

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

Antiretrovirális kezelés és az opportunista betegségek primer és szekunder profilaxisáról

*Infektológiai Szakmai Kollégium
összeállította: Bánhegyi Dénes és Szlávik János*

I. Alapvető megfontolások

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 carinii* pneumonia és Kaposi sarcoma megjelenése korábban egészséges homoszexuális fiatalemberekben, majd haemophiliásokban segített megfogalmazni a szerzett immunhiányos tünet együttes 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 közel 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, a kezelés koncepciója. A korábban halálos kimenetelű vírusbetegség hosszú évtizedeken keresztül 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 szakmai útmutató kidolgozásában a szerzők a nagy nemzetközi klinikai vizsgálatok bizonyítékain alapuló eredményeire támaszkodtak és figyelembe vették az USA, Egyesült Királyság és a Nemzetközi AIDS Társaság-USA és Németország kezelési útmutatóit, ajánlásait.

A Human Immunodeficiencia 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.

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 polimeráz 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 sejtől történő távozása után történik meg a poliproteinnek 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 hüvely váladéka tartalmaz fertőző mennyiségű viriont illetve fertőzött perifériás mononukleáris fehérvérsejtet. Azokban a periódusokban, amikor a fertőzött vírusszám 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 1:200300, 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 transzfúzió 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. véralkohol faktorokat a gyártás folyamán biztonságos plazmából készítik és a terméket utólag vírus inaktiválják. Az egészségügyi dolgozók HIV fertőzésének valószínűsége tű, éle eszköz sérülés kapcsán minimális, de valós kockázat. 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, Ukrajna.

3. **Vertikális transzmisszió.** HIV fertőzött anyáról csecsemőjére, a fertőzés leggyakrabban a perinatális periódusban, ritkábban intrauterin jön létre, a szoptatás további fertőzés kockázatot jelent. A HIV fertőzés kockázatának átvitele 20-33%-os. A világjárványban minden tizedik fertőzés vertikális transzmisszió útján jön létre.

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 nyirokcsöveti fertőzés, és viraemia követ. Az aktívan HIV viriont 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.

A HIV betegség természetes lefolyása

Primer, vagy akut HIV tünet együttes

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

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. 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 tünet, pl. soor, zoster, oral hairy leukoplakia felhívhatja a figyelmet a HIV betegségre. Ez a stádium 2-3 évig tart.

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 a halál követ.

II. Diagnózis

A HIV fertőzés diagnózisa

A HIV fertőzés természetes lefolyása alatt a fertőzött személyek hosszú éveken keresztül nem mutatnak az esetleges HIV fertőzésre utaló klinikai, vagy általános laboratóriumi eltéréseket. Ezért a klinikusnak nem állnak rendelkezésére megalapozott klinikai gyanújelek. Természetesen a HIV fertőzött személlyel találkozáskor 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, stb.), intravénás kábítószer használata, 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 lehetőség szerint a beteg írásos beleegyezését kérni. Ez utóbbi nélkül is elvégezhető a vizsgálat egészségügyi rendszabályaink szerint, diagnosztikus célból.

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 lehetőség 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 sejtés immunológiai vizsgálatok és a HIV mennyiségi vizsgálatának végzése, hogy megállapítható legyen a HIV fertőzés stádiuma.

Az egészségügyi adatok és személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló XLVII/1997. évi törvény rendelkezett a fertőző betegségekkel kapcsolatos adatközlésről, és a népjóléti miniszter 63/1997 NM rendelete alapján a HIV fertőzés személyes adatok nélkül bejelentendő betegség.

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

Ajánlott vizsgálatok:

Általános laboratóriumi vizsgálatok:

teljes mennyiségi és minőségi vérkép
vérkémia és biokémia

immunglobulinok mennyiségi vizsgálata

Szerológiai vizsgálatok:

CMV, EBV, Toxoplasma szerológia
Syphilis szerológia
Hepatitis B és C szerológia

Egyéb vizsgálatok

Mellkas rgt, PPD test
Nőknél cervix, férfiaknál analis PAP kenet vizsgálat, HPV-vel egybekötve

Tanácsadás, konzultáció

A pácienssel meg kell beszélni a betegségét, a jelen állapotát, a HIV fertőzés természetes lefolyását. Fontos megtárgyalni a HIV fertőzés átadásának megelőzési lehetőségeit, a biztonságos szexuális magatartást, a jelen állapotában szükséges orvosi teendőket, beleértve életviteli, munkaköri, diétás, stb. kérdéseket is. Amennyiben szükséges részletesen meg kell beszélni a rendelkezésre álló antiretrovirális terápiás lehetőségeket, egyéb kezelések, pl. a kemoprofilaxis lehetőségeit is.

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

CD4+ 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, ezzel szemben a 200 sejt/μl alatti értékeknél a súlyos szövődmények kialakulásának valószínűsége jelentősen gyakoribb. A HIV betegség természetes lefolyása során, amennyiben még nem kerül sor antiretrovirális kezelésre negyed/félévente ajánlott a vizsgálat elvégzése. A vizsgálatot megfelelő gyakorlattal rendelkező laboratóriumban kell elvégeztetni, ún. flow cytometriás eljárással, monoklonális antitest jelöléssel. A betegek hosszú távú követését lehetőleg azonos laboratórium végezze.

A perifériás vérben keringő, sejtfelszínükön CD8 receptort hordozó lymphocytás, 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 vírsmennyiség arányos a plazma vírsmennyiségével, mely fontos prognosztikus tényező a fertőzés korai stádiumában is, segítségével következtetni lehet a fertőzés, betegség lefolyására. Minél magasabb a plazma vírsmennyisége a HIV betegség krónikus szakaszában, annál gyorsabb a betegség progressziója. A plazma vírsmennyiséget a HIV-RNS kópia mérésével lehet meghatározni. Alacsony a vírsmennyiség, ha a plazma HIV-RNS kópiaszám kisebb 10000 kópia/ml-nél, és magas a vírsmennyiség, ha a HIV-RNS kópiaszám 100000 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 (highly active anti ret roviral treatment, HAART) hatására a plazma HIV-RNS kópiaszám dinamikusan csökken és a kiindulási értéktől függően 8-24 hét alatt a méréshatár alatti értékre csökken.

A valósidejű polimeráz láncreakció (real-time PCR) vizsgálaton alapuló HIV TaqMan™ (ROCHE) vizsgálat plazma HIV-RNS kópia szám alsó méréshatára 40 kópia/ml. A mérési értékeket lineáris számokkal, illetve 10-es alapú logaritmus számokkal lehet megadni. Az egyes mérések közötti különbséget csak ± háromszoros lineáris, vagy ± 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 (Szent László Kórház Immunológiai Laborjában a TruGene™ módszert alkalmazzák).

A rezisztencia vizsgálatok jelentősége nő, azonban számos tény korlátozza a klinikai alkalmazhatóságukat.

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 farmakodinámia 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.

III. Terápia

Antiretrovirális kezelés

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 sem lehetséges.

A kezelés klinikai célja az élet meghosszabbítása mellett a jó életminőség elérése és fenntartása. Ez utóbbi 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 virológiai célja, a vírusráta lehető legnagyobb, és tartós csökkentése –, lehetőség szerint a mérőhatár alá. Ennek eredményeként megáll a betegség progressziója és segít megelőzni, vagy késleltetni a rezisztencia kialakulását.

Immunológiai célja az immunrendszer quantitativ (normál CD4⁺ sejtszám) és qualitativ (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.

Indikációk:

A HIV fertőzés természetes lefolyásának progressziója

Az utóbbi évek retrospektív vizsgálatainak tisztázására irányultak, hogy mikor a leghatásosabb elkezdni a kezelést. Ezek a vizsgálatok, valamint a jelen tudásunk szerint hosszú évekig tartó gyógyszer kombinációk szedése okozta anyagcsere mellékhatások miatt a kezelés megkezdésének időpontja megváltozott. Természetesen ma is érvényes az alapelv, hogy a HIV fertőzöttnek készen kell állnia kezelésre, elsősorban pszichésen.

A kezelés időpontjának megválasztásában elsősorban a CD4⁺ sejtszámnak van jelentősége.

A HIV-RNS kópiaszám inkább a választandó kombinációban játszik szerepet.

1. táblázat: Kezelési ajánlások

Klinikai kategória	CD4⁺ sejtszám	Ajánlás
---------------------------	---------------------------------	----------------

Súlyos tünetek, AIDS (25)	bármely	kezelés
Tünetmentes	< 200 / μ l	kezelés
Tünetmentes	350 és 200/ μ l között	kezelés felajánlható, elsősorban magasabb HIV-RNS kópia értékeknél (> 50000)
Tünetmentes	> 350/ μ l	a kezelés halasztása javasolt, magas HIV-RNS kópia értéknél gyakoribb CD4+ sejtszám meghatározással

Tünetes HIV –fertőzött, AIDS beteg kezelése

Minden előrehaladt immunhiányos állapotú tünetes HIV fertőzött betegnek, akinek a CD4+ sejtszáma kisebb 200/ μ l, akinek aktív opportunista betegsége, vagy daganata van, haladéktalanul el kell kezdeni a kezelést. Ez feltétlenül szükséges, hiszen az opportunista fertőzés kiújulhat, újabb szövődmény léphet fel, melyek a beteg életminőségét jelentősen rontják, illetve az életét veszélyeztetik. A tuberkulózis, bár AIDS indikátor betegség kivétel ez alól, ha a beteg CD4+ sejtszáma nagyobb 250/ μ l-nél, akkor az antiretrovirális kezeléssel lehet várni.

Tünetmentes HIV-fertőzöttek kezelése

Tünetmentes HIV fertőzöttek, akik CD4+ sejtszáma <200/ μ l kezelését feltétlen meg kell fontolni, 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.

Olyan tünetmentes HIV fertőzöttek, akik CD4+ sejtszáma >350/ μ l rövidtávú klinikai progressziójának a valószínűsége csekély, még magas vírusrmennyiség mellett is, ezért az ilyen személyeknél további monitorozása mellett a kezelés elhalasztása javasolt.

Elméletileg megvan a haszna a tünetmentes (vérben a CD4+ limfocitaszám <350/mm³ de >200/mm³ és a plazma HIV-RNS kópiaszám kevesebb 20.000/ml) HIV fertőzöttek antiretrovirális kezelésének, de a terápia hosszú távú klinikai előnyei és hátrányai egyelőre tisztázatlanok:

Lehetséges előnyök

A vírusreplikáció és a mutációk számának, valamint a vírusrmennyiség 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

Lehetséges veszélyek

A maximális vírus-szuppressziót létrehozó gyógyszer-kombinációk életminőséget rontó hatása (gyógyszer mellékhatások és egyéb kellemetlenségek)

Korábban jelentkező gyógyszer-rezisztencia

Rezisztencia kialakulása esetén korlátozottabb gyógyszerválaszték

Az antiretrovirális gyógyszerek hosszú távú toxicitása

A jelenlegi antiretrovirális kombinációk hatékonyságának hossza egyelőre ismeretlen

A döntéshez tünetmentes HIV-fertőzötteknél az alábbi tényezőket kell egyedileg figyelembe venni:

- az egyén készsége 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 előnyeinak és hátrányainak mérlegelése
- a tanácsadás és oktatás után az alkalmazott terápia elfogadása.

Akut, primer HIV tünetegyüttes

Egyre több adat gyűlt össze, melyek bizonyítják, hogy az akut, primer tünet együttesben alkalmazott fél-, háromnegyed éves kombinációs antiretrovirális kezelés jelentősen lassítja a HIV betegség természetes, az átlagnál gyorsabb progresszióját.

A korai kezelés előnyei teoretikusan az alábbiakban foglalhatók össze:

- a kezdeti fokozott vírusreplikáció szuppressziója és a vírus szervezetben való disszeminációjának mérséklése
- az akut tünet együttes súlyosságának csökkentése
- a kezdeti vírus „set point” csökkentése, mely hatással lehet a betegség további progressziójára

- a vírus replikáció gátlásával a mutációk számának lehetséges csökkentése.

Akut HIV tünetegyüttes, valamint a dokumentált szerokonverziót követő hat hónapban feltétlenül mérlegelni kell e rövid, általában egy éves kezelés alkalmazását. A HIV-RNS szuppressziójához két nukleozid típusú reverz transzkriptáz inhibitor és egy proteáz inhibitor (ritonavir, indinavir, lopinavir, saquinavir) kombinációja szükséges. A beteget alaposan tájékoztatni kell az ilyen típusú kezelés lehetséges előnyeiről, illetve hátrányairól (gyógyszer toxicitás, nagyszámú tabletta és kapszula szedése, gyógyszer rezisztencia lehetséges kialakulása). Klinikai vizsgálatok sora van folyamatban, hogy feltárja az antiretrovirális terápia hatékonyságát a primer infekció időszakában, illetve a betegség további lezajlásának befolyásolását illetően.

Az antiretrovirális gyógyszerek áttekintése

A HIV betegség kezelésére használt majdnem húsz gyógyszer három fő hatástani csoportba osztható: nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI), proteáz inhibitorok (PI) és nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI). Az utóbbi években három újabb hatástani csoportban törzkönyveztek egy-egy gyógyszert, nevezetesen a vírus fúzió inhibitor csoportba tartozó enfuvirtide, a CCR5 antagonistá maravirok és az integráz inhibitor raltegravir. Hazánkban a felnőtt HIV betegek antiretrovirális kezelését a Fővárosi Önkormányzat Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet V. Fertőző Belgyógyászati Osztálya végzi. A betegek az antiretrovirális gyógyszereiket egészségügyi rendelkezés alapján 100%-os térítéssel 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 látens fertőzött sejtnak nevezik. A nukleozid analógok a HIV fertőzött sejtekben trifoszfórilálódnak 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 régebben használt antiretrovirális gyógyszerek (ld. 2. táblázat). A csoportra jellemző, hogy önmagukban csupán mérsékeltén tudják csökkenteni a vírus replikációt (tizedére – századára). Orálisan közepesen–jól felszívódnak, viszonylag toxikus vegyületek, relatív szűk terápiás indexszel. Legjellemzőbb mellékhatásai, részben a myelotoxicitás, részben a perifériás polyneuropátia. A csoport tagjai kombinációs kezelésre (2NRTI) alkalmasak, ha különböző toxicitás profilú vegyületeket alkalmazunk.

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 polypeptinjét 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, 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). Viszonylag atoxikus vegyületek, azonban éppen metabolizációjuk miatt jelentős gyógyszer-interakciós hatásokkal rendelkeznek, elsősorban a ritonavir kifejezetten bénítja mind a P-glicoproteinek, mind a CYP 3A4 izoenzim aktivitását. Krónikus mellékhatásaik közül a lipodisztrófia a leggyakoribb, emelkedett szérumszintű koleszterin és triglicerid szintekkel, a zsírszövet átrendeződésével (az arcról, végtagokról a zsír a hasi régióba kerül) esetenként bőlenypúp kialakulásával kísérve, valamint hiperbilirubinaemia, inzulin dependens diabetes mellitus, hemolitikus anémia, májkárosodás a legjellemzőbb elváltozások. Újabb adatok gyűlnek arról, hogy emelhetik a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát.

Non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)

Egy új csoportja az antiretrovirális vegyületeknek (ld. táblázat), melyek különböző kémiai szerkezetűek, közös jellemzőjük, 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. Az ún. „második generációs” etravirin hatékony a szokásos NNRTI

rezisztens HIV-1-gyel szemben is. Legfontosabb mellékhatásuk az adagolás 2-5. hetében jelentkező bőrkiütés, mely az esetek egy részében intoleranciához vezet.

Fúzió inhibitorok

Új hatásmechanizmusú vegyületcsoport, melynek jelenleg egy tagja vált gyógyszerre, az enfuvirtide, mely egy polypeptid. A HIV a megfelelő CD4+ receptorú és CCR5 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 polypeptid 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. Tizedére-századára csökkentik a vírus replikációt. Rezisztencia kialakulását észlelték. Parenterálisan kell adagolni. A lokális, injekciós reakciókon kívül általános mellékhatások ritkák.

CCR5 inhibitorok

A maravírus az első CCR5 ko-receptor antagonistája, mely gátolja a HIV kötődését a CCR5 koreceptorú CD4+ lymphocythához, ezzel megakadályozza a vírus sejtbejutását. A fertőzés korai szakaszát elsősorban a CCR5 – tróp vírusok, jellemzik, majd a későbbiekben fokozatosan megjelennek a CXCR4 – tróp vírus variánsok is, melyekkel szemben a maravírus hatástalan. A maravírus a virológiai hatékonyságán túl, attól független, kedvező immunológiai hatással is rendelkezik.

Integráz inhibitorok

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

A raltegravir hatására gyorsan (hetek alatt) két nagyságrenddel csökken a HIV replikáció.

2. táblázat. Antiretrovirális gyógyszerek:

(Megjegyzés: az egyes gyógyszercsoportokon belüli sorrend megfelel a hazai alkalmazás sorrendjének)

Név	Védett név	Ajánlott dózis
Nukleozid analóg reverztranszkriptáz inhibitorok (NRTI)		
Zidovudin, ZDV	Retrovir	2×250 mg, 3×100-200 mg
Didanozin, DDI	Videx	1×250 vagy 400 mg
Lamivudin, 3TC	Epivir	2×150 vagy 1×300 mg
Stavudin, D4T	Zerit	2×30 vagy 40 mg
Abacavir, ABC5	Ziagen	2×300 mg
Tenofovir, TDF	Viread	1×300 mg
Emtricitabin, FTC	Emtriva	1×200 mg
FIX kombinációk		
ZDV + 3TC	Combivir	2×1 tbl (300 + 150 mg)
ABC + 3TC	Kivexa	1×1 (600 + 300 mg)
ZDV + 3TC + ABC	Trizivir	2×300 + 150 + 300 mg
TDF + FTC	Truvada ³	1×300 + 200 mg
EFV + TDF + FTC	Atripla ³	1×600 + 300 + 200 mg
Proteáz inhibitorok (PI)		
Saquinavir, SQV	Invirase	2×600-1000 mg /2×100 mg RTV ²
Ritonavir, RTV	Norvir	2×600 mg
Indinavir, IDV	Crixivan	2×600-800 mg/2×100 mg RTV ²
Nelfinavir, NFV ¹	Viracept	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
Atazanavir, ATV	Reyataz	1×400 mg, 1×300 mg/2×100 mg RTV ²
Darunavir, TMC114	Prezista	2×600 mg/2×100 mg RTV ²
Tipranavir, TPV	Aptivus	2×500 mg/2×200 mg RTV ²
Nem-nukleozid reverztranszkriptáz inhibitorok (NNRTI)		
Efavirenz, EFV	Stocrin	1×600 mg
Nevirapin, NVP	Viramune	2×200 vagy 1×400 mg
Etravirin, TMC125	Intelence	2×200 mg
Delavirdin, DLV	Rescriptor ⁴	3×400 mg

Fúzió inhibitor (FI)		
Enfuvirtide	Fuzeon	2 ×90 mg subcutan injekció
Entry inhibitor (EI), CCR5 koreceptor inhibitor		
Maravirok	Celsentri ³	2×300 mg (2×150 ill. 2×600 mg)
Integráz inhibitor (II)		
Raltegravir	Isentress	2×400 mg

Megjegyzés:

1. Ideiglenesen kivonták a forgalomból
2. 100-200 mg ritonavir kedvező farmakodinámiai hatással van a vele együttadott PI-re
3. OEP által nincs befogadva
4. Európában nem regisztrált
5. Csak negatív HLA-B*5701 teszt esetén

Mivel kezdeni a kezelést, első választék

A klinikai megfigyelések elsöprő tényekkel igazolták, hogy a kombinált antiretrovirális terápiának (kART) hatására drámaian csökkent az AIDS-hez kapcsolódó halálozások és szövdmények száma. A kezdő kART-nak személyre szólónak kell lennie, hogy a leghatékonyabb legyen, figyelembe véve a beteg toleranciáját, kezelési együttműködését, az esetleges koinfekciókat (HBV, HCV, stb) minimalizálva a hosszú távú mellékhatásokat, és elkerülni a káros gyógyszer kölcsönhatásokat.

A kezelés hatékonysága a vírusszám csökkenésével mérhető, lehetőleg 3, de legkésőbb hat hónap alatt a vírusszám 40 kópia/ml alá kell csökkenni, és egy éven át ilyen alacsony szinten kell maradni.

Melyik kART kombináció a legjobb

Nincs klinikai vizsgálati tény, mely igazolná, hogy a PI tartalmazó kART hatékonyabb lenne az NNRTI-t tartalmazó kombinációnál. Fontos szempont a kezdő kombináció kiválasztásánál, hogy a beteg informált legyen a kombinációk előnyeiről, esetleges hosszú távú mellékhatásairól. A választásnál egyéb tényezőket is figyelembe kell venni, mint esetleges koinfekciók (HBV, HCV), kardiovaszkuláris kockázat, cukorbetegség, vagy hajlam, pszichiátriai betegség. Mindezek ismeretében kell a beteggel együtt döntést hozni, hogy melyik lesz a választandó kombináció.

A két NRTI váz

A kettős nukleozid analóg a leggyakoribb összetevője a kezdő kART-nak, melyet nukleozid/tid váznak is neveznek, melyhez egy harmadik, hatékony antiretrovirális gyógyszer kerül, és ez a kombináció biztosítja a tartós, maximális vírus replikáció gátlást.

Az ajánlott kombináció a lamivudin (3TC) a váz egyik tagja, a másik tenofovir (TDF) vagy abacavir (ABC) esetleg zidovudin (ZDV) lehet. Az utóbbi két kombináció hazánkban fix kombinációban is elérhető. ABC 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 + NNRTI

Efavirenz (EFV) és nevirapin (NVP) egyaránt ajánlott kezdő kombinációban. Mindkét gyógyszer összehasonlító klinikai vizsgálatban, hasonló hatékonyságot mutatott (2NN vizsgálat), az NVP minimális előnyével, azonban ebben a csoportban két NVP-vel összefüggésbe hozható halál fordult elő.

Az EFV előnye, hogy ritkábbak az allergiás reakciók, és a súlyos mellékhatások a NVP-hez képest, hátránya a kezdeti dysphoria, rémálmok, hangulatváltozás, álmatlanság – melyek általában átmenetiek, és az esetek többségében nem kell a kezelést felfüggeszteni –, valamint a hyperlipidaemiát okozó hatása.

Az EFV állatkísérletekben teratogénnek bizonyult, ezért terhességben, illetve szülőképes nőknek nem adható.

Két NRTI + PI

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 dózisú RTV (általában 2×100 mg) fokozta a másik PI-k 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, esetleg egyszeri adagolásuk. Az ilyen kis dózisú RTV-t tartalmazó kombináció jelzésére a PI/r használatos. A „boosted” PI/r-t tartalmazó kombinációk közül a lopinavir/r, saquinovir/r, fosamprenavir/r, atazanavir/r és

darunavir/r az első választások. A PI-t tartalmazó kombinációk hosszútávú mellékhatásai a hyperlipidaemia és a lipodystrophia. Az atanavirral 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.

Három NRTI

A három NRTI-t tartalmazó kombináció előnye a kisszámú tablettá, több hatóanyagú tablettá esetén akár napi 2×1, továbbá az a tény, hogy virológiai hiba esetén több kezelési lehetőség marad, nevezetesen az NNRTI és PI hatástani csoport egyaránt. Ebben a kombinációban nem kell gyógyszer kölcsönhatással számolni. Hátránya, hogy magas vírusréménység (>100000 kópia/ml) esetén a hatékonysága csökkent, ezért adásuk nem ajánlott.

Napi egyszeri kezelés

A napi egyszeri kezelés előnye, hogy krónikus betegségekben így a HIV betegségben is igazolódott, hogy a betegek kezelési együttműködése, valamint a kényelme jobb a napi egyszeri gyógyszer bevitel esetén. Hátránya, hogy egy adag kimaradása esetén a betegnél hosszú ideig elégtelen gyógyszer szintek jönnek létre, melyek a rezisztencia kialakulását elősegíthetik. Ma már számos olyan gyógyszer kombinációval rendelkezünk, melyek lehetővé teszik az egyszeri adagolást, ilyen első választék kombinációk a TDF/3TC/EFV vagy ABC/3TC/NVP, illetve az ABC/3TC vagy TDF/3TC NRTI váz mellett az LPV/r, ATZ/r, FPV/r, SQV/r PI/r-t tartalmazó kombinációk.

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. Leggyakoribb a rifampicin kölcsönhatás, mely a CYP 3A4-nek rendkívül erős induktora. Rifampicin tartalmú tuberkulostatikus kezelés esetén vagy a kART halasztása, vagy alacsony vírusréménység esetén három NRTI kombináció adása ajánlott.

Tanácsadás

Az antiretrovirális kezelés indikációja esetén a kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatni kell a kezelés mibenlétéről, annak várható előnyeiről, a mellékhatásokról, esetleges adverz reakciókról, a gyógyszerek szedésének rendjéről (étkezéssel, éhgyomorra, hányszor, együtszedhetőség, stb.), a gyógyszerek kihagyásának, abbahagyásának esetleges hatásairól. Hangsúlyozni kell, hogy a beteg gyógyszeres kezelés ellenére fertőzőképes marad, ezért a biztonságos szexuális magatartást be kell tartania, háziorvosát, illetve más orvost, vagy egészségügyi dolgozót erről a tényről tájékoztatnia kell. A betegnek minden esetben bele kell egyeznie a kezelésbe.

A beteg kezelési együttműködése (compliance)

Krónikus betegségekben, 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 betegeknel 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+ 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 havonta

- teljes vérkép
- vérkémia és biokémia

A HIV fertőzés progressziójára utaló marker vizsgálatok

Egy-három, illetve három-hat havonta

- sejtfelszíni marker vizsgálatok (elsősorban CD4+ sejtszám)
- plazma HIV-RNS kópia szám (általában elegendő 4-6 havonta, terápiaelkezdésekor 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 Intézetnek, egyes esetekben a gyártó cégnek (regisztrált alapon adott gyógyszerek esetén). Részletes ld. „Mellékhatások és kezelésük” fejezet.

Az antiretrovirális kezelés módosítása

Általában három ok miatt kell a kezelést módosítani, mint

- Akut mellékhatások
- A kezelés virológiai hibája
- Hosszú távú mellékhatások

A kezdő kART módosítása meglehetősen gyakori, az első évben az esetek mintegy felében kerül erre sor, elsősorban az akut mellékhatások miatt.

Akut mellékhatások

A leggyakoribb oka a kezdő kART módosításának, a mellékhatások jelentős hányada átmeneti, és türelemmel, biztatással, tüneti kezeléssel átsegíthető 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 egy másikra kell cserélni.

A kezelés virológiai hibája

A virológiailag hibás kART kombinációt lehetőség szerint rövid időn belül módosítani kell. Virológiailag hibás a kART, ha a vírusráta > 40 kópia/ml, három-hat hónapos kezelés után, függően a kiindulási vírusráta mértékétől, ha a kezelés alatt a korábban határérték alatti vírusráta ismét mérhetővé válik. Természetesen az 500-1000 kópia/ml vírusráta még nem okoz klinikai progressziót, a betegek gyakran tiltakoznak is a változtatás ellen, azonban még ilyen alacsony vírusráta 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, terápiás gyógyszer monitorozással ki kell zárni az elégtelen gyógyszer-szinteket és meg kell ismételni a vírusráta mérést.

Különösen fontos a módosítás az NNRTI tartalmú kombinációkban, mert az NNRTI-k genetikai gátja alacsony, 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 gyógyszer rezisztencia vizsgálatot kell végezni és ennek ismeretében, a megelőző kezelési rezsimek figyelembevételével kell az új kART kiválasztani.

3. táblázat. Ajánlott második választások*

Előző terápia	Ajánlott kezelési lehetőségek
2 NRTI	2 új NRTI + proteáz inhibitor
	2 új NRTI + RTV + SQV

	1 új NRTI + 1 NNRTI + PI/r
2 NRTI + 1 NNRTI	2 új NRTI + proteáz inhibitor/r
2 NRTI + Ritonavir Saquinavir Indinavir	2 új NRTI + új PI/r (LPV/r vagy DRV/r)
	2 új NRTI + NNRTI (EFV vagy NVP)

*Rövidítések: NRTI = nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, NNRTI = non-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, PI = proteáz inhibitor RTV = ritonavir, IDV = indinavir, SQV = saquinavir, EFV = efavirenz, NVP = nevirapine

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 követő 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.

Mellékhatások és kezelésük

A kombinált antiretrovirális kezelés (kART) mellékhatásai 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. A betegek majdnem felénél a kezelés megváltoztatására kerül sor éppen a mellékhatások miatt, ugyan akkor a betegek mintegy 20%-a éppen a mellékhatásoktól való félelmében utasítja 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 kezelésnek. A jól informált, megfelelő ismeretekkel rendelkező betegből sokkal jobb kezelési együttműködés, az esetleges mellékhatások jobb tűrése várható el. Ha a beteg felkészül egy váratlan mellékhatásra (mint például a hasmenés) gyorsabban, kevesebb problémával oldhatók meg a tünetek, míg egy esetleg súlyos következményekkel járó hyperszenzitiv 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 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, melyeknél a tünetek jellegzetesen enyhe formában jelentkeznek, de fokozatosan progrediálnak. Az adverz reakciók viszonylag kis számban tartós kezelés során hirtelen lépnek fel és az esetek egy részében súlyos, életet veszélyeztető módon zajlanak, mint például a laktát acidózis.

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

Laktát acidózis/zsír-máj

Kompenzált krónikus hyperlaktæmia a NRTI 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, hasnyálmirigy gyulladásal, 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 jellemzők

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 UH 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. Egyes esetekben fokozott monitorozás mellett adható NRTI, lehetőleg olyan, melynek kisebb a mitochondrium toxicitása, máskor NRTI-t nem tartalmazó kART kombinációt kell választani, bár erre vonatkozóan még nincsenek elégséges klinikai adatok.

Májtoxicitás

Emelkedett májfunkciós értékeket eredményezhetnek az antiretrovirális gyógyszerek mellett a vírusos hepatitis koinfekciók és alkohol abusus. Májkárosodás a kART kezelt betegek 8-12%-ánál fordul elő és független a gyógyszer csoporttól. Súlyos hepatotoxicitást, májelégtelenséget írtak le NVP adásakor. Hepetotoxikus reakciók a kezelés különböző időpontjaiban jelentkezhetnek, az NRTI-k okozta mitochondrialis toxicitáshoz társuló steatosis fél év kezelés után jön létre, az NVP-hez és ritkábban EFV-hez társuló hyperszenzitív májkárosodás a kezelés első heteiben jelentkezik. HBV és HCV koinfekció esetén a PI alapú HAART kezelés jelentős hepatotoxicitást indukálhat, mely elsősorban a kezelés hatására kialakuló immunrekonstrukció eredményeként inkább a HCV-nek tulajdonítható, mint közvetlen PI okozta májsejt károsításnak.

Hyperglycaemia

Hyperglycaemia, cukorbetegség kialakulása, diabeteses ketoacidózis, 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 használatával, de attól 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 félévente történő ellenőrzése ajánlott, nincs elegendő klinikai adat, hogy a kialakult cukorbetegség a kART változtatásával (PI-t nem tartalmazó kombináció) javulna.

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 (hasban, nőknél az emlőkben és a nyaki-háti régióban, min. bölénypúp) jellemeznek. 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 lipoatrophiára, 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, alacsony sűrűségű lipoprotein, LDL-koleszterin, valamint ehgymri triglicerid társulnak. A dyslipidaemia elsősorban PI/r-t tartalmazó kART-hoz társul, de atazanavir adásakor általában nem alakul ki. Egyes statinok toxikus mellékhatásait a RTV tartalmú kART fokozhatja, ezért csak fokozott óvatossággal adhatóak. A PI/r-t NVP-vel helyettesítő kombináció csökkentheti a hyperlipidaemiát.

Haemophiliás betegek fokozott vérzékenysége

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 megnövekedhet.

Osteonecrosis, osteopenia és osteoporosis

A humerus vagy a femur fej avascularis necrosis-a HIV betegek mintegy 0,4%-ában fordul elő, mely arány jelentősen magasabb az össznépességéhez képest. A proteáz inhibitorok adásával hozható összefüggésbe, bár eddig közvetlen összefüggést nem sikerült megállapítani. Az avascularis necrosis kockázati tényezői az alkohol, nikotin abusus, hyperlipidaemia, kortizon kezelés, hyperkoagulabilitás, haemoglobinopathia és 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 inhibitor tartalmazó kombinált ART betegeknel az első, enyhe tüneteknél is képalkotó vizsgálatok szükségesek, melyek közül az MR vizsgálat a leginformatívabb. Az avascularis necrosis kezelése orthopaed sebészeti feladat. HIV fertőzött betegeknel, elsősorban az inaktivitás, malnutrició, csökkent zsírszövet következtében gyakrabban alakul ki osteopenia/osteoporosis, ezért ajánlott évente csontsűrűségi vizsgálatot végeztetni. Osteopenia esetén napi 100 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 ABC adása súlyos hyperszenzitiv reakcióval szövődhet, ritkán FPV is allergiás reakciót vált ki. Az NNRTI-khez társuló allergiás reakciók a kezelés első két hónapjában jelentkeznek és reverzibilisek, az NVP adásakor 15-20%-ban fordul elő allergiás reakció, bőrkiütéssel, viszketéssel, mely az esetek felében spontán elmúlik. A ritka, magas lázzal, májkárosodással, nyálkahártya elváltozásokkal kísért allergiás reakció esetén a kezelést azonnal fel kell függesztetni.

Az ABC adásához 2-4%-ban társul hyperszenzitiv 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 foszfatáz, LDH, kreatinin emelkedés a leggyakoribb tünetek és elváltozások. Az ABC HSR kialakulásában genetikai tényezők szerepet játszhatnak és viszonylag gyakran fordul elő HLA-B 57 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 anti retrovirális 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 szerekekkel, türelemmel az esetek többségében uralni lehet, a kellemetlenségek a későbbiekben enyhülnek, és viszonylag ritkán kerül sor gyógyszerelváltásra.

Központi idegrendszer

Az EFV kezelt betegek harmadánál jelentkezik központi idegrendszeri tünet, mint tompaság, álmatlanság, rémálmok, hangulatváltozások, depresszió. Pszichés zavarok esetén csupán kellő mérlegelés és fokozott ellenőrzés mellett adható. A tünetek átmenetiek, a kezelés első napjaiban jelentkeznek, és néhány hét alatt fokozatosan megszűnnek. Hasonló mellékhatást más NNRTI nem okoz.

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. Kezelésekor az első teendő a szóba jövő gyógyszer cseréje, így is a tünetek csak lassan, akár hónapok alatt enyhülhetnek.

Vese

Vese problémák elsősorban az IDV adásakor merülnek fel, az esetek mintegy 20%-ban az IDV kezelt beteg kristályos formában üríti az IDV-t, és kb. 10%-ban okoz nephrolithiasist, vesegörcsöt, átmeneti vese pangást, de a folyamat veseelégtelenséghez ritkán vezet (94). A tünetek inkább a nyári időszakban jelentkeznek, különösen akkor, ha a beteg nem fogyaszt kellő mennyiségű folyadékot. Általában napi 1,5-2 liter extra folyadék bevitellel megelőzhető a panaszok. Ritkán tubulointerstitialis nephritis előfordulását is megfigyelték. A TDF a proximalis tubulusok reverzibilis károsításával szérumban kreatinin emelkedést okozhat, idősebb korban tartós adásával beszűkült vesefunkció, veseelégtelenség alakulhat ki.

Myelotoxicitás

A ZDV kezelt betegek 5-10%-ánál alakul ki anaemia, elsősorban olyan betegeknel 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 szarkoma 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, kismencedei gyulladás (PID), human papilloma vírus (HPV) indukálta méhnyakrák.

A vertikális transzmisszió 20%-os, 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. A vírusszám hatásonként csökkenthető kART-tal. 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, 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!). kART-tal a plazma vírusszámát határérték alá (< 40 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.
2. A HIV fertőzött nő, férje, partnere nem fertőzött. Ebben az esetben három szempontot kell figyelembe venni. Ne fertőzze meg férjét, partnerét. Csökkentse a magzat fertőzésének kockázatát. Vigyázzon saját egészségére, csökkentse a HIV betegség progresszióját. Javasolt a HAART kezelés, ha a fertőzött immunrendszere már sérült, ezzel biztosítható a magzati fertőzés kockázatának csökkentése is (1/5-ről kevesebb, mint 1/50-re, ld. fent). Az ondóbevitel in vitro történjen plasztik fecskendővel, intravaginálisan.
3. Mindketten HIV fertőzöttek. Újabb elsősorban vírus rezisztencia adatok alapján nem ajánlott ilyen esetekben sem az óvszer nélküli szexuális kapcsolat, a 2-es pontban leírtak ajánlottak a női partner HAART kezelése mellett. Abban az esetben, ha a HIV fertőzött terhes plazma vírusszámát a terhesség alatt, és a szülés idejében határérték alatti, akkor az elektív császármetszés további kockázatsökkentést nem jelent, ezért 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 HIV az a vírus, mely az AIDS kórokozója, szexuális úton és injekciós kábítószer használatával terjed. Nők is megfertőződhetnek, gyakran úgy, hogy nem is tudják.

Hatékony kezeléssel rendelkezünk a magzati fertőzés megelőzésére, és felnőtteknél a betegség morbiditásának és mortalitásának csökkentésére. HIV teszt ajánlott, ha 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 teljesen 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 meghoznia, 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 efavirenz (teratogén) valamint stavudine és didanosine (laktát acidózis veszélye) kombináció 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 SQV/r részesüljenek előnyben. Az újszülöttnak a végleges HIV diagnózisig ajánlott 4×2 mg/kg orális zidovudin szirupot adni 4-6 héten át.

Posztexpozíciós profilaxis

HIV fertőzött vérrrel szennyezett sérülések, vágás, tüsérülés, stb. esetén a primer sebellátást követően minél előbb kell alkalmazni. A korábban adott zidovudin monoprophilaxis helyett éppen a feltételezhetően ZDV – rezisztens HIV fertőzés lehetősége miatt ZDV + nem – nukleozid analóg (pl. efavirenz) vagy ZDV + 3TC + proteáz inhibitor adása javasolt teljes adagban négy-hat héten át, rendszeres klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett. Részletesen ld. Az Országos Epidemiológiai Központ Tájékoztatója a Betegellátás során a vérrrel és testvázadékokkal terjedő vírusfertőzések megelőzéséről.

Útmutatók:

Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe.

Panel members: N. Clumeck, A. Pozniak, F. Raffi, European AIDS Clinical Society, Version 3. 2008

Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2008 Recommendations of International AIDS Society – USA Panel JAMA 300:555-67

Consensus Statement: 2008 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. Gazzard B, on behalf of the BHIVA Guidelines Writing Committee HIV Medicine (2008), 9:563-608

Batlett JG.: 2007 Medical Management of HIV Infection. John Hopkins University HIV Medicine 2008. Ed.: Hoffmann C, BS Kamps, JA Rockstroh Flying Publisher

Opportunista infekciók primer és szekunder kemoprofilaxisa humán immundeficiencia vírussal fertőzött személyeknél

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 az 1. táblázatban találhatók.

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

Általános tünetek	Orális
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 jiroveci 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 (cerebrális toxoplasmosis, központi idegrendszeri lymphoma) 3. Szemkörüli bőrelváltozás (Kaposi sarcoma)
Légzőszervi panaszok 1. Elhúzódó non-produktív köhögés (200/mm³ CD4+ limfocita-szám alatt Pneumocystis jiroveci pneumonia vagy visceralis Kaposi sarcoma, 200/mm³ 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 (Cerebrális toxoplasmosis, lymphoma, agyvérzés, progresszív multifocalis leukoencephalopathia) 3. Fejfájás (cryptococcus meningitis, toxoplasmosis, lymphoma, meningitis basilaris tuberculosa)

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

Ismeretlen eredetű láz

Fulladás

Perzisztáló köhögés

Perzisztáló fejfájás

Görcsök

Zavartság

Fokális neurológiai tünetek

Csökkent látásélesség, látótérkiesés

Súlyos hasmenés

Perzisztáló hányás és hasmenés

Sárgaság

A HIV/AIDS betegség alapvető jellegzetessége a betegség különböző stádiumaira jellemző opportunisták fertőzések 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

1. Az opportunisták fertőzések megelőzése során néhány alapelvet mindenképpen figyelembe kell venni:
2. Egyes non-ubiquiter patogének által okozott opportunisták fertőzések a kórokozó elkerülésével megelőzhetők.
3. HIV-fertőzötteknél a CD4+ limfocitaszám az opportunisták fertőzések megjelenésének legjobb indikátora

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

A HIV-fertőzés megállapítása után hasznos lehet egyes pathogénekkel 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 vírusszierológia 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 jiroveci fertőzött beteggel egy légtérben tartózkodni) és lehet törekedni az új törzsekkel való reinfekció elkerülésére. Mindazonáltal még nem áll 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 módozatai bizonyos kórokozók esetében

Pathogén

Pneumocystis jiroveci

Toxoplasma gondii

Cryptosporidium

Mycobacterium tuberculosis

Citomegalovírus

Human papillomavírus, HSV

Hepatitis B

Histoplasma capsulatum

Expozíció elkerülése

P. jiroveci pneumoniában szenvedő beteggel való szoros kontaktus kerülése (pl. közös kórterem)

Kerülni a nyers vagy a rosszul átsütött hús fogyasztását.

Nyers hús elkészítése és kerti munka után mindig kezet kell mosni. Házi macskát lehetőleg táppal, vagy jól átsütött étellel etessünk, az almot pedig naponta cseréljük.

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.

Kerülje a magas rizikójú munkahelyeket, mint a korrekciós

intézet, hajléktalan szállás, bizonyos fertőző betegekkel foglalkozó egészségügyi intézmények

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

A nem biztonságos szex kerülése

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

Immunizáció

A gyakori pneumococcus infekciók (az invazív Pneumococcus fertőzések 50-100× gyakoribbak) miatt valamennyi HIV-fertőzöttet javasolt beoltani konjugált Pneumococcus vakcinával. Az oltóanyag minimális

mellékhatással rendelkezik, alkalmazása egyszerű és biztonságos. HIV-fertőzötteknél három-öt évente ismételt immunizáció szükséges, mivel idővel csökken az antitestek mennyisége. 200/mm³ CD4 limfocitaszám alatt a védetség lényegesen nehezebben alakul ki, ezért ilyen esetekben célszerű az immunizációt akkor elvégezni, ha a CD4+ szám emelkedik és tartósan 200/mm³ fölé kerül.

Akik nem estek át hepatitis B fertőzésen és komolyabb rizikónak vannak kitéve, feltétlenül kapjanak hepatitis B vakcinát, különösen, ha egyidejű HCV fertőzés is fennáll. A hepatitis B vagy C vírus fertőzöttek fokozott veszélynek vannak kitéve az infektív májkárosodás szempontjából, ezért HAV-negatív szerostatus esetén hepatitis A elleni vakcinálás is javasolt. Bár nincs bizonyítva, hogy a HIV-fertőzés esetén gyakoribb, vagy súlyosabb az influenza lefolyása, az évenkénti influenza elleni vakcináció felajánlható.

Mindezideig nem bizonyított, hogy az aktív vakcináció növeli a plazma HIV RNS mennyiségét, ezért elölt vagy rekombináns oltóanyag biztonsággal adható. Élő vírus vakcinák (oralis polio, kanyaró, varicella, mumpsz és sárgaláz) valamennyi HIV-fertőzöttnél ellenjavalltak.

Varicellára fogékony személyek (negatív szerostatus vagy anamnézis) expozíció esetén a lehető leghamarabb (legkésőbb 96 órán belül) varicella-zoster immunglobulint (VZIG) kell kapjanak. A gyógyszeres kemoprofilaxis (aciclovir, famciclovir vagy valaciclovir) hatékonysága ezekben az esetekben nem kellően bizonyított.

Pneumocystis jiroveci (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 jiroveci* protozoon okozta pneumonia elleni kemoprofilaxisban kell részesülnie valamennyi HIV-fertőzött személynek, akinek abszolút CD4+ limfocitaszáma 200/mm³, 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/mm³ alatt a veszélyeztetett csoportban, különösen, ha ritkán történik laboratóriumi ellenőrzés, magas a szérumszűrővírus mennyiség (több, mint 10-20 000/mm³) vagy a CD4+ limfocitaszám folyamatosan csökken. A profilaxis hatástalanságát elsősorban 50/mm³ alatti CD4+ limfocitaszám alatt, illetve non-compliance betegeknel 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 védetséget ad a toxoplazmózis 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-folinat) kiegészítve. Dapsone alkalmazása előtt célszerű glükóz-6-foszfát deficiencia meghatározása a súlyos haemolitikus szindróma megelőzése céljából. A nagymértékben toxikus pentamidine aeroszolos vagy intravénás formában adható (3-4 hetente 300 mg pentamidine isothionat intravénásan, lassú infúzióban vagy inhalátorral).

A dapsone-pyrimethamin kombináció a toxoplazmózis ellen is védetséget 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 aeroszolos pentamidine vagy a dapsone, de ezek sokkal költségesebbek.

Szekunder kemoprofilaxis

A szekunder kemoprofilaxis a *pneumocystis jiroveci* pneumonia gyógyulása után a további relapszusok megakadályozása céljából, a primer kemoprofilaxisnál leírt módon folytatandó, antiretrovirális gyógyszeres

kezelés nélkül élethosszig tartó, illetve HAART 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 HAART 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 gyógyszer toxicitást, a gyógyszer interakciókat, a gyógyszer-rezisztens törzsek kiszelektálódásának 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 pentamidint 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 jiroveci* 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. Egyenlőre a dapsone, pyrimethamin, azithromycin, vagy a clarithromycin monoterápia hatékonyságát illetően még nem állnak rendelkezésünkre megfelelő számú adatok. Az aeroszolos pentamidine nem nyújt védeettséget 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-folínat 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 HAART 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 HAART-ra. A szekunder kemoprofilaxis a HAART 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 végeztenek). 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 profi laxisban.

Az antituberculoitikus kezelés a gyógyszer interakciók 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 antiretrovirális szerek csökkent hatékonyságához vagy fokozotttoxicitásához vezethetnek. Bizonyos antiretrovirális 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-inhibitor 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 antituberculoitikumra rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* törzzsel való expozíció esetén második vonalbeli antituberculoitikumok adhatók.

Azokat a HIV-pozitív személyeket, akik szoros kontaktusba kerültek igazoltan *M. tuberculosis* fertőzött betegekkel (függetlenül a tuberculin teszt eredményétől, illetve a korábban alkalmazott kemoprofi laxisról), az aktív tbc kizárása után mindenképpen prevencióban kell részesíteni. Bizonyítottan isoniazid vagy rifampicin-rezisztens törzzsel fertőzött személlyel való kontaktust követően a még érzékeny szerekkel való kettős kombinációs gyógyszerprofi laxis 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 gyógyszer koncentrációkat jelent. A rifampicin a következő szerekkel 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/mm³ CD4+ limfocitaszám alatt jelentkezik.

Primer kemoprofilaxis

Disszeminált *Mycobacterium avium-complex* (MAC) fertőzés elleni primer prevenció 75/mm³ CD4+ limfocitaszám alatt (egyres ajánlások szerint 50/mm³ 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 gyógyszer rezisztencia és a rifampicin keresztrezisztencia kialakulásának. A prevenció során különös gondot kell fordítani a gyógyszer interakciókra (fluconazole, proteáz inhibitorok).

Klinikai vizsgálatok igazolták a clarithromycin vagy azithromycin monoterápia, illetve a rifabutin clarithromycinnel vagy azithromycinnel való kombinációjának hatékonyságát.

Az azithromycinnel gasztrointesztinális mellékhatásai lehetnek, de a heti egyszeri alkalmazás (heti 1200 mg) rendkívül kényelmes a betegnek és sokkal kevesebb a gyógyszer interakció 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 gyógyszer interakciók 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 antipneumocystis 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 ciprofloxacin + 1-2 tableta lampréne).

Immunrekonstrukció

Három hónapon keresztül 100/mm³ –nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén a primer MAC elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható, ha az emelkedést legalább három hónapig adott HAART okozta. A szekunder kemoprofilaxis a HAART következtében legalább 6 hónapig tartó 100/mm³ 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/mm³ alá kerülésekor.

Bakteriális légúti infekciók

Primer kemoprofilaxis

HIV fertőzés diagnosztizálása után, 200/mm³ 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* gyógyszer rezisztens (TMP/SMX, macrolide és béta-laktám rezisztencia) törzsei által okozott súlyos, invazív fertőzésekről. A “b” típusú *Haemophilus influenzae* elleni vakcina hasznáról egyelőre kevés adat áll rendelkezésünkre.

A *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia ellen alkalmazott TMP-SMX profilaxis számos légúti patogén ellen védelemet 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-érzékenységnek megfelelően kell beállítani. A *H. influenzae* fertőzések előfordulási valószínűsége alacsony, ezért a rutin HIB vakcináció felnőtteknél nem javasolt. Visszatérő *H. influenzae* infekciók esetén béta-laktám 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 immunsuppresszió mértékét, az utazás helyét és tartamát is figyelembe vesszük.

HIV-pozitívoknál kialakuló, lázzal járó, úgynevezett "utazási hasmenés" esetén 3-5 napig tartó ciprofloxacinnal (napi 2x250 mg ciprofloxacinnal) 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 3x2 kapszula) adható.

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

Szekunder kemoprofilaxis

Salmonella septicaemia kialakulását követően folyamatos fenntartó antibiotikum kezelés szükséges a további relapszusok megakadályozására. Fluorokinolon-érzékeny baktériumtörzs esetén a ciprofloxacinnal (pl. napi 2x250 mg per os) adása a legcélszerűbb. Salmonella vagy Shigella hordozóval történt szoros kontaktus esetén szintén javasolt antimikrobás terápia az invazív megbetegedések kialakulásának lehetősége 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 visszatérő oropharyngealis és vulvovaginalis candidiasis jelentkezésekor. Gyakori vagy igen súlyos relapszusok esetén lokális nystatin (napi 3-4x2 tablettát 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 CD⁺ 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/mm³ CD⁺ 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 fluconazzal (napi 2-400 mg per os) vagy itraconazzal (napi 200 mg), vagy ezek hatástalansága esetén intravénás amphotericin B-vel (heti 1-3x 0,6-1,0 mg/kg lassú infúzióban).

Immunrekonstrukció

Hat hónapon keresztül $100/\text{mm}^3$ -nél nagyobb CD4+ limfocitaszám mérése esetén, HAART kezelés mellett a primer toxoplasma elleni profilaxis biztonságosan abbahagyható. A szekunder kemoprofilaxis a HAART következtében legalább 6 hónapig tartó, legalább $100\text{-}200/\text{mm}^3$ 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 anaemiát, 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. Egyenlőre 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 fomivirsin) követően folyamatos fenntartó terápia szükséges intravénás ganciclovirral (heti öt-hét alkalommal napi 5-6 mg/kg ganciclovir infúzióban) vagy foscarnettel (naponta 90120 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 /granulocytamonocita colonia-stimuláló factor/ vagy G-CSF /granulocita colonia-stimuláló 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 fomivirsin a retinitisek fenntartó terápiájában lehet hasznos.

Immunrekonstrukció

Három-hat hónapon keresztül $100\text{-}150/\text{mm}^3$ -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 észleltek relapszust, de a nagyobb beteganyagban 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. Kerülnék 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 herpesvírus-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 HAART 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 májbetegségekre.

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 szövődmenyes 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 mérésekor 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 primer prevenciója HIV fertőzötteknél

Pathogén	Első választandó szer	Alternatív kezelés
Pneumocystisjirovecii	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
Mycobacterium tuberculosis	300 mg izoniazid/nap + 60 mg pyridoxin/nap 12 hónapig	600 mg rifampicin/nap 4 hónapig v. 300 mg rifabutin/nap 2 hónapig
Toxoplasma gondii	TMPSMX; dapsone	100 mg dapsone + 50 mg pyrimethamin/nap v. 1500 mg atovaquone/nap
Streptococcus pneumoniae	0,5 ml pneumococcus vakcina im.	nincs
Mycobacterium aviumcomplex	300 mg rifabutin/nap	1000 mg clarithromycin/nap; 1200 mg azithromycin/hét
Candida sp.	200 mg ketoconazole/nap	100-200 mg fluconazole/nap
Cryptococcus neoformans	100-200 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap
Cytomegalovírus	900 mg oralis valganciclovir/nap	5 mg/kg cidofovir kéthetente
Varicella-zoster vírus	Varicella-zoster immunglobulin (VZIG) 6,25 ml im.	nincs
Hepatitis B vírus	Hepatitis B elleni vakcina 3 dózisa	nincs
Hepatitis A vírus	Hepatitis A elleni vakcina 2 dózisa	
Influenza vírus	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
Pneumocystisjirovecii	TMP/SMX; dapstone	300 mg pentamidine inhalálva v. infúzióban havonta
Toxoplasma gondii	4 g sulfadiazine+ 50-75 mg pyrimethamine/nap	900 mg clindamycin + 50-75 mg pyrimethamin/nap
Mycobacterium avium complex	1000 mg clarithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 100 mg clofazimine + 300 mg rifabutin + 500 mg ciprofl oxacin/nap	500 mg azithromycin + 15 mg/kg ethambutol + 100 mg clofazimine + 300 mg rifabutin + 500 mg ciprofl oxacin/nap
Cytomegalovírus	5 mg/kg ganciclovir iv. a hét öt napján; 900 mg valganciclovir/nap per os	6 g foscarnet/nap v. 330 ug fomivirsen intravit. v. 5 mg/kg cidofovir kéthetente
Cryptococcus neoformans	2-400 mg fluconazole/nap	200 mg itraconazole/nap; 1 mg/kg amphotericin B iv. 1-3× hetente
Salmonella sp.	500-1000 mg ciprofl oxacin/nap	más érzékenység alapján kiválasztott antibiotikum
Herpes simplex vírus	600-800 mg acyclovir/nap	1000 mg valacyclovir/nap; 500 mg famciclovir/nap
Candidiasis	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. jiroveci* 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 toxoplazmosis 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 cerebrális toxoplazmosis, a CMV retinitis, a cryptococcus meningitis és a disszeminált histoplasmosis esetében nincsenek egyértelmű adatok a profilaxis biztonságos felfüggesztését illetően. A *P. jiroveci* elleni profilaxis biztonsággal abbahagyható 200/mm³ CD4+ sejtszám felett; egy európai vizsgálat adatai szerint 236 betegéves követés alatt egyetlen esetet sem észleltek.

A HAART-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 meggondolni 10-20 000/mm³ víruskópia felett.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Benson AC, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America, 2004, 1-135.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006.55(no RR-11),1-100.
3. 2002 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 Jun 14.51(RR-08),1-46
4. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, MMWR 2009 (58), RR04: 1-198.

A szakmai protokoll érvényessége: