberculosis esetén az integráz-inhibitorok az első választandó gyógyszer-csoport.

2. táblázat. Antiretrovirális gyógyszerek:

Név	Védett (generikus) név	Ajánlott dózis
Nukleozid analóg reverztranszkriptáz inhibitorok (NRTI)		
Zidovudin, ZDV, AZT	Retrovir	2×250 mg vagy 3×100-200 mg
Didanozin, DDI	Videx	1×250 vagy 400 mg
Lamivudin, 3TC	Epivir, (Lamivudine TEVA, HSPT)	2×150 vagy 1×300 mg
Stavudin, D4T	Zerit ¹	2×30 vagy 40 mg
Abacavir, ABC	Ziagen ⁵	2×300 vagy 1×600 mg
Tenofovir, TDF	Viread (Tenofovir TEVA, Virofob)	1×245 mg
Tenofovir, TAF	Vemlidy ³	1×25 mg
Emtricitabin, FTC	Emtriva	1×200 mg
FIX kombinációk		

ZDV + 3TC	Combivir, (Lazid, Zidovudine/lamivudine TEVA)	2 × 300 + 150 mg
ABC + 3TC	Kivexa ⁵	1 × 600 + 300 mg
ZDV + 3TC + ABC	Trizivir ^{3,5}	2 × 300 + 150 + 300 mg
TDF + FTC	Truvada	1 × 245 + 200 mg
TAF + FTC	Descovy ³	1 × 25 + 200 mg
EFV + TDF + FTC	Atripla ³	1 × 600 + 245 + 200 mg
DTG + ABC + 3TC	Triumeq ⁵	1 × 50 + 600 + 300 mg
TDF + FTC + RPV	Complera ³	1 × 245 + 200 + 25 mg
TDF + FTC + ELV/cobicistat	Stribild ³	1 × 245 + 200 + 150/150 mg
TAF + FTC + ELV/cobicistat	Genvoya	1 × 25 + 200 + 150/150 mg
FTC+RPV+ TAF	Odefsey	1 × 200 + 25 + 25 mg
ATZ/cobicistat	Evotaz ³	1 × 300/150 mg
DRV/cobicistat	Rezolsta	1 × 800/150 mg
Proteáz inhibitorok (PI)		
Saquinavir, SQV	Invirase	2×600-1000 mg /2×100-200 mg RTV ²
Ritonavir, RTV	Norvir ⁶	2 × 600 mg
Indinavir, IDV	Crixivan ¹	2 × 600-800 mg/2×100 mg RTV ²
Nelfinavir, NFV	Viracept ¹	3 × 750 vagy 2 × 1250 mg

Lopinavir/ritonavir, LPV/r	Kaletra	2 × 300/100-400/133 mg
Fosamprenavir, FPV	Telzir	2 × 700 mg/2×100 mg RTV ² vagy 1 × 1400 mg/1×100 mg RTV ²
Atazanavir, ATV	Reyataz	1 × 400 mg vagy 1 × 300 mg/1×100 mg RTV ²
Darunavir, DRV, TMC114	Prezista	2 × 600 mg/2×100 mg RTV ² vagy 1 × 800 mg/1×100 mg RTV ²
Tipranavir, TPV	Aptivus	2 × 500 mg/2×200 mg RTV ²
Nem-nukleozid reverztranszkriptáz inhibitorok (NNRTI)		
Efavirenz, EFV	Stocrin, (Efavirenz TEVA)	1 × 600 mg
Nevirapin, NVP	Viramune, (Nevirapine HSPT, TEVA, Nevita)	2 × 200 vagy 1 × 400 mg
Etravirin, ETV, TMC125	Intelence	2 × 200 vagy 1 × 400 mg
Delavirdine, DLV	Rescriptor [†]	3 × 400 mg
Rilpivirin, RPV	Edurant	1 × 25 mg
Fúzió inhibitor (FI)		
Enfuvirtide, T-20	Fuzeon	2 × 90 mg szubkután injekció
Entry inhibitor (EI), CCR5 koreceptor inhibitor		
Maravirok, MVC	Celsentri	2 × 150, 2 × 300 vagy 2 × 600 mg

Integráz inhibitor (II)		
Raltegravir, RAL	Isentress	2 × 400 mg
Raltegravir, RAL		1 × 1200mg
Elvitegravir, ELV	Vitekta ³	1 × 150mg
Dolutegravir, DTG	Tivicay	1 × 50 mg vagy 2 × 50 mg

Megjegyzés:

1. Végleg kivonták a forgalomból
2. 100-200 mg ritonavir kedvező farmakodinámiai hatással van a vele együttadott PI-ra
3. OEP által nincs befogadva
4. Európában nem regisztrált
5. Csak negatív HLA-B*5701 teszt esetén
6. Önmagában nem alkalmazzák, csak más PI-ral kombinálva

Mivel kezdeni a kezelést - az első választandó gyógyszer kombináció

A klinikai megfigyelések elsöprő tényekkel igazolták, hogy a kombinált antiretrovirális terápia (kART) hatására drámaian csökkent az AIDS-hez kapcsolódó halálozások és a HIV-fertőzéssel kapcsolatos szövődmények száma. A kezdő kART-nak személyre szólónak kell lennie, hogy a leghatékonyabb legyen, figyelembe véve a beteg toleranciáját, kezelési együttműködését, korát, alapbetegégeit, az esetleges koinfekciókat (HBV, HCV, tuberculosis stb), minimalizálva a hosszú távú mellékhatásokat és elkerülve az esetleges gyógyszer kölcsönhatásokat.

A kART kezelés célja a hatékony, rövid és hosszú távon is jól tolerálható gyógyszerek által

- a HIV-hez társuló morbiditás csökkentése, a túlélés hosszának és minőségének növelése
- az immunrendszer helyreállítása és a celluláris immunfunkciók megőrzése
- a szérum vírusréménység maximális és tartós szuppressziója
- a vírus átvitelének csökkentése.

Az antiretrovirális kezelést a tudomány mai álláspontja szerint élethosszig kell alkalmazni, ami a vírusszaporodás gátlása révén az immunrendszer megerősödését, jó életminőségű, egészséges életet biztosít, míg a rezisztencia kialakulásának valószínűségét csökkenti, és a transzmissziót gátolja. A kezelés hatékonysága a vírusréménység csökkenésével mérhető, mely szerint lehetőleg három, de legkésőbb hat hónap alatt a

vírusedettségnek 20 kópia/ml alá kell csökkennie, és tartósan ilyen alacsony szinten kell maradnia.

Melyik kART kombináció a leghatékonyabb

Az elmúlt két évtizedben az optimális kART meghatározására vonatkozóan intenzív kutatásokat végeztek. A vizsgálatok alapvető megállapítása, hogy nincs egyetlen, minden kívánt feltételnek megfelelő („one-size fits all”) kombinációs terápia. Minden esetben az egyes betegek különböző sajátosságaihoz, társbetegségeihez, életviteléhez, krónikusan szedett gyógyszereihez és a betegség stádiumához kell igazítani az individualizált terápiát. Fontos szempont a kezdő kombináció kiválasztásánál, hogy a beteg informált legyen a kombinációk előnyeiről, esetleges kedvezőtlen mellékhatásairól. A választásnál a beteg és a gyógyszer adottságait, tulajdonságait kell alaposan mérlegelni. A páciens oldaláról figyelembe kell venni a beteg korát, nemét, aktuális CD4+ limfocitaszámát és vírusedettségét, belgyógyászati státuszát, különös tekintettel az esetleges vesebetegségre, lipidprofil eltérésekre, kardiovaszkuláris kockázatokra, cukorbetegségre, vagy annak hajlamára, továbbá központi idegrendszeri betegséget, pszichiátriai vonatkozásokat, koinfekciókat (HBV, HCV, tuberculosis). Tekintetbe kell venni a beteg által szedett gyógyszereket, egyes genetikai faktorokat (pl. HLA-B*5701), tervezett terhességet. A gyógyszer vonatkozásában annak hatékonyságát, tolerálhatóságát, rövid- és hosszú távú mellékhatás profilját, a lehetséges gyógyszer interakciókat, farmako-kinetikai tulajdonságokat, a gyógyszeresedés gyakoriságát és a költségeket kell mérlegelni. Mindezek ismeretében, a gyógyszeresedésre megfelelően felkészült beteggel együtt javasolt döntést hozni.

A két NRTI váz

Az elmúlt két évtized kutatásai alapján a mai napig a kettős nukleozid analóg a leggyakoribb összetevője a kezdő kART-nak, melyet nukleoz(t)id váznak is neveznek, melyhez egy harmadik, hatékony antiretrovirális gyógyszer kerül. Ez a kombináció biztosítja a tartós, maximális vírus replikáció gátlást. Az ajánlott kombinációk a lamivudin + tenofovir, lamivudin + abacavir, lamivudin + zidovudin, tenofovir + emtricitabin. Ezek közül a legtöbb, hazánkban fix kombinációban is elérhető (lásd 2. táblázat). Abacavir adása csak a súlyos, életet veszélyeztető hyperszenzitív reakció valószínűségét jelentősen csökkentő negatív HLA-B*5701 eredmény, vagy negatív in vitro ABC-HSR esetén ajánlott.

Két NRTI + egy NNRTI kombinációja

Rilpivirin, efavirenz és nevirapin egyaránt ajánlott kezdő kombinációban, bár a protokollok többsége a két utóbbi NNRTI-t már csak alternatívaként ajánlja. A rilpivirin

számos kedvező tulajdonsága miatt kedvelt, kART naiv betegnek adható gyógyszer, de alkalmazását a szérum vírusráta (100.000 kópia/ml felett alkalmazása nem ajánlott).

A rilpivirin előnyös lipidprofilja, a ritkábban jelentkező allergiás reakciók és a csak elvétve jelentkező központi idegrendszeri mellékhatások (szédülés, alvászavarok) miatt népszerű. Az efavirenz hátránya a kezdeti dysphoria, rémálmok, hangulatváltozás, álmatlanság – melyek általában átmenetiek, és az esetek többségében nem kell a kezelést felfüggeszteni –, valamint két hét elteltével jelentkező allergiás bőrkiütések, valamint a hyperlipidaemiát és májkárosodást okozó hatása. A nevirapinnál az allergiás reakciók, a bevezető kezelés szükségessége (két hétig csak a napi dózis fele javasolt) és a lehetséges májkárosodás (különösen magas CD4+ sejtszám esetén) miatti ellenőrzések korlátozzák alkalmazhatóságát.

Az efavirenz állatkísérletekben teratogénnek bizonyult, ugyanakkor humán összehasonlító vizsgálatokban a WHO álláspontja alapján nem volt szignifikánsan nagyobb terhességmegszakadási arány, vagy kóros magzati fejlődés. Ennek ellenére a terhesség első trimeszterében, illetve szülőképes nőknek való adása nem javasolt. Az etravirin nagyon kevés mellékhatással rendelkezik és rezisztencia profilja is kíváló.

Két NRTI + egy PI kombinációja

A PI-k bevezetése az antiretrovirális kezelésbe drámaian csökkentette mind a betegség progresszióját, mind a halálozást. A kezelés tartósan javította a klinikai és laboratóriumi jellemzőket. A korábbi PI tartalmú kombinációkat részben a háromszori adagolás, részben a viszonylag nagyszámú kapszula (6-18) jellemezte. A kis dózisu, booster hatású ritonavir (általában 1-2x100 mg) fokozta több más PI hatékonyságát, részben azok felszívódásának elősegítésével (SQV, LPV) részben a CYP 3A4 enzim gátlásán keresztül azok lebomlásának gátlásával (IDV, AMP, SQV, LPV, DRV, TPV). Ezzel lehetővé vált a PI-k hagyományos adagjának csökkentése és kétszeri, illetve egyszeri adagolásuk. Az ilyen kis dózisu RTV-t tartalmazó kombináció jelzésére a PI/r használatos. A „boosted” PI/r-t tartalmazó kombinációk közül a darunavir/r, az atazanavir/r az elsőként választható kombinációk része. A lopinavir/r előnyös fix kombinációs formulációja a gasztrointesztinális mellékhatások (hasmenés, hányinger, hányás) és a kedvezőtlen metabolikus hatásai miatt felnőttek esetén kikerült az első választandó csoportból. Az újabb PI-kat tartalmazó kombinációk hosszú távú mellékhatásai a hyperlipidaemia és a lipodystrophia vonatkozásában is kedvezőbbek az elődeiknél. Az atazanavirral önállóan is hatékony plazma koncentráció érhető el, melynek előnye, hogy nem alakul ki hyperlipidaemia, hátránya a gyakran kezelési korlátot jelentő, de klinikailag ártatlan hyperbilirubinaemia okozta sárgaság. Hátránya a vese-, illetve epekőképződés kialakulását elősegítő kockázati tényező. A cobicistattal boosterolt PI-k

mellékhatásprofilja aránylag kedvező.

Három NRTI kombinációja

A három NRTI-t tartalmazó kombináció néhány előnye (kisszámú tabletta, virológiai hiba esetén több kezelési lehetőség marad) mellett a hosszútávon észlelhető kedvezőtlen mellékhatások miatt adásuk már nem ajánlott.

Két NRTI + egy INSTI kombinációja

A legújabb gyógyszercsoport számos előnyös tulajdonsága és az eredményes klinikai vizsgálatok miatt az integráz inhibitorok a nemzetközi guideline-okban is bekerültek a naiv betegeknek adható első választékba. A napi két alkalommal adandó raltegravir és a napi egyszeri adagolású, jelentősen hosszabb felezési idővel rendelkező dolutegravir egyaránt hatékony és biztonságos választás a nuleoz(t)id váz mellett individualizált terápia keretei között. A jelenleg elérhető gyógyszercsoportok közül az integráz inhibitorok rendelkeznek a legjobb mellékhatás profillal és a legkevesebb gyógyszerinterakciókkal. A dolutegravir, a szokásos napi dózis duplájában adagolva, hatékony lehet a raltegravir-rezisztens törzsek ellen is.

Dual- és monoterápiák

Az utóbbi években több kontrollált, randomizált kutatást indítottak a kettős- és monoterápia stratégiák rövid és hosszú távú hatékonyságának megítélése céljából. A kutatások egy része még nem zárult le, mások különböző eredményeket hoztak. Jól definiált betegek csoportjában a kettős kombináció (pl. HIV-2 fertőzés vagy alacsony víruskópia esetén) kezdő terápiaiban, illetve hosszú ideig tartó vírus szuppressziót követően szelektált betegek körében a proteáz-inhibitor monoterápia is alternatíva lehet, HBsAg negativitás esetén. Az integráz inhibitorokkal kapcsolatos dual- és monoterápia stratégiák hatékonyságát vizsgáló pilot kutatások jelenleg zajlanak, egy újabb, dolutegravir monoterápiával kapcsolatos klinikai vizsgálat eredményei szerint jelentős az integráz-inhibitor rezisztencia kialakulásának a veszélye.

3. táblázat. A hazánkban legtöbbször alkalmazott javasolt és alternatív kezdő gyógyszer kombinációk:

JAVASOLT KEZDŐ KOMBINÁCIÓK

Edurant + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa
Prezista/r + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa
Prezista/c + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa
Reyataz/r + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa
Isentress + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa
Tivicay + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa

ALTERNATÍV KEZDŐ KOMBINÁCIÓK

Efavirenz + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa vagy ZDV/3TC
Nevirapin + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa vagy ZDV/3TC
Intelence + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa vagy ZDV/3TC
Kaletra + lamivudin/tenofovir vagy Truvada vagy Kivexa vagy ZDV/3TC

Napi egyszeri kezelés

A napi egyszeri kezelés előnye, hogy a betegek kezelési együttműködése, valamint a kényelme optimálisabb a napi egyszeri gyógyszer bevétel esetén. Hátránya, hogy egy adag kimaradása esetén a betegnél hosszabb ideig elégtelen gyógyszer szint léphet fel, amely a rezisztencia kialakulását elősegítheti. Ma már számos olyan gyógyszer kombinációval rendelkezünk, melyek lehetővé teszi az egyszeri adagolást.

Gyógyszer kölcsönhatások

Az antiretrovirális kombináció összeállításakor figyelembe kell venni a gyógyszer kölcsönhatásokat, melyek részben az egyes antiretrovirális összetevők között alakulhatnak ki, elsősorban a CYP 3A4-re gyakorolt hatásuk miatt, ld. RTV hatás. Legalább ennyire fontos a beteg egyéb betegségeire adott gyógyszerek mérlegelése. Leggyakrabban a rifampicinnel létrejövő kölcsönhatás, mely a CYP 3A4-nek rendkívül erős induktora. Rifampicin tartalmú tuberkulosztatikus kezelés esetén vagy a kART halasztá-

sa, vagy alacsony vírusrészlet esetén három NRTI kombináció, magas vírusrészlet esetén dupla dózisú integráz inhibitor adása ajánlott.

Immunrekonstrukciós gyulladásos szindróma (IRIS)

Immunrekonstrukciós gyulladásos szindróma az antiretrovirális kezelés elkezdésekor, újakezdésekor, illetve egy sokkal hatékonyabb kombinációra váltáskor alakulhat ki, különösen abban az esetben, ha az induló CD4+ limfocitaszám alacsony, így egy jelentős CD4+ szám emelkedés és gyors vírusrészlet szám csökkenés jön létre. Általában a kezelés 4-8. hetében kezdődik, sokszor valamilyen lappangó opportunisták fertőzése fellángolásáról van szó (klasszikus vagy atípusos mycobacteriosis fertőzések, cryptococcus meningitis, cytomegalovírus okozta retinitis, uveitis és vitritis, valamint Kaposi sarcoma alakulhatnak ki) vagy herpes, varicella-zoster indukálta, illetve aspecifikus bőrelváltozások alakulnak ki. A specifikus kórokozók kezelése mellett enyhébb esetekben non-szteroid, a súlyosabb szindrómákban az átmeneti szteroid kezelés enyhítheti a tüneteket. Az IRIS miatt az antiretrovirális kezelés abbahagyása vagy felfüggesztése nem javasolt.

Tanácsadás

Az antiretrovirális kezelés indikációja esetén a kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatni kell a kezelés mibenlétéről, annak várható előnyeiről, a mellékhatásokról, esetleges adverb reakciókról, a gyógyszerek szedésének rendjéről (étkezéssel, éhgyomorra, adagolás gyakorisága, együtszedhetőség, stb.), a gyógyszerek kihagyásának, abbahagyásának esetleges hatásairól. Hangsúlyozni kell, hogy a beteg gyógyszeres kezelés ellenére fertőzőképes maradhat, ezért a biztonságos szexuális magatartást be kell tartania, háziorvosát, illetve más orvost, vagy egészségügyi dolgozót a fertőzés tényéről tájékoztatnia kell. A betegnek minden esetben fel kell készülnie a terápia elindítására és rendszeres alkalmazására, illetve bele kell egyeznie a kezelésbe.

A beteg kezelési együttműködése (compliance)

Krónikus betegségeknél, különösen, ha a betegnek nincsenek tünetei, panaszai, és mintegy „megelőzőként” szed gyógyszereket, a kezelési együttműködés, a gyógyszerek pontos előírás szerinti adagolása, általában alacsony (40-60%). A HIV betegség kezelése hasonló problémákat vet fel, befolyásolják a beteg ismeretei, a mellékhatások, a kezelési séma bonyolultsága, túlzott elvárások a kezeléstől, szociális és

környezeti tényezők, stb. Kétségtelen, hogy a már szövődményes HIV betegeknek az opportunista fertőzés gyógyulása után jobb a kezelési együttműködés, mint tünetmentes esetekben. A napi kétszeri gyógyszeradagolás, az azonos körülmények közötti szedés (egyszerre bevehető) jelentősen javítja a beteg kezelési együttműködését. Másrészt a csökkenő kezelési együttműködés óhatatlanul a legfontosabb oka a kombinált kezeléssel szemben kialakuló HIV rezisztenciának és a betegség progressziójának. Ezért játszik egyre nagyobb szerepet a betegek oktatása, tudatossá tétele és a kezelési együttműködés folyamatos megerősítése konzultációkkal, napirendek készítésével, stb.

Az antiretrovirális kezelés monitorozása

A kezelt betegek állapotától függően 1-3 havonta fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok – beleértve a CD4+, CD8+ sejtek számának és a plazma HIV-RNS meghatározását is – szükségesek. A vizsgálatok célja a HIV betegség stádiumának meghatározása (remisszió, stabil állapot, progresszió), az esetleges gyógyszer mellékhatások felismerése, monitorozása, valamint a kezelés hatékonyságának vizsgálata.

Ajánlott vizsgálatok

Fizikális vizsgálat

Hasonló a kezdő vizsgálatához, ajánlott 1-2 havonta.

Laboratóriumi vizsgálatok

Egy-három-hat havonta

- teljes vérkép
- vérkémia és biokémia

A HIV fertőzés progressziójára utaló marker vizsgálatok

Egy-három, illetve három-hat havonta

- sejtfelszíni marker vizsgálatok (elsősorban CD4+, CD8+ sejtszám)
- plazma HIV-RNS kópia szám (általában elegendő 3-6 havonta, terápia elkezdésekor gyakrabban)

Vizsgálatok értékelése

Mellékhatások, adverz reakciók

A HIV/AIDS betegek antiretrovirális kezelése folyamán folyamatosan értékelni kell esetleges mellékhatásokra, adverz reakciókra utaló tüneteket, elváltozásokat. Ezek

gyanúja esetén mérlegelni kell az addig alkalmazott kezelés azonnali felfüggesztését, esetleg az alkalmazott gyógyszerek adagjának csökkentését. A tüneteket rögzíteni kell, rendszeres időközben megbeszélni, súlyos tünetek esetén azonnal jelentendők az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI), egyes esetekben a gyártó cégnek (regisztrált alapon adott gyógyszerek esetén). Részletes ld. „Mellékhatások és kezelésük” fejezet.

Az antiretrovirális kezelés módosítása

Általában hat ok miatt kell a kezelést módosítani, mint

- Akut mellékhatások
- A kezelés virológiai hibája
- Hosszútávú mellékhatások kialakulása vagy azok megelőzése
- Gyógyszerinterakciók elkerülése
- Szimplifikáció, a kezelés egyszerűsítése
- Tervezett vagy létrejött terhesség

A kezdő kART módosítása a korábbi években meglehetősen gyakori volt, az első évben az esetek mintegy felében került erre sor, elsősorban az akut mellékhatások miatt. A korszerűbb gyógyszer kombinációk esetén csak a legritkább esetben kerül sor akut mellékhatások miatt az első választandó kART megváltoztatására.

Akut mellékhatások

Az akut mellékhatás a leggyakoribb oka a kezdő kART módosításának, ám a mellékhatások jelentős hányada átmeneti, és türelemmel, biztatással, tüneti kezeléssel átgátható a beteg ezen a perióduson, így elkerülhető a módosítás.

Közepes, vagy súlyos mellékhatás illetve adverz reakció esetén az addig alkalmazott antiretrovirális kezelés azonnali felfüggesztése indokolt. Súlyos mellékhatás esetén a mellékhatásért felelőssé tehető komponens általában egy másik csoportba tartozó szerre kell cserélni.

A kezelés virológiai hibája

A virológiailag hibás kART kombinációt lehetőség szerint rövid időn belül módosítani kell. Virológiailag hibás a kART, ha a vírusréménység > 20 kópia/ml, hat-kilenc hónapos kezelés után, továbbá, ha a kezelés alatt a korábban határérték alatti vírusréménység ismét mérhetővé válik. „Blip”-nek nevezzük azt a jelenséget, amely jól kontrollált vírus mellett, egyszeri alkalommal 100-200 kópia/ml-re való vírus megjelenést eredményez. Amennyiben a későbbi kontrollok alkalmával ismét határérték alatti vírust észlelünk, terápiás változtatás nem indokolt. A jelenség virológiai háttere nem teljes mértékben tisztázott. Az egyszer mért jelentősebb vírus kiugrás (>1000 kópia/ml), vagy az 500-1000 kópia/ml vírusréménység még nem okoz klinikai progressziót, a betegek gyakran tiltakoznak is a változtatás ellen, azonban még ilyen alacsony vírusréménység mellett is fennáll annak a lehetősége, hogy egyre több rezisztencia mutáció szelektálódjon, és ezzel romlanak a későbbi kombinációk hatékonyságának az esélyei. Minden esetben gondosan meg kell vizsgálni a beteg kezelési együttműködését, az adherenciát és a lehetséges gyógyszerinterakciókat. Amennyiben van rá lehetőség, terápiás gyógyszer monitorozással ki kell zárni az elégtelen gyógyszer szinteket, illetve meg kell ismételni a vírusréménység mérést. Amennyiben az ismételt mérés is hibára utal, akkor a kART módosítása szükséges, lehetőség szerint rezisztencia vizsgálat alapján.

Különösen fontos a módosítás az NNRTI tartalmú kombinációkban, mert az NNRTI-k genetikai gátja alacsony (kivéve etravirin), egyetlen mutáció csoportspecifikus rezisztenciához vezethet.

Minden esetben, ha az addig alkalmazott antiretrovirális kezelés változtatására van szükség jelentős vírushiba miatt, a lehető leggyorsabban még a „hibás” kART mellett gyógyszerrezisztencia vizsgálatot kell végezni és ennek ismeretében, a megelőző kezelési rezsimek figyelembevételével kell az új kART kiválasztani.

Az új kombináció bevezetése előtt a tervezett gyógyszerek farmakodinámiájának esetleges megváltozása miatt figyelembe kell venni a beteg egyéb gyógyszereit is.

Az új kombináció bevezetése előtt a tervezett gyógyszerek farmakodinámiájának esetleges megváltozása miatt figyelembe kell venni a beteg egyéb gyógyszereit is.

Az új kombináció monitorozása

A vizsgálatok hasonlóak az előzőekben leírtakhoz, azonban a bevezetést köve-

tő néhány hónapban szükség van szorosabb obszervációra. Az új kezelés bevezetését követően egy hónap múlva lehetőleg HIV-RNS kópiaszám mérést kell végezni, a terápia hatékonyságának igazolására, és három-hat hónapon belül virológiai szuppressziót kell látnunk.

Mellékhatások és kezelésük

A kombinált antiretrovirális kezelés (kART) krónikus mellékhatásai az egyik fő problémája a HIV medicinának. A HIV kezelése egy különösen komplikált egyensúlyt teremtő tevékenység a tartós HIV szuppressziót eredményező kezelés előnyei és a mellékhatások hátrányai között. Korábban a betegek közel felében a kezelés megváltoztatására került sor éppen a mellékhatások miatt, ugyanakkor a betegek mintegy 20%-a éppen a mellékhatásoktól való félelmében utasította el a felajánlott kezelést. A kezelés megkezdése előtti részletes tanácsadás, mely magába foglalja a gyógyszerek hatékonyságát, a kezelés célját, valamint a valószínűsíthető és esetleges mellékhatásokat, egyik legfontosabb eleme a terápiának. A jól informált, megfelelő ismeretekkel rendelkező betegtől sokkal jobb kezelési együttműködés, az esetleges átmeneti mellékhatások jobb tolerálhatósága várható el. Ha a beteg felkészül egy váratlan mellékhatásra (mint például a hasmenés, bőrkiütés) gyorsabban, kevesebb problémával oldhatók meg a tünetek, míg egy esetleg súlyos következményekkel járó hyperszenzitív reakciónál a beteg gyors jelzése esetleg életveszélyes szövődményeket előzhet meg. Mindezek ellenére ki kell hangsúlyozni, hogy a betegek túlnyomó többsége éveken keresztül képes tolerálni a kezelést, és a rendszeres klinikai ellenőrzés segít abban, hogy a mellékhatásokat minimalizáljuk.

A mellékhatásokat, adverz reakciókat megjelenésük alapján feloszthatjuk koraiakra, melyek gyakran a gyógyszer bevétele után azonnal, vagy az első néhány napban jelentkezhetnek. Ilyen lehet a hányinger, hasmenés, gyengeségérzés, stb. melyek az esetek többségében fokozatosan enyhülnek. Ilyen akut reakciók a kezelés első heteiben jelentkező allergiás reakciók az NNRTI-k, vagy ABC adásakor. Vannak késői, vagy krónikus mellékhatások, melyek hónapok alatt alakulnak ki, mint a perifériás neuropathia, a lipodystrophia, osteopenia/osteoporosis, nephropathia, hepatopathia, melyeknél a tünetek jellegzetesen enyhe formában jelentkeznek, de fokozatosan progrediálnak. Az adverz reakciók, viszonylag kis számban a tartós kezelés során hirtelen lépnek fel és az esetek egy részében súlyos, életet veszélyeztető módon zajlanak, mint például a szerencsére nagyon ritka laktát acidózis.

A következőkben szervrendszerek, illetve tünetek alapján csoportosítva vannak összefoglalva a legfontosabb mellékhatások:

Laktát acidózis/zsír-máj

Kompenzált krónikus hyperlactaemia a NRTI-vel kezelt HIV fertőzöttek mintegy 15%-nál fordul elő, ezzel szemben a súlyos, dekompenzált, májmegnagyobbodással, steatosissal szövődő laktát acidózis ritka (1,3/1000 NRTI-vel kezelt betegév), azonban magas a halálozása. Súlyos laktát acidózis, sokszor hasnyálmirigy gyulladással kísérve, jelentkezhet DDI-t és D4T-t tartalmazó kART kezelés során a terhesség késői szakaszában és szülés után, de hasonlóan fokozott kockázatot jelent az elhízás, a női nem és a hosszas NRTI szedés, bár egyes esetekben nem sikerült ilyen tényezőket azonosítani.

Az NRTI indukálta laktát acidózis és steatosis egyik lehetséges magyarázata a mitochondrium károsodás, mivel a NRTI-k képesek gátolni a mitochondriumokban jelenlévő DNS polymeráz gammát, mely enzim felelős a mitochondrium DNS szintéziséért. A keletkező mitochondrium károsodás következtében többszörös adverz reakció jöhet létre, mint pancreatitis, perifériás neuropathia, myopathia és cardiomyopathia. Bizonyos megfigyelések arra utalnak, hogy lipodystrophia kialakulása a szöveti mitochondriumok károsodásával hozhatók összefüggésbe.

A laktát acidózis kezdeti tünetei, mint nem specifikus gyomor-bél panaszok, puffadás, étvágytalanság, enyhék lehetnek. Súlyos esetben hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fogyás, ascendáló izomgyengeség, légszomj jellemzik a kórképet. A laboratóriumi eredmények közül az emelkedett laktát szint, a szélesedő ún anionhiány, az emelkedett szérum transzamináz, LDH, CPK, lipáz és amiláz értékek emelhetők ki. Hasi ultrahang vizsgálat a máj steatosisát erősítheti meg. 5 mmol/l-nél magasabb plazma laktát szint súlyos, 10 mmol/l-nél magasabb laktát szint életveszélyes állapotot jelent. A NRTI adását fel kell függeszteni, tüneti kezelés mellett a laktát szint csak lassan rendeződik. Kialakulását követően az NRTI adása kerülendő, bár egyes esetekben fokozott monitorozás mellett adható NRTI, lehetőleg olyan, melynek kisebb a mitochondrium toxicitása, máskor NRTI-t nem tartalmazó kART kombinációt (PI plusz NNRTI, vagy PI plusz II) kell választani, bár erre vonatkozóan még nincsenek elégséges klinikai adatok.

Májtoxicitás

Emelkedett májfunkciós értékeket eredményezhetnek az antiretrovirális gyógyszerek mellett a vírusos hepatitis koinfekciók és az alkohol abúzus. Májkárosodás a kART-val kezelt betegek 8-12%-ánál fordul elő és független a gyógyszer csoporttól. Súlyos hepatotoxicitást, májelégtelenséget legtöbbször a nevirapin adásakor írtak le. Hepatotoxikus reakciók a kezelés különböző időpontjaiban jelentkezhetnek, az NRTI-k okozta mitochondrialis toxicitáshoz társuló steatosis fél év kezelés után jön létre, a NVP-hez és ritkábban EFV-hez társuló hyperszenzitív májkárosodás a kezelés első

heteiben jelentkeznek. HBV és HCV koinfekció esetén a PI alapú kART kezelés jelentős hepatotoxicitást indukálhat, mely elsősorban a kezelés hatására kialakuló immunrekonstrukció eredményeként inkább a HCV-nek tulajdonítható, mint közvetlen PI okozta májsejt károsításnak. Ismert HBV/HCV koinfekció esetén integráz inhibitor tartalmú antiretrovirális gyógyszerkombináció adása javasolt.

Hyperglycaemia

Hyperglycaemia, cukorbetegség kialakulása, diabeteszes ketoacidózis vagy a már korábban meglévő cukorbetegség romlása összefüggésbe hozható a kART-tal. Az öt év elteltével kialakuló új cukorbetegségek száma 5%-ra tehető, és korrelációban áll a PI használattal, de ritkán függetlenül is kialakulhat. A fenti anyagcsere elváltozások kialakulásának pontos patomechanizmusa még nem ismert, de a hyperglycaemia kialakulása a perifériás és májsejtek inzulin rezisztenciájával, a relatív inzulin hiánnyal hozható összefüggésbe, melyek a tartós PI-t tartalmazó kART kezelés eredményeként alakulnak ki. Tartós kART kezelés során a vércukor negyedévenként történő ellenőrzése ajánlott. Nincs elegendő klinikai adat, hogy a kialakult cukorbetegség a kART változtatásával (PI-t nem tartalmazó kombináció adása) javulna, de egyes esetekben az újabb kombináció hatására cukorbetegség javulását észleltük.

Zsíreloszlási zavar

A HIV fertőzés és az antiretrovirális kezelés különleges zsíreloszlási zavarokat eredményezhet. A zsírszövet elvesztése gyakori szövődménye a HIV-hez társuló kachexiának, és NRTI monoterápiához kapcsolódó zsírfelhalmozást is megfigyeltek. Ennek ellenére a zsíreloszlási zavar másnéven lipodystrophia a kART elterjedésével vált gyakori jelenséggé, melyet részben a perifériás zsíratrophia (az arcon, végtagokon jelentősen csökkent a bőr alatti zsírszövet), részben a zsírfelhalmozódás (a hasban inkább a belek között zsírszövet felszaporodása, nőknél az emlőkben és a nyaki-háti régióban, min bölénypúp) jellemezznek. Ezekhez gyakran társulnak anyagcserezavarok, mint inzulinrezisztencia, hyperlipidaemia. A lipodystrophia előfordulási gyakorisága széles határok között változik (25-75%). A kialakulásának mechanizmusa nem ismert pontosan, valószínűleg multifaktoriális oka van, gyakorisága az NRTI kezelés tartamával hozható összefüggésbe. Hatékony kezelés sem a lipodystrophiára, sem a zsírfelhalmozódásra nem ismert, a PI-t tartalmazó kART felcserélése atazanavirra illetve PI-t nem tartalmazó kombinációra egyes betegeknél csökkentette a lipodystrophiát.

Hyperlipidaemia

A HIV fertőzés és a kART hatására komplex anyagcsere változások jöhetnek létre, ld. hyperglycaemia, lipodystrophia, valamint dyslipidaemia. A hatékony antiretrovirális kezelés előtt a kachexia, a csökkent összkoleszterin és emelkedett triglicerid jellemezték az anyagcsere elváltozásokat. A hatékony antiretrovirális kezeléshez, a kART-hoz emelkedett összkoleszterin, alacsonysűrűségű lipoprotein, LDL-koleszterin, valamint éhgyomri triglicerid társulnak. A dyslipidaemia elsősorban PI/r-t tartalmazó kART-hoz társul, de atanazavir adásakor általában nem alakul ki. Egyes statinok toxikus mellékhatásait a RTV tartalmú kART fokozhatja, ezért csak fokozott óvatossággal adhatóak. A PI/r-t NNRTI-vel helyettesítő kombináció csökkentheti a hyperlipidaemiát.

Haemophiliás betegek fokozott vérékenysége

A PI hatására mind az A, mind a B haemophiliás betegek spontán vérzéses eseményeinek a száma emelkedhet, ez többnyire a PI kezelés első egy hónapjában fordul elő. Egyes betegek véralvadási faktor igénye megnőhet.

Osteonecrosis, osteopenia és osteoporosis

A humerus vagy a femurfeji avascularis necrosis a HIV betegek mintegy 0,4%-ában fordul elő, mely arány jelentősen magasabb az össznépességéhez képest. Az osteoporosis a proteáz inhibitorok és/vagy a tenofovir adásával hozható összefüggésbe, bár az újabb tenofovir-alafenamid változatra már nem jellemző. Az avascularis necrosis kockázati tényezői az alkohol, nikotin abuzus, hyperlipidaemia, kortizon kezelés, hyperkoagulabilitás, haemoglobinopathia és a krónikus pancreatitis. Leggyakrabban a combcsontfejen, ritkábban a felkarcsontfejen alakul ki a necrosis. Az érintett csontok terhelésekor jelentkező fájdalom, mely napok, hetek alatt szinte elviselhetetlenné erősödik, hívja fel a figyelmet az elváltozásra. Különösen a proteáz inhibitorot tartalmazó kombinált ART betegeknél az első, enyhe tüneteknél is képalkotó vizsgálatok szükségesek, melyek közül az MR vizsgálat a leginformatívabb. Az avascularis necrosis kezelése orthopaed sebészeti feladat.

HIV fertőzött betegeknél, elsősorban az inaktivitás, malnutrició, csökkent zsírszövet következtében gyakrabban alakul ki osteopenia/osteoporosis, ezért ajánlott évente csontsűrűségi vizsgálatot végeztetni. Osteopenia esetén napi 1000 NE D vitamin és kalcium-dús étrend, osteoporosisban aminobiphosphonát adása ajánlott.

Allegiás reakciók

Gyógyszer indukált allergiás reakciók mintegy százszor gyakrabban fordulnak elő HIV fertőzötteknél, mint az átlag populációban. Az antiretrovirális gyógyszerekhez társuló allergiás reakciók közül az NNRTI-khez társulnak leggyakrabban, de az esetek 2-4%-ban abacavir adása súlyos hyperszenzitív reakcióval szövődhet és ritkán fosamprenavir is allergiás reakciót vált ki. Az NNRT-khez társuló allergiás reakciók a kezelés első két hónapjában jelentkeznek és reverzilisisek, az NVP adásakor 15-20%-, efavirenz esetében 20-20%-ban fordul elő allergiás reakció, bőrkiütéssel, viszketéssel, mely az esetek felében spontán, kb. két hét alatt elmúlik. A ritka, magas lázzal, májkárosodással, nyálkahártya elváltozásokkal kísért allergiás reakció esetén a kezelést azonnal fel kell függeszteni.

Az ABC adásához 2-4%-ban társul hyperszenzitív reakció (HSR), mely az esetek 93%-ban a kezelés első hat hetében jelentkezik, de jellemzően az első két hétben. A kezdeti tünetek viszonylag enyhék és reverzibilisek, de az ABC továbbadása esetén gyorsan súlyosbodnak, és halálos kimenetelűek lehetnek. Láz, hányinger, hányás, hasi fájdalom, légszomj, köhögés, bőrkiütés, valamint transzamináz, alkalikus foszfátáz, LDH, kreatinin emelkedés a leggyakoribb tünetek és elváltozások. Az ABC HSR kialakulásában genetikai tényezők szerepet játszhatnak és viszonylag gyakran fordul elő HLA-B*5701 szöveti antigén típusban. Amennyiben az ABC HSR diagnosztikusan megállapítást nyert, soha többé nem szabad a betegnek ABC-t adni.

Gyomor-bélrendszer

A gyomor-bélrendszeri mellékhatások a leggyakoribbak, szinte mindegyik antiretrovirális gyógyszerhez társulhatnak, általában a kezelés korai szakaszában jelentkeznek, gyakran átmenetiek. Típusos tünetei a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi dyscomfort, hasi fájdalom, meteorizmus, hasmenés. Émelygés viszonylag gyakran társul ZDV-t tartalmazó kombinációhoz, hasmenés gyakori tünete a PI-oknak, különösen a NFV, valamint SQV és LPV/r tartalmú kombinációkban. A tüneteket, panaszokat tüneti szerekkel, türelemmel az esetek többségében uralni lehet, a kellemtlenségek a későbbiekben enyhülnek, és viszonylag ritkán kerül sor gyógyszer-váltásra.

Központi idegrendszer

A kART központi idegrendszerbe való mérsékelt fokú penetrációjának következmé-

nyeként a helyi vírusgátlás az esetek nagy részében nem elégséges, mely hosszú távon neurokognitív eltéréseket eredményezhet. A jó központi idegrendszeri penetrációval rendelkező gyógyszerek optimálisabb víruskontrollt eredményeznek, ugyanakkor a neurotoxicitás kockázata is nő. Jó liquor penetrációjú gyógyszerek a ZDV, ABC, EFV, NVP, DRV/r, LPV/r, RAL, DTG.

Az EFV kezelt betegek harmadánál jelentkezik központi idegrendszeri tünet, mint tompaság, álmatlanság, rémálmok, hangulatváltozások, depresszió. A legújabb megfigyelések szerint dolutegravir alkalmazása esetén is gyakoribbak a neuropszichiátriai tünetek.

Perifériás polyneuropathia (PNP)

A HIV fertőzés önmagában is okozhat PNP-t, illetve egyéb betegségek, mint alkoholizmus, diabetes mellitus is növelik a PNP kockázatát. Jellemzően mitochondrialis toxicitás talaján jön létre az NRTI-khez társuló, elsősorban DDI, D4T kezeléssel összefüggő súlyos, progresszív PNP. Ma már a DDI-t csak igen kivételes helyzetben használjuk (rezisztencia vizsgálat alapján vagy, ha a páciens hosszú évek óta szedi, és panaszt nem okoz).

Vese

Vese problémák korábban az indinavir adásakor merültek fel, mert az esetek mintegy 20%-ban az IDV-val kezelt beteg kristályos formában üríti az IDV-t, és kb. 10%-ban okozott nephrolithiasist, vesegörcsöt, átmeneti vesepangást, de a folyamat veseelégtelenséghez ritkán vezetett. A tenofovir a proximális tubulusok reverzibilis károsításával szérum kreatinin emelkedést és eGFR csökkenést okozhat, idősebb korban tartós adásával beszűkült vesefunkció, veseelégtelenség alakulhat ki (a tenofovir nemsokára forgalomba kerülő újabb változata, a tenofovir-alafenamid már nem okoz vesekárosodást és osteoporosist). Az új, booster szerepet betöltő cobicistat a kezelés első 4 hetében kreatinin emelkedést okozhat, ám a kezelés további időszakában nem várható a vesefunkció romlása. Beszűkült vesefunkció esetén egyes gyógyszerek dózismódosítása szükséges (pl. 3TC, dolutegravir).

Myelotoxicitás

A ZDV kezelt betegek 5-10%-ánál alakul ki anaemia, elsősorban olyan betegeknél, akik HIV betegsége előrehaladt állapotban van. Leukopenia, neutropenia ritkán alakul ki elsősorban olyan esetekben, ahol a betegek egyéb myelotoxikus gyógyszereket is kapnak, vagy a HIV betegségüket myelodepresszió jellemzi. Átmeneti cytopeniákat

stimuláló szerekkel lehet javítani (erythropoietin, G-CSF), de lehetőség szerint más kevésbé myelotoxikus kombinációt kell alkalmazni.

Speciális esetek

A nők HIV betegségének sajátosságai

A HIV betegség lefolyása, a szövődmények kialakulása, a Kaposi sarcoma kivételével hasonló a férfiakéhoz. Nőknél általában a betegség későbbi stádiumában kerül sor a fertőzés diagnosztizálására, illetve esetenként a HIV fertőzött csecsemő hívja fel a figyelmet az anya fertőzésére.

HIV fertőzött nők szövődményei: Candida okozta vulvovaginitis, kismencednei gyulladás (PID), human papilloma vírus (HPV) indukálta méhnyakrák.

A vertikális transzmisszió gyógyszeres kezelés nélkül 20-28%-os és, ha a fertőzött mama szoptat, akkor ez további 10%-kal növeli a fertőzés átvitelének valószínűségét. Ezért nem javasolt, hogy a HIV fertőzött édesanya szoptassa kisdedét. A monoterápiás zidovudin kezelés 8%-ra, a kombinált antiretrovirális kezelés (kART) kevesebb, mint 2%-ra csökkentette a HIV fertőzés átvitelének kockázatát. Ez utóbbi adatok, valamint az a tény, hogy a kART jelentősen javította a HIV/AIDS betegek életminőségét és életkilátásait, egyre gyakoribb a HIV fertőzött nők gyermekvállalása. A HIV fertőzés szexuális és vertikális transzmissziójában döntő szerepe van a fertőzött plazma, illetve szexuális váladék vírusszámának. Ideális esetben a gyermekvállalás kapcsán a nőknek meg kell ismerniük azokat a kockázatokat, melyet a terhesség során vállalnak, és ismerniük kell mindazokat a beavatkozásokat, melyekkel a HIV fertőzés átvitele csökkenthető. A tanácsadásnak mindig a HIV fertőzött személynél kell kezdődnie, akkor is, ha a fertőzött a párkapcsolatban a férfi.

A fertőzési kockázat csökkentése:

1. A HIV fertőzött férfi, de felesége, barátnője nem fertőzött. Ha a gyermekvállalást csak a férfi akarja, javasolni kell partnerének a bevonását (gyakran a partner nem is tudja, hogy barátja, férje HIV fertőzött!). Legfontosabb, hogy a kART-val a plazma vírusszámot határérték alá (< 20 kópia/ml) kell csökkenteni. Ebben az esetben a partnere fertőzési kockázata 1/3500-20000. Ha ez a kockázat mindkét fél számára elfogadható, akkor a fogékonyképes napokon védekezés nélküli szexuális kapcsolat

ajánlható, a teherbeesésig. Tovább csökkenthető a kockázat az ondó speciális „mosásával”, ilyen esetben „lombikbébi” programot ajánlunk, bár Magyarországon erre nincs lehetőség.

2. A HIV fertőzött nő, de férje, partnere nem fertőzött. Ebben az esetben három szempontot kell figyelembe venni. Ne fertőzze meg férjét, partnerét, illetve csökkentse a magzat fertőzésének kockázatát. Vigyázzon saját egészségére, csökkentse a HIV betegség progresszióját. Mindenképpen javasolt a kART kezelés, a fertőzött immunrendszerének állapotától függetlenül, hiszen ezzel biztosítható a magzati fertőződés kockázatának csökkentése is (1/5-ről kevesebb, mint 1/50-re, ld. fent). Az ondóbevitel *in vitro* történhet plasztik fecskendővel, intravaginálisan.

3. Mindketten HIV fertőzöttek. Amennyiben mindkét fél vírusrészlet méréshatár alatti, csak a nem kívánt terhesség és a szexuálisan átvihető betegségek veszélye miatt ajánlott az óvszer használat.

Abban az esetben, ha a HIV fertőzött terhes plazma vírusrészlet a terhesség alatt, és a szülés idejében határérték alatti, akkor az elektív császármetszés további kockázatsökkentést nem jelent, ezért napjainkban már nem ajánlott.

A terhesség előtti, alatti kART kezelést csak a HIV betegség kezelésében járatos szakember végezheti. A megfelelően megválasztott antiretrovirális gyógyszer kombináció nem növeli a magzati károsodás és veleszületett rendellenességek kockázatát, gyakoriságát a nem-fertőzött populációhoz képest. Ezzel szemben a legújabb retrospektív, és a nemzetközi terhességi adatbázis adatai alapján magasabb a koraszülések aránya (37. hétnél rövidebb: 13%, ezen belül a 32. hétnél rövidebb: 23%).

A tanácsadás jelentősége, legfontosabb tényei:

A fertőzötteknek tisztában kell lenniük azzal, hogy a HIV egy olyan vírus, mely többnyire szexuális úton és injekciós kábítószer használatával terjed és kezelés nélkül az AIDS stádiumhoz vezet. A vírussal sokszor rizikócsoporthoz nem tartozó nők is megfertőződhetnek, gyakran úgy, hogy nem is tudnak róla.

Hatékony kezeléssel rendelkezünk a magzati fertőzés megelőzésére, és felnőtteknél

a betegség morbiditásának és mortalitásának csökkentésére. HIV teszt ajánlott mindenkinek, akinél fennáll a HIV fertőzés kockázata.

A terhességgel, gyógyszereszedéssel, egyéb beavatkozásokkal kapcsolatos döntéseket, megfelelő információk birtokában, a terhes nőnek kell meghozni, és ezeket, a döntéseket az orvosoknak, szakdolgozóknak tiszteletben kell tartaniuk!

Az antiretrovirális gyógyszerek teratogén hatása még nem kellően meghatározott, ezért alkalmazásuk az organogenezis időszakában, a 10.-14. hétig rendkívül meggondolandó, ha a terhes addig HIV ellenes gyógyszert nem szedett. Mindazonáltal a döntést a terápia megkezdéséről a kezelőorvosnak és a terhesnek együtt kell meghozni, és, amennyiben a klinikai, immunológiai és virológiai paraméterek alapján a kezelés megkezdése indokolt lenne, az azonnali antivirális terápiát mérlegelni kell, függetlenül a gesztációs időponttól.

Bizonyos esetekben a terhesség felismerésekor a HIV-fertőzött már szed antivirális gyógyszereket, ilyenkor a gyógyszeresedés folytatása ajánlott, hiszen a terápia megszakítása elméletileg fokozza a vírus transzmisszióját a magzatra és a terhesnél a betegség progresszióját válthatja ki. Lehetőleg kerülni kell a terheseknél az efavirenzt tartalmazó kombináció indítását (ha már korábban szedte, folytatható), valamint didanozint vagy d4T-t (laktát acidózis veszélye) tartalmazó ART adását. Az ilyen gyógyszereket tartalmazó kombinációkat más gyógyszerekkel kell helyettesíteni, és a kombináció lehetőleg tartalmazzon zidovudinet, mivel ennek hatásosságával kapcsolatban rendelkezünk klinikai vizsgálati eredményekkel. A PI/r kombinációk közül a LPV/r vagy ATZ/r részesüljenek előnybe, de a DRV/r sem kontraindikált. Az újszülöttnak a végleges HIV diagnózisig még mindig ajánlott 4×2 mg/kg orális zidovudin szirupot adni 4-6 héten át.

HBV és/vagy HCV koinfekció HIV-fertőzötteknél

HBV és HCV szerológia minden esetben javasolt a HIV-fertőzés diagnosztizálása-kor, majd két évente. HBV koinfekció esetén a javasolt ART mindenképpen tartalmaz lamivudint és/vagy tenofovirt, mellyel megfelelő vírussuppresszió érhető el. Amennyiben a tenofovir kontraindikált, entecavir, vagy entecavir+adefovir kombináció is hatásos lehet.

Krónikus HCV/HIV koinfekció esetén a korszerű, tablettás DAA kezelés javasolt F0/F1 fibrózis, és egyértelműen ajánlott F3/F4 fibrózis megléte esetén (Magyarorszá-

gon jelenleg a kezelési indikációt a HepReg rendszeren keresztül lehet beállítani, ahol a HIV-fertőzöttség ténye és a májkárosodás mértéke alapján kapja meg a beteg a megfelelő terápiát). Mindazonáltal a fibrózis mértékétől függetlenül ajánlott a HCV elleni kezelés 200/mm3 alatti CD4+ limfocitaszám, egyidejű HBV koinfekció, extrahepatikus manifesztációk kialakulása esetén, illetve a HCV transzmisszió fokozott rizikója (intravénás droghasználók, rabok, promiszkuszos homoszexuálisok, fogamzóképes korú nők) miatt.

A korszerű interferon mentes DAA kezelés indikációi a HCV genotípus szeint, HIV/HCV koinfekció fennállása esetén:

HCV genotípus	Anti-HCV DAA kombináció	Kezelési idő cirrhosis nélkül	Kezelési idő kompenzált cirrhosisban
1&4	SOF + SMP SOF + LDV SOF + DCV OBV + PTV/r + DSV OBV + PTV/r + DSV + RBV GZR + EBV	12 hét 12 hét 12 hét 12 hét – GT 1b 12 hét-GT 1a 12 hét	12 hét + RBV 12 hét + RBV 12 hét + RBV nem ajánlott 24 hét
2	SOF + DCV SOF + RBV	12 hét 12 hét	12 hét 16-20 hét
3	SOF + RBV SOF + DCV	24 hét 12 hét	nem ajánlott 24 hét + RBV
5	SOF/LDV	12 hét	12 hét

RBV=ribavirin, SOF=sofosbuvir, SMP=simeprevir, DCV=daclatazavir, LDV=ledipasvir, OBV=ombitasvir, PTV/r=paritaprevir/RTV, DSV=dasabuvir, GZR=grazoprevir, EBV=elbasvir

Posztexpozíciós profilaxis (PEP)

A posztexpozíciós profilaxist HIV fertőzött vérrel szennyezett sérülések, vágás, tűsérülés, stb. esetén a primer sebellátást követően minél előbb (ideális 4 órán belül, de már nem javasolt 72 óra elteltével) kell alkalmazni. Magyarországon, a jelen epidemiológiai helyzetben csak tudottan, vagy újonnan felismert (azonnali gyorsított elvégzését követően) HIV-fertőzöttek vérével történt sérülés esetén javasolt, a rizikó-

csoport önmagában nem jelenti a PEP javallatát. Az első javaslat a zidovudin mono-profilaxis volt, napjainkban a legkevesebb mellékhatással és megfelelő hatékonysággal bíró Truvada + raltegravir, Truvada + lopinavir/r vagy Truvada + dolutegravir adása javasolt teljes adagban négy héten át, rendszeres klinikai és laboratóriumi monitorozás (HIV teszt elvégzése a 2. és 4. hónapban ajánlott) mellett. Részletesen ld. Az Országos Epidemiológiai Központ Tájékoztatója a Betegellátás során a vérrel és testváladékokkal terjedő vírusfertőzések megelőzéséről.

Posztexpozíciós profilaxis ismert vagy újonnan felfedezett olyan HIV-fertőzött személlyel létesített védekezés nélküli szexuális kapcsolat után is javasolt, aki nem részesült kART kezelésben, vagy a kezelés hatékonysága nem megfelelő (ilyenkor figyelembe kell venni az illető által szedett anti-retrovirális gyógyszereket is).

Preexpoziációs profilaxis (PrEP)

2015-ben, prospektív kutatásokra alapozva, mind az Európai AIDS Klinikai Társaság, mind a WHO irányelvébe foglalta a rizikócsoportba tartozó HIV negatív személyek preexpoziációs profilaxisát. A PrEP elkezdését megelőzően hepatitis B szerológiai vizsgálat szükséges és hepatitis C szerológiai vizsgálata is javasolt, továbbá rendszeres STD szűrés. Az irányelv hangsúlyozza, hogy a gyógyszeres beavatkozás, bár a rizikót csökkenti, nem nyújt teljes körű védelmet a HIV ellen, illetve egyéb nemi betegségektől sem véd, így egyéb védekezési módszerek együttes használatával együtt javasolja, beleértve az óvszert is. A PrEP rövid és hosszú távú mellékhatásairól a személyt informálni kell. Irányelvünk megírásakor az emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát javallatának kiterjesztését az Európai bizottság jóvá hagyta PrEP-re a biztonságos szex gyakorlatával kombinálva a HIV-1 fertőződés rizikó csökkentése céljából.

Útmutatók:

1. EACS: Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Panel members: Jens D. Lundgren (Guidelines Coordinator), Jose M Gatell, Hansjakob Furrer, Jürgen K. Rockstroh, European AIDS Clinical Society, Version 8.1, October 2016
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available

hthttp://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf Accessed 01.02.2017

3. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) and British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016.
www.bhiva.org/documents/Guidelines/. Accessed:10.02.2017
4. HIV 2015/2016. Ed.: Hoffmann C, JA Rockstroh, Medizin Fokus Verlag, , Hamburg 2015. www.hivbook.com
5. WHO Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>. Accessed 15.01.2017
6. Günthard HF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014;312:410-425
7. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. www.bhiva.org/documents/Guidelines/. Accessed:10.02.2017
8. British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review).
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/>. Accessed August 10.02.2017

Védőoltások alkalmazása HIV fertőzöttek esetén

dr. Jekkel Csilla, dr. Kulcsár Andrea

A HIV fertőzött betegek a mai kombinált antiretrovirális kezelésnek (HAART) és a tartós immunrekonstrukciónak köszönhetően hosszú életkilátással, jó életminőséggel rendelkeznek, aktív életet élnek, dolgoznak, utaznak, különböző szabadidős tevékenységet végeznek, gyermeket vállalhatnak. Így életük során különböző védőoltásokkal megelőzhető fertőző megbetegedéseknek lesznek kitéve, folyamatosan változó epidemiológiai környezetben.

HIV fertőzött betegekben bizonyos védőoltásokkal megelőzhető fertőző betegségek esetén expozíciót követően nagyobb a rizikó a betegség kialakulására és a betegség lefolyása is súlyosabb lehet. Magyarországon a HIV fertőzöttek jelentős része homoszexuális beállítottságú (MSM), ez a betegek magatartása miatt további rizikó emelkedést jelent más, egyéb szexuálisan terjedő fertőző betegségekre - ezek között több védőoltással megelőzhető, pl. HBV, HAV, HPV.

Általánosságban elmondható, hogy a védőoltások immunogének és biztonságosak HIV fertőzötteknél. A megfelelő immunstátuszú, rendszeresen HAART-ban részesülő betegnél is kisebb mértékű és kevésbé tartós lehet a védőoltások által kiváltott immunválasz a nem HIV fertőzöttekkel összehasonlítva, így egyes védőoltások alkalmazása, az oltások közötti intervallumok módosulhatnak, és nagyobb hangsúlyt kell fektetni a védőoltások immunogenitásának szerológiai ellenőrzésére.

Élő kórokozót nem tartalmazó védőoltások biztonsággal alkalmazhatók bármilyen immunstátusznál, de immunogenitásuk csökkent alacsonyabb CD4 sejtszám esetén. Amennyiben a fertőző betegség expozíciójának veszélye magas, alacsonyabb CD4 sejtszámnál is olthatunk ilyen védőoltásokkal, de ismétlésük javasolt, amint az immunrekonstrukció bekövetkezett. Amennyiben a járványügyi helyzet megengedi, érdemes ezen oltásokkal megvárni az immunrekonstrukciót a jobb immunogenitás biztosításához.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák (morbilli, rubeola, mumps - MMR, varicella és sárgaláz elleni oltások) alkalmazása CD4 <200/ul alatt kontraindikált a vakcina okozta betegség kialakulásának rizikója miatt. CD4 200 és 350/ul között, amennyiben a fertőző betegség kialakulásának rizikója magas, a védőoltás várható előnye felülmúlja a tényleges betegséggel járó rizikót. Ha a járványügyi helyzet alapján a fertőző betegség kialakulásának a rizikója alacsony, akkor az élő gyengített kórokozó tartalmú védőoltások az immunrekonstitúciót követően (legalább CD4>350/ul és határérték alatti HIV kópiaszám) adhatók.

A védőoltások általános kontraindikációit tekintve, itt is igaz, mint a nem HIV fertőzöttek esetén, hogy olyan védőoltást nem szabad adni, amire vagy annak egy komponensére korábban anafilaxiás allergiás reakció alakult ki. Lázas vagy más súlyos megbetegedés kapcsán szintén átmenetileg kontraindikált védőoltást alkalmazni. Terhesség során általában kontraindikáltak az élő kórokozót tartalmazó védőoltások. Néhány vakcina után megfigyelhető a korábban tartósan határérték alatti HIV kópiaszámú betegnél átmeneti alacsony víruskópia megjelenés, ennek klinikai jelentősége nincs, nem kontraindikálja a további oltásokat.

Védőoltási terv készítését a járványügyi helyzettől függően tartós immunrekonstitúció és határérték alatti HIV kópiaszám esetén érdemes elkezdeni. Ameddig ez bekövetkezik, lehetőség szerint a beteg környezetét oltjuk az indírtet védelem érdekében (fészek immunitás).

Gondozási terv

Ambulanciánkon megjelenő minden új HIV fertőzött betegnél az indító vizsgálatok (CD4, HIV PCR, stb.) mellett fel kell mérni védőoltások szempontjából a következőket:

- Milyen korábbi kötelező védőoltásokat kapott? (magyar kötelező védőoltási rend szerint oltott?)
- Milyen védőoltásokat kapott a kötelező védőoltásokon kívül?
- Védőoltásokkal megelőzhető betegségeket átvészelt-e? Pl. volt-e bárányhimlős, kanyarós?
- Van-e kisgyermek a környezetében?
- Mi a foglalkozása, szabadidős tevékenysége, sokat utazik-e külföldre?
- Homoszexuális rizikócsoportba tartozik-e?
- Terhes-e vagy tervez-e gyermekvállalást?

- Vértételkor: hepatitis szerostátusz (HBsAg, aHBs, aHBcIgG, HAV IgG, HCV IgG), amennyiben a beteg anamnézise nem biztos (VZV, Morbilli IgG) szerostátusz is tisztázandó.

A védőoltási tervet a fentiekén kívül a beteg immunstátusza, valamint a hazai járványügyi helyzet határozza meg.

Influenza

- HIV fertőzöttekben nagyobb a rizikója az influenza szövődményes lefolyásának, gyakoribb a hospitalizáció és a mortalitás. HAART csökkenti ezt a rizikót, de továbbra is magasabb a nem HIV fertőzöttekkel összevetve.
- Még HAART mellett is csökkent az influenza oltóanyag immunogenitása HIV fertőzöttekben HIV negatívakkal összevetve.
- Minden HIV fertőzöttnél évente javasolt inaktivált oltóanyaggal történő immunizálás (HIV fertőzött terheseknél is).
- HIV fertőzöttek környezetében is javasolt az oltás (fészek immunizáció).
- Olyan HIV fertőzötteknél, akik $CD4 < 200/\mu l$, antivirális profilaxis meggondolandó influenza vírus szignifikáns expozíciója esetén, még akkor is ha influenza elleni oltásban részesültek.

Hepatitis A

- A járványügyi helyzetnek, illetve rizikócsoporthoz megfelelően (pl MSM) javasolt immunizáció (hazánk jelenleg kedvezőtlen HAV járványügyi szempontjából).
- HAV infekció lefolyása HIV fertőzöttben nem különbözik a nem HIV fertőzöttekkel összehasonlítva.
- A védettség kialakítása a hazai járványügyi helyzet miatt jelenleg minden HIV fertőzöttnél javasolt, különösen az MSM populációnak.
- Az indító vizsgálatoknál minden új HIV fertőzött betegnél indokolt a szerostátusz ellenőrzés (HAV IgG), majd a szeronegatívak oltása javasolt.
- Ha $CD4 > 350/\mu l$, 2 oltás javasolt (0., 6. hó)
- Ha $CD4 < 350/\mu l$, 3 oltás javasolt (0., 1., 6. hó)

- Az oltási sor után javasolt a szerokonverzió ellenőrzése.
- Booster oltás javasolt ezután 10 évente, amennyiben továbbra is indokolt a járványügyi helyzet alapján.
- Postexpoziációs profilaxis: HIV fertőzött, HAV szeronegativaknál expozíciót követően aktív immunizáció javasolt mielőbb (14 napon belül), amennyiben $CD4 < 200/\mu l$, passzív immunizáció szükséges, melyet az immunrekonstrukciót követően aktív immunizálással kell kiegészíteni. A passzív immunizáció hatása legfeljebb 3 hónapig tart.

Hepatitis B

- HIV fertőzöttekben nagyobb a HBV infekció kialakulásának a rizikója (MSM, gyakori szexuális partner csere), gyakrabban alakul ki krónikus HBV infekció, illetve gyorsabban progrediál a betegség a májcirrhosis, hepatocelluláris carcinoma felé.
- Minden HIV fertőzöttet indító vizsgálatok során szűrni kell HBV infekció irányában és a szeronegativakat (HBsAg, a-HBs és a-HBc IgG mindegyike negatív) oltani kell.
- Amennyiben az első, szokványos oltási sorozat (20ug adagban, 0., 1., 6.hó) után non-responder (a-HBs < 10 IU/ml), alternatív oltási sorozatot kell alkalmazni: dupla dózisu (40ug) oltóanyag alkalmazása, több, gyakoribb oltási intervallumokban (0., 1., 2., 6. hó). Alacsonyabb CD4 sejtszámnál érdemes indulásként is az alternatív oltási sémát alkalmazni, illetve a második oltás után ellenőrizni az immunválaszt.
- HIV fertőzötteknél gyakori a non-responder státusz (korrelál a CD4 sejtszámmal), oltás után mindenképp anti-HBs-t kell ellenőrizni 4 héttel az oltási sor után. A szerokonverzió legalább 10 IU/ml esetén mondható ki (amennyiben a titer ekkor 10-100 IU közötti, még egy booster oltás adása javasolt).
- Szerokonverzió után is időszakosan javasolt a-HBs titert nézni, ennek gyakorisága függ a kezdeti titertől és az immunstátusztól.
- Aki az alternatív oltási sémák után is non-responder, azoknál évente HBsAg ellenőrzés javasolt a mielőbbi HBV infekció felismerésére, illetve a beteget edukálni kell a betegség kivédésére.

- HBV immunizációra non-responder (a-HBs <10 IU/ml) HIV fertőzötteket, szignifikáns HBV expozíciót követően passzív védőoltásban kell részesíteni postexpoziációs profilaxisként CD4 sejtszámtól függetlenül.
- HBV szeronegatív (védőoltásban nem részesült vagy ismeretlen HBV szerostátusz) HIV fertőzötteket, HBV expozíciót követően passzív immunizációban kell részesíteni CD4 sejtszámtól függetlenül, illetve aktív immunizációban is amennyiben az immunstátusza elfogadható állapotú (gyors oltási séma: 0., 1., 2. hó).
- Azoknál a HIV fertőzötteknél, akiknél a-HBs >10 IU volt az oltások utáni ellenőrzés kapcsán, HBV expozíciót követően egy booster oltásban kell részesíteni, és ha a CD4 sejtszámuk <200/ul, passzív védőoltást is kell alkalmazni az aktív oltás mellett.
- Post-expoziációs profilaxis 7 napon belül alkalmazandó.

Pneumococcus

- Nagyobb a rizikó az invazív pneumococcus betegség kialakulására még HAART alatt álló HIV fertőzött esetén is.
- Minden HIV fertőzöttet javasolt oltani egyszeri alkalommal.
- Oltáshoz a konjugált vakcina javasolt - PCV13 egyszeri dózisban.
- Booster dózis adására jelenleg nincs ajánlás.
- Polyszacharid vakcina (PPV23) csak akkor javasolt HIV fertőzöttekben, ha egyéb indikációja is fennáll az oltásnak, pl. egyéb immunszuppresszió, >65 éves kor, stb.

HPV

- HIV fertőzött férfiakban és nőkben is magasabb a rizikója a HPV expozíciójának és expozíciót követően a fertőzés kialakulásának. Gyakori a több HPV típus hordozása is, és nagyobb az esélye a HPV talaján létrejövő malignus betegségek kialakulásának a nem HIV fertőzöttekkel összehasonlítva. A HPV okozta anogenitális betegségek rizikóját a HAART nem befolyásolja.
- 9-valens oltóanyag javasolt férfiak és nők esetében is

- Korábban HPV védőoltásban nem részesült HIV fertőzött férfiak és nők esetén 26 éves korig, MSM populációban 40 éves korig javasolt az oltás. Nők esetén 40 éves korig is felajánlható, de itt kevesebb bizonyíték áll rendelkezésünkre a hatékonyságra.
- Amennyiben a HPV fertőzés, illetve HPV okozta megbetegedés jelen van, a megbetegedést okozó szerotípussal szemben az oltásnak terápiás hatása nem várható.

Meningococcus

- Önmagában a HIV fertőzés nem indikálja a meningococcus vakcinációt.
- Az általános rizikócsoporthoz megfelelően javasolt az oltás HIV fertőzötteknél (25 éves kor alatt, splenectomia, komplement defektus, stb)
- Rekombináns meningococcus B oltásból (MenB) két adag szükséges 1 hónap időközzel. Fehérje konjugált polyszacharid meningococcus kvadrivalens ACWY oltásból egyszeri adag javasolt (HIV fertőzöttek esetén megfontolandó két oltás két hónap időközzel) majd 5 évente booster, amíg indikált.

MMR

- Nincs arra adat, hogy a mumpsz és a rubeola súlyosabb lenne HIV fertőzöttekben, nem HIV fertőzöttekkel összehasonlítva.
- A kanyaró súlyosabb lefolyású lehet HIV fertőzöttekben, különösen rossz immunstátusz esetén. Hónapokkal a kezdeti fertőzést követően is megjelenhet szövődményként Morbilli okozta pneumonitis vagy encephalitis.
- A hazai járványügyi helyzet jelenleg kedvező kanyaró szempontjából, de ez nem mondható el több szomszédos vagy más Európai országról.
- Korábbi oltottság nem jelent biztosan védettséget és az IgG pozitivitás sem garantál biztos védelmet a fertőződéstől.
- $CD4 < 200/\mu l$ alatt nem szabad oltani, mert kanyaró vakcina okozta pneumonitis, encephalitis alakulhat ki.
- $CD4 > 200/\mu l$ javasolt a szeronegatívak oltása. Ha $CD4 > 200/\mu l$, de még nem indult el a HAART, akkor érdemes megvárni a HAART hatására bekövetkező immunrekonstitúciót és ezután betervezni az oltást, amennyiben a járványügyi helyzet megengedi.

- Szignifikáns expozíciót követően kanyaró szeronegatív HIV fertőzöttek esetén jó immunstátusz esetén (CD4 >200/ul) aktív immunizáció, CD4<200/ul esetén passzív immunizáció javasolt. (Intratect alkalmazása javasolható 400mg/kg egyszeri dózisban)
- Fiatal, szülőképes korú HIV fertőzött nők esetén javasolt Rubeola IgG titer ellenőrzése és a szeronegatívak oltása, amennyiben nem várandósak és CD4>200/ul.

Varicella

- HIV fertőzöttekben nagyobb a rizikója a betegség (bárányhimlő, övsömör) kialakulásának és súlyosabb, akár fulmináns formában is jelentkezhet a betegség.
- Minden HIV fertőzöttnél fel kell mérni, hogy volt-e a beteg bárányhimlős, amennyiben nem volt, szerológiát (VZV IgG) kell ellenőrizni és a szeronegatívakat oltani kell, amennyiben nem kontraindikált (CD4 > 200/ul, graviditás kizárt)
- Két adag VZV oltás javasolt 3 hónap különbséggel.
- Oltási sor után szerokonverzió ellenőrzése javasolt 4-6 héttel a második adagot követően.
- VZV szeronegatív HIV fertőzött >400/ul CD4 sejtszám esetén szignifikáns expozíciót követően aktív védőoltás javasolt 3 napon belül postexpozíciós profilaxisként.
- VZV szeronegatív HIV fertőzött 200-400/ul CD4 sejtszám esetén szignifikáns expozíciót követően passzív védőoltás javasolt 7 napon belül postexpozíciós profilaxisként (amennyiben ez nem elérhető, akkor megkísérelhető az expozíciót követő 7 nap múlva 5x800mg adagban aciclovir adása 7 napon keresztül - bár ennek alkalmazására nincs evidencia)
- VZV szeronegatív HIV fertőzött <200/ul CD4 sejtszám esetén szignifikáns expozíciót követően passzív védőoltás és antivirális kezelés javasolt postexpozíciós profilaxisként

- VZV szeronegatív HIV fertőzöttek, akiknek $CD4 < 200/ul$, a környezetükben lévő bárányhimlőre fogékonyakat aktív immunizációban kell részesíteni (fészek immunizáció)

DTP-Poliovírus

- Hazánkban *C.diphtheriae* szempontjából kedvező a járványügyi helyzet.
- Akik diphtheria alapimmunizációban részesültek (5+1 oltás), azoknál 10 évente javasolt emlékeztető, amennyiben utazás kapcsán fokozott expozíciónak vannak kitéve diphtheria szempontjából.
- Szamárköhögés nem gyakoribb, vagy súlyosabb HIV fertőzöttek esetén.
- Szamárköhögés megelőzése tekintetében HIV fertőzötteknél is az általános indikációk esetén javasolt oltás (terhességet tervezők, vagy terhes nők esetén).
- Akik tetanusz alapimmunizációban részesültek (5+1 oltás), azoknál 10 évente javasolt emlékeztető, amennyiben utazás vagy szabadidős tevékenység kapcsán fokozott expozíciónak vannak kitéve tetanusz szempontjából.
- Akik poliovírus alapimmunizációban részesültek (5 oltás), azoknál 10 évente javasolt emlékeztető (IPV), amennyiben utazás kapcsán fokozott expozíciónak vannak kitéve poliovírus szempontjából.

Sárgaláz

- Bizonyos országok esetén kötelező a sárgaláz elleni immunizáció beutazáskor.
- Magyarországon utazás tanácsadásra akkreditált oltóközpontokban adható az oltás.
- $CD4 > 200/ul$ felett adható HIV fertőzöttek esetén, amennyiben nincs egyéb kontraindikációja (terhesség, szoptatás, életkor > 60 év, súlyos tojás allergia)

Haemophilus influenzae b szerotípus (Hib)

- Hazánkban Hib szempontjából kedvező a járványügyi helyzet.
- Hib vakcináció nem ajánlott rutinszerűen minden HIV fertőzött betegnél. Amennyiben egyéb rizikótényező, pl. splenectomia is fennáll, ebben az esetben javasolt immunizáció.

Útmutatók:

1. European AIDS Clinical Society, Guidelines 2016
2. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015
3. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Opportunista infekciók primer és szekunder kemoprofilaxisa humán immundeficiencia vírussal fertőzött személyeknél

Szlávik János dr., Lakatos Botond dr., Bánhegyi Dénes dr.

A családorvosi gyakorlatban a tünetes HIV-fertőzésre jellemző legfontosabb panaszok és tünetek, különösen a rizikócsoportba tartozó személyeknél különös figyelmet érdemelnek.

A tünetes HIV-fertőzésre jellemző legfontosabb nem specifikus tünetek és panaszok a 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat. Nem specifikus tünetek és panaszok HIV-fertőzés kapcsán

Általános tünetek	Oralis
Láz	Ulceratio
Súlycsökkenés	Cheilitis angularis
Generalizált lymphadenopathia	Candidiasis

Dermatológiai	Parotis megnagyobbodás
Seborrhoeás dermatitis	Szájszárazság
Xerosis/ichtyosis	Hairy leukoplakia
Dermatophyta infekció	Gastrointestinalis
Candidiasis	Hasmenés
Molluscum contagiosum	Splenomegalia
Herpes zoster	Mozgásszervi
Herpes simplex	Arthritis
Szemészeti	Reiter szindróma
Retinalis haemorrhagia, gyulladás	Neurológiai
Szemszárazság	Perifériás neuropathia

Az AIDS stádiumra jellemző opportunista fertőzések és daganatok, valamint a direkt HIV okozta károsodások leggyakoribb tünetei és azok legfőbb okai a 2. táblázatban találhatók.

2. táblázat: AIDS-re jellemző legfontosabb tünetek és panaszok

Általános tünetek

1. Láz (atípusos mycobacteriosis, klasszikus tuberculosis, salmonellosis, sepsis, cryptococcosis, toxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), Non-Hodgkin lymphoma)
2. Súlycsökkenés
Csökkent energiabevitel: orális lézió, oesophagitis, anorexia, dementia, depressio.
Malabsorptio: entero-colitis, HIV-enteropathia, intestinalis lymphoma
Szisztémás megbetegedés: daganat, HIV wasting (sorvadásos) szindróma
3. Generalizált vagy lokális lymphadenopathia
Non-Hodgkin lymphoma
Mycobacteriosis

Bőrgyógyászati tünetek

1. Ulceratio (herpes simplex)
2. Pustula (herpes simplex, disszeminált mycobacteriosis vagy gombás fertőzések)
3. Nodusok (Kaposi sarcoma, lymphoma, disszeminált mycobacteriosis vagy gombás fertőzések)

Szemészeti panaszok

1. Csökkent látásélesség, látótérkiesés (Citomegalovírus-, Toxoplasma okozta retinitis)
2. Látótérkiesés (cerebralis toxoplasmosis, központi idegrendszeri lymphoma)
3. Szemkörüli bőrelváltozás (Kaposi sarcoma)

Légzőszervi panaszok

1. Elhúzódó non-produktív köhögés ($200/\text{mm}^3$ CD4+ limfocita-szám alatt; *Pneumocystis jirovecii* pneumonia vagy visceralis Kaposi sarcoma, $200/\text{mm}^3$ felett tuberculosis vagy bakteriális pneumonia)
2. Haemoptoe (pulmonalis tuberculosis, Kaposi sarcoma)
3. Dyspnoe (legtöbbször PCP, *Pneumococcus* okozta pneumonia)

Gastrointestinalis panaszok

1. Dysphagia (Candida-, CMV-oesophagitis)
2. Hasmenés (CMV-colitis, Salmonellosis gastroenteritica, cryptosporidiosis, mycobacteriosis)
3. Hepatomegalia (mycobacteriosis, lymphoma, Kaposi sarcoma)
4. Sárgaság (CMV infekció, cryptosporidiosis)

Neurológiai panaszok és tünetek

1. Kognitív dysfunkció (AIDS dementia complex)
2. Neurológiai góctünetek (Cerebralis toxoplasmosis, lymphoma, agyvérzés, progresszív multifocalis leukoencephalopathia)

3. Fejfájás (cryptococcus meningitis, toxoplasmosis, lymphoma, meningitis basilaris tuberculosis)

A családorvosi gyakorlatban, ismerten HIV-fertőzötteknél az alábbi esetekben van szükség sürgős beavatkozásra vagy kórházi beutalásra:

Ismeretlen eredetű láz	Fokális neurológiai tünetek
Fulladás	Csökkent látásélesség, látótérkiesés
Perzisztáló köhögés	Súlyos hasmenés
Perzisztáló fejfájás	Perzisztáló hányás és hasmenés
Görcsök	Sárgaság
Zavartság	

A HIV/AIDS betegség alapvető jellegzetessége a betegség különböző stádiumaira jellemző opportunisták fertőzések és tumorok megjelenése. Az opportunisták fertőzések megelőzését (primer kemoprofilaxis) vagy ismétlődésének megakadályozását (szekunder kemoprofilaxis) célzó terápia napjainkra már a standard betegellátás részévé vált. A hatékony antiretroviralis kezelés bevezetésének eredményeként az utóbbi években drámaian csökkent az opportunisták fertőzések száma, jelentősen mérséklődött a halálozás. A vírusellenes kezelés következtében a korábban élethosszig alkalmazott kemoprofilaxis, bizonyos jól meghatározott esetekben felfüggeszthető.

Opportunisták fertőzések megelőzése

Az opportunisták fertőzések megelőzése során néhány alapelvet mindenképpen figyelembe kell venni:

Egyes non-ubiquiter patogének által okozott opportunisták fertőzések a kórokozó elkerülésével megelőzhetők.

HIV-fertőzötteknél a CD4⁺ limfocitaszám az opportunisták fertőzések megjelenésé-

nek legjobb indikátora

Egyetlen profilaktikus rezsim sem nyújt 100%-os védelmet és bármely beavatkozás (viselkedési szokások megváltoztatása, immunizáció, kemoprofilaxis) járhat kellemetlenségekkel, mellékhatásokkal, környezeti hatásokkal, vagy komoly anyagi kihatásokkal, melyeket gyakran egyénre szabottan kell kezelni

A HIV-fertőzés megállapítása után hasznos lehet egyes pathogénnel való korábbi találkozás kiszűrése. Valamennyi újonnan diagnosztizált HIV-fertőzöttnél célszerű a tuberculin-teszt elvégzése, kivéve, ha az illető már korábban tuberculin pozitív volt. A szűrés évente megismételhető. A toxoplasma, a CMV, EBV elleni antitestek meghatározása, valamint a hepatitis A, B és C vírusszerológia szintén sok segítséget nyújthat a védekezés, illetve az esetleges terápia meghatározásában. Az utóbbi években észlelt syphilis esetszám emelkedés szükségessé teszi az évenként egyszeri szerológiai vizsgálatot (VDRL, RPR). Figyelmet kell fordítani a tuberculosis szempontjából veszélyeztetett csoportokra (hajléktalanok, menekültek, intravénás kábítószerélvezők) és bizonyos endémiás területekre (histoplasmosis, coccidiomycosis, enterális pathogének, leishmaniasis, trypanosomiasis, sárgaláz, malária) való utazásokra.

Az expozíció elkerülése

Az AIDS-hez társuló opportunisták kórokozók többsége ubiquiter a környezetben és a folyamatos expozíció miatt betegséget bármikor okozhatnak. Bizonyos fertőzések korábbi múltbéli infekciók reaktivációjaként jelentkeznek. Mindazonáltal kerülni lehet az intenzív expozíciót (például aktív *Pneumocystis jirovecii* fertőzött beteggel egy légtérben tartózkodni) és lehet törekedni az új törzsekkel való reinfekció elkerülésére. Mindazonáltal még nem rendelkezésünkre megfelelő számú adat a fertőzés ily módon történő átvitelének bizonyításához.

Bizonyos kórokozókval való találkozás könnyen kivédhető. HIV-fertőzött betegeknek lehetőleg kerülni kell a fertőző betegségek szempontjából magas rizikójú helyeket, börtönöket, szociális szállásokat, fertőző betegekkel foglalkozó egészségügyi intézményeket. Az állatokkal való szoros kontaktus, illetve a fertőző ágenseket tartalmazó felszíni vizek kerülése szintén ajánlott.

Az expozíció elkerülésének módzatai bizonyos kórokozók esetében

Pathogén

Expozíció elkerülése

Pneumocystis jirovecii

P. jirovecii pneumóniában szenvedő beteggel való szoros kontaktus kerülése (pl. közös kórterem).

Toxoplasma gondii

Kerülni a nyers vagy a rosszul átsütött hús fogyasztását. Nyers hús elkészítése és kerti munka után mindig kezet kell mosni. Házimacskát lehetőleg táppal, vagy jól átsütött étellel etessünk, az almot pedig naponta cseréljük.

Cryptosporidium

Kerülni kell a felszíni, nem tisztított vizek fogyasztását, a járványos területeket, a 6 hónaposnál fiatalabb állatokkal való kontaktust, különösen, ha azoknak hasmenése van. Nyers tengeri ételek is közvetíthetik a fertőzést.

Mycobacterium tuberculosis

Kerülje a magas rizikójú munkahelyeket, mint a korrekációs intézet, hajléktalan szállás, bizonyos fertőző betegekkel foglalkozó egészségügyi intézmények.

Cytomegalovírus

Szeronegativitás esetén lehetőleg kerüljük a transzfúziót és a vérkészítmények adását, a nem biztonságos szexet. Gyereknevelés esetén fontos a jó higiénie.

Human papillomavírus,
HSV, hepatitis A, B és C

A nem biztonságos sex kerülése.

Histoplasma capsulatum

Endémiás területeken ne csirkékkel foglalkozó munkahelyeken dolgozzon, vadmadarak székletével való szennyeződés elhárítása.

***Pneumocystis jirovecii* (korábban *carinii*) pneumonia (PCP)**

100/mm³ alatti CD4+ limfocitaszám esetén a PCP kialakulásának valószínűsége évente 40-50%, sőt ismétlődő pneumonia esetén több, mint 60% is lehet. A betegség mortalitása még időben megkezdett gyógyszeres kezelés mellett is 15-20%.

Primer kemoprofilaxis

A *Pneumocystis jirovecii* protozoon okozta pneumonia elleni kemoprofilaxisban kell részesülnie valamennyi HIV-fertőzött személynek, akinek abszolút CD4+

limfocitaszáma $200/\text{mm}^3$, vagy 17% alatt van, több, mint két hétig tartó ismeretlen eredetű láza (FUO) volt, anamnézisében oropharyngeális candidiasis szerepel, vagy más indikátorbetegség (opportunisták infektáció vagy daganat, a HIV közvetlen hatására létrejövő kórképek, stb.) kialakulása miatt AIDS stádium alakult ki. Érdemes megkezdni a profilaxist már $250/\text{mm}^3$ alatt a veszélyeztetett csoportban, különösen, ha ritkán történik laboratóriumi ellenőrzés, magas a szérumban vírusmennyiség (több mint 10^5 kópia/ mm^3) vagy a CD4+ limfocitaszám folyamatosan csökken. A profilaxis hatástalanságát elsősorban $50/\text{mm}^3$ alatti CD4+ limfocitaszám alatt, illetve non-compliance betegeknél észleljük.

PCP profilaxisra elsőként választandó szerek a szulfonamid származékok, a trimetoprim-sulfamethoxazole /TMP-SMX/ (naponta vagy másnaponta) vagy a pyrimethamine-sulfadoxine (heti 2 tabletta). A heti háromszori szulfonamid adás is elterjedt és bár kevésbé hatékony, de sokkal jobban tolerálható, mint a mindennapos gyógyszerelés. A TMP-SMX egyidejűleg védekezést ad a toxoplasmosis és több légúti valamint enterális bakteriális infektáció kialakulása ellen is (*Nocardia*, *Legionella*, salmonellák, methicillin-érzékeny *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, valamint néhány gram-negatív bacillus és *S. pneumoniae* törzs). Enyhe gyógyszer mellékhatások jelentkezése esetén tovább kell próbálkozni a szulfonamid tartalmú szerek szedésével vagy a deszenzibilizációval (a dózis fokozatos emelése), súlyosabb, esetleg életet veszélyeztető reakciók kialakulásakor azonban alternatív profilaktikus módszert kell alkalmazni.

Szulfonamid-érzékenység, vagy az előbbi szerekre kialakuló súlyos gyógyszer mellékhatások (hányás, hányinger, hasmenés) miatt használható a dapsone (napi 50-100 mg vagy heti 200 mg dapsone) önmagában, vagy pyrimethaminnal (heti 1×25 -50 mg vagy 3×25 mg pyrimethamin tabletta) kombinálva és leucovorinnal (heti 25 mg calcium-folínat) kiegészítve. Dapsone alkalmazása előtt célszerű glükóz-6-foszfát deficiencia meghatározása a súlyos haemolitikus szindróma megelőzése céljából. A nagymértékben toxikus pentamidin aeroszol vagy intravénás formában adható (3-4 hetente 300 mg pentamidin isothionat intravénásan, lassú infúzióban vagy inhalálással).

A dapsone-pyrimethamin kombináció a toxoplasmosis ellen is védekezést nyújt, de nem akadályozza meg a bakteriális infektációk kialakulását.

Akiknél az előbbi szerek nem alkalmazhatók, alternatív megoldásként clindamycin (napi 3×150 mg clindamycin per os) plusz primaquine (napi 25 mg primaquine tabletta) vagy orális atovaquone (napi 1500 mg atovaquone tabletta), esetleg aeroszol pentamidin vagy a dapsone, de ezek sokkal költségesebbek.

Szekunder kemoprofilaxis

A szekunder kemoprofilaxis a pneumocystis jirovecii pneumonia gyógyulása után a további relapszusok megakadályozása céljából, a primer kemoprofilaxisnál leírt módon folytatandó, antiretrovirális gyógyszeres kezelés nélkül élethosszig tartó, illetve kART okozta immunrekonstrukció esetén átmeneti fenntartó kezelés szükséges.

Immunrekonstrukció

Három hónapon keresztül $200/\text{mm}^3$ –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer és szekunder PCP kemoprofilaxis biztonságosan abbahagyható, ha az emelkedést legalább három hónapig adott kART okozta. A profilaxis fenntartása ebben az esetben már alig jelent némi védelmet az egyébként is nagyon ritkán kialakuló PCP ellen, felfüggesztése továbbá csökkenti a bevett tabletták számát, a lehetséges gyógyszertoxicitást, a gyógyszerinterakciókat, a gyógyszer-rezisztens törzsek kiszéleklődésének valószínűségét illetve a kezelés költségét. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4 szám $200/\text{mm}^3$ alá kerülésekor.

Speciális esetek

HIV-fertőzött anyák újszülöttjeit 4-6 hetes koruktól kezdve PCP elleni profilaxisban kell részesíteni. A profilaxis felfüggeszthető, amennyiben az újszülött HIV-fertőzését biztonsággal ki lehet zárni. Amennyiben a fertőződés nem tisztázható, a profilaxist legalább egy éves korig kell alkalmazni, majd az aktuális CD4+ limfocitaszám állása szerint kell alkalmazni.

Terhes anyáknál a profilaxist az általános irányelvek szerint kell alkalmazni, a választandó szer a TMP/SMX, a dapsone pedig alternatíva lehet. Az első trimeszterben a lehetséges teratogén hatások miatt a legtöbb klinikus felfüggeszti a TMP/SMX kezelést és aeroszolos pentamidinet használ, amelynek szisztémás felszívódása minimális.

Toxoplasma encephalitis

A toxoplasmosis kialakulásának valószínűsége megnő $100/\text{mm}^3$ alatti CD4+ limfocitaszám alatt, valamint pozitív IgG szerológia fennállása esetén.

Primer kemoprofilaxis

Toxoplasma gondii okozta encephalitis elleni kemoprofilaxis toxoplasma szeropozitivitás és $100/\text{mm}^3$ alatti CD4+ limfocitaszám alatt javasolt. A *Pneumocystis jirovecii* pneumonia ellen adott TMP/SMX egyidejűleg véd a toxoplasmosis ellen is. Szulfonamid érzékenység vagy intolerancia esetén napi 50 mg dapsone plusz heti 50 mg pyrimethamin kombináció választható leucovorinnal kiegészítve, de javasolható atovaquone is önmagában vagy pyrimethaminnal kiegészítve. Egyelőre a dapsone, pyrimethamin, azithromycin, vagy a clarithromycin monoterápia hatékonyságát illetően még nem állnak rendelkezésünkre megfelelő számú adatok. Az aeroszolos pentamidine nem nyújt védeltséget a szisztémás vagy cerebrális toxoplasmosis ellen.

Toxoplasma szeronegatív, $100/\text{mm}^3$ -nél kevesebb CD4+ limfocitaszámmal rendelkező HIV-fertőzötteknél rendszeres *Toxoplasma gondii* elleni IgG antitest meghatározás javasolt és szerokonverzió esetén a fenti profilaktikus eljárások alkalmazása célszerű.

Szekunder kemoprofilaxis

Toxoplasma encephalitis gyógyulása után a betegeket tartós kemoprofilaxisban kell részesíteni. A relapszus megakadályozására első választandó kombináció a pyrimethamin (napi 25-75 mg pyrimethamin per os) és sulfadiazine (napi 4×500 -1000 mg sulfadiazine tableta) leucovorinnal (napi 10 mg Ca-folinat kapszula) kiegészítve.

Szulfonamid érzékeny pácienseknél clindamycin (napi 4×300 mg vagy 3×450 mg clindamycin per os) és pyrimethamin szedése javasolt, de ez nem nyújt elegendő védelmet a PCP kialakulása ellen.

A szekunder kemoprofilaxis antivirális gyógyszeres kezelés nélkül élethosszig fenntartandó, de a kART okozta immunrekonstrukció tartós fennmaradása esetén bizonyos körülmények között felfüggeszthető.

Immunrekonstrukció

Három hónapon keresztül $200/\text{mm}^3$ -nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer toxoplasma elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható, amennyiben a páciens jól reagál a kART-ra. A szekunder kemoprofilaxis a kART következtében legalább 6 hónapig tartó $200/\text{mm}^3$ feletti CD4+ szám emelkedés esetén felfüggeszthető abban az esetben, ha a toxoplasmosis elleni terápia befejeződött és semmilyen toxoplasma fertőzésre utaló panaszt vagy tünetet nem észlelünk (egyes klinikusok kontroll koponya MRI vizsgálatot is végeztek). A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4 szám $200/\text{mm}^3$ alá kerülésekor.

Mycobacterium tuberculosis infekció

HIV-fertőzötteknél a tuberculosis kialakulásának valószínűsége 7-80×-ával megnövekszik. A klinikai megfigyelések alátámasztják, hogy az aktív tuberculosis felgyorsítja a HIV-betegség progresszióját. Aktív tbc-s beteggel történt szoros kontaktus esetén a HIV-fertőzötteknél ki kell zárni az aktív megbetegedést, majd profilaxist kell alkalmazni.

Primer kemoprofilaxis

A 35 év feletti HIV-fertőzött személyeket pozitív tuberculin bőrteszt esetén 9-12 hónapos isoniazid (napi 300 mg vagy heti 2x900 mg isoniazid tabletta) kezelésben kell részesíteni, amennyiben nincs aktív tuberculosisra utaló klinikai tünetük, illetve korábban nem részesültek tbc elleni kezelésben vagy tartós profilaxisban.

Az antituberculositikus kezelés a gyógyszerinterakciók és toxicitás szoros monitorozását követeli meg. Az isoniazid hepatotoxikus, ezért egyidejű HBV vagy HCV fertőzés, vagy egyéb potenciálisan májkárosító gyógyszerek, mint a proteáz-inhibitorok (különösen a ritonavir) adása esetén óvatosság ajánlott. A rifamycin-származékok (rifampin, rifabutin vagy rifapentin) és a proteáz-inhibitorok, vagy non-nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorok interakciója az antiretroviralis szerek csökkent hatékonyságához vagy fokozott toxicitásához vezethetnek. Bizonyos antiretroviralis kombinációkhoz nem adható rifampin és a rifabutin is csak fokozott óvatossággal alkalmazható. Egyesek két hónapos rifampin v. rifabutin+pyrazinamid kezelést javasolnak, ha a beteg nem szed proteáz-inhibítort vagy NNRTI-t. A rifampin vagy rifabutin 4 hónapos monoterápia a rezisztencia kialakulásának veszélye miatt meggondolandó.

A perifériás neuropathia kialakulásának veszélye HIV-pozitívoknál fokozottabb, ezért javasolt a pyridoxin (pl. napi 3x2 tabletta Vitamin B₆) kiegészítő terápia.

Egy vagy több első vonalbeli antituberculositikumra rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* törzzsel való expozíció esetén második vonalbeli antituberculositikumok adhatók.

Azokat a HIV-pozitív személyeket, akik szoros kontaktusba kerültek igazoltan *M. tuberculosis* fertőzött betegekkel (függetlenül a tuberculin teszt eredményétől, illetve a korábban alkalmazott kemoprofilaxistól), az aktív tbc kizárása után mindenképpen prevencióban kell részesíteni. Bizonyítottan isoniazid vagy rifampicin-rezisztens

törzzsel fertőzött személlyel való kontaktust követően a még érzékeny szerekekkel való kettős kombinációs gyógyszerprofilaxis javasolt.

Az igen magas tbc prevalenciájú (10% felett) országokból származó személyek fokozott veszélynek vannak kitéve, ezért náluk negatív tuberculin bőrteszt esetén is javasolt a kemoprofilaxis.

BCG vakcina adása HIV-fertőzötteknél újszülötteknél és minden más korosztályban kontraindikált a disszeminált oltási betegség kialakulásának veszélye miatt.

Szekunder kemoprofilaxis

A nem gyógyszerrezisztens *Mycobacterium tuberculosis* infekció megfelelő ideig tartó és a szükséges dózisu kezelését követően nem szükséges szuppresszív terápia.

Amennyiben újabb fertőzés történik az sokkal inkább reinfekció, mint relapszus következménye.

Speciális esetek

A rifampicin csaknem valamennyi proteáz-inhibitor és non-nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitor metabolizmusát indukálja. Ez gyorsított gyógyszerkiürülést és a terápiásnál alacsonyabb antiretrovirális gyógyszerkoncentrációkat jelent. A rifampicin a következő szerekekkel nem adható együtt: amprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir és delavirdine. Biztonsággal adható ritonavir/saquinavirral, efavirenzzel és nevirapinnal. A rifampicin alternatívája a rifabutin lehet, mely csak saquinavirral és delavirdinnel nem adható együtt.

HIV-fertőzött terheseknél isoniazid profilaxis adható, de az első trimeszterben a gyógyszerelés kerülendő a lehetséges teratogén hatások kialakulásának nagyobb valószínűsége miatt.

Disszeminált *Mycobacterium avium-complex* okozta betegség

A nehezen diagnosztizálható és többnyire sikertelenül kezelhető betegség általában $50/\text{mm}^3$ CD4+ limfocitaszám alatt jelentkezik.

Primer kemoprofilaxis

Disszeminált *Mycobacterium avium-complex* (MAC) fertőzés elleni primer prevenció $75/\text{mm}^3$ CD4+ limfocitaszám alatt (egyes ajánlások szerint $50/\text{mm}^3$ alatt) javasolt. A legtöbb szerző profilaxis céljából a rifampicinnek egy módosított változatát, a rifabutint (napi 300 mg rifabutin kapszula) ajánlja. A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a disszeminált MAC betegséget (haemokultúra, májbiopszia, csontvelő vizsgálat), valamint ki kell vizsgálni a beteget aktív *M. tuberculosis* infekció szempontjából is, mivel a rifabutin monoterápia alkalmazásával fennáll a veszélye a gyógyszerrezisztencia és a rifampicin keresztrezisztencia kialakulásának. A prevenció során különös gondot kell fordítani a gyógyszerinterakciókra (fluconazole, proteáz inhibitorok).

Klinikai vizsgálatok igazolták a clarithromycin vagy azithromycin monoterápia, illetve a rifabutin clarithromycinnel vagy azithromycinnel való kombinációjának hatékonyságát. Az azithromycinnek gasztrointesztinalis mellékhatásai lehetnek, de a heti egyszeri alkalmazás (heti 1200 mg) rendkívül kényelmes a betegnek és sokkal kevesebb a gyógyszerinterakció a napi kétszer alkalmazható clarithromycinnel (napi 2×500 mg) összehasonlítva. Az azithromycin rifabutinnal kombinálva szignifikánsan hatékonyabb, de a nagyobb toxicitás, a magasabb ár és a gyógyszerinterakciók fokozottabb veszélye ellensúlyozza a kombináció előnyét. A rifabutin clarithromycinnel kombinációja csökkenti utóbbi szérumszintjét. Hasonlóan a TMP/SMX-hez a makrolidok is csökkentik a bakteriális légúti infekciók gyakoriságát, sőt az azithromycin anti-pneumocystis aktivitással is rendelkezik.

Szekunder kemoprofilaxis

Az AIDS betegség végstádiumában több, mint a betegek felében kialakuló disszeminált MAC betegség kezelését folyamatosan, a beteg élete végéig kell alkalmazni (napi 300 mg rifabutin + 2×250 -500 mg clarithromycin vagy 1×500 mg azithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 500-1000 mg ciprofloxacine $\pm$ 50-100 mg clofazimin).

Immunrekonstrukció

Három hónapon keresztül $100/\text{mm}^3$ –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer MAC elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható, ha az emelkedést legalább három hónapig adott kART okozta. A szekunder kemoprofilaxis a kART következtében legalább 6 hónapig tartó $100/\text{mm}^3$ feletti CD szám emelkedés esetén felfüggeszthető abban az esetben, ha a 12 hónapos terápia befejeződött és semmilyen MAC

fertőzésre utaló panaszt vagy tünetet nem észlelünk. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4 szám $100/\text{mm}^3$ alá kerülésekor.

Bakteriális légúti infekciók

Primer kemoprofilaxis

HIV fertőzés diagnosztizálása után, $200/\text{mm}^3$ CD4+ limfocitaszám felett a lehető legrövidebb időn belül polivalens pneumococcus vakcina egyszeri adása javasolt. Az oltás fontosságára utal, hogy egyre több közlemény számol be a *Streptococcus pneumoniae* gyógyszerrezisztens (TMP/SMX, macrolide és béta-laktám rezisztencia) törzsei által okozott súlyos, invazív fertőzésekről. A "b" típusú *Haemophilus influenzae* elleni vakcina hasznáról egyenlőre kevés adat áll rendelkezésünkre.

A *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia ellen alkalmazott TMP-SMX profilaxis számos légúti pathogén ellen védetséget ad, bár nem hat a polirezisztens pneumococcusokra.

Szekunder kemoprofilaxis

Sorozatos alsó légúti infekciók után folyamatos antibiotikum kemoprofilaxis ajánlott; az esetek túlnyomó többségében a TMP/SMX elegendő a további pneumóniák megakadályozása szempontjából.

Az invazív pneumococcus baktériumok esetében a profilaxist az antibiotikum-érzékenységeknek megfelelően kell beállítani. A *H. influenzae* fertőzések előfordulási valószínűsége alacsony, ezért a rutin HIB vakcináció felnőtteknél nem javasolt. Viszszatérő *H. influenzae* infekciók esetén béta-laktamáz termelő törzsek ellen is hatékony antibiotikumot kell alkalmazni (pl. amoxicillin/klavulánsav), de hosszan tartó antibiotikum monoterápia a bakteriális légúti patogének ellen nem javasolt.

Bakteriális enterális infekciók

Primer kemoprofilaxis

Fejlődő országokba utazó HIV-pozitívoknak profilaktikus antibiotikus szer szedése általában nem javasolt. Meggondolandó lehet a profilaxis, ha az immunszuppresszió mértékét, az utazás helyét és tartamát is figyelembe vesszük.

HIV-pozitívoknál kialakuló, lázzal járó, úgynevezett “utazási hasmenés” esetén 3-5 napig tartó ciprofloxacín (napi 2×250 mg ciprofloxacín) kezelés javasolt. Az utóbbi években forgalomba került, az emésztőtraktusból fel nem szívódó rifaximin jó alternatíva az utazási hasmenések kezelésében. Mindenképpen orvossal kell konzultálni terápiára nem reagáló súlyos hasmenés, véres diarrhoea, láz, illetve dehydratio kialakulásakor. Enyhe hasmenés esetén, láztalan betegnél loperamid (maximum napi 3×2 kapszula) adható.

Az extraintestinális terjedés megakadályozására a különböző salmonella törzsek okozta akut gastroenteritis miatt minden esetben antimikrobás terápia javasolt. A fluorokinolonok közül a ciprofloxacín az első választandó szer.

Szekunder kemoprofilaxis

Salmonella septicaemia kialakulását követően folyamatos fenntartó antibiotikum kezelés szükséges a további relapszusok megakadályozására. Fluorokinolon-érzékeny baktériumtörzs esetén a ciprofloxacín (pl. napi 2×250 mg per os) adása a legcélszerűbb. Salmonella vagy Shigella hordozóval történt szoros kontaktus esetén szintén javasolt antimikrobás terápia az invazív megbetegedések kialakulásának lehetőségé miatt.

Candidiasis

Primer kemoprofilaxis

A primer fluconazole (napi 50 mg) profilaxis hatékonyságát Candida fertőzések (oropharyngealis, oesophagealis vagy vaginalis) és a cryptococcosis megakadályozására több prospektív, kontrollált vizsgálat is kimutatta, de a rutinszerűen alkalmazott kemoprofilaxis továbbra sem javasolt az akut mucosalis candidiasis jó kezelhetősége, a lokális candidiasis alacsony mortalitása, a rezisztens törzsek kisselektálódásának veszélye, a gyógyszerinterakciók lehetősége és a fluconazole profilaxis magas ára miatt. Az itraconazole a profilaxis a histoplasmosis és a cryptococcosis kialakulását megakadályozhatja, de hatástalan a candidiasisra.

Szekunder kemoprofilaxis

A primer profilaxisnál felsorolt okok miatt az esetek nagy részében nem ajánlott a prevenció visszetérő oropharyngealis és vulvovaginalis candidiasis jelentkezésekor. Gyakori vagy igen súlyos relapszusok esetén lokális nystatin (napi

3-4x2 tabletta nystatin), cotrimazol oldat vagy szisztémás azolok, ketoconazole (napi 2x200 mg), fluconazole (egyszeri napi 200 mg) vagy itraconazole (napi 200 mg) alkalmazhatók.

Hosszan tartó szisztémás azol kezelés, különösen 100/mm³ CD4+ limfocitaszám alatt jelentősen növeli a rezisztencia kialakulásának valószínűségét.

Cryptococcosis

Primer kemoprofilaxis

Tünetmentes HIV-fertőzötteknél nem javasolt a rutinszerű, ismételt cryptococcus

antigén (CRAG) meghatározás.

Több vizsgálat is igazolta, hogy AIDS betegekben az orális fluconazole hatékonyan csökkenti a cryptococcus meningitis kialakulásának valószínűségét. Egyesek $50/\text{mm}^3$ CD4+ limfocitaszám alatt javasolják a fenntartó kezelést. Általánosan azonban mégsem ajánlott a prevenció, hiszen a cryptococcus meningitis relatíve ritka, gyakoriak a gyógyszerinterakciók és maga a fluconazole is meglehetősen drága.

Szekunder kemoprofilaxis

A *Cryptococcus neoformans* okozta meningitis induktív kezelése után folyamatos, élethosszig tartó, fenntartó terápia szükséges orális fluconazollal (napi 2-400 mg per os) vagy itraconazollal (napi 200 mg), vagy ezek hatástalansága esetén intravénás amphotericin B-vel (heti $1-3 \times 0,6-1,0$ mg/kg lassú infúzióban).

Immunrekonstrukció

Hat hónapon keresztül $100/\text{mm}^3$ –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén, kART kezelés mellett a primer toxoplasma elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható. A szekunder kemoprofilaxis a kART következtében legalább 6 hónapig tartó, legalább $100-200/\text{mm}^3$ közötti CD4+ szám esetén felfüggeszthető abban az esetben, ha a cryptococcus elleni terápia befejeződött és semmilyen cryptococcus fertőzésre utaló panaszt vagy tünetet nem észlelünk. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4+ szám $100/\text{mm}^3$ alá kerülésekor.

Cytomegalovírus okozta kórképek

Primer kemoprofilaxis

Az orális ganciclovir a választandó szer CMV-szeropozitivitás és $50/\text{mm}^3$ alatti CD4+ limfocitaszám esetén. Alkalmazásakor figyelembe kell venni a ganciclovir-kiváltotta neutropeniát, az anaémiát, a hatékonyságára vonatkozó ellentmondásos eredményeket, a további túlélésre vonatkozó hatását, a rezisztens törzsek kisselektálódásának lehetőségét és nem utolsósorban igen magas árát.

A herpesvírus csoport más tagjai ellen hatékony acyclovir nem hat a citomegalovírusra. Egyelőre hatásos kemoprofilaktikum hiányában törekedni kell a

korai felismerésre és kezelésre. A betegeket meg kell tanítani, hogy látászavar esetén azonnal forduljanak orvoshoz (különösen $50/\text{mm}^3$ alatti CD4+ limfocitaszám esetén), valamint rendszeres szemfenék vizsgálatokat kell végeztetni.

Szekunder kemoprofilaxis

A cytomegalovírus okozta kórképek (retinitis, oesophagitis, pneumonitis, colitis, encephalitis stb.) nem gyógyíthatók meg véglegesen, ezért a két-, háromhetes indukciós kezelést (ganciclovir, foscarnet, cidofovir vagy az intravitrealis fomivirsen) követően folyamatos fenntartó terápia szükséges intravénás ganciclovirral (heti öt-hét alkalommal napi 5-6 mg/kg ganciclovir infúzióban) vagy foscarnettel (naponta 90-120 mg/kg lassú infúzióban). A fenntartó kezelés ellenére kialakuló relapszus esetén ismételt indukciós kezelés szükséges egyik vagy másik szerrel.

Amennyiben a beteg vidéken lakik, vagy a mindennapos infúziós kezelés egyéb okok folytán nem kivitelezhető, orális ganciclovir kapszula (napi 3×1000 mg) is adható, de a felszívódási problémák miatt ennek alkalmazása során a beteg szorosabb követést igényel. Az újabban kifejlesztett valganciclovir (dózisa napi 900 mg) sokkal jobban felszívódik (60%, míg a ganciclovir kapszula csak 6-9%-a abszorbeálódik), így kemoprofilaxisra inkább ezt ajánlják. A ganciclovir kezelés mellékhatásaként gyakran alakul ki neutropenia vagy anaemia, mely miatt citokinek (GM-CSF /granulocytamonocyt colony-stimulating factor/ vagy G-CSF /granulocyt colony-stimulating factor/ injekció) és transzfúzió adása válhat szükségessé.

Alkalmazható antivirális készítmény még a cidofovir, melyet fenntartó terápiára kéthetente adott 5 mg/kg infúzió formájában lehet alkalmazni, nephrotoxicitása miatt probeneciddal és jelentős folyadékbevitellel kiegészítve az infúzió előtt és után. Alkalmazása az utóbbi években jelentősen visszaszorult.

A 2-4 hetente az üvegtestbe injektált fomivirsen a retinitisek fenntartó terápiájában lehet hasznos.

Immunrekonstrukció

Három-hat hónapon keresztül $100-150/\text{mm}^3$ -nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése, aktív elváltozások hiánya és rendszeres szemészeti kontrol biztosítása esetén a szekunder CMV elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható. A profilaxist újra el kell kezdeni a CD4+ szám $100/\text{mm}^3$ alá kerülésekor. Ritkán $400/\text{mm}^3$ -nél nagyobb CD4+ szám felett is észlelték relapszust, de a nagyobb beteganyagon végzett vizsgálat igazolta a profilaxis felfüggesztésének biztonságosságát (162 beteg közül 2-nél alakult ki újra retinitis).

Egyéb kórképek

HIV-fertőzötteknek szexuális együttlét esetén mindenképpen latex condom használata javasolt a herpes simplex vírusfertőzések és más nemi úton terjedő megbetegedések megelőzése érdekében. Kerüljék a szexuális együttlétet, ha látható herpeses léziók vannak a nemi szerveken vagy az ajkakon. Primer profilaxis herpes simplex ellen nem javasolt. Gyakran visszatérő, súlyos elváltozások esetén orális acyclovir, famciclovir vagy valacyclovir adása meggondolandó.

Varicella-zoster vírusfertőzésre érzékeny (negatív VZV szerológia, bárányhimlő vagy övsömör hiánya az anamnézisben) HIV-fertőzöttek lehetőleg kerüljék a VZV-fertőzöttekkel való kontaktust. Szeronegatív családtagokat, kontaktokat védőoltásban kell részesíteni. A védőoltás HIV-fertőzöttekben kifejtett hatékonyságára vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre kellő számú adataink, de VZV fertőzöttel való szoros kontaktust követő 96 órán belül a varicella-zoster immunglobulin (VZIG) hatékony lehet.

A *Human herpesvirus-8* (HHV-8)-al egyidejűleg fertőzött HIV-pozitívoknál megnő a Kaposi sarcoma (KS) kialakulásának valószínűsége. A HHV-8 átvitel fő útjai az orális, a szexuális (bár a spermában sokkal kevésbé van jelen, mint a nyálban) és a közös tűhasználat. A fertőzöttek figyelmét fel kell hívni a védekezés nélküli szexuális aktus és közös tűhasználat HHV-8 átvitelét lehetővé tevő veszélyeire. A HHV-8 szaporodása in vitro gátolható ganciclovirral, foscarnettel és cidofovirral, de ennek klinikai jelentősége még nem ismert. Mindazonáltal a KS előfordulása drámaian csökkent a kART bevezetését követően.

A human papilloma vírusok okozta condyloma és méhnyakrák előfordulási valószínűsége nagymértékben megnő HIV-fertőzött nőknél, míg a homoszexuális férfiaknál az analis condylomák és carcinomák prevalenciája emelkedik, ezért évenkénti rutinszerű citológiai szűrés javasolt mindkét csoportban.

Valamennyi HIV-fertőzött személyt, legalább egy alkalommal érdemes szűrni hepatitis B és C vírus fertőzés szempontjából. Mindenképpen szűrni kell az intravénás droghasználókat és a haemofiliásokat, hiszen a HIV-betegség kezelését is alapvetően megváltoztathatja a HCV státus. A kettős infekció is gyakran teljesen tünetmentes, sokszor csak a krónikus fáradtság és a portális hypertenzió tünetei (spider naevus, splenomegalia, ascites, icterus, pruritus, encephalopathia) hívják fel a figyelmet a máj-

betegségre. A krónikus HIV/HCV fertőzöttek figyelmét fel kell hívni az alkoholfogyasztás májra gyakorolt fokozottan káros hatására. A krónikus HCV fertőzötteket vakcinálni kell hepatitis A vírus ellen, mert ráfertőződés esetén fokozott a fulmináns hepatitis kialakulásának veszélye és az oltóanyag rendkívül biztonságos és hatékony HIV-fertőzötteknél is. HIV/HCV fertőzötteknél rövidebb idő alatt alakulnak ki a szövődményes májbetegségek, különösen idős korúaknál, alacsony CD4⁺ szám esetén, illetve alkoholistáknál, ezért a betegeket szorosabban kell ellenőrizni hepatopathia szempontjából és valószínűleg a májbetegség kezelését is hamarabb kell elkezdeni (a HCV okozta elváltozások sokszor hullámzó vagy normális májfunkciós enzimek méresekor is kialakulhatnak). Az eddigi klinikai megfigyelések szerint a krónikus hepatitis C infekció jól kezelhető HIV-fertőzötteknél is, de az egyidejű antiretroviralis kezelés kiválasztása a gyógyszerek hepatotoxikus mellékhatásai miatt nagy odafigyelést igényel.

Hasonlóan a HCV-hez, a HBV infekció is progresszívebben zajlik HIV-fertőzötteknél, ezért valamennyi beteget szűrni kell HbsAg szempontjából. A krónikus progresszív hepatitis kezelése során érdemes figyelembe venni, hogy számos HIV ellenes antivirális szer (lamivudine, tenofovir, emtricitabine) HBV ellenes aktivitással is rendelkezik.

1. táblázat. Opportunista infekciók primér prevenciója HIV fertőzötteknél

Pathogén	Első választandó szer	Alternatív kezelés
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1600 mg SMX + 320 mg TMP/nap; 1000 mg sulfadoxin + 50 mg pyrimethamin/hét	100 mg dapsone/nap; 300 mg pentamidine inhalálva v. infúzióban, havonta
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	300 mg isoniazid/nap + 60 mg pyridoxin/nap 12 hónapig	600 mg rifampicin/nap 4 hónapig v. 300 mg rifabutin/nap 2 hónapig
<i>Toxoplasma gondii</i>	TMPS/MX; dapsone	100 mg dapsone + 50 mg pyrimethamin/nap v. 1500 mg atovaquone/nap
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 ml pneumococcus vakcina im.	nincs
<i>Mycobacterium avium complex</i>	300 mg rifabutin/nap	2x500 mg clarithromycin/nap; 1200-1250 mg azithromycin/hét
<i>Candida sp.</i>	200 mg ketoconazole/nap	100-200 mg fluconazole/nap
<i>Cryptococcus neoformans</i>	100-200 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap
<i>Cytomegalovírus</i>	900 mg oralis valganciclovir/nap	5 mg/kg cidofovir kéthetente
<i>Varicella-zoster vírus</i>	Varicella-zoster immunglobulin (VZIG) 6,25 ml im.	nincs

Pathogén	Első választandó szer	Alternatív kezelés
<i>Hepatitis B vírus</i>	Hepatitis B elleni vakcina 3 dózisa	nincs
<i>Hepatitis A vírus</i>	Hepatitis A elleni vakcina 2 dózisa	
<i>Influenza vírus</i>	Inaktivált trivalens influenza vakcina 0,5 ml im.	75 mg oseltamivir/nap v. zanamivir inhalálva

**2. táblázat. Opportunista infekciók szekunder kemoprofilaxisa
HIV fertőzötteknél**

Pathogén	Első választandó szer	Alternatív kezelés
<i>Pneumocystisjirovecii</i>	TMP/SMX; dapsone	300 mg pentamidine inhalálva v. infúzióban havonta
<i>Toxoplasma gondii</i>	4 g sulfadiazine + 50-75 mg pyrimethamine/nap	900 mg clindamycin + 50-75 mg pyrimethamin/nap

Pathogén	Első választandó szer	Alternatív kezelés
<i>Mycobacterium avium complex</i>	1000 mg clarithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 100 mg clofazimine + 300 mg rifabutin + 500 mg ciprofloxacin/nap	500 mg azithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 100 mg clofazimine + 300 mg rifabutin + 500 mg ciprofloxacin/nap
<i>Cytomegalovírus</i>	5 mg/kg ganciclovir iv. a hét öt napján; 900 mg valganciclovir/nap per os	6 g foscarnet/nap v. 330 ug fomivirsen intravitr. v. 5 mg/kg cidofovir kéthetente
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2-400 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap; 1 mg/kg amphotericin B iv. 1-3× hetente
<i>Salmonella sp.</i>	500-1000 mg ciprofloxacin/nap	más érzékenység alapján kiválasztott antibiotikum
<i>Herpes simplex vírus</i>	600-800 mg acyclovir/nap	1000 mg valacyclovir/nap; 500 mg famciclovir/nap
<i>Candidiasis</i>	100-200 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap

A profilaxis abbahagyása

Korábban az ajánlások a primer vagy szekunder kemoprofilaxis élethosszig tartó alkalmazását tartalmazták, de újabban a korszerű, hatékony antiretroviralis kezelés birtokában világossá vált, hogy a profilaxis bizonyos esetekben biztonságosan megszakítható. Napjainkban a legtöbb tapasztalat a *P. jirovecii* pneumonia és *M. avium complex* elleni primer és CMV-retinitis elleni szekunder kemoprofilaxist illetően gyűlt össze.

Amennyiben három-hat hónapon keresztül a korszerű, kombinált antiretroviralis

kezelésben részesülő személy CD4+ limfocitaszáma 200/mm³ felett van, a primer pneumocystis elleni profilaxis biztonsággal megszakítható. Általában ugyanez vonatkozik a toxoplasmosis elleni primer profilaxisra is.

A *Mycobacterium avium* elleni primer kemoprofilaxis szintén abbahagyható, amennyiben a CD4+ limfocitaszám tartósan 100/mm³ fölé emelkedik.

A szekunder kemoprofilaxis tekintetében nem egyöntetűek a vélemények, a cereбрalis toxoplasmosis, a CMV retinitis, a cryptococcus meningitis és a disszeminált histoplasmosis esetében nincsenek egyértelmű adatok a profilaxis biztonságos felfüggesztését illetően. A *P. jirovecii* elleni profilaxis biztonsággal abbahagyható 200/mm³ CD4+ sejtszám felett: egy európai vizsgálat adatai szerint 236 betegéves követés alatt egyetlen esetet sem észleltek.

A kART-os betegek abbahagyhatják a profilaxist, ha a CD4+ szám 100-150/mm³ felett van három-hat hónapig, a léziók nem veszélyeztetik a látást és a beteg szorosan kontrollálható szemész szakorvossal. Hasonló szabályok vonatkoznak az extraocularis megbetegedésekre is, csak itt az esetek száma igen alacsony. Amennyiben megszakítjuk a primer vagy szekunder profilaxist, az újrakezdést érdemes megfontolni 10-20 000/mm³ víruskópia felett.

Útmutatók:

1. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 05.02.2017
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. MMWR June 5, 2015 / 64 (RR3);1-137.

3. EACS: Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Panel members: Jens D. Lundgren (Guidelines Coordinator), Jose M Gatell, Hansjakob Furrer, Jürgen K. Rockstroh, European AIDS Clinical Society, Version 8.1, October 2016
4. HIV 2015/2016. Ed.: Hoffmann C, JA Rockstroh, Medizin Fokus Verlag, , Hamburg 2015. www.hivbook.com
5. WHO Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>. Accessed 15.01.2017