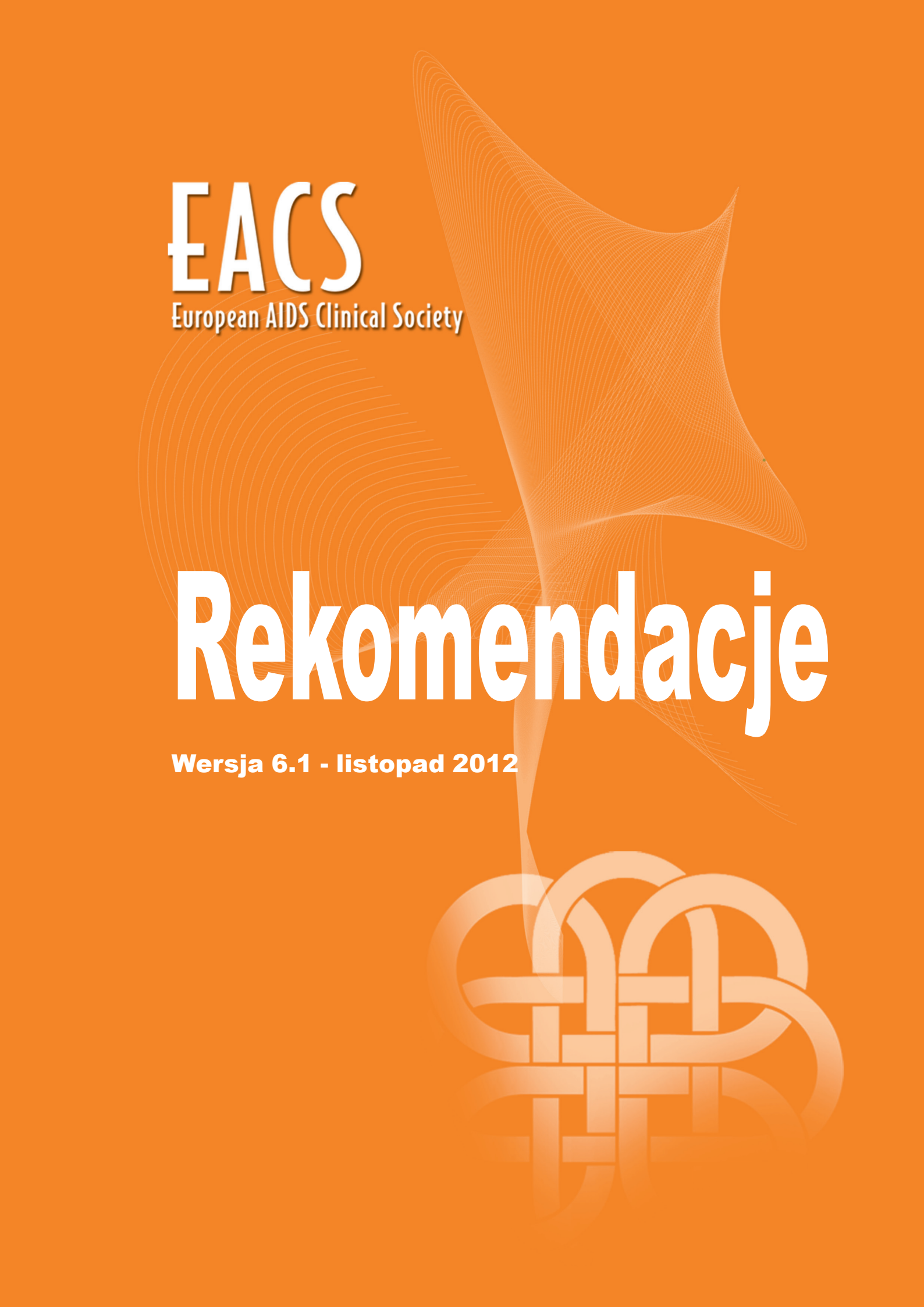


The background is a solid orange color. In the upper right, there is a stylized, semi-transparent orange flag with a wavy, flowing shape. In the lower right, there is a large, semi-transparent orange knot, specifically a reef knot (square knot).

EACS

European AIDS Clinical Society

Rekomendacje

Wersja 6.1 - listopad 2012

Europejskie Stowarzyszenie Badań nad AIDS (EACS) jest organizacją typu „not-for-profit” skupiającą wielu europejskich lekarzy klinicystów i naukowców zajmujących się tematyką HIV/AIDS.

Jej celem jest kooperacja naukowców ze wszystkich krajów europejskich umożliwiającą wymianę klinicznych doświadczeń oraz najnowszą wiedzę naukową dotyczącą zakażenia HIV/ AIDS oraz jego powikłań.

Członkowie Komitetu zarządzającego

Manuel Battegay (Przewodniczący)	Bazylea, <i>Szwajcaria</i>
Fiona Mulcahy (Wiceprzewodniczący)	Dublin, <i>Irlandia</i>
Anna Maria Geretti (Sekretarz)	Liverpool, <i>Wielka Brytania</i>
Nathan Clumeck (Skarbnik)	Bruksela, <i>Belgia</i>
Peter Reiss (Pprzedni przewodniczący)	Amsterdam, <i>Holandia</i>

Jose Arribas	Madryt, <i>Hiszpania</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Mediolan, <i>Włochy</i>
Jose Gatell	Barcelona, <i>Hiszpania</i>
Christine Katlama	Paryż, <i>Francja</i>
Jens D. Lundgren	Kopenhaga, <i>Dania</i>
Anton Pozniak	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
Jürgen Rockstroh	Bonn, <i>Niemcy</i>
Mike Youle	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>

Spis treści

• Członkowie Komitetu zarządzającego	2
• Zespół Ekspertów	4
• Zastosowane skróty	5

Część I Postępowanie z pacjentami zakażonymi HIV – wizyta pierwsza i kolejne	6
---	----------

Część II Terapia ARV pacjentów zakażonych wirusem HIV	10
--	-----------

• Ocena gotowości pacjenta do rozpoczęcia ART	10
• Komentarze do tabeli „Ocena gotowości pacjenta do rozpoczęcia ART”	11
• Zalecenia do rozpoczęcia terapii ART u pacjentów zakażonych HIV nie poddanych wcześniej terapii ART	12
• Schemat leczenia dorosłych pacjentów rozpoczynających terapię antyretrowirusową	13
• Ostra infekcja HIV	14
• Schematy zmiany ART u pacjentów z niewykrywalną wiremą HIV	15
• Niepowodzenie wirusologiczne	16
• Leczenie kobiet ciężarnych zakażonych HIV	17
• ART w koinfekcji TB/HIV	18
• Profilaktyka Poekspozycyjna (PEP)	19
• Leki antyretrowirusowe i klasy leków: częste/ciężkie działania niepożądane	20
• Oddziaływania między lekami stosowanymi w infekcjach HIV a innymi lekami niezwiązanymi z leczeniem HIV	22
- Interakcje pomiędzy lekami antydepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi (Dodatek)	
- Zalecenia dozowania leków antyretrowirusowych u pacjentów z niewydolnością wątroby (Dodatek)	
- Modyfikacja dawkowania leków antyretrowirusowych w niewydolności nerek (Dodatek)	

Część III Profilaktyka i Postępowanie Diagnostyczno-Terapeutyczne w Niezakaźnych Chorobach Współistniejących w Zakażeniu HIV	24
---	-----------

• Istotne zagadnienia w długoterminowej opiece nad pacjentami zakażonymi HIV z niezakaźnymi chorobami współistniejącymi	24
- Uzależnienie od substancji psychoaktywnych (Dodatek)	
• Nowotwory - metody skriningowe	25
- Modyfikacje stylu życia (Dodatek)	
• Profilaktyka ChSN	26
• Naciśnienie tętnicze: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	27
• Cukrzyca typu 2: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	29
• Interwencje terapeutyczne w cukrzycy	30
• Dyslipidemia: leczenie	31
• Zaburzenia depresyjne: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	32
• Klasyfikacja, dawkowanie, bezpieczeństwo i działania niepożądane leków antydepresyjnych	34
- Interakcje pomiędzy lekami antydepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi (Dodatek)	
• Choroby kości: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	35
• Niedobór witaminy D: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	36
• Choroby nerek: diagnoza	37
• ART: nefrotoksyczność związana z zażywaniem substancji psychoaktywnych	38
- Modyfikacja dawkowania leków antyretrowirusowych w niewydolności nerek (Dodatek)	
- Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu tubulopatii proksymalnej (proximal renal tubulopathy; PRT) (Dodatek)	
• Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów zakażonych HIV z wzrostem aktywności ALT/AST	39
• Długoterminowa opieka nad pacjentami z marskością wątroby	40
- Zalecenia dozowania leków antyretrowirusowych u pacjentów z niewydolnością wątroby (Dodatek)	
- Diagnoza i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zespole wątrobowo-nerkowym (Dodatek)	

• Lipodystrofia: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	42
• Podróż	43
• Szczepienie	44
- Leki przeciwmalaryczne w złożonej ART (Dodatek)	
• Hiperlaktatemia: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	45
- Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku hiperlaktemii i kwasicy mlekowej (Dodatek)	
• Ocena dysfunkcji seksualnych u osób dotkniętych HIV	46
• Leczenie dysfunkcji seksualnych u mężczyzn dotkniętych HIV	47
• Zaburzenia neuropoznawcze: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne	48
- Skala Lawtona (IADL - Ocena Złożonych Czynności Życiowych) (Dodatek)	

Część IV Zalecenia dotyczące postępowania klinicznego i leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C u osób dorosłych zakażonych HIV	50
---	-----------

• Ogólne zalecenia dotyczące opieki nad pacjentami z infekcją HIV i wirusami zapalenia wątroby	50
• Ocena wskazań do rozpoczęcia leczenia HBV u pacjentów HIV (+)	52
• Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów HIV (+)	53
• Zalecenia dotyczące leczenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HIV	54
• Procedury diagnostyczne dotyczące zapalenia wątroby typu C przy koinfekcji HIV	56
• Postępowanie z nowozdiagnowowanymi pacjentami* z koinfekcją HIV/HCV genotyp 1	57
• Postępowanie z pacjentami z koinfekcją HIV-HCV genotyp 1, w zależności od stanu zwłóknienia wątroby i wyników wcześniejszego leczenia	57
• Proponowany optymalny czas leczenia pacjentów HCV/HIV z podwójną koinfekcją HCV, niespełniających niezbędnych warunków do potrójnej terapii zawierającej bezpośrednio działające środki antywirusowe przeciwko HCV	58
• Opis wyników leczenia Peg-IFN i ribawiryną	58
• Zastosowanie boceprewiru lub telaprewiru u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV	59
• Klasyfikacja i zasady postępowania z pacjentami z koinfekcją HCV (genotyp 2, 3 lub 4) i HIV, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej lub wystąpiła reaktywacja zakażenia po wcześniejszych terapiach interferonem	60
• Schemat postępowania w przypadku ostrych zapaleń wątroby spowodowanych HCV u osób zakażonych wirusem HIV	61

Dodatek

• Modyfikacje stylu życia	I
• Interakcje pomiędzy lekami antydepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi	II
• Modyfikacja dawkowania leków antyretrowirusowych w niewydolności nerek	III
• Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu tubulopatii proksymalnej (proximal renal tubulopathy; PRT)	V
• Zalecenia dozowania leków antyretrowirusowych u pacjentów z niewydolnością wątroby	VI
• Diagnoza i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zespole wątrobowo-nerkowym	VIII
• Leki przeciwmalaryczne w złożonej ART	IX
• Uzależnienie od substancji psychoaktywnych	X
• Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku hiperlaktemii i kwasicy mlekowej	XI
• Skala Lawtona (IADL - Ocena Złożonych Czynności Życiowych)	XII
• Postępowanie z pacjentami zakażonymi HIV z marskością wątroby	XIV
• Bibliografia	XVI
• Konflikt interesów	XVII

Zespół Ekspertów

Leczenie HIV:

Przewodniczący: Nathan Clumeck	Bruksela, <i>Belgia</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Mediolan, <i>Włochy</i>
Jose Arribas	Madryt, <i>Hiszpania</i>
Manuel Battegay	Bazylea, <i>Szwajcaria</i>
Nikos Dedes	Ateny, <i>Grecja</i>
Jose Gatell	Barcelona, <i>Hiszpania</i>
Anna Maria Geretti	Liverpool, <i>Wielka Brytania</i>
Christine Katlama	Paryż, <i>Francja</i>
Jens D. Lundgren	Kopenhaga, <i>Dania</i>
Anton Pozniak	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
François Raffi	Nantes, <i>Francja</i>

Choroby współistniejące

Przewodniczący: Jens D. Lundgren	Kopenhaga, <i>Dania</i>
Manuel Battegay	Bazylea, <i>Szwajcaria</i>
Georg Behrens	Hanower, <i>Niemcy</i>
Mark Bower	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
Paola Cinque	Mediolan, <i>Włochy</i>
Simon Collins	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
Juliet Compston	Cambridge, <i>Wielka Brytania</i>
Gilbert Deray	Paryż, <i>Francja</i>
Stéphane De Wit	Bruksela, <i>Belgia</i>
Christoph A. Fux	Berno, <i>Szwajcaria</i>
Giovanni Guaraldi	Modena, <i>Włochy</i>
Patrick Mallon	Dublin, <i>Irlandia</i>
Esteban Martinez	Barcelona, <i>Hiszpania</i>
Socrates Papapoulos	Lejda, <i>Holandia</i>
Renaud du Pasquier	Lausanne, <i>Szwajcaria</i>
Neil Poulter	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
Peter Reiss	Amsterdam, <i>Holandia</i>
Alessandra Vigano	Mediolan, <i>Włochy</i>
Ian Williams	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
Alan Winston	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>

Koinfekcje

Przewodniczący: Jürgen Rockstroh	Bonn, <i>Niemcy</i>
Sanjay Bhagani	Londyn, <i>Wielka Brytania</i>
Raffaele Bruno	Pavia, <i>Włochy</i>
Diego García	Alicante, <i>Hiszpania</i>
Maxime Journiac	Paryż, <i>Francja</i>
Karine Lacombe	Paryż, <i>Francja</i>
Stefan Mauss	Duseseldorf, <i>Niemcy</i>
Lars Peters	Kopenhaga, <i>Dania</i>
Massimo Puoti	Mediolan, <i>Włochy</i>
Vicente Soriano	Madryt, <i>Hiszpania</i>
Cristina Tural	Barcelona, <i>Hiszpania</i>

Podziękowania: Zespół ekspertów Europejskiego Stowarzyszenia Badań Klinicznych nad AIDS (EACS) otrzymał cenne komentarze i wskazówki od następujących osób: T Brown, D Burger i C Marzolini

SKRÓTY ZWIĄZANE Z ARV

- 3TC = lamiwudyna
- ABC = abakawir
- ATV = atazanawir
- d4T = stawudyna
- ddI = didanozyna
- DRV = darunawir
- EFV = efawirenz
- ENF = enfuwiryt
- ETV = etrawiryna
- FDC = Stała dawka leku złożonego (Fixed Dose Combination)
- FPV = fosamprenawir
- FTC = emtrycytabina
- IDV = indinawir
- ITI=inhibitor transferu integrazy
- LPV = lopinawir
- MVC = marawirok
- NFV = nelfinawir
- NRTI = nukleoz(t)ydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor)
- NNRTI = nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
- NVP = newirapina
- PI = inhibitor proteazy (protease inhibitor)
- PI/r = inhibitor proteazy wzmocniony ritonawirem
- RAL = raltegrawir
- RPV=rilpiwiryną
- RTV = ritonawir (używany jako booster = /r)
- SQV = sakwinawir
- TDF = tenofowir
- TPV = tipranawir
- ZDV = zidowudyna

INNE SKRÓTY

- ACE = enzym konwertujący angiotensynę
- ALP = fosfataza alkaliczna
- ALT = aminotransferaza alaninowa
- aMDRD = skrócony przelicznik kreatyniny MDRD (abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula)
- ART = terapia antyretrowirusowa
- AST = aminotransferaza asparaginianowa
- BMD = gęstość mineralna kości (bone mineral density)
- BMI = współczynnik masy ciała
- PChN = przewlekła choroba nerek
- CMV = cytomegalowirus
- OUN = ośrodkowy układ nerwowy
- POCHP = przewlekła choroba obturacyjna płuc
- PMR = płyn mózgowo-rdzeniowy
- ChSN = choroba sercowo-naczyniowa
- CXR = prześwietlenie klatki piersiowej
- DXA = absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (dual energy X-ray absorptiometry)
- EKG = elektrokardiogram
- eGFR = współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate)
- FBC = morfologia krwi
- FRAX = przelicznik oceny ryzyka złamania u pacjenta (Fracture Risk Assessment Tool)
- HBV = wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus)
- HCV = wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
- HDL-c = cholesterol HDL
- HIVAN = nefropatia związana z HIV
- HPV = wirus brodawczaka ludzkiego
- HSR = reakcja nadwrażliwości
- IGRA = test IGRA (interferon-gamma release assay)
- ChNS = choroba niedokrwienności serca
- IV = dożylnie
- LDL-c = cholesterol LDL
- LGV = ziarnica weneryczna pachwin
- Mg = magnez
- MSM = mężczyzna uprawiający seks z mężczyzną
- PPD = oczyszczona pochodna białkowa
- PSA = antygen swoisty dla prostaty (prostate specific antigen)
- PTH = hormon przytarczyc
- RBV = rybawiryna
- STI = infekcja przenoszona drogą płciową
- TC = cholesterol całkowity
- TDM = TDM (kontrola poziomu leku)
- TG = trójglicerydy
- UA/C = współczynnik albumina/kreatynina (urine albumin/creatinine ratio)
- UP/C = współczynnik białko/kreatynina (urine protein/creatinine ratio)
- VL = wiramia
- WB = western blot
- Zn = cynk

Część I Postępowanie z pacjentami zakażonymi HIV – wizyta pierwsza i kolejne

	Ocena	W momencie wykrycia zakażenia HIV	Przed rozpoczęciem ART	Częstość obserwacji	Komentarz	Patrz strona
WYWIAD						
Medyczny	Kompletny wywiad pacjenta obejmujący	+	+		W przypadku zmiany ośrodka leczącego powtórz ocenę	
	• Wywiad rodzinny (np. wczesne występowanie ChSN, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, PChN)	+			Wczesne występowanie ChSN: Choroby sercowo-naczyniowe u najbliższych członków rodziny: mężczyzna < 55, kobieta < 65 lat	26
	• Przyjmowane leki ⁽ⁱ⁾	+	+	Każda wizyta	Rozważyć prześwietlenie klatki piersiowej jeśli wcześniej w wywiadzie zanotowano choroby płuc	22
	• Choroby przebyte i towarzyszące	+	+		Miareczkowanie poziomu przeciwciał i zalecenie szczepienia jeśli konieczne	44
	• Wywiad pod kątem szczepień	+			Należy częściej zadawać pytania o niezdrowy styl życia	Dodatek: Modyfikacje stylu życia
Czynniki psychologiczno-społeczne	• Aktualny styl życia (nadużywanie alkoholu, palenie, dieta, ćwiczenia fizyczne, środki odurzające)	+	+	co 6-12 m-cy		
	• Zatrudnienie	+	+			
	• Czynniki społeczne i opieka społeczna	+	+	Jak wskazano	Doradzić i dostarczyć pomocy, jeśli zachodzi potrzeba	
	• Zaburzenia psychologiczne	+	+	Każda wizyta	Zapewnić poradnictwo; jeśli zachodzi potrzeba	
	• Partner i dzieci	+			Jeśli istnieje potencjalne ryzyko, przeprowadzić test u partnera i dzieci	
Zdrowie seksualne i rozrodczość	• Wywiad pacjenta pod kątem zdrowia seksualnego	+		co 6-12 m-cy	Rozważyć zagadnienia dotyczące dysfunkcji seksualnych	46
	• Bezpieczny seks	+		Jak wskazano	Jeśli wskazane, powiadomić o ewentualnym ryzyku chorób wenerycznych	
	• Statut partnera i powiadomienie go o ryzyku	+		Jak wskazano		
	• Zagadnienia antykoncepcji	+	+	Jak wskazano		
CHOROBA HIV						
Wirusologia	• Potwierdzenie testu HIV Ab +ve	+			Częstsze monitorowanie RNA HIV na początku terapii ART	12-21
	• HIV RNA w osoczu	+	+	co 3-6 m-cy	Jeśli istnieje ryzyko dużej infekcji lub jeśli przed wprowadzeniem terapii ART nie przeprowadzono testu oporności genotypowej, należy ten test przeprowadzić	
	• Test na genotypową oporność i podtypy	+	+	W niepowodzeniu wirusologicznym	Przeprowadzić badania przesiewowe; jeśli znaczne przeciwdziałanie R5 w schemacie terapeutycznym	
	• Oznaczenie tropizmu R5 (jeśli dostępne)	+/-	+			

	Ocena	W momencie wykrycia zakażenia HIV	Przed rozpoczęciem ART	Częstość obserwacji	Komentarz	Patrz strona
Immunologia	• Całkowita liczba funkcjonalnych CD4 i ilość procentowa (opcjonalnie: CD8 i %)	+	+	co 3-6 m-cy ⁽ⁱⁱ⁾	Rozważyć rzadsze przeprowadzanie monitoringu w przypadku pacjentów, których stan jest ustabilizowany po włączeniu ART i którzy mają wysoką liczbę komórek CD4 ⁽ⁱⁱ⁾	<u>12-21</u>
	• HLA B5701 (jeśli dostępne)	+	+/-		Jeśli przed rozpoczęciem leczenia abakawirem nie było wykonane badanie przesiewowe, wykonać je.	
KOINFEKCJE						
Infekcje przenoszone drogą płciową (STI)	• Badanie pod kątem kłły	+		Roczne/jak wskazano	Jeśli w grupie ryzyka, rozważyć częstsze badania przesiewowe	
	• Badania przesiewowe pod kątem STI	+		Roczne/jak wskazano	Jeśli w grupie ryzyka, przeprowadzić badania przesiewowe	
Wirusowe zapalenia wątroby	• Badania pod kątem wirusowego zapalenia typu A	+			Jeśli w grupie ryzyka, przeprowadzić badania przesiewowe, zaszczepić jeśli nie jest uodporniony	<u>44</u>
	• Badania pod kątem wirusowego zapalenia typu C	+		Roczne/jak wskazano	Jeśli ryzyko się utrzymuje, przeprowadzać coroczne badania przesiewowe Pomiar ilości kopii RNA HCV, jeśli HCV Ab+ve lub jeśli występuje podejrzenie ostrej infekcji Jeśli HCV-RNA +ve	<u>46</u>
	• Badania pod kątem wirusowego zapalenia typu B	+	+		Zaszczepić, jeśli organizm nie jest uodporniony Coroczne badania przesiewowe u pacjentów z podejrzeniem Jeśli Hep B sAg +ve	<u>52</u>
	• Prześwietlenie klatki piersiowej	+			Rozważyć regularne prześwietlanie klatki piersiowej u pacjentów ze środowiska z podwyższoną liczbą zachorowań na gruźlicę	
Gruźlica	• Wykonać próbę tuberkulinową PPD jeśli liczba CD4 > 400	+		Jeśli organizm wystawiony został na ryzyko zakażenia gruźlicą, wykonać badanie przesiewowe		
	• Wykonać Test IGRA (jeśli dostępny) w wybranych populacjach wysokiego ryzyka	+				

	Ocena	W momencie wykrycia zakażenia HIV	Przed rozpoczęciem ART	Częstość obserwacji	Komentarz	Patrz strona
Inne	• Badania pod kątem Varicella zoster	+			Jeśli zalecane, zaproponować szczepienia	44
	• Badania pod kątem odry/różyczki	+			Jeśli zalecane, zaproponować szczepienia	44
	• Badania pod kątem toksoplazmozy	+				
	• Badania pod kątem cytomegalii	+				
	• Badania pod kątem leishmanii	+/-			Badania przesiewowe w zależności od regionów przemieszczania się/pochodzenia	
	• Badania pod kątem pasożytów tropikalnych: np. schistosomatoza, nicianie z rodzaju strongyloides	+/-			Badania przesiewowe w zależności od regionów przemieszczania się/pochodzenia	
NIEZAKAŻNE CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE						
Hematologia	• Morfologia krwi	+	+	co 3-12 m-cy		
	• Hemoglobinopatia	+			Badanie przesiewowe dla pacjentów z grupy ryzyka	
	• G6PD (dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa)	+			Badanie przesiewowe dla pacjentów z grupy ryzyka	
Budowa ciała	• Współczynnik masy ciała	+	+	1x w roku		Dodatek: Modyfikacje stylu życia
Choroby secowo-naczyniowe	• Ocena ryzyka (skala Framingham ⁽ⁱⁱⁱ⁾)	+	+	1x w roku	Powinna być przeprowadzona u wszystkich mężczyzn > 40 i kobiet > 50 roku życia bez stwierdzonych chorób sercowo-naczyniowych	26
	• EKG	+	+/-		Przed rozpoczęciem terapii PI związanej z potencjalnym wystąpieniem problemów przewodzenia, rozważyć ustalenie podstawowego wykresu EKG	
Nadciśnienie tętnicze	• Pomiar ciśnienia tętniczego	+	+	1x w roku		27
Gospodarka lipidowa	• TC, HDL-c, LDL-c, TG ^(iv)	+	+	1x w roku	Wartość diagnostyczną mają badania wykonane na czczo (≥ 8 godz od ostatniego posiłku)	31
Glikemia	• Poziom glukozy w osoczu	+	+	co 6-12 m-cy	Rozważ przeprowadzenie testu tolerancji glukozy HbA1c, jeśli poziom glukozy na czczo wynosi 5,7-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)	29
Choroby wątroby	• Ocena ryzyka ^(v)	+	+	1x w roku	Częstsze badania kontrolne przed włączeniem oraz w trakcie leczenia lekami o udowodnionej hepatotoksyczności	39
	• ALT/AST, ALP, bilirubina	+	+	co 3-12 m-cy		

	Ocena	W momencie wykrycia zakażenia HIV	Przed rozpoczęciem ART	Częstość obserwacji	Komentarz	Patrz strona
Choroby nerek	• Ocena ryzyka ^(vi)	+	+	1x w roku		<u>37</u>
	• eGFR (aMDRD) ^(vii)	+	+	co 3-12 m-cy	Częstsze badania kontrolne przy występowaniu czynników ryzyka chorób nerkowych i/lub przed włączeniem oraz w trakcie leczenia lekami o udowodnionej nefrotoksyczności ^(ix)	
	• Testy paskowe ^(viii)	+	+	1x w roku	Co 6 m-cy jeśli eGFR < 60 ml/min; jeśli proteinuria ≥ 1+ 1+ i/lub eGFR < 60 ml/min policz UP/C lub UA/C ^(viii)	
Choroby kości	• Zawartość składników w kościach: potas, PO ₄ , fosfataza alkaliczna	+	+	co 6-12 m-cy		<u>35</u>
	• Ocena ryzyka ^(x) (FRAX® ^(xi)) u pacjentów > 40 roku życia	+	+	co 2 lata	Rozważyć badanie densytometryczne u pacjentów z grupy ryzyka	
Witamina D	• Witamina 25-(OH)-D	+		Jak wskazano	Badanie przesiewowe dla pacjentów z grupy ryzyka	<u>36</u>
Zaburzenia neuropsychiczne	• Pytania dotyczące badań przesiewowych	+	+	co 2 lata	Przeprowadzić badania przesiewowe wszystkich pacjentów bez nadmiernego naciskania. Jeśli wyniki odbiegają od normy lub jeśli występują objawy, odnieść się do strony ze schematem, w celu dalszej oceny	<u>48</u>
Zaburzenia depresyjne	• Pytania dotyczące badań przesiewowych	+	+	co 1-2 lata	Badanie przesiewowe dla pacjentów z grupy ryzyka	<u>32</u>
Nowotwory	• Mammografia			co 1-3 lata	Kobiety 50-70 rok życia	<u>25</u>
	• Cytologia			co 1-3 lata	Kobiety aktywne seksualnie	
	• Anoskopia i badanie metodą PAP (MSM)			co 1-3 lata	Dowody świadczące o korzyści są niepewne	
	• USG i alfa fetoproteina			6 m	Osoby z marskością wątroby	<u>40</u>
	• Inne				Kontrowersyjne	

- i Przeanalizować wszystkie równocześnie stosowane leki, które potencjalnie mogą oddziaływać z lekami stosowanymi w ART lub które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia chorób współistniejących.
- ii Jeśli podczas terapii ART pacjent jest stabilny i jeśli poziom wirerii jest niewykrywalny oraz liczba CD4 > 350/μl, rozważyć rzadsze monitorowanie liczby CD4, co 6-12 miesięcy.
- iii Wyliczone ryzyko w populacji osób zakażonych HIV jest często niedoszacowane (patrz: www.cphiv.dk/tools.aspx). Ważne: jeśli indywidualni pacjenci przyjmują leki regulujące gospodarkę lipidową i/lub nadciśnienie, interpretacja oszacowania powinna zostać przeprowadzona z zachowaniem ostrożności.
- iv Przeliczony poziom cholesterolu LDL w przypadkach prawidłowych wartości TG można znaleźć na stronie www.cphiv.dk/tools.aspx.
- v Do czynników ryzyka przewlekłych chorób wątroby zalicza się: alkohol, wirusowe zapalenia wątroby, nadwagę i otyłość, cukrzycę, insulinooporność, hiperlipidemię, leki hepatotoksyczne.
- vi Czynniki ryzyka przewlekłych chorób nerek (PCnN): nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby serowo-naczyniowe, wywiad rodzinny, czynniki etniczne (zwłaszcza rasa czarna), wirusowe zapalenia wątroby, leki nefrotoksyczne.
- vii eGFR: zastosować skrócony wzór MDRD (aMDRD) w oparciu o kreatyninę w surowicy, płeć, wiek i pochodzenie etniczne (patrz: www.cphiv.dk/tools.aspx).
- viii Wiele ekspertów zaleca zastosowanie UA/C lub UP/C jako badań przesiewowych w kierunku białkomoczu u wszystkich pacjentów. UA/C: współczynnik albuminy do stężenia kreatyniny (mg/mmol) wskazuje głównie na uszkodzenie kłębuszków nerkowych, jego użycie jest zalecane zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą. UP/C: współczynnik białkomoczu do stężenia kreatyniny (mg/mmol) wskazuje na uszkodzenie kłębuszków i cewek nerkowych.
- ix Zalecany jest dodatkowy skrining u pacjentów otrzymujących tenofowir (patrz str. 38).
- x Klasyfikacja czynników ryzyka: wiek, podeszły, płeć żeńska, hipogonadyzm, wywiad rodzinny w kierunku złamań kości biodrowej, niskie BMI (≤ 19 kg/m²), niedobór witaminy D, palenie, niska aktywność fizyczna, dodatni wywiad w kierunku złamań wywołanych minimalnym urazem, nadużywanie alkoholu (> 3 jednostki/dobę), terapia steroidami (minimum 5 mg przez > 3 miesiące).
- xi Przelicznik oceny ryzyka złamań u pacjenta (FRAX®) opracowany przez WHO: (www.shef.ac.uk/FRAX).

Część II Terapia ARV pacjentów zakażonych wirusem HIV

Ocena gotowości pacjenta do rozpoczęcia ART ⁽ⁱ⁾

Cel: Pomoc w podjęciu decyzji o rozpoczęciu ART pacjentom kwalifikującym się do leczenia ARV według międzynarodowych wytycznych.

Przed rozpoczęciem ART oceń stopień gotowości pacjenta do rozpoczęcia leczenia ARV i możliwe problemy z adherencją:

Czynniki zależne od pacjenta:

- A. Depresja ⁽ⁱⁱⁱ⁾
- B. Nadużywanie alkoholu i/lub innych środków odurzających ⁽ⁱⁱⁱ⁾
- C. Zaburzenia procesów poznawczych ^(iv)
- D. Niski poziom oświaty zdrowotnej

Czynniki zależne od systemu:

- E. Ubezpieczenie zdrowotne i dostępność leczenia
- F. Ciągłość w dostępie do leczenia
- G. Pomoc socjalna

W miarę możliwości staraj się rozpoznać, przedyskutować i rozwiązać istniejące czynniki mogące mieć wpływ na późniejsze problemy z adherencją pacjenta!

Oceń gotowość pacjenta do rozpoczęcia ART i pomóż mu przejść przez kolejne stadia akceptacji leczenia: ^(v)

„Chciałbym porozmawiać o leczeniu antyretrowirusowym” <przerwa> „Co Pan/i o tym sądzi?” ^(vi)

Pamiętaj:

- Przed spotkaniem przygotuj plan rozmowy
- W miarę możliwości używaj tylko otwartych pytań
- Użyj techniki WEMS ^(vii)

Negacja: „Nie potrzebuję tego, czuję się dobrze”
„Nie muszę o tym myśleć”

Wsparcie: Okaż zrozumienie w stosunku do nastawienia pacjenta / Spróbuj poznać zdanie pacjenta na temat własnego zdrowia i leczenia ARV / Umocnij zaufanie / Zapewnij zindywidualizowaną krótką informację / Ustal następne spotkanie

Ponowna ocena

Rozważanie decyzji: „Rozważam decyzję, ale nadal nie wiem co powinienem/powinna zrobić”

Wsparcie: Uwzględnij „obie strony medalu” aktualnej sytuacji / Rozważ, razem z pacjentem, wszystkie „za” i „przeciw” terapii ARV / Oceń stopień poinformowania pacjenta, uzupełnij wykryte braki / Ustal następne spotkanie

NIE

Ponowna ocena

Gotowość: „Chcę zacząć leczenie, sądzę, że pomoże mi ono prowadzić normalne życie”

Wsparcie: Umocnij decyzję / Wybierz schemat terapeutyczny najodpowiedniejszy dla danego pacjenta / Edukacja: adherencja, oporność, działania niepożądane / Omów wpływ terapii na codzienne życie / Oceń samoocenę powodzenia leczenia u pacjenta

Proponowane pytania: Jak Pan/i sądzi czy będzie Pan/i w stanie przyjmować ART konsekwentnie od samego początku?

Użyj: VAS 0-10 ^(viii)

0 5 10

Pacjent zgłaszający się na oddział może reprezentować różne stadium gotowości do rozpoczęcia ART: negację, rozważanie decyzji lub gotowość [Transtheoretic model; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Najpierw oceń stopień gotowości pacjenta, a następnie wspieraj go w dalszym podejmowaniu decyzji. Wyjątek stanowią pacjenci ze znacznymi niedoborami immunologicznymi z liczbą limfocytów CD4 < 200 CD4/μl. W tych przypadkach ART należy włączyć jak najszybciej, niezależnie od istniejących czynników ryzyka niskiej adherencji, a dopiero później starać się zmodyfikować zachowania i nastawienie pacjenta celem zwiększenia adherencji.

Rozważ trening umiejętności:

- Trening sposobu przyjmowania leków, np. MEMS (2-4 tyg) ^(ix)
- DOT (Directly Observed Therapy) z wsparciem edukacyjnym
- Użyj dostępnych pomocy: pudełeczka na tabletki, alarm czasowy itp., podaj kontaktowe numery telefonów, jeśli to możliwe

WŁĄCZ ART I PODTRZYMUJ ADHERENCJĘ PACJENTA

Skrining: Oceń możliwe problemy z adherencją na każdym spotkaniu ^(x)

Wsparcie: Omów działania niepożądane, schemat terapeutyczny

Wzmocnienie adherencji: Podkreśl pozytywne strony terapii i pochwal adherencję

Komentarze do tabeli „Ocena gotowości pacjenta do rozpoczęcia ART”

- i Celem powyższego algorytmu jest ułatwienie pacjentowi podjęcia decyzji o rozpoczęciu ART, po dogłębnym rozważeniu wszystkich istotnych czynników mogących mieć na nią potencjalny wpływ, takich jak warunki, w których podejmuje się decyzję o rozpoczęciu leczenia czy ewentualne problemy z adherencją. Lekarz prowadzący może zostać postawiony przed wyborem czy rozpocząć ART pomimo istniejących czynników ryzyka niewystarczającej adherencji pacjenta w przyszłości lub czy odłożyć rozpoczęcie leczenia w uzasadnionych przypadkach. Zawsze należy rozważyć pochodzenie i kulturowe wychowanie pacjenta.
 - ii Proponowane pytania: „Czy w trakcie ostatnich miesięcy czuł się Pan/i przybity(a), smutny(a), pozbawiony(a) perspektyw na przyszłość?” „Czy w zeszłym miesiącu często odczuwał(a) Pan/i przyjemność z drobnych codziennych czynności, pracy itp.?” „Czy jest coś z czym lub w czym chciałby(chciałaby) Pan/i uzyskać pomoc?” Jeśli odpowiedzi są pozytywne – czułość testu wynosi 96 %, swoistość 89 % (Arroll B et al. BMJ 327:1144-1146. 2003).
 - iii Proponowane pytania: „Czy kiedykolwiek myślał(a) Pan(i) o ograniczeniu ilości spożywanego alkoholu?”; „Czy kiedykolwiek zdarzyło się Panu(i) być znudzonym komentarzami innych osób dotyczącymi ilości spożywanego alkoholu?”; „Czy kiedykolwiek czuł się Pan(i) winny(a) z powodu ilości spożywanego alkoholu?”; „Czy kiedykolwiek zdarzyło się Panu/i wypić drinka rankiem zaraz po obudzeniu się?”. Twierdząca odpowiedź na co najmniej 2 powyższe pytania z formularza CAGE potwierdza, z ponad 90 % czułością i swoistością, problem z nadużywaniem alkoholu u pacjenta (Kitchens JM. JAMA 272(22): 1782-1787. 1994). Następnie zadaj podobnie skonstruowane pytania o nadużywanie innych środków odurzających.
 - iv Proponowane pytania: „Czy w codziennym życiu zdarzają się Panu/i problemy z koncentracją?”; „Czy ma Pan/i wrażenie spowolnienia procesów myślowych?” „Czy ma Pan/i zaburzenia pamięci?” „Czy Pana/i krewni lub przyjaciele zwracają Panu/i uwagę na występujące u Pana/i zaburzenia koncentracji lub/i pamięci?”
 - v Pacjent zgłaszający się na oddział może reprezentować różne stadium gotowości do rozpoczęcia ART: negację, rozważanie decyzji lub gotowość [Transtheoretic model; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Najpierw oceń stopień gotowości pacjenta, a następnie wspieraj go w dalszym podejmowaniu decyzji. Wyjątek stanowią pacjenci ze znacznymi niedoborami immunologicznymi z liczbą limfocytów CD4 < 200 CD4/μl. W tych przypadkach ART należy włączyć jak najszybciej, niezależnie od istniejących czynników ryzyka niskiej adherencji, a dopiero później starać się zmodyfikować zachowania i nastawienie pacjenta celem zwiększenia adherencji.
 - vi Jest to proponowane pytanie otwierające dyskusję o leczeniu ARV celem oceny gotowości pacjenta do rozpoczęcia ART. Dalsza rozmowa pomoże w ocenie stopnia akceptacji leczenia, w którym znajduje się aktualnie pacjent: zdarza się, że już od razu może być on gotowy do włączenia terapii.
 - vii WEMS: Oczekiwanie (Waiting) (> 3 sek), Odzwierciedlenie (Echoing, Mirroring), Podsumowanie (Summarising) (Langewitz W et al. BMJ 325:682-683. 2002).
 - viii VAS (= Wizualna Skala Analogowa; Visual Analogue Scale; Zakres od 0 do 10 np. 0= nie dam rady, 10= jestem pewien/pewna, że sobie poradzę).
 - ix Trening lekowy / trening MEMS powinien być przeprowadzony, np. przy użyciu witamin, przed rozpoczęciem ART.
 - x Sugerowane pytania o adherencję: „Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni zdarzyło się Panu/i opuścić dawkę leków ARV: codziennie, więcej niż raz w tygodniu, raz w tygodniu, raz na 2 tygodnie, raz w miesiącu, nigdy?” „Czy opuścił(a) Pan/i więcej niż jedną dawkę pod rząd?” (Glass TR et al. Antiviral Therapy 13(1):77-85. 2008).
- Dostosowane według: J. Fehr, D. Nicca, F. Raffi, R. Spirig, W. Langewitz, D. Haerry, M. Battegay, NEAT, 2008.

Zalecenia do rozpoczęcia terapii ART u pacjentów zakażonych HIV nie poddanych wcześniej terapii ART ⁽ⁱ⁾

Zalecenia muszą zostać zróżnicowane kiedy bierze się pod uwagę dwa czynniki: stopień postępowania zakażenia HIV oraz obecność wysokiego ryzyka rozwinięcia różnego rodzaju symptomów chorób współistniejących

Stan chorobowy	Aktualna liczba limfocytów CD4+ ^(ii,iii)	
	350-500	> 500
Bezobjawowe zakażenie HIV	C	D
Objawowe choroby związane z zakażeniem HIV (według Centrum Kontroli i Prewencji Chorób CDC B lub C) włącznie z gruźlicą	R	R
Pierwotne zakażenie HIV	C	C
Ciąża (przed trzecim trymestrem)	R	R
Warunki (prawdopodobne lub możliwe) związane z zakażeniem HIV, inne niż choroby grupy B lub C według klasyfikacji CDC:		
Choroby nerek związane z zakażeniem HIV	R	R
Zaburzenia czynności neurokognitywnych związanych z zakażeniem HIV	R	R
Ziarnica złośliwa (chłoniak Hodgkina)	R	R
Nowotwory związane z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV)	R	R
Inne nowotwory, niezdefiniowane jako zależne od AIDS, ale wymagające chemio- i/ lub radioterapii	C	C
Choroby autoimmunologiczne – z niewytłumaczonych przyczyn	C	C
Wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (> 20 % oszacowanego ryzyka dla najbliższych 10 lat) lub ich istnienie w wywiadzie pacjenta	C	C
Chroniczne wirusowe zapalenia wątroby		
Zakażenia HBV wymagające leczenia	R	R
Zakażenia HBV nie wymagające leczenia	C/R ^(iv)	D
Zakażenia HCV, dla których leczenie jest rozważane lub już stosowane	R ^(v)	D ^(vi)
Zakażenia HCV, dla których leczenie jest niewykonalne	R	C

i Decyzja o wprowadzeniu terapii ART powinna być bardzo zindywidualizowana i zależeć od liczby CD4 i ilości kopii RNA HIV w osoczu, zwłaszcza jeśli pacjent prosi o terapię ARV i jeśli jest gotowy do jej rozpoczęcia. Decyzja ta musi również zależeć od innych osobistych przyczyn. **U par, u których jedna z osób jest seropozytywna, a druga seronegatywna, wczesne wprowadzenie terapii ART, jako jednego ze sposobów strategii zmniejszenia ryzyka zakażenia wirusem HIV osoby seronegatywnej, powinno być stanowczo wzięte pod uwagę i aktywnie przedyskutowane.**

Należy dokładnie przygotować pacjenta do leczenia, aby zwiększyć współpracę i adherencję w trakcie ART.

Test na genotypową oporność i określenie podtypu jest zalecany przed rozpoczęciem ART; najlepiej podczas diagnozowania HIV. Jeśli genotypowanie nie jest dostępne, zaleca się włączenie do leczenia inhibitora proteazy wzmocnionego ritonawirem i to w terapii pierwszego rzutu.

Przed rozpoczęciem leczenia, należy powtórzyć badanie poziomu RNA HIV i liczby CD4, aby otrzymać podstawową wytyczną do oceny odpowiedzi uzyskanych w późniejszym czasie.

ii **ART jest zawsze zalecane u każdej osoby zakażonej HIV, u której liczba CD4 jest poniżej 350 komórek/ μ l.**

iii **C**=wprowadzenie ART powinno być rozważone; u pacjentów których te okoliczności dotyczą, niektórzy eksperci doradzają rozpoczęcie ART, podczas gdy inni zalecają odroczenie rozpoczęcia ART; takie odmienne zdania pokazują, że nawet jeśli są ewidentne wskazania do rozpoczęcia ART, tak czy inaczej należy tym wskazaniom przeciwstawić ryzyko znanych i nieodkrytych jeszcze skutków ubocznych wynikających z ART. Zalecenia dotyczące wszystkich „za” i „przeciw” wprowadzeniu ART w takich warunkach nie zostały jeszcze do końca zdefiniowane.

D=odroczyć rozpoczęcie ART.

R=rozpoczęcie ART jest zalecane.

iv Rozpoczęcie ART jest zalecane u osób z pozytywnym HBeAg.

v Rozpoczęcie ART jest zalecane wtedy, gdy chce się uzyskać lepsze rezultaty leczenia zakażeń HCV.

vi Aby podjąć się zadania zwalczania zakażenia HCV, należy najpierw zastosować leczenie zakażenia HCV, a terapię ART odłożyć na później.

Schemat leczenia dorosłych pacjentów rozpoczynających terapię antyretrowirusową

Zalecane schematy leczenia (*)

Leki z kolumny A powinny zostać połączone z lekami z kolumny B (**)

A	B	Uwagi
NNRTI	NRTI	
• EFV (i) • RPV (iii)	ABC/3TC (vii) lub TDF/FTC	• TDF/FTC lek złożony • ABC/3TC lek złożony • EFV/TDF/FTC lek złożony • RPV/TDF/FTC lek złożony
• NVP (iii)	TDF/FTC	• TDF/FTC lek złożony
PI wzmocniony ritonawirem		
• ATV/r (iv) • DRV/r (iv) • LPV/r (v)	ABC/3TC (vii) lub TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg 1xdz • DRV/r: 800/100 mg 1xdz • LPV/r: 400/100 mg 2xdz lub 800/200 mg 1xdz
ITI		
• RAL	TDF/FTC	• RAL: 400 mg 2xdz

Składniki alternatywnego schematu leczenia

PI wzmocniony ritonawirem	Uwagi
• SQV/r	1000/100 mg 2xdz
• FPV/r	700/100 mg 2xdz lub 1400/200 mg 1xdz
NRTI	
• TDF-3TC • ZDV/3TC • ddl/3TC lub ddl/FTC (viii)	ZDV/3TC lek złożony
Inhibitor CCR5	
MVC (vi)	Tylko jeśli HIV CCR5 - tropowy (viii)

* Spośród leków przeznaczonych do rozpoczęcia terapii, pod uwagę zostały wzięte tylko te, które aktualnie są zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków.

** Leki generyczne stosowane w leczeniu HIV stają się coraz bardziej dostępne i mogą być stosowane pod warunkiem, że zastępują określony oryginalny lek i że dawkowanie ustalone dla tego leku nie zostanie zmienione

- i EFV: rozpoczęcie nie zalecane u kobiet ciężarnych lub kobiet bez efektywnej antykoncepcji; natomiast możliwe jest kontynuowanie leczenia, jeśli zostało ono rozpoczęte przed ciążą; nie działa na HIV-2 i HIV-1 grupą O.
- ii RPV: tylko, jeśli VL < 100 000 kopii/ml; PPI przeciwwskazane, przyjmowanie blokerów H₂ 12h przed lub 4h po RPV.
- iii NVP: Stosować z zachowaniem jak najwyższej ostrożności u kobiet z poziomem CD4 > 250 komórek/ μ l a u mężczyzn z CD4 > 400 komórek/ μ l; nie działa aktywnie na HIV-2 i HIV-1 grupę O.

iv Badanie Castle (LPV/r vs ATV/r) wykazało lepszą tolerancję ATV/r, a badanie Artemis (LPV/r vs DRV/r) lepszą skuteczność i tolerancję DRV/r.

v W randomizowanym badaniu ACTG 5142 stwierdzono niższą wirologiczną skuteczność LPV/r w porównaniu z EFV, nie stwierdzono jednak mutacji w kierunku PI/r u pacjentów z niepowodzeniem terapeutycznym stosujących 2NRTI+LPV/r. Jednak mutacje w kierunku PIs były wykrywane u pacjentów leczonych LPV/r + EFV.

vi Niezarejestrowane w Europie dla pacjentów rozpoczynających terapię.

vii Zastosowanie ABC jest przeciwwskazane u osób z dodatnim genotypem HLA B*5701. Nawet w przypadku nie stwierdzenia genotypu HLA B*5701 obowiązkowe jest wyjaśnienie pacjentowi objawów reakcji nadwrażliwości. Abakawir powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i/lub u pacjentów z wiramią powyżej 100 000 kopii/ml.

viii Jedynie w przypadku niedostępności lub nietolerancji innych zalecanych NRTIs.

Ostra infekcja HIV

Definicja ostrej choroby retrowirusowej

- Wysokie ryzyko ekspozycji w ciągu ostatnich 2-8 tygodni,
- + objawy kliniczne,
- + obecność HIV w osoczu (antygen p24 i/lub HIV RNA >10 000 kopii/ml)
- + ujemny lub wątpliwy test serologiczny (ujemny lub słabo dodatni test ELISA i Western Blot (WB) ≤ 1 prążek)
- Zalecenia: po 2-6 tygodniach potwierdzenie zakażenia HIV przez wykonanie testu WB

Leczenie:

- Leczenie ARV jest wskazane, jeśli stwierdzi się:
 - Chorobę wskaźnikową AIDS
 - Liczbę CD4 < 350/mm³ w 3 miesiącu od zakażenia lub później
- Leczenie powinno być rozważane, jeśli stwierdzi się:
 - Ciężki przebieg lub przewlekłe objawy, szczególnie ze strony OUN
- Jeśli rozważane jest leczenie PHI, pacjent powinien być włączony do badań klinicznych
- Wskazania do leczenia ARV są warunkowe, ponieważ opierają się o przesłanki teoretyczne. W większości przypadków, należy odczekać do 6 m-ca (monitorując CD4 i HIV RNA w osoczu) i postępować zgodnie z kryteriami rozpoczęcia ART jak dla przewlekłego zakażenia HIV. Niektórzy eksperci zalecają leczenie jako profilaktykę transmisji HIV.
- Terapia powinna być dożywotnia.
- W przypadku przerwania terapii obowiązuje dokładniejszy monitoring.

Testy na oporność:

- Zalecane we wszystkich przypadkach rozpoznania ostrej infekcji HIV, nawet jeżeli nie rozpoczyna się ART
- Jeśli nie może zostać wykonana, przechowywać próbkę osocza do kontroli

Transmisja:

- Diagnostyka w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, w tym kiły, rzeżączki, chlamydiozy (zapalenie cewki moczowej i LGV), wzw B i wzw C.
- Poradnictwo pacjentów z nowozdiagnozowanym zakażeniem HIV dotyczące wysokiego ryzyka przenoszenia choroby i metod zapobiegania (prezerwatywa), włącznie z zaleceniem poinformowania partnera seksualnego i podania go testom.

Zmiana schematów leczenia u pacjentów z niewykrywalną wiremią (potwierdzona ilość wirusa w surowicy < 50 kopii/ml)

Wskazania:

1. Zmienić terapię z powodu toksyczności

- Udokumentowana toksyczność
- Postępowanie w interakcjach międzylekowych
- Działania niepożądane
- Planowana ciąża

2. Zmienić terapię tak, aby zapobiegać długoterminowej toksyczności

- Profilaktyka długoterminowej toksyczności (wyprzedzająca zmiana schematu)
- Wiek i/lub choroby towarzyszące, na które aktualny schemat może mieć negatywny wpływ np. ryzyko sercowo-naczyniowe, parametry metaboliczne

3. Zmiana terapii w celu jej uproszczenia

- Prośba pacjenta o uproszczenie terapii
- Aktualny schemat leczniczy dłużej nie zalecany w wytycznych

Niepolecane strategie terapeutyczne:

- a. Terapia przerywana, sekwencyjna lub przedłużanie przerw w leczeniu
- b. Kombinacja 2 leków ARV, np. 1 NRTI + 1 NNRTI lub 1 NRTI + 1 PI bez ritonawiru lub 1 NRTI + RAL, lub 2 NRTIs
- c. Potrójna kombinacja NRTIs

Inne strategie terapeutyczne:

Monoterapia PI/r z LPV/r dawkowanym 2xdz, lub DRV/r 1xdz, może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku pacjentów z nietolerancją NRTIs lub dążących do uproszczenia schematu leczniczego. Powyższa strategia dozwolona jest jedynie u pacjentów bez niepowodzeń terapeutycznych w trakcie wcześniejszego leczenia PIs oraz u osób z HIV RNA < 50 kopii/ml przynajmniej przez ostatnie 6 miesięcy.

Ogólne zasady:

1. Terapia wzmocnionym inhibitorem proteazy (PI) może być zmieniona w celu uproszczenia, zapobiegania lub w przypadku zwiększenia anomalii metabolicznych lub w celu ułatwienia przystąpienia do niewzmocnionego atazanawiru, NNRTI lub raltegrawiru, ale tylko jeśli zagwarantowana zostanie całkowita aktywność 2 NRTI przewidziana dla danego schematu.
2. Uproszczenie złożonej terapii u pacjentów wcześniej leczonych ARV **1)** rezygnacja z leków trudnych w przyjmowaniu (enfuwirtyd) i/lub o niskiej aktywności (NRTI w przypadku wielooporności na NRTIs) i/lub niskiej tolerancji, a **2)** dołączenie nowych leków ARV - lepiej tolerowanych, łatwiejszych w przyjmowaniu i aktywniejszych.
3. Uproszczenie ART poprzez zmianę dawkowania NRTI z dwóch dawek na dobę na jedną dawkę dziennie, profilaktyka długoterminowej toksyczności.
4. Zmiana ART w obrębie tej samej klasy w przypadku wystąpienia działań niepożądanych specyficznych dla danego leku ARV.
5. Zamiana PI/r na NNRTI celem uproszczenia ART, profilaktyki lub poprawy istniejących już zaburzeń metabolicznych, poprawy adherencji. NVP - korzystny profil metaboliczny. EFV - ma właściwości pozwalające na wykorzystanie go jako jednego z trzech składników leku złożonego (Atripla).
6. Sprawdź cały przebieg terapii ARV i dostępne wyniki testu oporności.
7. Unikaj zmiany na leki o niskiej barierze genetycznej jeśli stosowana terapia podstawowa może być „upośledzona” przez istnienie zarchiwizowanej klasy oporności.

Niepowodzenie wirusologiczne

Definicja	Potwierdzony poziom HIV RNA > 50 kopii/ml po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (zarówno pierwszego jak i następnych) u pacjentów z ART ⁽ⁱ⁾
Uwagi ogólne	• Sprawdzić oczekiwaną skuteczność schematu leczenia • Oceń adherencję, sposób przyjmowania leków, tolerancję leków, interakcje międzylekowe, interakcje leki-pożywki oraz aspekty psychospołeczne • Wykonać badanie oporności w przypadku nieskutecznej terapii (zwykle dostępne, gdy poziom wirerii > 350-500 kopii/ml, a dostępne w specjalistycznych laboratoriach jeśli poziom wirerii jest niższy) i sprawdzić obecność innych mutacji w poprzednich testach oporności • Badanie tropizmu • Rozważ TDM (therapeutic drug monitoring - sprawdzenie poziomu leku) • Sprawdź ponownie przebieg terapii antyretrowirusowej • Określ opcje terapeutyczne oraz aktywne i potencjalnie aktywne leki/zestawy lekowe
Postępowanie w przypadku niepowodzenia wirusologicznego	Jeśli poziom HIV RNA w osoczu wynosi > 50, ale < 500-1000 kopii/ml • Sprawdź adherencję (stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich) • 1-2 miesiące później sprawdź poziom HIV RNA w osoczu Jeśli genotypowanie nie jest możliwe, rozważ zmianę schematu w oparciu o poprzednią terapię oraz historię oporności W przypadku stwierdzenia poziomu HIV RNA w osoczu > 500/1000 kopii/ml, najszybciej jak to możliwe zmień schemat terapeutyczny. Dobór nowych leków powinien zależeć od wyników testów oporności: • Brak mutacji związanych z opornością: sprawdź adherencję, poziom leków w surowicy • W przypadku wykrycia mutacji warunkujących oporność – na podstawie analizy dotychczasowego leczenia zmień zestaw na schemat zawierający leki hamujące skutecznie replikację. Zalecana konsultacja multidyscyplinarnego zespołu ekspertów: cel nowego schematu terapeutycznego: poziom HIV RNA w osoczu < 400 kopii/ml po 3 miesiącach; poziom HIV RNA w osoczu < 50 kopii/ml po 6 miesiącach
W przypadku obecności mutacji warunkujących oporność	Wskazania ogólne: • W nowym schemacie zastosuj przynajmniej 2, a najlepiej 3 aktywne leki (w tym aktywnie działające leki z poprzednio stosowanych klas) • Każdy schemat leczenia powinien zawierać przynajmniej 1 aktywnie działający PI/r (np. darunawir wzmocniony ritonawirem) plus 1 lek z klasy nie stosowanej poprzednio np. inhibitor fuzji, integrazy lub CCR (jedynie przy udowodnionym tropizmie R5 wirusa) lub 1 NNRTI (np. etrawirynę), poprzedzone badaniem oporności (test genotypowania) • Odrocz zmianę terapii, jeśli dane z testu oporności wskazują, że mniej niż 2 leki są aktywne, z wyjątkiem pacjentów z niskim poziomem CD4 (< 100/mm³) lub ze znacznym ryzykiem klinicznego pogorszenia, u których celem terapii jest zachowanie funkcji immunologicznej poprzez częściową redukcję (spadek > 1 log) HIV RNA w osoczu. • Jeśli opcje terapeutyczne są ograniczone rozważ leki eksperymentalne i o nowym działaniu, ze szczególnym uwzględnieniem badań klinicznych (unikając jednak funkcjonalnej monoterapii) • Przerwanie leczenia nie jest zalecane • W szczególnych sytuacjach rozważ kontynuację 3TC lub FTC nawet przy udokumentowanej mutacji warunkującej oporność (M184V/I) W przypadku dostępności wielu opcji terapeutycznych, wybór zestawu opiera się na następujących kryteriach: łatwość leczenia, ocena ryzyka działań toksycznych, interakcje lekowe, terapia ratunkowa w przyszłości.

i W zależności od testu na ilość wirusa, ograniczenie to może być większe lub mniejsze.

Leczenie kobiet ciężarnych zakażonych HIV

Kobiety ciężarne powinny mieć wizyty kontrolne co miesiąc oraz jak najbliżej przed przewidywaną datą porodu.

Kryteria włączenia ART u ciężarnych (patrz różne scenariusze)	Zalecenia jak dla kobiet nie będących w ciąży
Cel ART kobiet ciężarnych	Całkowita supresja HIV RNA w osoczu, co najmniej do III trymestru, a zwłaszcza w trakcie porodu
Testy na oporność	Zalecenia jak dla kobiet nie będących w ciąży np. przed włączeniem ART czy w przypadku niepowodzenia wirusologicznego
SCENARIUSZ 1. Kobiety zachodzące w ciążę w trakcie leczenia ART 2. Kobiety zachodzące w ciążę, dotychczas bez ART i bez względu na to, czy spełniają kryteria włączenia do leczenia (CD4) ART 3. Kobiety zgłaszające się po 28 tygodniu ciąży	1. Kontynuacja ART 2. Rozpoczęcie ART na początku II trymestru jest wysoce zalecane 3. Natychmiast rozpocząć ART
Schemat ART u kobiet ciężarnych	Zalecenia jak dla kobiet nie będących w ciąży • Terapia NVP i EFV nie powinna być rozpoczynana, jednak jej kontynuacja jest możliwa, jeśli terapia taka została już rozpoczęta przed zajściem w ciążę • Wśród PI/r, preferowany LPV/r, SQV/r lub ATV/r • RAL, DRV/r: stosować tylko w specjalnych warunkach; niewiele danych jest dostępnych jeśli chodzi o kobiety ciężarne
Leki przeciwwskazane w ciąży	ddl + d4T, potrójna kombinacja NRTIs
IV zidowudyna podczas porodu	Korzyść niepewna jeśli HIV RNA w osoczu < 50 kopii/ml
Pojedyncza dawka newirapiny podczas porodu	Nie zalecana
Cięcie cesarskie	Korzyść niepewna jeśli HIV RNA w osoczu < 50 kopii/ml w 34-36 Hbd. W tym przypadku zaleca się poród „siłami natury”

ART w koinfekcji TB/HIV

Sugerowany moment rozpoczęcia ART w koinfekcji TB/ HIV według liczby CD4/ μ l

LICZBA CD4, KOM/ μ l	KIEDY WŁĄCZYĆ ART
< 100	Tak szybko jak to możliwe, a najlepiej w ciągu 2 tygodni ⁽ⁱ⁾
100–350	Tak szybko jak to możliwe, ale najlepiej po pełnych 2 miesiącach leczenia przeciwgruźliczego, zwłaszcza przy problemach z interakcjami międzylekowymi, adherencją i toksycznością
> 350	Według decyzji lekarza prowadzącego

Jednoczesne użycie leków przeciwgruźliczych i antyretrowirusowych

- **NRTIs:** brak istotnych interakcji zarówno z rifampicyną jak i rifabutyną
- **NNRTIs:**
 - EFV i rifampicyna: Nie ma zmian w dawkowaniu Efavirenzu u pacjentów rasy czarnej pochodzących z Afryki. U pacjentów rasy kaukaskiej, rozważyć dawkę EFV 800 mg 1xdz przy m.c. > 60 kg, 600 mg 1xdz przy m.c. < 60 kg ; rifampicyna w standardowej dawce. W każdym przypadku, po 2 tygodniach, zalecane jest terapeutyczne monitorowanie poziomu leków.
 - EFV i rifabutyna: EFV w standardowej dawce; zwiększyć dawkę rifabutyny do 450 mg na dobę
 - NVP: nie zalecana
 - Etrawiryna: nie zalecana
- **PIs:**
 - i rifampicyna: nie zalecana
 - i rifabutyna: rifabutyna 150 mg 3 x w tygodniu z ATV/r, DRV/r, LPV/r lub SQV/r ; PI/r w standardowej dawce; monitoruj aktywność enzymów wątrobowych i, jeśli to możliwe, zleć terapeutyczne monitorowanie poziomu PI
- **Raltegrawir:**
 - i rifampicyna: stosowanie z zachowaniem ostrożności (tylko jeśli nie ma innej alternatywy). Jeśli stosowany: raltegrawir 800 mg 2xdz
 - i rifabutyna: może być podawany z raltegrawirem, oba leki w normalnych dawkach
- **Marawirok:**
 - i rifampicyna: stosowanie z zachowaniem ostrożności przy podwójnej dawce marawiroku 600 mg 2xdz
 - i rifabutyna: standardowe dawki
- **Enfuvirtyd:** brak istotnych interakcji zarówno z rifampicyną jak i rifabutyną

W przypadku niezalecanych kombinacji, konieczna jest konsultacja specjalisty w dziedzinie HIV/AIDS. Zalecane terapeutyczne monitorowanie poziomu NNRTI i PI, gdy wchodzi one w skład terapii ARV. Monitorowanie poziomu leków przeciwgruźliczych powinno być przeprowadzone przy klinicznym podejrzeniu problemów z absorpcją lub odpowiedzią na leczenie przeciwgruźlicze.

Zalecane leczenie ARV pierwszego rzutu u pacjentów otrzymujących leki przeciwgruźlicze

Spośród zalecanych schematów leczenia ARV u pacjentów uprzednio nieleczonych, w pierwszej kolejności rekomendowana jest kombinacja EFV/TDF/FTC z modyfikacją dawki EFV w razie potrzeby (patrz wyżej).

Alternatywne

- Zalecany PI/r + TDF/FTC, z zastosowaniem rifabutyny zamiast rifampicyny
 - Użycie z rozważą
 - 1. Raltegrawir 800 mg 2xdz + TDF/FTC z rifampicyną
 - 2. Jeśli HIV RNA < 100.000 kopii/ml, możliwe zastosowanie kombinacji ZDV/ABC/3TC 2xdz +/-tenofowir w standardowych dawkach - krótkotrwała alternatywa do momentu zakończenia leczenia przeciwgruźliczego.
- Jeśli zastosowanie powyższych leków jest niemożliwe ze względu na oporność/nietolerancję, wymagana jest konsultacja specjalisty.

i Pamiętaj o możliwości rozwinięcia zespołu rekonstrukcji immunologicznej (ZRS) u pacjentów rozpoczynających terapię ARV, zwłaszcza w początkowej fazie terapii i przy niskiej liczbie limfocytów CD4. W leczeniu ZRS, w określonych warunkach, stosuje się glikokortykoidy.

	PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA ZALECANA JEŚLI	
	Rodzaj ekspozycji	Status serologiczny pacjenta-źródła
Krew	Podskórna lub domięśniowa penetracja igłą lub sprzętem do iniekcji	HIV + Lub status serologiczny nieznany, ale istnieją czynniki ryzyka wskazujące na możliwość zakażenia HIV
	- Przezskórne uszkodzenie ostrym narzędziem (np. skalpel), igłą stosowaną do iniekcji domięśniowej lub podskórnej, igłą chirurgiczną używaną do szycia - Kontakt z błoną śluzową lub nie uszkodzoną skórą > 15 min	HIV +
Wydzieliny z narządów płciowych	Analny lub waginalny kontakt seksualny	HIV + Lub status serologiczny nieznany, ale istnieją czynniki ryzyka wskazujące na możliwość zakażenia HIV
	Oralny kontakt seksualny z wytryskiem nasienia	HIV +
Dożylne wstrzykiwanie środków odurzających	Dzielenie się igłą, strzykawką, przygotowaną substancją lub każdym innym materiałem	HIV +

- Zalecane jak najszybsze przetestowanie pacjenta-źródła w kierunku zakażenia HCV i HIV (jeśli status HIV nieznany)
- Jeśli źródłem ekspozycji jest osoba zakażona HIV, leczona ARV, wykonać test na oporność, jeśli poziom wirerii jest wykrywalny
- Dostosować indywidualną profilaktykę postekspozycyjną (PEP), biorąc pod uwagę historię leczenia i wcześniej wykonane testy na oporność
- Profilaktyka poekspozycyjna powinna być wdrożona najpóźniej < 4 godz, i nie później niż 48 godz od ekspozycji
- Czas PEP: 4 tygodnie
- Zalecane schematy leczenia w PEP: TDF/FTC (alternatywnie: ZDV/3TC) + LPV/r 400/100 mg 2xdz
- Pełna diagnostyka w kierunku zakażeń przenoszonych drogą płciową w przypadku ekspozycji w trakcie kontaktu seksualnego
- Obserwacja:
 - Serologia HIV + HBV i HCV, test ciążowy (u kobiet) w ciągu 48 godz od ekspozycji
 - W ciągu 48-72 godz powtórna ocena wskazań do PEP przez specjalistę w dziedzinie leczenia HIV
 - Ocena tolerancji leków zastosowanych w PEP
 - Wykonanie badania poziomu aminotransferaz, HCV RNA metodą PCR i serologii HCV po miesiącu od ekspozycji, jeśli źródło ekspozycji jest HCV (+) (potwierdzone lub podejrzane)
 - Powtórzenie serologii HIV po 2 i 4 miesiącach od ekspozycji, serologii kiły po miesiącu od ekspozycji w przypadku ryzykownego kontaktu seksualnego

Leki antyretrowirusowe i klasy leków: częste/ciężkie działania niepożądane (i) 1/2

	Skóra	Układ pokarmowy	Wątroba	Układ krążenia	Układ kostno-mięśniowy	Układ moczowo-płciowy	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Układ metaboliczny	Inne
NRTI										
ZDV	Pigmentacja paznokci	Nudności	Stłuszczenie		Miopatia			Lipoatrofia	Dyslipidemia	Niedokrwistość
d4T		Zapalenie trzustki	Stłuszczenie				Neuropatia obwodowa		Hiperlaktatemia	
ddl		Zapalenie trzustki	Stłuszczenie, zwłóknienie wątroby	ChNS					Dyslipidemia	
									Hiperlaktatemia	
3TC										
FTC										
ABC	Wysypka *			ChNS						*: Układowa nadwrażliwość (zależna od HLA B*5701)
TDF					↓ BMD, Osteomalacja	↓ GFR	Zespół Fanconi'ego			
NNRTI										
EFV	Wysypka		Zapalenie wątroby				Depresja, myśli samobójcze		Dyslipidemia	Działanie teratogenne
							Zawroty głowy, zaburzenia snu		Ginekomastia	Zredukować poziom witaminy D
NVP	Wysypka		Zapalenie wątroby							Układowa nadwrażliwość (zależna od CD4, płci i od doświadczenia z zastosowanej terapii ART)
ETV	Wysypka									

Leki antyretrowirusowe i klasy leków: częste/ciężkie działania niepożądane ⁽ⁱ⁾ 2/2

	Skóra	Układ pokarmowy	Wątroba	Układ krążenia	Układ kostno-mięśniowy	Układ moczowo-płciowy	Układ nerwowy	Tkanka tłuszczowa	Układ metaboliczny	Inne	
PI											
IDV	Suchość skóry	Nudności i biegunka ⁽ⁱⁱ⁾	Żółtaczka	ChNS		Kamica nerkowa		↑ tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha	Dyslipidemia		
	Dystrofia paznokci								Cukrzyca		
SQVI								Dyslipidemia			
LPV			ChNS					Dyslipidemia			
FPV	Wysypka		ChNS					Dyslipidemia			
ATV		Żółtaczka				Kamica nerkowa		↑ tkanki tłuszczowej w obrębie brzucha	Dyslipidemia		
DRV	Wysypka								Dyslipidemia		
TPV									Dyslipidemia		
Inhibitory fuzji											
ENF	Reakcje w miejscu wkłucia									Nadwrażliwość, ↑ ryzyka zapalenia płuc	
Inhibitory integrazy											
RAL		Nudności			Miopatia		Ból głowy				
Inhibitory CCR5											
MVC			Zapalenie wątroby	ChNS						↑ ryzyka infekcji	

i „Ciężkie działania niepożądane” (zdarzenia zagrażające życiu, wymagające pilnej interwencji medycznej) zaznaczone są na czerwono. „Częste działania niepożądane” (zdarzenia, które dotyczą co najmniej 10 % pacjentów przyjmujących dany lek) są zaznaczone tłustym drukiem.

ii Częstość występowania i ciężkość danych działań niepożądanych różnią się pomiędzy poszczególnymi lekami

Oddziaływania między lekami stosowanymi w infekcjach HIV a innymi lekami niezwiązanymi z leczeniem HIV ⁽ⁱ⁾

	Leki niezwiązane z leczeniem HIV	ATV	DRV	LPV	RTV ⁽ⁱⁱ⁾	EFV	ETV	NVP	MVC	RAL
LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE	atorwastatyna	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓*	↔	↔
	fluwastatyna	↔*	↔*	↔*	↔*		↑*		↔*	↔*
	prawastatyna	↔*	↑	↔	↔	↓	↓*	↔*	↔	↔
	rosuwastatyna	↑	↑*	↑	↑	↔	↑*	↔	↔	↔
	simwastatyna	↑	↑	↑	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	amlodipina	↑* ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔
	diltiazem	↑ ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↑*	↑	↑	↓	↓*	↓	E*	↔
	metoprolol	↑*	↑*	↑*	↑*	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	werapamil	↑* ⁽ⁱⁱⁱ⁾	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	E*	↔*
	warfarin	↑ lub ↓*	↓	↓	↓	↑ lub ↓*	↑*	↑ lub ↓*	↔*	↔*
	diazepam	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
LEKI CENTRALNEGO SYSTEMU NERWOWEGO	midazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	citalopram	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	mirtazapina	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	paroksetyna	↑*	↓	↑*	↑	↔	↔	↔*	↔*	↔*
	sertralina	↑*	↓	↑*	↑	↓	↓*	↓*	↔*	↔*
	pimozyd	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	karbamazepin	↑D	↑	↑D	↑	↓D	D	↓D	D	D
	lamotrygin	↔**	↔*	↓	↓	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	fenytoin	D	D	D	↓	↓D	D	↓D	D	D
	klarithromycin	↑E	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	↔*
PRZECIWINFEKCYJNE	flukonazol	↔	↔*	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	itakonazol	↑E	↑E	↑E	↑	↓	↓E	↓	E	↔
	rifabutyna	↑	↑E	↑	↑	↓	D			↔
	rifampicyna	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	worikonazol	↓	↓	↓	↓	↓E	↓E	↓E	E	↔
	antacidy	D	↔	↔		↔	↔*	↔	↔*	E
RÓŻNE	leki z grupy PPI	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	blokery H2	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	alfuzosyn	↑	↑	↑	↑	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	buprenorfin	↑	↑	↔	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	budesonid do inhalacji	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	pochodne ergot	↑	↑	↑	↑	↑	↑*		↔*	↔*
	etinylestradiol	↑**	↓	↓	↓		↔	↓	↔	↔
	flutikazon do inhalacji	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	metadon	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↔*	↔
	salmeterol do inhalacji	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	sildenafil	↑*	↑	↑	↑	↓*	↓	↓*	↔*	↔
	ziele dziurawca	D	D	D	D	D	D	D	D	↔

Komentarze:

- i Niniejsza tabelka podsumowuje oddziaływania międzylekowe, między lekami stosowanymi w terapii HIV i niektórymi szeroko przepisywanymi lekami towarzyszącymi, jak również oddziaływania międzylekowe związane ze szczególnymi schorzeniami klinicznymi. Tabelka ta nie jest wyczerpująca; aby zapoznać się z dodatkowymi oddziaływaniami międzylekowymi lub ze szczegółami farmakokinetyki i dobraniem dawki, należy się udać na stronę www.hiv-druginteractions.org.
- ii Ritonawir dawkowany jako farmakokinetyczny wzmacniacz lub jako czynnik antyretrowirusowy.
- iii Zalecane jest monitorowanie EKG.

Legenda:

- ↑ = podwyższone wystawienie na działanie leków niestosowanych w terapii HIV
- ↓ = obniżone wystawienie na działanie leków niestosowanych z terapii HIV
- ↔ = nie ma znaczących efektów
- E = podwyższone wystawienie na działanie leków stosowanych w terapii HIV
- D = obniżone wystawienie na działanie leków stosowanych terapii HIV
- * = przypuszczenie oparte tylko na profilu metabolicznym leków, nie ma klinicznych danych z badania oddziaływań, brak * wskazuje że dane kliniczne są dostępne
- ** = efekt z niewzmocnionym atazanawirem. Wzmocniony atazanawir ↓ lamotrygina i etinyloestradiol

Legenda – kolory:

- c z e r -te leki nie powinny być wspólnie podawane
wony=
- ł o s o -potencjalne oddziaływania, które mogą wymagać
sioy= dokładniejszego monitoringu lub zmiany dawki
leków lub godziny ich podawania
- zielony= nie przewiduje się znaczących oddziaływań
klinicznych

Uwaga: „światła drogowe” używane do klasyfikacji stopnia oddziaływań między lekami odnoszą się do informacji zawartych na stronie www.hiv-druginteractions.org

Część III Profilaktyka i Postępowanie

Diagnostyczno-Terapeutyczne w Niezakaźnych Chorobach Współistniejących w Zakażeniu HIV

Istotne zagadnienia w długoterminowej opiece nad pacjentami zakażonymi HIV z niezakaźnymi chorobami współistniejącymi

Do niezakaźnych chorób współistniejących z zakażeniem HIV zalicza się choroby sercowo-naczyniowe, metaboliczne, nowotworowe, choroby nerek, wątroby, kości oraz zaburzenia centralnego układu nerwowego i dysfunkcje seksualne. Jako że HIV i inne czynniki infekcyjne mogą odgrywać znaczącą rolę w ich patogenezie, niniejszy rozdział rekomendacji EACS przedstawia zasady profilaktyki i postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, inne niż zastosowanie czynników przeciwwirusowych i przeciwwzakaźnych, u dorosłych i dorastających pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Powyższe choroby stają się newralgicznym problemem w długoterminowej opiece nad pacjentami zakażonymi HIV w erze coraz lepszych prognoz życiowych, wynikających ze skuteczniejszej ART. Znanych jest wiele udowodnionych i prawdopodobnych czynników ryzyka związanych bezpośrednio lub pośrednio z zakażeniem HIV, a mogących mieć istotny wpływ na rozwój niezakaźnych chorób współistniejących, m.in. permanentna aktywacja układu immunologicznego, stan zapalny i zaburzenia układu krzepnięcia związane z niekontrolowaną replikacją HIV, koinfekcje (np. ART oraz utrzymujący się stan niedoboru immunologicznego).

Z powyższych względów lekarz prowadzący pacjenta zakażonego HIV, nie zajmujący się na co dzień leczeniem ARV, przed każdym wprowadzeniem lub modyfikacją jakiegokolwiek terapii innych chorób towarzyszących, powinien najpierw skonsultować się z specjalistą chorób zakaźnych, mającym praktyczne doświadczenie w długoterminowej opiece nad pacjentami HIV(+).

Z drugiej strony, lekarze specjalizujący się w problematyce HIV/AIDS, a nie będący specjalistami w niezakaźnych chorobach współistniejących, po zdiagnozowaniu takiej choroby u pacjenta zakażonego HIV, powinni starać się uzyskać pomoc specjalisty w danej dziedzinie medycyny, aby zastosować jak najlepszą profilaktykę i leczenie danego schorzenia, zgodne z aktualnymi standardami. W poniższych rekomendacjach przedstawiono sytuacje, w których taka specjalistyczna konsultacja jest wskazana.

Profilaktyka i leczenie chorób przewlekłych (cywilizacyjnych) u pacjentów zakażonych HIV często wymaga zastosowania multiterapii, co dodatkowo zwiększa ryzyko suboptymalnej adherencji, a co za tym idzie zmniejszenia skuteczności ART. Przy wprowadzaniu dodatkowego leczenia farmakologicznego, należy wziąć również pod uwagę możliwe interakcje międzylekowe. W tym celu udać się na stronę www.hiv-druginteractions.org.

Poniższe rekomendacje mają na celu przedstawienie optymalnego sposobu klinicznej opieki nad pacjentami zakażonymi HIV z chorobami współistniejącymi. Należy jednak podkreślić, że poziom i skuteczność poszczególnych wytycznych różnią się i nie wszystkie one poparte są dowodami uzyskanymi w losowych badaniach klinicznych (głównie ze względu na ich brak). Z tego też powodu stosowane powszechnie zalecenia opierają się często na ogólnych wytycznych. Wytyczne te jednak opierają się na opiniach wspólnie ustalonych przez zespół ekspertów w dziedzinie HIV/AIDS oraz innych specjalności medycznych, stąd poziom prezentowanych wytycznych jest nadal bardzo wysoki.

Wraz z nowymi danymi dostępnymi w światowym piśmiennictwie rekomendacje będą stale uaktualniane. Wersja rekomendacji, dostępna na stronie EACS pod adresem www.europeanaidscinicalsociety.org, zawiera więcej szczegółowych informacji oraz łączy do innych przydatnych stron internetowych; całość będzie regularnie uaktualniana.

Aktualne wytyczne skupiają się na niezakaźnych chorobach współistniejących, które coraz częściej obserwujemy wśród pacjentów zakażonych HIV, a które zazwyczaj, a zwłaszcza w tej grupie pacjentów, wymagają specjalnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Inne współwystępujące zaburzenia, w tej części wytycznych pominięte, a które zostaną poruszone w następnych aktualizacjach to:

- Zagadnienia zdrowia kobiecego jeszcze nie poruszone
- Neuropatia, która może być wywołana przez czynniki infekcyjne (np. HIV), niektóre leki ARV (patrz str. 20), inne leki o udowodnionej neurotoksyczności, choroby metaboliczne (np. cukrzyca)

Nowotwory - metody skriningowe ⁽ⁱ⁾

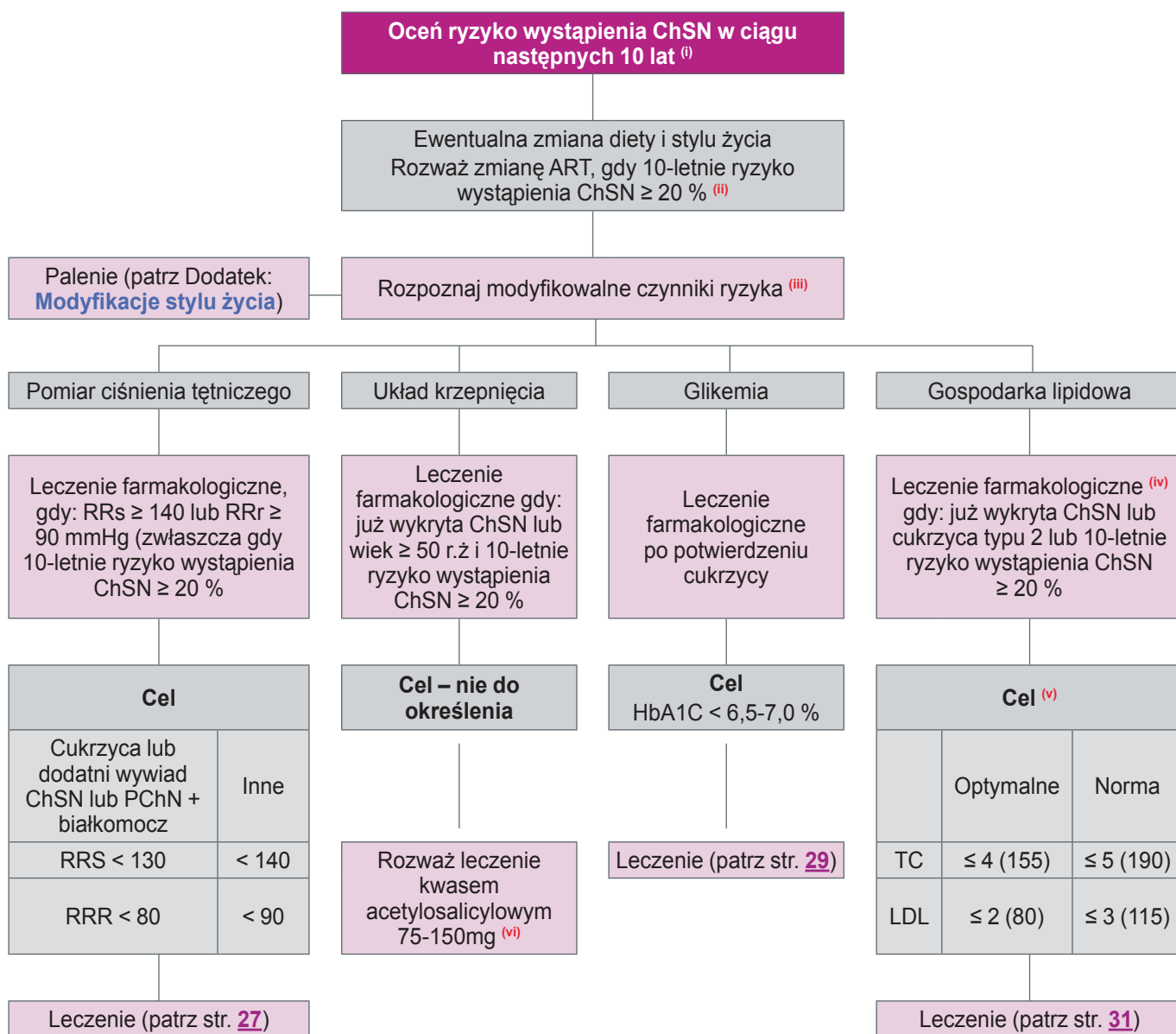
Nowotwór	Pacjenci	Badanie przesiewowe	Udowodniona korzyść	Odstęp pomiędzy kolejnymi skriningami	Dodatkowe komentarze
Rak odbytu	MSM	Badanie per rectum ± Test Papanicolaou	Nieznana - zalecane przez niektórych ekspertów	Co 1-3 lata	Jeśli test Pap nieprawidłowy, zalecana rektoskopia
Rak piersi	Kobiety 50-70 rok życia	Mammografia	↓ śmiertelności	Co 1-3 lata	
Rak szyjki macicy	Kobiety aktywne seksualnie	Test Papanicolaou	↓ śmiertelności	Co 1-3 lata	Docelowa grupa pacjentek powinna obejmować co najmniej kobiety w wieku od 30 do 59 r.ż. Można wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi badaniami jeśli poprzednie testy wypadły negatywnie
Rak jelita grubego	Osoby pomiędzy 50-75 r.ż.	Test na krew utajoną w kale	↓ śmiertelności	Co 1-3 lata	Korzyść jest marginalna
Rak wątrobowokomórkowy	Osoby z marskością wątroby	USG i alfa fetoproteina	Diagnoza pozwalająca na wcześniejsze przygotowanie do usunięcia operacyjnego	Co 6 miesięcy	
Rak prostaty	Mężczyźni > 50 r.ż.	Badanie per rectum ± PSA	Stosowanie swoistego antygenu prostaty (PSA) jest kontrowersyjne	Co 1-3 lata	Za: ↑ wczesnego wykrywania Przeciw: nadmierne leczenie, nie ma ↓ śmiertelności związanej z nowotworem

i Rekomendacje opierają się na zaleceniach dotyczących populacji ogólnej. Zalecane jest wykonywanie powyższych badań przesiewowych w ramach ogólnokrajowych programów wczesnego wykrywania chorób rozrostowych w populacji ogólnej. Chociaż chłoniaki niezłaznicze występują częściej wśród pacjentów zakażonych HIV niż w populacji ogólnej, jak dotąd nie określono czy w tej grupie pacjentów powinno się stosować metody skriningowe.

Bardzo ważne jest dokładne i regularne badanie skóry, pozwalające na wczesne wykrycie takich nowotworów jak mięsak Kaposi'ego, rak podstawanokomórkowy czy czerniak.

Profilaktyka ChSN

Ogólne zasady: Intensywność podjętych działań profilaktycznych zależy od szacowanego ryzyka ChSN ⁽ⁱ⁾. Konsultacja specjalistyczna jest wymagana zwłaszcza przy występowaniu wielu czynników ryzyka ChSN oraz u pacjentów z wywiadem ChSN.



- i Użyj wskaźnika Framingham; wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów zakażonych HIV został zdefiniowany (patrz: www.cphiv.dk/tools.aspx). Ocena ryzyka ChSN według poniższego algorytmu powinna być przeprowadzana corocznie u każdego pacjenta (patrz str. 6), aby upewnić się że różne metody leczenia zostały rozpoczęte na czas.
- ii Możliwe opcje modyfikacji ART: (1) zamiana PI/r na NNRTI, RAL lub inny PI/r o udowodnionym mniejszym ryzyku zaburzeń metabolicznych (patrz str. 20); (2) zamiana d4T, ZDV lub ABC na TDF lub zastosuj schemat o zmniejszonej toksyczności NRTI.
- iii W przypadku modyfikowalnych czynników ryzyka ChSN, leczenie jest zarezerwowane dla pacjentów, u których korzyści z interwencji farmakologicznej przewyższają możliwe ryzyko działań niepożądanych i interakcji międzylekowych. Uwaga: korzystne efekty poszczególnych interwencji w grupach docelowych ulegają sumowaniu. Na każde zredukowane 10 mmHg RRs, 1 mmol/l (39 mg/dL) zredukowanego TC i włączenie kwasu acetylosalicylowego, przypada 20-25 % redukcji ryzyka ChSN; łączny efekt sumuje się. Badania obserwacyjne

potwierdzają, że największą skuteczność w profilaktyce ChSN ma rzucenie palenia, które zmniejsza ryzyko ChSN o 50% -addytywny efekt do innych przeprowadzonych modyfikacji stylu życia,

- iv Patrz dyskusja na temat leczenia farmakologicznego pacjentów z niskim ryzykiem ChSN na www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.
- v Docelowe normy nie są ściśle określone – wyrażane są w mmol/l lub w mg/dl (w nawiasie). W przypadku, gdy nie można dokładnie obliczyć poziomu LDL ze względu na wysoki poziom trójglicerydów w surowicy, powinno się raczej brać pod uwagę nie-HDL-c (TC minus HDL-c) z normą 0,8 mmol/L (30 mg/dl) zamiast LDL-c. Docelowe wartości TG nie zostały ujęte w tabeli ze względu na brak dowodów na bezpośredni związek poziomu TG z ryzykiem ChSN oraz odpowiednich wytycznych co do leczenia powyższego stanu (patrz str. 31).
- vi Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających korzyść z zastosowania kwasu acetylosalicylowego u osób bez wywiadu ChSN (w tym cukrzycy).

Nadciśnienie tętnicze: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne - 1/2

Ciśnienie tętnicze (mmHg) ⁱ + diagnoza i stopniowanie nadciśnienia tętniczego					
Inne czynniki ryzyka i wywiad chorobowy	Norma: RRS 120-129 lub RRR 80-84	Wysoka norma: RRS 130-139 lub RRR 85-89	Stopień 1: RRS 140-159 lub RRR 90-99	Stopień 2: RRS 160-179 lub RRR 100-109	Stopień 3: RRS > 180 lub RRR > 110
Brak innych czynników ryzyka	Średnie ryzyko	Średnie ryzyko	Niskie zsumowane ryzyko	Umiarkowane zsumowane ryzyko	Wysokie zsumowane ryzyko
	Bez interwencji	Bez interwencji	Zmiana stylu życia przez kilka miesięcy ⁽ⁱⁱ⁾ , następnie do rozważenia farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Zmiana stylu życia przez kilka miesięcy ⁽ⁱⁱ⁾ , następnie farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾
1-2 czynniki ryzyka ^(iv)	Niskie zsumowane ryzyko	Niskie zsumowane ryzyko	Umiarkowane zsumowane ryzyko	Umiarkowane zsumowane ryzyko	Bardzo wysokie zsumowane ryzyko
	Zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Zmiana stylu życia przez kilka miesięcy ⁽ⁱⁱ⁾ , następnie do rozważenia farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Zmiana stylu życia przez kilka miesięcy ⁽ⁱⁱ⁾ , następnie farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾
3 lub więcej czynników ryzyka ^(iv) lub choroba naczyniowa ^(v) lub cukrzyca	Umiarkowane zsumowane ryzyko	Wysokie zsumowane ryzyko	Wysokie zsumowane ryzyko	Wysokie zsumowane ryzyko	Bardzo wysokie zsumowane ryzyko
	Zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾
Choroby towarzyszące ^(vi)	Wysokie zsumowane ryzyko	Bardzo wysokie zsumowane ryzyko	Bardzo wysokie zsumowane ryzyko	Bardzo wysokie zsumowane ryzyko	Bardzo wysokie zsumowane ryzyko
	Farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾	Natychmiastowa farmakoterapia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ zmiana stylu życia ⁽ⁱⁱ⁾

i RRS = ciśnienie skurczowe; RRR = ciśnienie rozkurczowe. Do oceny powinny być użyte wyniki z powtórzonego pomiaru.

ii Rekomendowane modyfikacje stylu życia - patrz Dodatek: **Modyfikacje stylu życia**. Tabela dostosowana według J. Hypertension 2003; 21:1779-86.

iii **Patrz następna strona**

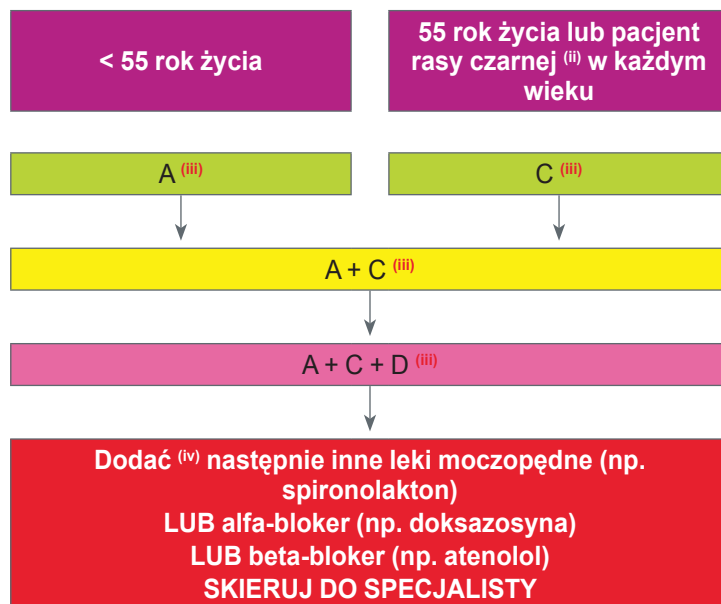
iv Czynniki ryzyka: wiek (> 45 lat u mężczyzn; > 55 lat u kobiet), palenie papierosów, wywiad rodzinny w kierunku wczesnego występowania ChSN.

v Choroby narządowe: przerost lewej komory serca, przerost ścian tętniczych serca w badaniu echo, mikroalbuminuria.

vi Choroby towarzyszące: ChSN, ChNS, choroby nerek, choroby naczyń obwodowych, zaawansowana retinopatia.

Uwaga: Interakcje międzylekowe pomiędzy lekami przeciwnadciśnieniowymi a ART.

Wybór terapii ⁽ⁱ⁾ u nowozdiagnozowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym



Skróty + odnośniki:

- A ACE inhibitor (np. perindopril, lisinopril, ramipril) lub blokery receptora angiotensyny o niskim koszcie (ARB) (np. losartan, candesartan)
- C Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (np. amlodypina). dPrzy nietolerancji, można rozważyć użycie werapamilu (uwaga: awkuj z ostrożnością przy PIs, które mogą zwiększać poziom werapamilu w surowicy nasilając jego toksyczność) lub diltiazem.
- D Diuretyk z klasy tiazydów np. indapamid czy chlortalidon

i Wiele leków przeciwnadciśnieniowych wpływa na farmakokinetykę ART– zawsze sprawdź możliwe interakcje międzylekowe

ii Pacjenci rasy czarnej to osoby o pochodzeniu Afrykańskim lub Karaibskim, nie zalicza się do nich osób mieszanego pochodzenia, Azjatyckiego oraz Chińskiego

iii Odczekaj 2-6 tygodni, aby ocenić skuteczność leczenia (str. 26) – przy braku przejdź do następnego etapu.

iv Potrzeba zastosowania 4-5 leków przeciwnadciśnieniowych wymaga konsultacji specjalisty

Cukrzyca typu 2: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Kryteria diagnostyczne ⁽ⁱ⁾

	Glikemia na czczo mmol/l (mg/dl) ⁽ⁱⁱ⁾	2-godzinny doustny test obciążenia glukoza mmol/l (mg/dl) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv)
Cukrzyca	≥ 7,0 (126) LUB →	≥ 11,1 (200)	≥ 6,5 %
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	< 7,0 (126) ORAZ →	7,8 – 11,0 (140 – 199)	Stan przedcukrzycowy
Nieprawidłowa glikemia na czczo	5,7– 6,9 (100 – 125)	< 7,8 (140)	

i Według WHO i International Diabetes Federation (2005)

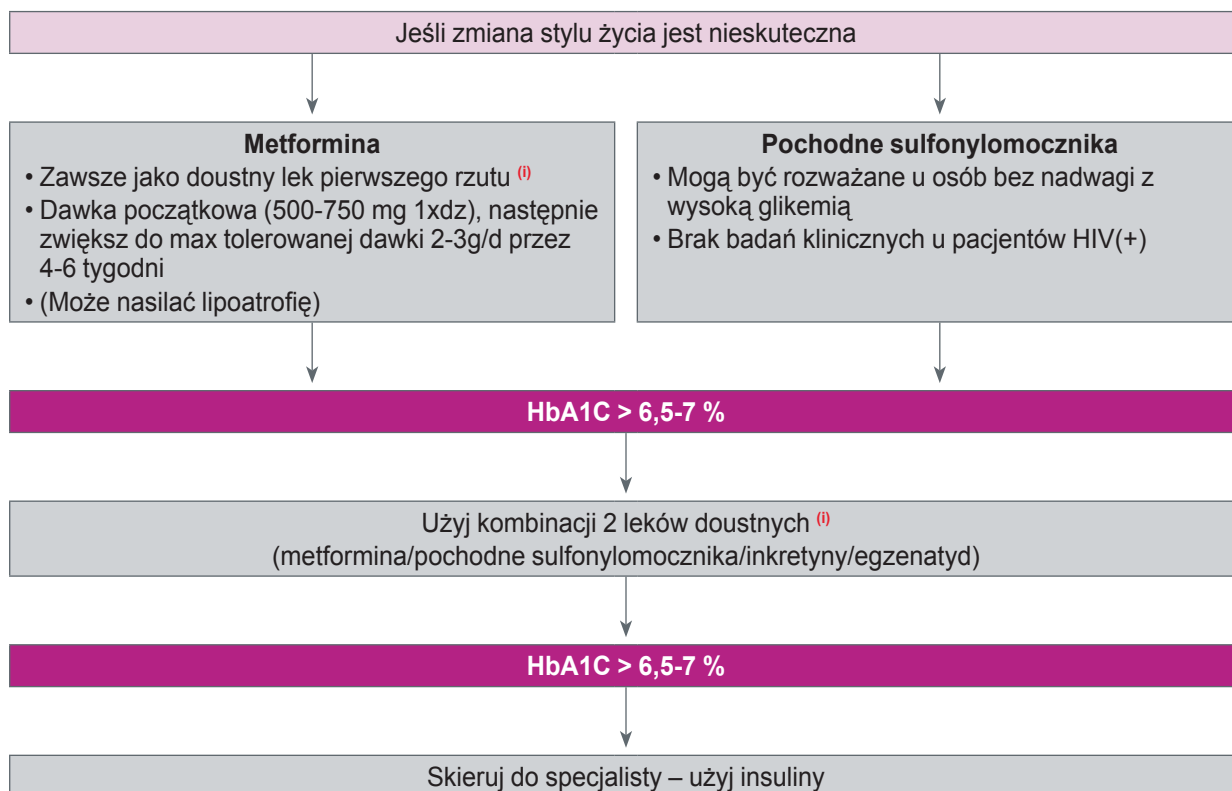
ii Nieprawidłowy wynik powinien być powtórzony przed postawieniem ostatecznej diagnozy

iii Jest rekomendowany u pacjentów z glikemią na czczo 5,7 – 6,9 mmol/l (100 – 125 mg/dl) ze względu na dużą czułość w wykrywaniu jawnej cukrzycy

iv Nie stosować HbA1c w obecności hemoglobinopatii, zwiększony obrót erytrocytów i ostre zaburzenie czynności wątroby i nerek. Rzekomo wysokie wartości są mierzone przy uzupełnianiu żelazem, witaminą C i E jak również w średnim wieku (> 70: HbA1c +0,4 %)

Oba stany przedcukrzycowe zwiększają chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 4-6-krotnie ryzyko rozwoju jawnej cukrzycy. Pacjenci z zaburzeniami jak wyżej powinni być zachęceni do zmiany stylu życia oraz mieć jak najszybciej zdiagnozowane i leczone czynniki ryzyka ChSN.

Interwencje terapeutyczne w cukrzycy



i Bardzo ograniczone dane dla inkretyn (np. liraglutyd, saksagliptyna, sitagliptyna, vildagliptyna) i egzenatytu u pacjentów zakażonych HIV; nie oczekuje się znaczących klinicznych oddziaływań międzylekowych; podane w wątpliwą kliniczne stosowanie pioglitazonu z powodu jego skutków ubocznych

Długoterminowa opieka nad pacjentami z marskością wątroby

Cele terapeutyczne: kontrola glikemii (HbA1c < 6,5-7 % bez hipoglikemii, glikemia na czczo 4-6 mmol (73-110 mg/dl)

- Normalizacja poziomu lipidów (patrz str. 31) w krwi oraz ciśnienie tętnicze poniżej 130/80 mmHg (patrz str. 27)
- Kwas acetylosalicylowy (75-150 mg/d) zalecany u osób z cukrzycą z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz str. 26)
- Skrining w kierunku nefropatii, polineuropatii i retinopatii tak jak u pacjentów niezakażonych HIV
- W razie potrzeby konsultacja z diabetologiem

Ogólne zasady:

Im wyższy poziom LDL-c tym większe ryzyko ChSN, natomiast niższy poziom zmniejsza ryzyko (patrz poniższa tabelka dotycząca stosowanych w tym wskazaniu leków); odwrotna zależność jest natomiast prawdziwa dla HDL-c. Występowanie ryzyka ChSN wynikających z wyższego, niż normalny, poziomu TG nie jest tak oczywiste, jako że same TG nie stanowią jasno o ryzyku ChSN i jako że korzyści kliniczne z leczenia umiarkowanej hipertrójglicydemii nie są pewne; bardzo wysoki poziom TG (> 10 mmol/l lub > 900 mg/dl) może zwiększać ryzyko zapalenia trzustki, chociaż brakuje bezpośrednich dowodów potwierdzających powyższe założenie.

Dieta (więcej ryb), aktywność fizyczna, utrzymywanie prawidłowej masy ciała, zmniejszenie spożycia alkoholu i rzucenie palenia sprzyjają normalizacji poziomu lipidów; jeśli modyfikacje stylu życia są nieskuteczne, rozważ zmianę ART, a następnie włączenie leków przeciwlipemicznych w grupie pacjentów wysokiego ryzyka (patrz str. 26).

Leki obniżające LDL-c

KLASA LEKÓW	LEK	DAWKA	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	Zalecenia przy stosowaniu statyn razem z ART	
				Statyny+PI/r	Statyny+NNRTI
Statyny ⁽ⁱ⁾	Atorwastatyna ⁽ⁱⁱⁱ⁾	10-80 mg 1xdz	Objawy żołądkowo-jelitowe, ból głowy, bezsenność, rabdomioliza (rzadko) i toksyczne zapalenie wątroby	Zacznij od mniejszej dawki ^(v) (max: 40 mg)	Rozważ zwiększenie dawki ^(vi)
	Fluwastatyna ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg 1xdz		Rozważ zwiększenie dawki ^(vi)	Rozważ zwiększenie dawki ^(vi)
	Prawastatyna ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg 1xdz		Rozważ zwiększenie dawki ^(vi,vii)	Rozważ zwiększenie dawki ^(vi)
	Rosuwastatyna ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg 1xdz		Zacznij od mniejszej dawki ^(v) (max: 20 mg)	Zacznij od mniejszej dawki ^(v)
	Simwastatyna ⁽ⁱⁱⁱ⁾	10-40 mg 1xdz		Przeciwwskazana	Rozważ zwiększenie dawki ^(vi)
Wychwyt cholesterolu ↓ ⁽ⁱ⁾	Ezetymib ^(iv)	10 mg 1xdz	Objawy żołądkowo-jelitowe	Nieznane interakcje z ART	

i Statyny są lekami pierwszego rzutu; poszczególne statyny różnią się stopniem ↓ LDL-c **ii, iii, iv**. Docelowe poziomy LDL-c: patrz str. 26. U osób, u których nie udaje się znormalizować poziomu LDL-c, zalecana jest konsultacja specjalistyczna.

ii, iii, iv Oczekiwana redukcja LDL-c: **ii** 1,5-2,5 mmol/l (60-100 mg/dl), **iii** 0,8-1,5 mmol/l (35-60 mg/dl), **iv** 0,2-0,5 mmol/l (10-20 mg/dl)

v, vi Leki ARV mogą **v** hamować (toksyczność statyn, ↓ dawki) lub **vi** indukować (=mniejsza efektywność statyn, stopniowe ↑ dawki aż do osiągnięcia spodziewanych korzyści **ii, iii**) wydalanie statyn

vii **Wyjątek:** Jeśli stosowany z **DRV/r**, rozpocznij od mniejszej dawki **prawastatyny**

Znaczenie

- Znacząco wyższe rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych wśród osób zakażonych HIV (20-40 % w porównaniu z 7 % wśród populacji ogólnej) głównie związane z stygmatyzacją choroby, zaburzeniami seksualnymi, niepożądanymi działaniami ART, chorobami współistniejącymi
- Znaczące upośledzenie funkcji społecznych

Skrining i diagnoza

Kto?	Jaki skrining?	Jak diagnozować?
Grupy ryzyka • Wywiad rodzinny obciążony zaburzeniami depresyjnymi • Przebyty epizod depresyjny w wywiadzie • Podeszły wiek • Okres dojrzewania • Pacjenci z wywiadem uzależnienia od środków psychoaktywnych, z innymi psychiatrycznymi, neurologicznymi czy ciężkimi somatycznymi chorobami współistniejącymi • Stosować EFV i inne leki neurotropowe, włącznie z lekami o działaniu narkotycznym	• Skrining co 1-2 lata • Dwa główne pytania: 1. Czy w ciągu ostatnich kilku miesięcy często odczuwał(a)ś stan depresyjny, byłeś przygnębiony(a), bez nadziei na przyszłość? 2. Czy utraciłeś zainteresowanie czynnościami, które zwykle sprawiają ci radość? • Charakterystyczne objawy wśród mężczyzn: - Ciągłe poczucie stresu, wypalenia się, wybuchy złości, prąchoizm lub nadużywanie alkoholu • Wykluczenie przyczyn organicznych (niedoczynność tarczycy, Choroba Addison'a, leki inne niż ARV, niedobór wit B12)	Symptomy - regularnie badane Co najmniej 2-tyg okres depresyjnego nastroju LUB A. Utrata zainteresowań LUB B. Niemożność przeżywania zadowolenia z wykonywania czynności, które kiedyś sprawiały radość ORAZ 4 z 7 poniższych objawów: 1. Zmiana wagi o $\geq 5\%$ w ciągu miesiąca lub utrzymująca się zmiana apetytu 2. Bezsenność lub hipersomnia przez większość dni 3. Zmiany w szybkości myślenia i wykonywania ruchów 4. Zmęczenie 5. Poczucie winy i beznadziei 6. Osłabienie koncentracji uwagi i problemy z podejmowaniem decyzji 7. Myśli lub próby samobójcze

Stopień zaburzeń depresyjnych	Liczba objawów (patrz diagnoza: A-C + 1-7)	Leczenie	Skierowanie do specjalisty
Nie	< 4		
Łagodne	4	Zaburzenia wymagające konsultacji lekarskiej, do rozważenia leczenie antydepresyjne ⁽ⁱ⁾ , zalecana aktywność fizyczna	• Ciężka depresja • Zaburzenia depresyjne oporne na leczenie • Myśli samobójcze • Skomplikowane sytuacje takie jak nadużywanie środków psychoaktywnych, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości, otępienie, ostre stany zagrażające życiu
Umiarkowane	5-6	Rozpoczęcie leczenia antydepresyjnego ⁽ⁱ⁾ , i skierowanie do specjalisty do rozważenia	
Ciężkie	> 6	Skierowanie do specjalisty	

i Maximum efektu terapeutycznego osiąga się po 10 tygodniach, pojedynczy epizod wymaga zazwyczaj leczenia przez 6 miesięcy. Optymalizacja terapii, np. zwiększenie dawki lub zmiana leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Odpowiedź częściowa lub brak odpowiedzi na leczenie po 4-6 tygodniach przy zastosowaniu prawidłowego dawkowania: ponownie sprawdź diagnozę. Depresja u osób > 65 r.ż. wymaga zazwyczaj mniejszych dawek leków antydepresyjnych. Preferowane leki wśród pacjentów zakażonych HIV: sertralina, paroksetyna, wenlafaksyna, citalopram, mirtazapina, ale stosowanie innych związków nie jest przeciwwskazane. Citalopram pozostaje lekiem z wyboru z powodu niewielkich interakcji. Klasyfikacja, dawkowanie, bezpieczeństwo i działania niepożądane leków antydepresyjnych, patrz str. 34

Interakcje międzylekowe, patrz strona www.hiv-druginteractions.org oraz [Interakcje pomiędzy lekami antydepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi](#)

Klasyfikacja, dawkowanie, bezpieczeństwo i działania niepożądane leków antydepresyjnych

Mechanizmy działania i klasyfikacja	Dawkowanie początkowe	Dawka standardowa	Śmiertelność w przypadku przedawkowania	Bezsenność i pobudzenie	Uspokojenie polekowe	Nudności lub problemy jelitowo-żołądkowe	Dysfunkcje seksualne	Przybranie na wadze
	mg/dzień							
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)								
Paroksetyna	20	20-40	niski	+	- lub +	+	+	+
Sertralina	50	50-150	niski	+	- lub +	+	+	+
Citalopram	20	20-40	niski	+	- lub +	+	+	+
Mieszane lub podwójne działanie zwrotnych inhibitorów								
Wenlafaksyna	37-75	75-225	średnie	+	- lub +	+	+	- lub +
Mieszane działanie nowych środków								
Mirtazapin (5-HT2 plus 5-HT3 plus receptory adrenergiczne α2)	30	30-60	niski	- lub +	++	- lub +	- lub +	++

- = brak działań; + = średnie; ++ = ciężkie

Choroby kości: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Stan chorobowy	Charakterystyka	Czynniki ryzyka	Badania diagnostyczne									
Osteopenia - Kobiety w wieku postmenopauzalnym i mężczyźni ≥ 50 r.ż T-score -1 do $\geq -2,5$ Osteoporoza - Kobiety w wieku postmenopauzalnym i mężczyźni ≥ 50 r.ż T-score $< -2,5$ - Kobiety w wieku przedmenopauzalnym i mężczyźni < 50 r.ż. Z-score ≤ -2 i złamanie kości	- Zredukowana masa kostna - Zwiększone ryzyko złamań - Bezobjawowa aż do momentu złamania kości Częsta w HIV - Do 60 % - występowanie osteopenii u osób HIV(+) - Do 10-15 % - występowanie osteoporozy u osób HIV(+) - Wieloczynnikowa etiologia - Utrata gęstości mineralnej kości (BMD) obserwowana podczas rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej	Rozważ klasyczne czynniki ryzyka ⁽ⁱ⁾ Rozważ DXA u każdego pacjenta z ≥ 1 z poniższej grupy: ⁽ⁱⁱ⁾ 1. Kobiety w wieku postmenopauzalnym 2. Mężczyźni ≥ 50 r.ż 3. Dodatni wywiad w kierunku złamań pod wpływem małego urazu lub wysokie ryzyko upadków ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 4. Kliniczny hypogonadyzm (schemat objawowy - patrz tabela dysfunkcji seksualnych, str. 47) 5. Doustna steroidoterapia (minimum 5 mg przez > 3 miesiące) Zalecane badanie densytometryczne u tych pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie czynników ryzyka przed rozpoczęciem ART. Ocena czynników ryzyka złamania przez włączenie do wyniku FRAX® rezultatu badania densytometrycznego (www.shef.ac.uk/FRAX) - Zastosowanie > 40 r.ż. - Ryzyko u pacjentów HIV(+) może być niedoszacowane - Rozważ zakażenie HIV jako wtórną przyczynę osteoporozy ^(iv)	Badanie DXA Wyeliminowanie wtórnych przyczyn jeśli nieprawidłowe BMD^(v) Boczne prześwietlenie kręgosłupa (kręgów lędźwiowych i piersiowych) jeśli utrata gęstości mineralnej kości sugeruje osteoporozę lub jeśli następuje znaczny spadek wzrostu lub rozwija się kifoza									
Osteomalacja	- Upośledzona mineralizacja kości - Zwiększone ryzyko złamań i bólu kości - Niedobór witaminy D może powodować osłabienie siły mięśni proksymalnych - Wysokie rozpowszechnienie (> 80 %) niedoboru witaminy D w niektórych kohortach wśród pacjentów HIV(+)	- Niedobory dietetyczne - Niewystarczająca ekspozycja na światło słoneczne - Ciemna karnacja - Zła absorpcja - Utrata fosforanów z moczem	Pomiar 25-OH witaminy D u wszystkich pacjentów w sposób jak pokazano w tabelce <table><tr><th></th><th>ng/ml</th><th>nmol/l</th></tr><tr><td>Niedobór</td><td>< 10</td><td>< 25</td></tr><tr><td>Niedostateczny poziom</td><td>< 20</td><td>< 50</td></tr></table> Jeśli niedobór, sprawdzić poziom PTH Rozważyć zastąpienie witaminy D, jeśli jest to klinicznie wskazane (patrz tabela witaminy D, str. 36)		ng/ml	nmol/l	Niedobór	< 10	< 25	Niedostateczny poziom	< 20	< 50
	ng/ml	nmol/l										
Niedobór	< 10	< 25										
Niedostateczny poziom	< 20	< 50										
Osteonekroza	- Zawał nasady kostnienia kości długich powodujący silne dolegliwości bólowe - Rzadko, ale większe rozpowszechnienie wśród osób HIV(+)	Czynniki ryzyka: - Zaawansowana choroba HIV (niska liczba CD4+) - Steroidoterapia - Dożylne wstrzykiwanie środków odurzających	Rezonans Magnetyczny									

- i Klasyczne czynniki ryzyka: wiek podeszły, płeć żeńska, hypogonadyzm, wywiad rodzinny w kierunku złamań kości biodrowej, niskie BMI (≤ 19 kg/m²), niedobór witaminy D, palenie, niska aktywność fizyczna, dodatni wywiad w kierunku złamań wywołanych minimalnym urazem, nadużywanie alkoholu (> 3 jednostki/dobę), terapia steroidami (minimum 5 mg prednizonu lub jego ekwiwalent przez > 3 miesiące)
- ii Jeśli T-score w normie, powtórz po 3-5 latach w grupie 1 i 2, nie ma wskazań do ponownego skriningu za pomocą DXA w grupie 3 i 4, chyba że zmienią się czynniki ryzyka, ponowny skrining wskazany jest w grupie 5 przy steroidoterapii
- iii Przelicznik oceny ryzyka upadku u pacjenta (FRAT) www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf
- iv Nadczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, zespół złego wchłaniania, hipogonadyzm / brak menstruacji, choroby autoimmunologiczne, cukrzyca, przewlekłe choroby wątroby

Niedobór witaminy D: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Witamina D	Test	Terapia ⁽ⁱ⁾
Niedobór: $< 10 \text{ ng/mL}$ ($< 25 \text{ nmol/l}$) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Niedostateczny poziom: $< 20 \text{ ng/ml}$ ($< 50 \text{ nmol/l}$)	25-hydroksy-witamina D (25[OH]D) Jeśli niedobór, rozważyć badanie poziomu PTH, wapnia, fosforanów ⁽ⁱⁱⁱ⁾ , alkalicznej fosfatazy	Jeśli niedobór witaminy D, wskazane jest zastąpienie. Proponowane są różne schematy ^(iv) Po zastąpieniu, utrzymywać dawkę 800-2000 IU witaminy D dziennie
Czynniki związane z obniżeniem witaminy D: • Ciemna karnacja • Niedobory dietetyczne • Unikanie wystawienia na słońce • Zła absorpcja • Otyłość • Przewlekła choroba nerek • Niektóre czynniki antyretrowirusowe ^(v)	Sprawdzenie poziomu witaminy D u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono: • niską gęstość kości i/lub złamania kości • wysokie ryzyko złamań • przewlekła choroba nerek Rozważyć ocenę poziomu witaminy D u pacjentów, u których występują inne czynniki związane z niskim poziomem witaminy D (patrz lewa kolumna)	Rozważyć zastąpienie u pacjentów z niedoborem witaminy D ^(vi) i: • osteoporoza • osteomalacja • podwyższony poziom PTH (kiedy przyczyna została zidentyfikowana) Rozważyć ponowne badanie po 6 miesiącach brania witaminy D

i Według krajowych zaleceń / dostępności preparatów (postać doustna lub parenteralna według potrzeby). W połączeniu z wapniem przy jego niedostatecznym spożywaniu w diecie. Wziąć pod uwagę, że w niektórych krajach jedzenie jest sztucznie uzupełniane witaminą D.

ii Niektórzy eksperci uważają, że wartość $\leq 30 \text{ ng/ml}$ oznacza niedobór witaminy D. Niski poziom witaminy D obserwuje się u 80% osobników w grupach zakażonych HIV i wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy, cukrzycy typu 2, śmiertelności i wystąpienia AIDS. Wziąć pod uwagę sezonowe różnice (zimą około 20% mniej niż latem).

iii Wziąć pod uwagę, że hypofosfatemia może być związana z terapią tenofowirem. Taka utrata fosforanów przy proksymalnej tubulopatii nerkowej może być niezależna od niskiego poziomu witaminy D (patrz tabela „[Nefrotoksyczność związana z zażywaniem substancji psychoaktywnych](#)”). Wyniki wykazujące niski poziom wapnia + niski poziom fosforanów +/- wysoki poziom fosfatazy alkalicznej mogą wskazywać na osteomalację i brak witaminy D.

iv Spodziewać się należy, że 100 IU witaminy D dziennie prowadzi do zwiększenia jej poziomu o 1 ng/ml. Niektórzy eksperci wolą podawać pacjentom z niedoborem witaminy D dawkę 10 000 IU witaminy D dziennie przez 8-10 tygodni. Głównym celem jest uzyskanie poziomu w surowicy $> 20 \text{ ng/ml}$ oraz utrzymywanie normalnych poziomów PTH w surowicy. Celem terapeutycznym jest utrzymywanie zdrowego kośćca; nie wykazano, aby uzupełnianie witaminy D zapobiegało powstawaniu innych chorób współistniejących u pacjentów HIV.

v Rola terapii HIV lub specyficznych leków pozostaje nieznana. Niektóre badania sugerują związek efawirenu ze zmniejszeniem poziomu witaminy D.

vi Konsekwencje poziomu witaminy D, który znajduje się poniżej progu fizjologicznego, ale nie jest znacząco zredukowany a także wartość dawki uzupełniającej, nie są całkowicie poznane.

Choroby nerek: diagnoza

		eGFR ⁽ⁱ⁾		
		≥ 60 ml/min	30-59 ml/min	< 30 ml/min
Białkomoczn ⁽ⁱⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Regularne kontrole		• Sprawdź czynniki ryzyka PChN i nefrotoksyczności polekowej including ART ^(iv) • Odstaw lub dostosuj dawkowanie w określonych przypadkach ^(v) • Zleć USG nerek • Po potwierdzeniu krwimoczu z towarzyszącym białkomoczem skieruj do nefrologa. • Zgłosić się do nefrologa, jeśli wystąpią nowe przewlekłe choroby nerek lub stopniowe zmniejszanie się poziomu eGFR
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100			
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100			

Postępowanie terapeutyczno-diagnostyczne w przypadku chorób nerek związanych z HIV ^(vi)

Profilaktyka postępującej choroby nerek	Komentarz
1. Terapia antyretrowirusowa	Natychmiastowe rozpoczęcie ART w nefropatii związanej z HIV (HIVAN) ^(vii) lub podejrzeniu choroby kompleksów immunologicznych związanej z HIV. Zalecana biopsja nerki celem histopatologicznego potwierdzenia diagnozy
2. Włącz do leczenia inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny-II jeśli: - Nadciśnienie tętnicze, i/lub - Białkomoczn	Monitoruj eGFR i kalię na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki Docelowe ciśnienie tętnicze: < 130/ 80 mmHg
3. Ogólne zalecenia: - Unikanie leków nefrotoksycznych - Zmiana stylu życia (palenie, waga, dieta) - Leczenie dyslipidemii ^(viii) i cukrzycy ^(ix) - Modyfikacja dawkowania leków w określonych sytuacjach	PChN i białkomoczn są niezależnymi czynnikami ryzyka ChSN

i eGFR: przy użyciu aMDRD na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, płci, wieku i pochodzenia etnicznego. Jeśli w wywiadzie pacjent nieguje PChN ponowna ocena za 2 tygodnie

ii Analiza moczu: użyć pasków do badania moczu w celu zdiagnozowania hematurii. Do wykonywania badań przesiewowych pod kątem proteinurii, używać pasków i jeśli ≥ 1, sprawdzić UP/C lub wykonać badania przesiewowe pod kątem UP/C. Białkomoczn określany jest jako przewlekły jeśli został potwierdzony w ≥ 2 badaniach moczu w > 2-3 tygodniowym odstępie. Jeśli współczynnik UP/C nie jest dostępny, użyć współczynnika UA/C (patrz uwaga ⁱⁱⁱ)

iii Pomiar UP/C w badaniu moczu (mg/mmol) jest bardziej zalecany niż pomiar UA/C, gdyż pozwala on na wykrycie całkowitej ilości białka i pośrednio wskazuje na uszkodzenie kłębuszków i cewek nerkowych. Współczynnik UA/C dokładnie wykrywa choroby kłębuszków nerkowych i może być używany do badania przesiewowego chorób nerek związanych z zakażeniem HIV, kiedy współczynnik UP/C jest niemożliwy do określenia; jednakże nie jest on przydatny do badań przesiewowych wtórnego białkomoczu kanalikowego, powstałego na skutek stosowania leków nefrotoksycznych (np. tenofowiru). Wartości badań przesiewowych dla UA/C: < 30, 30-70 i > 70. UA/C powinien być monitorowany u pacjentów z cukrzycą. Współczynnik UPC jest obliczany jako ilość białka w moczu (mg/l) / ilości kreatyniny w moczu (mmol/l), może też być wyrażony w mg/mg. Przelicznik ilości mg na mmol kreatyniny wynosi x 0,000884.

iv Sprawdź czynniki ryzyka PChN, powtórz eGFR i badanie moczu jak w tablicy skriningowej (patrz str. ⁶)

v Zmiana dawkowania leków ARV w przypadku niewydolności nerek: patrz Dodatek: „Wskazówki i testy dotyczące proksymalnej tubulopatii nerkowej”

vi Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne we współpracy z nefrologiem

vii Podejrzenie HIVAN w przypadku pacjentów rasy czarnej i UP/C > 100 mg/mmol bez krwimoczu

viii Patrz str. ³¹

ix Patrz str. ²⁹

Anomalie nerkowe	Leki antyretrowirusowe	Leczenie
Tubulopatii proksymalnej 1. Białkomocz: paski do analizy moczu > 1 lub klinicznie potwierdzony znaczny wzrost wskaźnika UP/C ⁽ⁱ⁾ 2. Stopniowy spadek eGFR i eGFR < 90 ml/min ⁽ⁱⁱ⁾ 3. Fosfaturia ⁽ⁱⁱⁱ⁾: potwierdzona wtórna hipofosfatemia przy zwiększonym wydzielaniu fosforanów w moczu	Tenofowir	Ocena: • testy diagnostyczne przy podejrzeniu tubulopatii proksymalnej / zespół Fanconi'ego ⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Gęstość kości mierzona metodą DEXA jeśli hipofosfatemia z fosfaturią Rozważ odstawienie Tenofowiru jeśli: • Stopniowy spadek eGFR, przy wykluczeniu innych przyczyn • Potwierdzona istotna hipofosfatemia nerkowego pochodzenia, przy wykluczeniu innych przyczyn • Znaczna osteopenia w obecności fosfaturii/ tubulopatii nerkowej
Kamica nerkowa: 1. Krystalluria 2. Krwimocz ^(iv) 3. Leukocyturia 4. Bóle okolicy lędźwiowej 5. Ostra niewydolność nerkowa	Indinawir Atazanawir	Ocena • Analiza moczu pod kątem wykrywania kryształków/analiza kamieni • Wykluczyć inne przyczyny kamicy nerkowej • Obrazowanie przewodów nerkowych włącznie z tomografią komputerową Rozważ odstawienie atazanawiru/indinawiru jeśli: • Potwierdzenie kamieni nerkowych. • Nawracające bóle odcinka lędźwiowego +/- hematuria
Śródmiąższowe zapalenie nerek: 1. Stopniowy spadek eGFR ⁽ⁱⁱ⁾ 2. Białkomocz/krwinkomocz 3. Eozynofilia (jeśli ostra)	Indinawir (atazanawir) ^(v)	Ocena: • USG nerek • Skieruj do nefrologa Rozważ odstawienie indinawiru jeśli: • Stopniowy spadek eGFR, przy wykluczeniu innych przyczyn

i UP/C w badaniu moczu: współczynnik białko/kreatynina (mg/mmol), określa białkomocz całkowity, włącznie z białkomoczem kłębuszkowym i cewkowym. Albuminuria jest pierwszym markerem uszkodzenia kłębuszków nerkowych, natomiast nie odzwierciedla uszkodzenia cewek.

ii eGFR: współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate), według skróconego wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

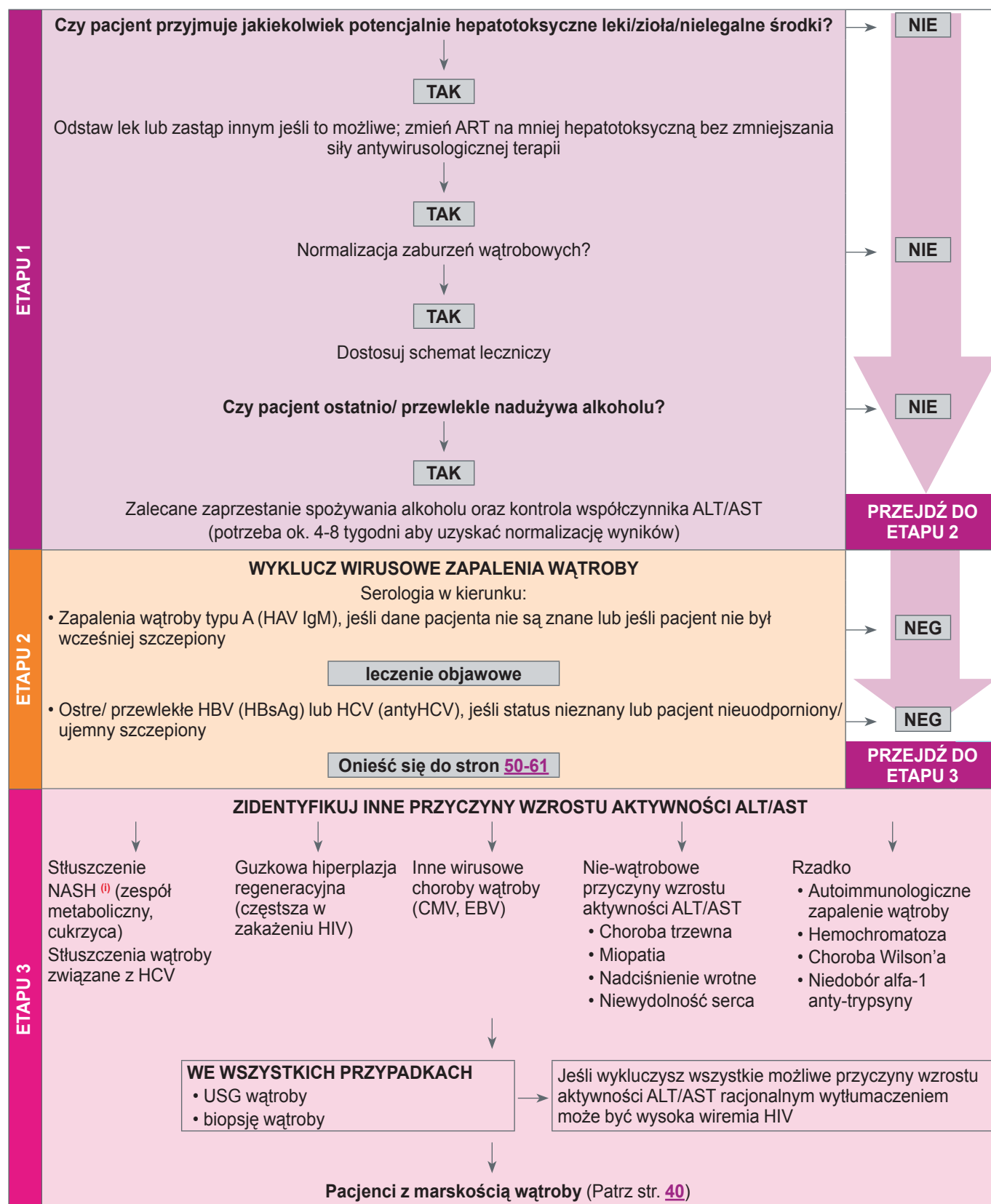
iii Patrz Dodatek: "Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu tubulopatii proksymalnej (proximal renal tubulopathy)"

iv Mikroskopowa hematuria jest zwykle obecna

v Atazanawir może powodować spadek eGFR – także bez klinicznego potwierdzenia kamicy nerkowej – jednakże dokładne znaczenie kliniczne i patologiczne jest nadal niejasne

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów zakażonych HIV z wzrostem aktywności ALT/AST

Zidentyfikuj potencjalną przyczynę wzrostu aktywności enzymów wątrobowychA



i Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Długoterminowa opieka nad pacjentami z marskością wątroby

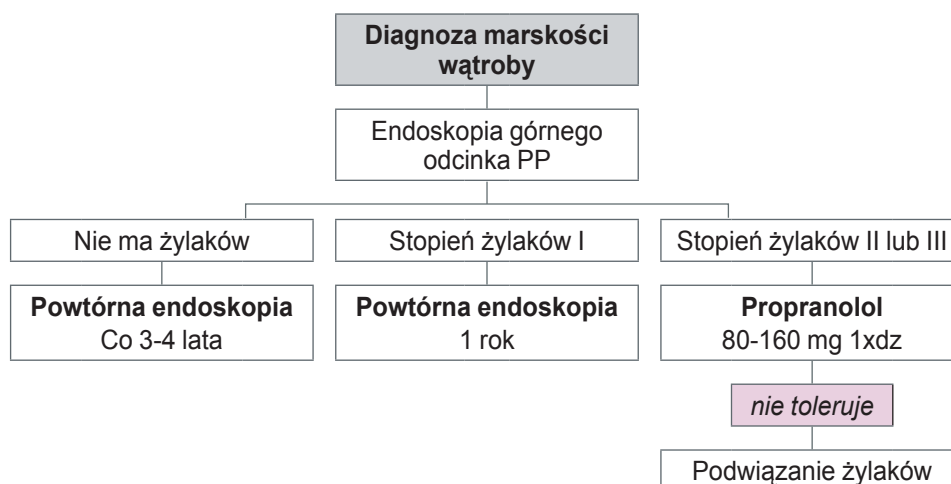
Postępowanie z pacjentami z marskością wątroby powinno odbywać się we współpracy ze specjalistami chorób wątroby. Ogólne zalecenia dotyczące postępowania są wypunktowane poniżej – jeśli chodzi o postępowanie w przypadku komplikacji spowodowanych marskością wątroby, patrz Dodatek: **Postępowanie z pacjentami zakażonymi HIV z marskością wątroby**

Niektóre leki antyretrowirusowe, takie jak tipranawir lub newirapin, mogą spowodować wzrost ryzyka zatrucia wątrobowego. Dlatego też nie powinny być one stosowane u tych właśnie pacjentów.

W końcowym stadium choroby wątroby (ESLD), stwierdzono, że wzrost poziomu takiego leku jak efawirenz może doprowadzić i zwiększyć ryzyko zatrucia centralnego systemu nerwowego. Jednak podkreślić należy, że wykazane zostało iż zapoczątkowanie ART u pacjentów z marskością wątroby zwiększa ich szanse przeżycia i dlatego jeśli jest wskazane, jest stanowczo zalecane.

Klasyfikacja stopnia zaawansowania marskości wątroby według skali Child-Pugh			
	Punkt (*)		
	1	2	3
Całkowita bilirubina, mg/dl (μmol/l)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumina w surowicy, g/l (μmol/l)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1,7	1,71-2,20	> 2,20
Wodobrzusza	Brak działań	Łagodne/Średnie (dobrze reagujący na środki moczopędne)	Ciężkie (opornie reagujący na środki moczopędne)
Encefalopatia wątrobowa	Brak działań	Stopień I-II (lub usunięta lekami)	Stopień III-IV (lub oporna)
(*) 5-6 punktów: Klasa A 7-9 punktów: Klasa B 10-15 punktów: Klasa C			

Schemat kontrolowania żylaków i pierwotnego zapobiegania



Odżywianie pacjentów dotkniętych marskością wątroby

Wymagania kaloryczne

- 25-30 kcal/kg/dzień przy prawidłowej wadze ciała

Wymagania białkowe

- Ograniczenie spożywania białek jest sporne, ale ciągle rutynowo stosowane (szczególnie u pacjentów z protezą TIPSS) ⁽ⁱ⁾
- Ilość: 40-60 g/dzień lub 0,8 g/kg/dzień (przy prawidłowej wadze ciała)

- Rodzaj: bogate w rozgałęziony łańcuch (nie-aromatyczny) aminokwasów
- Niektóre badania pokazują, że rodzicielskie białka mogą prowadzić do zmniejszenia ryzyka encefalopatii, jeśli nie są przekształcone przez bakterie okrężnicy w NH₃

Mikroelementy

- Tiamina, kwas foliowy, Mg, Zn.

Znieczulenie u pacjentów z niewydolnością wątroby

- Mimo że wiadomo, że duża dawka **paracetamolu** toksycznie wpływa na wątrobę, większość hepatologów pozwala na jego stosowanie u pacjentów z marskością wątroby, w dawkach do 2 g/dzień.
- Stosowanie **NLPZ** może usposobić pacjentów z marskością wątroby do krwawienia z przewodu pokarmowego. Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby znajdują się w grupie ryzyka do rozwinięcia niewydolności wątroby jeśli stosują NLPZ. Powodem jest zahamowanie wydzielania prostaglandyny przez pogorszenie się przepływu krwi w nerkach
- **Leki przeciwbólowe typu opiaty nie są przeciwwskazane, ale muszą być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z występującą wcześniej encefalopatią wątrobową.**

Kontrola i nadzór w przypadku nowotworu wątrobowokomórkowego

- USG + alfa FP ⁽ⁱⁱ⁾ co 6 miesięcy
- Jeśli podczas wykonywania USG zauważone zostaną niepokojące zmiany, wykonać należy badanie tomografem komputerowym (+część tętnicza) lub MRI
- Potwierdzić diagnozę przez pobranie próbki cienką igłą lub poprzez biopsję
- W przypadku alfa FP > 400 mg/ml ⁽ⁱⁱ⁾ oraz zmian bogato unaczynionych nie ma potrzeby wykonywania badań histologicznych

Kiedy rozważyć przeszczep wątroby ⁽ⁱⁱⁱ⁾

Lepiej rozważyć wcześniej, gdyż choroba postępuje

szybko = wynik w skali MELD ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 10-12 (licząc do 15)

- Zdekompensowana marskość wątroby
 - Wodobrzusza
 - Encefalopatia
 - Krwawienie z żyłaków
- Wczesne stadium nowotworu wątrobowokomórkowego

i TIPSS = Wewnątrzwątrobowa przetoka wrotno-systemowa

ii Alfa-fetoproteina (AFP) może być też wyrażona w µg/l (wartość graniczna 400 jest taka sama)

iii Jednostka dla S-kreatyniny i S-bilirubiny to mg/dl (patrz str. 40 dla przelicznika z µmol/l). Wynik w skali MELD = 10 {0,957 Ln (kreatynina w surowicy (mg/dl)) + 0,378 Ln (całkowita bilirubina (mg/dl)) + 1,12 Ln (INR) + 0,643}

Lipodystrofia: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

LIPOATROFIA	LIPOHIPERTROFIA
Profilaktyka • Unikanie d4T i ZDV lub zamiana terapii jeśli nadal stosowane • Terapie stosujące inhibitory proteazy wzmocnione ritonawirem prowadzą do większego wzrostu poziomu tłuszczu w kończynach niż terapie stosujące NNRTIs • Terapie, w których nie stosuje się NRTIs prowadzą do większego wzrostu poziomu tłuszczu w kończynach niż terapie stosujące NRTIs • Badania wykazały, że istnieje związek między CCR5 i inhibitorami integrazy, a występowaniem lipoatrofii, jednak związek ten nie został potwierdzony w oficjalnych badaniach porównawczych	Profilaktyka • Brak skutecznych strategii. • Stosowanie ATV/r (ATV wzmocniony ritonawirem) wiąże się z bardziej centralnie występującą kumulacją tłuszczu niż podczas stosowania EFV • Spodziewany przyrost wagi związany ze skuteczną ART odzwierciedla odpowiedź typu „powrót do zdrowia” • Redukcja wagi ciała lub uniknięcie przyrostu wagi ciała mogą zmniejszyć otyłość trzewną • Unikać wdychania flutikazonu (oraz zapobiegawczo innych środków kortykosteroidowych do wdychania) przy stosowaniu inhibitora proteazy wzmocnionego ritonawirem, gdyż może to spowodować zespół Cushinga lub niewydolność nadnerczy
Leczenie • Modyfikacja ART - Zamiana d4T i ZDV na ABC lub TDF: ▪ Tylko modyfikacja ART sprzyja częściowej odbudowie podskórnej tkanki tłuszczowej; przyrost całkowitej tkanki tłuszczowej w jednej kończynie ~400-500 g/rok ▪ Ryzyko toksyczności wywołanej nowymi lekami (patrz str. 20) - Zamiana terapii na schemat leczniczy bez NRTIs ▪ Przyrost całkowitej tkanki tłuszczowej w jednej kończynie ~400-500 g/rok ▪ Zwiększone ryzyko dyslipidemii • Interwencja chirurgiczna - Stosowana jako leczenie pomocnicze jedynie w lipoatrofii twarzy	Leczenie • Dieta i aktywność fizyczna mogą redukować otyłość trzewną - Ograniczone dane, ale prawdopodobnie redukcja trzewnej tkanki tłuszczowej poprawia wrażliwość na insulinę oraz normalizuje zaburzenia lipidowe, zwłaszcza w otyłości związanej z lipohipertrofią - Brak badań klinicznych u osób zakażonych HIV celem określenia rodzaju diety i/lub stopnia aktywności fizycznej niezbędnych do redukcji trzewnej tkanki tłuszczowej. - Mogą pogorszyć podskórną lipoatrofię • Farmakologiczne interwencje w leczeniu lipohipertrofii nie wykazały się dużą skutecznością długoterminową, a mogą prowadzić do kolejnych powikłań - Hormon wzrostu ▪ Zmniejsza trzewną tkankę tłuszczową ▪ Może nasilić podskórną lipoatrofię, insulinooporność - Tesamorelin ⁽ⁱ⁾ - Metformina ▪ Zmniejsza trzewną tkankę tłuszczową u osób z insulinoopornością ▪ Mogą pogorszyć podskórną lipoatrofię - Leczenie chirurgiczne może być rozważane w przypadku zlokalizowanych tłuszczaków/bawolego karku ▪ Zmniejsza długość utrzymywania się efektu leczniczego

i Wykazano, że Tesamorelin (czynnik uwalniający hormon wzrostu) redukuje objętość trzewnej tkanki tłuszczowej, ale zauważono że efekt ten zanikł przy przerwaniu leczenia; lek aktualnie nie jest zarejestrowany w Europie

Ogólne środki ostrożności	• Przełóż podróż aż do uzyskania stabilności klinicznej i ustalonego schematu leczenia • Dostarcz recepty i listy polecające na wypadek nagłych niewydolności • Dostarcz zaświadczenia medyczne, aby pacjent mógł przewozić prywatne leki/strzykawki • Rozdziel leki antywirusowe między bagażem podręcznym a bagażem nadanym podczas rejestracji biletów • Uważaj na podrabiane lekarstwa
Leczenie antywirusowe	• Pilnuj godzin przyjmowania leków (np. 23.00) kiedy zmieniasz strefy czasowe, skróć przerwę między kolejnymi dawkami kiedy lecisz na wschód
Wziąć pod uwagę wzrost wrażliwości pacjentów HIV+⁽ⁱ⁾	1. Obserwuj higienę spożywanych produktów • Bakteryjne zapalenia jelit np. Salmonella, Shigella, Campylobacter • Pasożyty przewodu pokarmowego Cyclospora, Cryptosporidium, Isospora, Microsporidia 2. Zapobiegaj ukąszeniom przez owady • Środki przeciwdziałające (DEET ≥ 30 %, Permethrin) • Malaria Chemoprophylaktyka/leczenie w nagłych przypadkach⁽ⁱⁱ⁾ • Żółta gorączka <u>Odnieść się do tabeli szczepień</u> • Leiszmanioza Uważaj na muszki sand flies (psy)

Zalecenia ograniczające podczas podróży – patrz: www.hivtravel.org

i Wysoka wrażliwość związana ze zniszczeniem GALT (tkanki limfatycznej związanej z przewodem pokarmowym) oraz z niskim poziomem CD4 u pacjentów zakażonych HIV

ii Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ryzyka zakażenia malarią podczas podróży, polecanymi przed podróżą i w miejscach docelowych; zachowanie się zgodnie z tymi wytycznymi jest szczególnie ważne podczas odwiedzin u krewnych i znajomych

Szczepienie

- Szczepienia zgodnie z krajowymi wytycznymi na temat zdrowia ludności
- Jako że odpowiedź immunologiczna na podaną szczepionkę może być u zakażonych HIV znacznie niższa, należy rozważyć przeprowadzenie miareczkowania przeciwciał, aby oszacować skuteczność szczepionki
- Rozważyć powtórzenie szczepienia kiedy poziom CD4 po rekonstrukcji systemu immunologicznego < 200/μl (14 %)
- W przypadku atenuowanych żywych szczepionek ⁽ⁱ⁾ (jako dodatek do ograniczeń zalecanych dla całej ludności):
 - **Ospa, odra, świnka, różyczka, żółta gorączka** nie-wskazane jeśli CD4 < 200/μl (14 %) i/lub AIDS
 - **Doustna szczepionka na dur brzuszny oraz doustna szczepionka na polio** są przeciwwskazane kiedy dostępne są szczepionki nieaktywne

	Racjonalne szczepienie u pacjentów HIV+	komentarz
Ospa	Wyższa zachorowalność i cięższy przebieg w przypadku obu typów ospy wietrznej i półpaśca	Szczepienie jeśli seronegatywny
Streptococcus pneumoniae	Wyższa zachorowalność i cięższy przebieg w przypadku chorób inwazyjnych	• U dorosłych stosować szczepionkę PPV-23 ⁽ⁱⁱ⁾ • Rozważyć odroczenie szczepienia do czasu aż poziom CD4 ≥ 200/μl • Rozważyć (pojedynczą) dawkę po 5 latach ⁽ⁱⁱⁱ⁾
Grypa		Co roku
Wirus brodawczaka ludzkiego	Przedyskutować z pacjentem zakażonym HIV ryzyko napaotkania infekcji. Wyższy procent nowotworów szyjki macicy i odbytu	Szczepienie kobiet i mężczyzn zgodnie z krajowymi wytycznymi
Zapalenia wątroby typu B	Przedyskutować z pacjentem zakażonym HIV ryzyko napaotkania infekcji. HIV przyspiesza rozwój chorób wątroby	Rozważyć podwójną dawkę (40 μg) i śródskórne szczepienie u osób niedających odpowiedzi, w szczególności u pacjentów z niskim poziomem CD4 i wysoką wiremią. Powtarzać dawkowanie aż do uzyskania poziomu przeciwciał HBs ≥ 10 IU/l / ≥ 100 IU/l zgodnie z krajowymi wytycznymi
Zapalenia wątroby typu A	Biorąc pod uwagę profil ryzyka (podróż, mężczyzna uprawiający seks z mężczyzną, osoby stosujące dożylnie środki psychoaktywne, aktywna infekcja wirusem wątroby typu B lub C)	Sprawdzić miareczkowaniem poziom przeciwciał u populacji z grup wysokiego ryzyka
Żółta gorączka	Pozwolenie na podróże do wybranych krajów (dostarczyć list zezwalający, jeśli w danym kraju nie ma prawdziwego ryzyka zakażenia)	• Przeciwwskazane, jeśli występowało w przeszłości lub występuje obecnie powstawanie nowotworu krwi lub choroba grasicy • Raczej przeciwwskazane jeśli wiek > 60 lat

i Podawać żywe szczepionki jednocześnie lub z przerwą 4 tygodni

ii Szczepionki 13-walentne skoniugowane mogą zastąpić szczepionki 23-walentne polisacharydowe jako że wywołają skuteczniejszą odpowiedź immunologiczną

iii Powtarzające się wzmacnianie może wyciszyć odpowiedź immunologiczną

Czynniki ryzyka	Profilaktyka / Diagnostyka	Objawy
• Zastosowanie ddl > d4T > ZDV • Koinfekcja HCV/HBV • Zastosowanie rybawiryny • Choroby wątroby • Niski poziom komórek CD4 • Ciąża • Płeć żeńska • Otyłość	• Unikanie kombinacji d4T + ddl • Rutynowa kontrola poziomu mleczanów w surowicy nie zalecana – nie jest czynnikiem przepowiadającym kwasicę mleczanową • Pomiar poziomu mleczanów w surowicy, stężenia wodorowęglanów i gazometrii + pH krwi tętniczej wskazane przy wystąpieniu objawów sugerujących hiperlaktatemię • Dokładny monitoring objawów przy > 1 czynniku ryzyka	• Hiperlaktatemia: niewyjaśnione nudności, ból brzucha, hepatomegalia, wzrost aktywności ALT i/lub AST, chudnięcie • Acidaemia: astenia, duszność, arytmia • Zespół objawów imitujący zespół Guillain-Barré

i Odnośnie postępowania w przypadku kwasicy mleczanowej, patrz Dodatek: [Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku hiperlaktemii i kwasicy mleczanowej](#).

Ocena dysfunkcji seksualnych u osób dotkniętych HIV

Dysfunkcje seksualne zostały zakwalifikowane jako często występujący problem wśród kobiet (K) i mężczyzn (M) zakażonych wirusem HIV. Również obniżenie się poziomu jakości życia jest aktualnie brane pod uwagę w diagnostyce. Wytyczne na temat leczenia dysfunkcji seksualnych u ogółu populacji są dostępne dla mężczyzn ale nie dla kobiet.

W celu uzyskania odpowiednich informacji należy skontaktować się z endokrynologiem, psychologiem klinicznym, kardiologiem lub farmakologiem klinicznym.

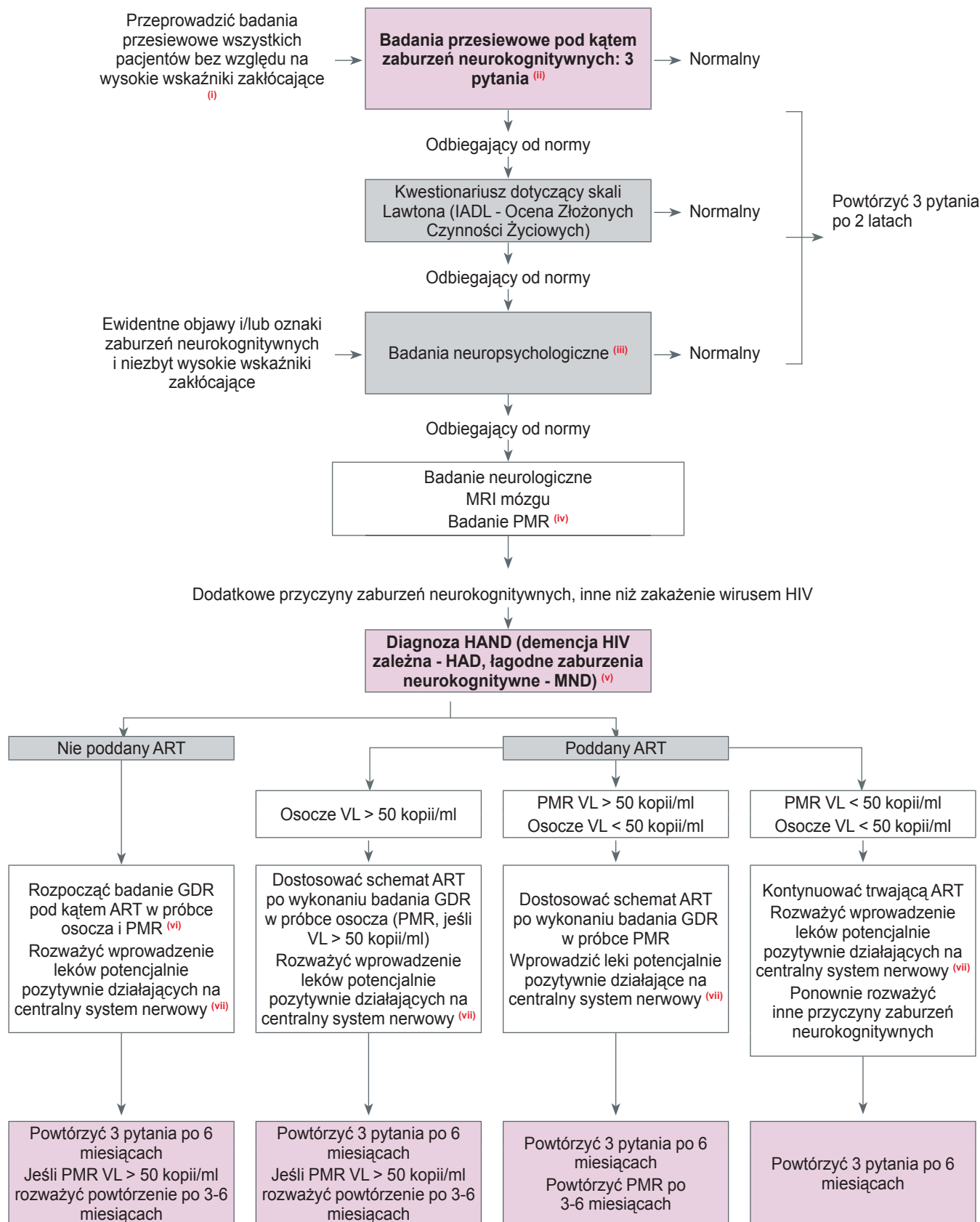
ETAPU 1	Wziąć pod uwagę ogólną historię seksualną pacjenta:	Pytania przesiewowe obejmujące wszystkie osoby zakażone HIV:	Czy Twoje życie seksualne jest dla Ciebie satysfakcjonujące? Czy napotkałeś problemy związane z funkcjami seksualnymi, które wymagają poświęcenia uwagi? Czy zachodzi potrzeba dyskusji na temat zapobiegania chorobom przenoszonym drogą płciową? Antykoncepcji? Czy chcesz założyć rodzinę?	
		Jakiej natury są to problemy? W której(ych) fazie(ach) cyklu odpowiedzi seksualnych dany problem zachodzi?	1. Pożądanie (brak seksualnego pożądania lub libido; rozbieżności w pożądaniu między pacjentem a jego partnerem; awersja do aktywności seksualnej) 2. Pobudzenie (trudności z fizycznym i/lub subiektywnym pobudzeniem seksualnym; trudności lub niezdolność do erekcji lub do utrzymania erekcji w wystarczającym stopniu aby odbyć stosunek seksualny (M)—np. dysfunkcje erekcyjne; brak lub zaburzenia nocnych erekcji (M); trudności z wilgotnością (W); trudności w podtrzymaniu pobudzenia) 3. Orgazm (trudności z uzyskaniem orgazmu) 4. Ból (ból podczas aktywności seksualnej; trudności z penetracją pochwową/analną—niepokój, napięcie mięśniowe; brak satysfakcji i przyjemności seksualnej)	
ETAPU 3	Identyfikacja przyczyn:	Problemy psychologiczne lub socjologiczne?	Poczucie bycia naznaczonym, zmiany w odbieraniu swojego własnego wizerunku, depresja? Strach przed zakażeniem partnera HIV-negatywnego?	Skontaktować się z psychologiem klinicznym
		Choroby współistniejące, związane z HIV?	Choroby sercowo-naczyniowe (uwaga: jeśli całkowita odpowiedź seksualna jest pozytywna - np. z innym partnerem, przy pomocy masturbacji lub nocna erekcja - wtedy nie ma powodu aby szukać przyczyn somatycznych)	Skontaktować się z urologiem, andrologiem, kardiologiem
		Związek z lekami, substancjami psychoaktywnymi i czynnikami stylu życia?	Leki związane z dysfunkcjami seksualnymi: (1) psychotropowe (środki antydepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, antypsychotyczne, benzodiazepiny), (2) leki obniżające odkładanie się tłuszczów (statyny, fibraty), (3) przeciwnadciśnieniowe (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, betablokery, alfablokery), (4) inne (omeprazol, spironolakton, metoklopramid, finasterid, cimetidine); (5) udział leków antyretrowirusowych jest dyskusyjny a ich pozytywne znaczenie wynikające ze wstępnych badań nie zostało udowodnione.	Skontaktować się z farmakologiem klinicznym
		Objawy hypogonadyzmu u mężczyzn?	Objawy niedoboru testosteronu (zmniejszony popęd seksualny i libido; zmniejszona częstotliwość myśli i fantazmów o podłożu seksualnym; mniej lub brak nocnych erekcji; zmniejszona wrażliwość w okolicach genitaliów; brak witalności; zmęczenie; utrata masy mięśniowej i siły mięśni oraz utrata owłosienia ciała)	Zalecana konsultacja endokrynologiczna

Leczenie dysfunkcji seksualnych u mężczyzn dotkniętych HIV

Leczenie dysfunkcji erekcyjnych	Leczenie przedwczesnych wytrysków
Najpierw doustnie PDE5-Is (sildenafil, tadalafil, wardenafil). • Przynajmniej na 30 minut przed rozpoczęciem stosunku seksualnego • Zastosować niższą dawkę, jeśli pacjent poddany jest terapii inhibitorem proteazy wzmocnionym ritonawirem - sildenafil (25 mg co 48 godzin) - tadalafil 5 mg w dawce początkowej, a jako dawka maksymalna 10 mg w ciągu 72 godzin - wardenafil 2,5 mg jako dawka maksymalna w ciągu 72 godzin • Wyższe dawki mogą być wymagane, jeśli stwierdzono wczesną odpowiedź wirusologiczną • Tadalafil jest również zarejestrowany jako lek codziennej terapii	Rozważyć pomoc związaną z codziennym zachowaniem się i/lub porady dotyczące problemów psycho-seksualnych. Środki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, środki tryklicyjne, klomipramina oraz środki przeciwbólowe do znieczulenia miejscowego. • Zastosować niższą dawkę klomipraminy i innych tryklicyjnych środków przeciwdepresyjnych, jeśli pacjent jest leczony inhibitorem proteazy wzmocnionym ritonawirem • Dapoksetyna, środki z grupy SSRI o krótkotrwałym działaniu, tylko te leki zostały zatwierdzone w Europie (przepisywane na prośbę pacjenta) do leczenia problemów z przedwczesnym wytryskiem • Terapia powinna być podtrzymana, gdyż nawroty są wysoce prawdopodobne i stanowią część zespołu abstynencji leków

Zaburzenia neuropoznawcze: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

Schemat dla diagnozy i postępowania przy zaburzeniach neurokognitywnych towarzyszących pacjentom zakażonym HIV



- ANI = bezobjawowe zaburzenia neurokognitywne
- GDR = test na genotypową oporność lekową
- HAD = demencja związana z HIV
- HAND = zaburzenia czynności neurokognitywnych związanych z zakażeniem HIV
- IADL = skala lawtona (IADL - Ocena Złożonych Czynności Życiowych)
- MND = łagodne zaburzenia neurokognitywne
- MRI = rezonans magnetyczny
- NP = neuropsychologiczne
- PMR = płyn mózgowo-rdzeniowy

i Wysokie wskaźniki zakłócające

1. Ostre czynniki psychiatryczne
2. Nadużywanie środków psychotropowych
3. Nadużywanie alkoholu
4. Następstwa związane z przebytymi oportunistycznymi zakażeniami centralnego systemu nerwowego lub innymi chorobami neurologicznymi
5. Obecne oportunistyczne zakażenia centralnego systemu nerwowego lub inne choroby neurologiczne

ii 3 pytania (ref. Simioni et al., AIDS 2009)

1. Czy zdarzyło Ci się przechodzić częstą utratę pamięci (np. czy zapominasz że były, nawet ostatnio, jakieś specjalne wydarzenia, typu spotkania, itd.)?
2. Czy wydaje Ci się, że jesteś powolniejszy(a) w myśleniu, planowaniu działań lub rozwiązywaniu problemów?
3. Czy napotykasz trudności w skupieniu się nad czymś (np. podczas dyskusji, czytania książki lub oglądania filmu)?

Na każde pytanie pacjent może odpowiedzieć: a) nigdy, b) często lub c) tak, zdecydowanie.

Jeśli pacjenci odpowiedzą „tak, zdecydowanie” na przynajmniej jedno pytanie, wtedy ich wynik uważa się za odbiegający od normy.

iii Badania neuropsychologiczne powinny zawierać testy analizujące następujące domeny kognitywne: płynność, funkcje wykonawcze, szybkość i przetwarzanie informacji, uwaga/pamięć wykonywanych czynności, werbalne i wizualne uczenie się, pamięć werbalna i wizualna, dziedziny motryki (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

iv Badanie mózgu przy pomocy MRI oraz badanie PMR

Badania te są niezbędne do dalszego wykluczenia innych patologii oraz do dalszej charakterystyki HAND. Do badań tych włączyć należy: ocenę poziomu RNA HIV w PMR i, kiedy zachodzi potrzeba, test na genotypową oporność lekową (GDR) wykonany w próbkach PMR i osocza.

v Definicje HAD i MND (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

- **HAD definiuje się na podstawie 1) znacznych**, nabytych zaburzeń funkcji kognitywnych, obejmujących **przynajmniej 2** domeny kognitywne, udokumentowanych przez przeprowadzenie badań neuropsychologicznych; wynik badań jako co najmniej 2 odchylenia standardowe poniżej średniej odpowiadającej danemu przedziałowi wiekowemu; **2) znaczne** zachwiania w codziennym funkcjonowaniu; **3) brak** jednoznacznie stwierdzonych sygnałów innej wstępnej demencji
- **MND definiuje się na podstawie 1)** nabytych zaburzeń funkcji kognitywnych, obejmujących przynajmniej 2 domeny kognitywne, udokumentowanych przez przeprowadzenie badań neuropsychologicznych; wynik badań jako **co najmniej 1 odchylenie standardowe** poniżej średniej odpowiadającej danemu przedziałowi wiekowemu; **2) łagodne** zachwianie w codziennym funkcjonowaniu; **3) brak** jednoznacznie stwierdzonych sygnałów innej wstępnej MND

vi Jeśli badanie GDR w PMR i/lub w osoczu nie jest możliwe, przechowywać próbki do ewentualnej analizy w przyszłości

vii Definicja leków potencjalnie pozytywnie działających na centralny system nerwowy

Leki ARV z jasno udowodnionym przenikaniem do PMR, kiedy badano w zdrowej populacji osób zakażonych HIV (stężenie powyżej **IC90** u > 90 % badanych pacjentów), lub z udowodnioną krótkoterminową skutecznością (3-6 miesięcy) na funkcje kognitywne lub zanikanie wirerii w PMR kiedy leki te były oszacowane jako pojedyncze środki lub w badaniach kontrolnych opisanych we wstępnie ocenianych artykułach naukowych.

- Środki, których przenikanie do PMR zostało jasno pokazano:
 - NRTIs: ZDV, ABC
 - NNRTIs: EFV, NVP
 - Wzmocnione inhibitory proteazy: IND/r, LPV/r, DRV/r
 - Inne klasy MAR
- Leki o udowodnionej skuteczności:
 - NRTIs: ZDV, d4T, ABC
 - Wzmocnione inhibitory proteazy: LPV/r

Część IV Zalecenia dotyczące postępowania klinicznego i leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C u osób dorosłych zakażonych HIV

Poniższe rekomendacje opierają się na:

- Krótkim oświadczeniu pierwszej Europejskiej Konferencji Konsensusu w sprawie leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów zakażonych HIV (J Hepatol 2005;42:615-624),
- Aktualizowanych rekomendacjach Międzynarodowego Zespołu HCV-HIV (Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J: Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. AIDS 2007; 21:1073-1089)
- Poprzednich zaleceniach panelu ds. wirusowego zapalenia wątroby Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad AIDS - EACS (JK Rockstroh, S Bhagani, Y Benhamou, R Bruno, S Mauss, L Peters, M Puoti, V Soriano & C Tural) i Komitetu Zarządzającego EACS: European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. HIV Medicine 2008; 9, 82–88)
- Uaktualizowanej wersji internetowej z 2011
- Dyskusji w gronie ekspertów w dziedzinie koinfekcji.

Ogólne zalecenia dotyczące opieki nad pacjentami z koinfekcją HIV i wirusami zapalenia wątroby

BADANIA PRZESIEWOWE

1. Przesiewowe badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C należy wykonywać u wszystkich pacjentów zakażonych HIV w momencie rozpoznania, a następnie jeden raz w roku, badając obecność przeciwciał antyHCV w surowicy. Wynik dodatni powinien być uzupełniony oceną obecności HCV RNA w surowicy, powinien zostać także ustalony genotyp HCV. Pacjentom z czynnikami ryzyka (aktualne używanie dożylnych środków odurzających, techniki seksualne powodujące uszkodzenie błony śluzowej, niedawno przebyty stosunek analny bez zabezpieczenia lub choroba przenoszona drogą płciową) oraz z niewyjaśnionym wzrostem aktywności aminotransferaz przy ujemnym wyniku testu w kierunku przeciwciał antyHCV, należy wykonać badanie HCV-RNA w surowicy, celem wczesnego wykrycia zakażenia HCV.
2. U pacjentów zakażonych HIV należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu A i B. U pacjentów z dodatnim wynikiem anty-HBc i negatywnym HBsAg, w szczególności u tych z podwyższonym poziomem transaminaz wątrobowych, należy wykonać oznaczenie DNA HBV jako badanie uzupełniające HBsAg, celem wykluczenia utajonego zakażenia HBV.
3. U wszystkich pacjentów z dodatnim HbsAg należy wykonać badania przesiewowe w kierunku obecności przeciwciał antyHDV.
4. Pacjenci z marskością wątroby, co 6 miesięcy, powinni mieć oznaczony poziom alfafetoproteiny w surowicy oraz wykonane USG jamy brzusznej jako badania przesiewowe HCC. Rutynowe badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku jest zalecane w momencie rozpoznania, a zwłaszcza wtedy, gdy istnieje nadciśnienie wrotne, a następnie co 2 lata, jeśli pierwotnie nie stwierdzono nadciśnienia wrotnego. W przypadku pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV, bez marskości wątroby, badania przesiewowe pod kątem nowotworu wątrobowokomórkowego z zastosowaniem badań USG mogą być zalecane wśród pacjentów rasy czarnej w wieku powyżej 20 lat, pacjentów rasy azjatyckiej w wieku powyżej 40 lat, pacjentów, u których w wywiadzie występuje nowotwór wątrobowokomórkowy oraz u pacjentów z wysokim poziomem DNA HBV (> 200 000 IU/l).

SZCZEPIENIE

5. Pacjentom, u których nie wykryto przeciwciał antyHAV IgG i antyHBs w surowicy, należy oferować szczepienia w celu zapobiegnięcia zakażeniu HAV i HBV, niezależnie od ich liczby limfocytów CD4. Liczba limfocytów CD4 i poziom HIV RNA w osoczu wpływa na wysokość odpowiedzi poszczepiennej po szczepieniu przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. U pacjentów z niską liczbą limfocytów CD4 (< 200 kom/μl) i występującą replikacją HIV przed szczepieniem należy najpierw rozpocząć leczenie ART. Ponieważ brakuje danych na temat wpływu szczepienia u pacjentów, u których wykryto przeciwciała anty-HBc (negatywny HBsAg, dodatnie antyHBc i antyHBs poniżej poziomu ochronnego), szczepienie w tej populacji nie jest obecnie zalecane. Niniejsze wytyczne mogą ulec zmianie, jeśli obecnie przeprowadzane badania dostarczą więcej danych. W każdym przypadku wykluczyć należy utajone zakażenie HBV (negatywny HBsAg i dodatni HBV-DNA).
6. U pacjentów zakażonych HIV, zaszczepionych przeciwko HBV, wykazujących niedostateczną odpowiedź (antyHBs < 10 IU/l), rozważyć należy ponowne szczepienie. 3-4 krotne zastosowanie podwójnej dawki (40μg) (schemat 0, 1, 6 i 12 miesięcy) może pomóc w uzyskaniu lepszej odpowiedzi poszczepiennej. Pacjenci, u których nie wystąpiła serokonwersja po szczepieniu przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, i u których występuje ryzyko zakażenia HBV, w przyszłości powinni być monitorowani jeden raz w roku pod kątem serologicznych markerów zakażenia HBV.

7. Pacjenci z koinfekcją HIV/HBV lub HIV/HCV odnoszą znaczące korzyści z wcześniejszego włączenia ART ze względu na zmniejszenie postępu włóknienia wątroby przy rekonstrukcji układu immunologicznego i supresji HIV RNA. Tak więc, rozpoczęcie ART oparte na terapii tenofowirem jest zalecane u wszystkich pacjentów z koinfekcją HBV, którzy wymagają terapii anty-HBV bez względu na liczbę CD4, a także u wszystkich pacjentów z pozytywnym HBs-Ag z liczbą CD4 poniżej 500 bez względu na statut choroby HBV. Celem tego zalecenia jest zapobieganie przejściu do bardziej aktywnego stadium HBV w związku z wyłączeniem odpowiedzi immunologicznej.
8. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, rozpoczęcie ART jest zalecane, gdy liczba CD4 spada poniżej 500/μl. Przerwanie ART wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób związanych i niezwiązanych z AIDS, jakkolwiek ryzyko wystąpienia chorób niezwiązanych z AIDS było jeszcze większe u pacjentów z koinfekcją wirusami hepatotropowymi. Należy unikać przerywania ART, w skład której wchodzi leki o podwójnym działaniu wirusologicznym: antyHIV i antyHBV u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV, ze względu na wysokie ryzyko zaostrzenia się infekcji i dekompensacji funkcji wątroby w wyniku uaktywnienia się zakażenia HBV.

SCHYŁKOWA CHOROBA WĄTROBY (END STAGE LIVER DISEASE; ESLD)

9. Pacjenci zakażeni HIV wymagają takiego samego leczenia żyłaków przełyku, zespołu wątrobowo-nerkowego, encefalopatii wątrobowej lub wodobrzusza jak pacjenci HIV(-).
10. Pacjenci zakażeni HIV z koinfekcją wirusami hepatotropowymi i ESLD wymagają szczególnej uwagi w leczeniu niewydolności wątroby. Rozważając zastosowanie terapii HBV lub HCV, należy mieć na uwadze że niektóre leki antyretrowirusowe rozkładane w wątrobie mogą, w indywidualnych przypadkach, wymagać dostosowania dawki. Należy także rozważyć terapeutyczne monitorowanie danych leków. Niektóre leki antyretrowirusowe, takie jak tipranawir lub newirapina, mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności. Dlatego też nie powinny być one stosowane u pacjentów z ESLD. Podawanie wysokiej dawki efawirenu pacjentom w końcowym stadium choroby wątroby może prowadzić do zwiększenia jego neurotoksyczności. Jednak podkreślić należy, że rozpoczęcie ART u pacjentów z marskością wątroby zwiększa ich szanse przeżycia i dlatego, jeśli jest wskazane, jest stanowczo zalecane.
11. Badanie klirensu kreatyniny metodą Cockcroft Gault, w przypadku zaawansowanej zdekompensowanej marskości wątroby, zawyża prawdziwy współczynnik filtrowania, w związku z tym zaleca się stosowanie arytmetycznej średniej mocznika i klirensu kreatyniny. Jeśli metoda ta jest niedostępna, należy wybrać wzór MDRD i CKD-EPI.
12. Pacjenci z nowotworem wątrobowokomórkowym lub wynikiem w skali MELD > 15* (model dla ESLD), liczbą komórek CD4 > 100/μl i z opcjami skutecznej i długotrwałej terapii ART powinni być zbadani pod kątem możliwości ortotopowego przeszczepu wątroby (OLT). Rezultaty OLT u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV są obiecujące, podczas gdy potransplantacyjne przeżycie pacjentów z koinfekcją HIV/HCV jest niższe niż pacjentów z monoinfekcją HCV głównie z powodu powikłanego przebiegu reinfekcji HCV po transplantacji.

13. Pacjentom nadużywającym alkoholu należy zapewnić wsparcie psychiatryczne, psychologiczne, socjalne i medyczne prowadzące do zaprzestania spożywania alkoholu.
14. Pacjenci nadużywający środków odurzających powinni zostać zachęceni do zastosowania terapii zastępczej (opiodowej terapii zastępczej), będącej wstępnym krokiem zmierzającym do zerwania z nałogiem. Zapewniana pomoc (np. programy wymiany igieł i strzykawek) zmniejsza ryzyko powtórnej infekcji przez przeniesienie wirusa drogą parenteralną (strategia redukcji szkód).
15. Ze względu na fakt, iż HBV i HIV oraz w mniejszym stopniu HCV, przenoszone są drogą płciową, zalecane jest zapewnienie odpowiedniego poradnictwa obejmującego stosowanie prezerwatyw. Należy również informować pacjentów o możliwości zakażenia się HCV w trakcie stosunków seksualnych związanych z dużym prawdopodobieństwem uszkodzenia błony śluzowej, a przez to z wysokim ryzykiem kontaktu z krwią oraz przedyskutować sposoby redukcji ryzyka zakażenia.

WIRUS DELTA

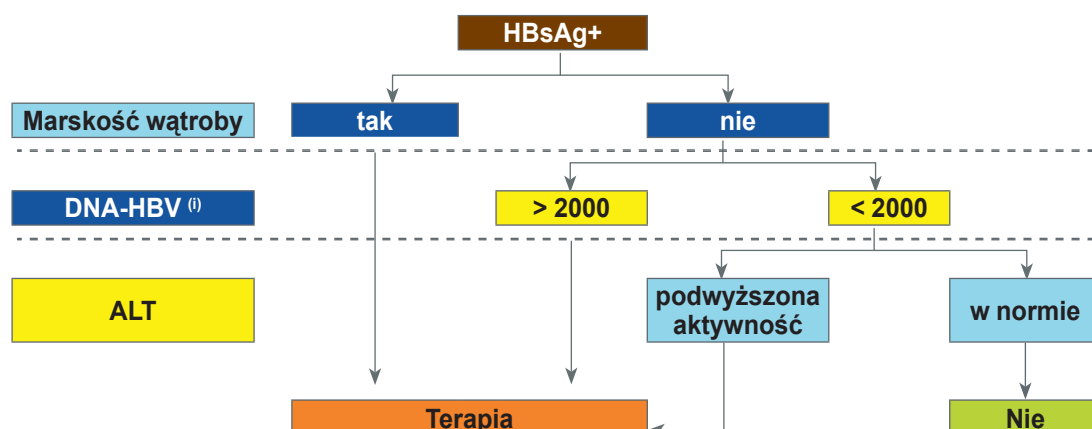
16. U pacjentów z koinfekcją wirusem Delta oraz ze znacznym zwłóknieniem wątroby (≥ F2) przez długi okres czasu (> 18 miesięcy) należy rozważyć leczenie PEG- interferonem w powiązaniu z ART opartą na TDF. Z powodu jego aktywności anty-HBV, TDF powinien zostać dodany do PEG interferonu, w celu zmniejszenia stężenia HBV-DNA. Skuteczność leczenia powinna być monitorowana przez: pomiar DNA HBV oraz RNA HDV, kiedy jest to możliwe, oraz badając aktywność enzymów wątrobowych.

Pacjentom z przeciwciałami anty-HCV i wykrywalnym HCV-RNA należy zaproponować terapię anty-HCV w celu wyindukowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej na koinfekcję HCV. Przedłużająca się, negatywna odpowiedź na leczenie HDV oraz serokonwersja anty-HBs są idealnymi celami leczenia antywirusowego w zapaleniu wątroby typu D nawet wtedy, kiedy leczenie to może być skuteczne tylko u małej liczby pacjentów.

Poprawa parametrów histopatologicznych wątroby jest mniej istotnym celem, ale bardziej prawdopodobnym do osiągnięcia. U pacjentów z zapaleniem wątroby typu D w końcowym stadium choroby wątroby lub nowotworem wątrobowokomórkowym, zaleca się rozważenie przeszczepu wątroby, zwłaszcza przy braku aktywnej koinfekcji HCV. Przeszczep leczy HBV i zapalenie typu D.

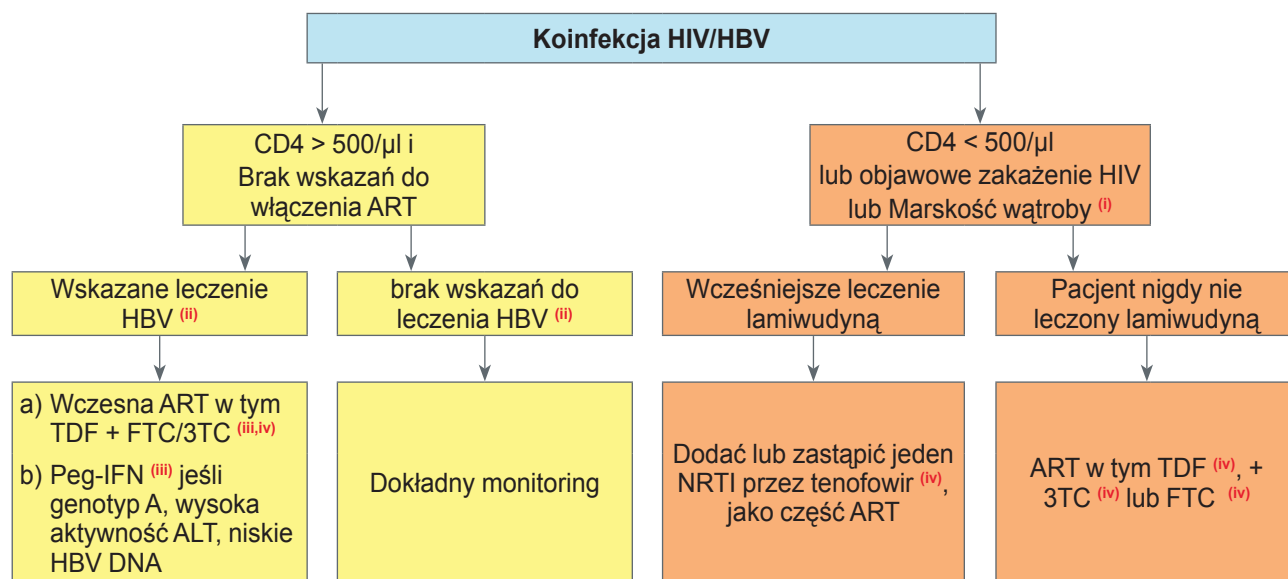
* Obliczanie wyniku w skali MELD ($MELD = (0,957 * \ln(\text{kreatynina w osoczu}) + 0,378 * \ln(\text{bilirubina w osoczu}) + 1,120 * \ln(INR) + 0,643) * 10$ (jeśli hemodializa, wartość dla kreatyniny jest automatycznie sprowadzona do 4,0). Informacje dostępne są na stronie www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older)

Ocena wskazań do rozpoczęcia leczenia HBV u pacjentów HIV (+)



Uwaga: U pacjentów ze znacznym zwłóknieniem wątroby (F2-F3), terapia anti-HBV może być zachowana nawet wtedy, kiedy ilość DNA HBV w surowicy jest poniżej 2 000 IU/ml i kiedy aktywność enzymów wątrobowych nie jest zbyt wysoka.

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów HIV (+)



i Pacjenci z marskością wątroby powinni mieć przeprowadzoną ocenę stopnia zaawansowania żyłaków przelyku, regularne badania przesiewowe w kierunku HCC i być kwalifikowani do wczesnego przeszczepu wątroby. Pacjenci z marskością wątroby i niską liczbą komórek CD4 wymagają ścisłego nadzoru w pierwszych miesiącach od włączenia ART z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia zespołu rekonstrukcji immunologicznej oraz następcej dekomensacji wątroby z powodu okresowego, nagłego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych.

ii Patrz Rysunek na str. 52 - ocena wskazań do rozpoczęcia leczenia HBV. Niektórzy eksperci uważają, że każdy pacjent zakażony HBV, który wymaga ART powinien otrzymać TDF+3TC lub FTC, chyba że w wywiadzie podaje nietolerancję TDF. Zalecenie to dotyczy zwłaszcza pacjentów z koinfekcją HIV/HBV z zaawansowanym włóknieniem wątroby (F3/F4). Jeśli potrzeba, podawanie TDF powinno być dostosowane do klirensu kreatyniny. U pacjentów nieleczonych wcześniej lamiwudyną i ze stanowczym przeciwwskazaniem do stosowania TDF, można zastosować entekawir, jako optymalną terapię ART.

iii Pacjenci z koinfekcją HIV/HBV, rasy azjatyckiej, HBe-Ag(+), i nigdy nie lecenii przeciwwirusowo, osiągnęli nieoczekiwane wysokie wartości serokonwersji w układzie HBe (a nawet HBs), będąc uzasadnieniem do wcześniejszego włączenia ART. Jeśli pacjent nie zgadza się na wcześniejsze rozpoczęcie ART, adefowir i telbivudyna mogą stanowić alternatywę w leczeniu zakażenia HBV. Nie udowodniono do tej pory działania telbivudyny na wirusa HIV. U pacjentów z genotypem A HBV, z wysoką aktywnością ALT i niskim DNA HBV, może być stosowany Peg-IFN przez cały okres 48 tygodni. Wprowadzenie terapii anty-HBV opartej na NRTI nie zostało uznane jako zwiększające skuteczność Peg-interferonu, jednak dokładne wyniki badań będą znane w późniejszym czasie. Wstępne dane uzyskane u pacjentów z monoinfekcją HBV sugerują, że ilościowa ocena HBsAg u pacjentów HBeAg(-) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, leczonych PEG-IFN, może pomóc w zidentyfikowaniu tych, którzy mogą odnieść największe korzyści z tej terapii oraz zoptymalizować strategię terapeutyczne. Stwierdzenia tego nie można stosować w przypadku

strategii opartej na NRTI, ze względu na bardzo niski współczynnik serokonwersji HBs. Optymalny czas leczenia analogami nukleoz(t)ydowymi o aktywności antyHBV nie został jak dotąd ostatecznie określony. Aktualnie eksperci zalecają leczenie do końca życia w przypadku, gdy wchodzi one w skład ART. Pacjenci nie wymagający ART oraz ci, którzy pozostają na leczeniu telbivudyną +/- adefowir lub pacjenci z ART wymagający zmiany stosowanych nukleozydów mogą mieć przerwane leczenie HBV jedynie w przypadku utrzymywania się, przez minimum 6 miesięcy, serokonwersji w układzie HBe lub Hbs u pacjentów HBeAg(+) lub minimum 6-miesięcznej serokonwersji w układzie HBs u pacjentów HBeAg(-). Przerwanie skutecznego leczenia HBV u pacjentów z marskością wątroby nie jest zalecane ze względu na ryzyko dekomensacji funkcji wątroby z powodu następnych okresowych wzrostów aktywności enzymów wątrobowych.

iv W niektórych przypadkach wystąpienia przeciwwskazań do włączenia tenofoviru (np. choroba nerek), można rozważyć terapię tym lekiem w dawkach odpowiednio dostosowanych, zależnych od klirensu kreatyniny w kombinacji z aktywną ART. Jeśli TDF jest zdecydowanie przeciwwskazany, można spróbować podawać entekawir + adefowir. Przy czym ich skuteczność i poziom nefrotoksyczności powinny być dokładnie monitorowane, ze względu na udowodnioną nefrotoksyczność adefowiru. U pacjentów nieleczonych wcześniej lamiwudyną, można stosować tylko sam entekawir. Zmiana NRTI może być przeprowadzona jedynie jeśli jest to możliwe i ma na celu głównie utrzymanie supresji HIV. Wymagane jest zachowanie ostrożności podczas przechodzenia z terapii opartej na tenofowirze na terapię stosującą leki o niskiej barierze genetycznej, takie jak FTC/3TC, w szczególności u pacjentów z marskością wątroby leczonych wcześniej lamiwudyną, z powodu zarchiwizowanych mutacji YMDD. Powyższa sytuacja była również opisywana u osób z wcześniejszym wywiadem oporności na 3TC, którym zmieniono tenofovir na entekawir. Nie udało się do tej pory jednoznacznie udowodnić, że dodanie entekawiru do TDF, u pacjentów z niską, przedłużającą się replikacją HBV, jest skuteczne. Dlatego też należy tego unikać. Wyniki badań są w toku.

Zalecenia dotyczące leczenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HIV

1. Leczenie przeciwwirusowe daje możliwość eradykacji HCV w określonym czasie co wykazuje potencjalnie korzystny wpływ na przebieg przyszłego postępowania z pacjentem zakażonym HIV, dlatego też każdy pacjent z koinfekcją powinien mieć rozważane włączenie terapii przeciwwirusowej, zwłaszcza gdy jej korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem. W przypadku koinfekcji HIV/HCV, kwalifikacja do leczenia powinna być rozpatrywana w kontekście szybszego postępu włóknienia wątroby oraz coraz lepszej skuteczności leczenia HCV z zastosowaniem bezpośrednio działających środków antywirusowych (DAAs) w tej grupie pacjentów.
 2. Informacja o stopniu zaawansowania włóknienia wątroby jest istotna przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia u pacjentów z koinfekcją. Jakkolwiek, do podjęcia decyzji o leczeniu przewlekłego zakażenia HCV, biopsja wątroby nie jest już obowiązkowa. Aktualna terapia jest szczególnie zalecana u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR): zakażenie genotypem 2 lub 3 oraz pacjenci zakażeni genotypem 1 lub jeśli obecny jest genotyp IL28B-CC, a także pacjenci, u których nastąpiło wcześniejsze pogorszenie podczas podwójnej terapii, i u których można znowu obecnie zastosować potrójną terapię⁽ⁱ⁾.
 3. Opierając się o 4 zmienne (RNA HCV w surowicy, genotypowanie HCV, ocena stopnia zwłóknienia wątroby przy użyciu elastometrii oraz genotypowanie IL28B*), wprowadzono niedawno tzw. wskaźnik Prometeusza. Może on być ewentualnie brany pod uwagę jako miara oceny prawdopodobieństwa występowania przedłużonej odpowiedzi wirusologicznej przy stosowaniu terapii Peg-interferonu-ribawiryny u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HCV. Informacje dostępne na stronie (www.fundacionies.com/prometheusindex.php).
 4. Insulino oporność (którą można zdefiniować używając wskaźnika HOMA IR) jest negatywnym wykładnikiem osiągnięcia SVR.
 5. W przypadku kiedy możliwa do wykonania biopsja wątroby lub FibroScan wykażą brak lub minimalny stopień zwłóknienia wątroby (F0-1) i bez względu na genotyp HCV, leczenie może być odroczone. Reguła ta może również zostać zastosowana u pacjentów z niską szansą na trwałą odpowiedź wirusologiczną, którzy poddawani są obecnym na rynku terapiom i dla których ulepszone terapie staną się dostępne za kilka najbliższych lat. Dotyczy to także pacjentów zakażonych genotypem 1, u których potencjalnie można byłoby zastosować terapię opartą na DAA, ale u których podejrzewa się problem z adherencją. W takim przypadku zaleca się odroczenie leczenia HCV aż do momentu, kiedy dostępne będą bezpośrednio działające środki antywirusowe DAAs łatwiejsze do przyjmowania i lepiej tolerowane (patrz rysunek 1, [str. 57](#)). W takich przypadkach, ocena włóknienia powinna być przeprowadzona okresowo, aby monitorować postęp włóknienia.
 6. Skojarzenie Peg-IFN alpha i rybawiryny (RBV) pozostaje terapią z wyboru dla pacjentów z zakażeniem HCV o genotypach 2, 3 i 4. Standardową dawką, stosowaną raz w tygodniu, dla Peg-IFN 2a jest 180µg, a dla Peg-IFN 2b - 1,5 µg/kg masy ciała. U pacjentów zakażonych HIV, przy wszystkich genotypach HCV, zalecana jest taka sama dobową dawką RBV zależną jedynie od masy ciała i wynoszącą 1000mg (waga ≤ 75kg) - 1200mg (waga > 75kg) w dwóch dawkach podzielonych. Diagram leczenia dla podwójnej terapii pokazany jest na [str. 58](#)).
 7. W związku z pierwszymi pilotowymi badaniami u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, wykazującymi znaczne podwyższenie średniej trwałej odpowiedzi wirusologicznej SVR w potrójnej terapii, w porównaniu do podwójnej terapii, terapia oparta na inhibitorze proteazy HCV z udziałem boceprewiru lub telaprewiru jest obecnie nowym standardem leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV i HCV z genotypem 1. Telaprewir dodawany jest do standardowego leczenia Peg-IFN/RBV przez okres 12 tygodni w dawce 750 mg co 8 godzin. W przypadku pomyślnej odpowiedzi na takie leczenie w 4 tygodniu (RNA HCV < 1000 IU/ml), telaprewir powinien być podawany aż do 12 tygodnia (patrz rysunek na [str. 59](#)). Jeśli RNA HCV w 12 tygodniu wynosi ciągle < 1000 IU/ml, podwójna terapia Peg-IFN/RBV powinna być kontynuowana aż do 24 tygodnia.. Jeśli nie wykryto HCV-RNA w 24 tygodniu, podwójna terapia z użyciem Peg-IFN/RBV powinna być kontynuowana przez kolejne 24 tygodnie, dając w sumie okres leczenia trwający 48 tygodni. W związku z interakcjami międzylekowymi, telaprewir może być obecnie w sposób bezpieczny skojarzony ze wzmocnionym atazanawirem, raltegrawirem, rilpiwiryną, etrawiryną lub efawirenzem (przy EFV, dawki telaprewiru muszą być podwyższone do 1125 mg co 8 godzin) w połączeniu z tenofowirem lub abakawirem i FTC lub 3TC (należy też zapoznać się z danymi na stronie www.hep-druginteractions.com). Boceprewir może być dodany do Peg-IFN/RBV po przeprowadzeniu 4 tygodniowej podwójnej terapii Peg-IFN/RBV. Bezpodstawną regułą jest to, że
- i Obecność polimorfizmu genetycznego w sąsiedztwie genu IL28B, kodującego interferon-lambda-3 (IFN-lambda-3) została ostatnio powiązana z dwukrotną zmianą w odpowiedzi na leczenie Peg-IFN-ribawiryną. Ponieważ genotyp CC pozwalający na lepszą odpowiedź częściej występuje u populacji europejskiej niż u populacji afrykańskiej, ten polimorfizm genetyczny wyjaśnia mniej więcej połowę różnic, związanych z odpowiedzią na terapię, między pacjentami afroamerykańskimi a pacjentami pochodzenia europejskiego.

- w przypadku kiedy HCV-RNA > 100 kopii/ml w 12 tygodniu lub poziom HCV-RNA jest wykrywalny w tygodniu 24, każda terapia HCV musi zostać przerwana i interpretowana jako brak odpowiedzi i istnienie wysokiego ryzyka selekcji oporności na boceprewir. Całkowity okres terapii HCV opartej na boceprewirze wynosi 48 tygodni. O ile wykazano, że skrócenie czasu trwania potrójnej terapii okazało się bardzo skuteczne u pacjentów z monoinfekcją HCV z szybką odpowiedzią wirusologiczną, o tyle dane te nie są jak dotąd potwierdzone u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV. W związku z interakcjami międzylekowymi, boceprewir może obecnie być w sposób bezpieczny skojarzony z raltegrawirem lub etrawiryną w połączeniu z tenofowirem lub abakawirem i FTC lub 3TC. EMEA sugerowała także wzięcie pod uwagę boceprewiru w połączeniu ze wzmocnionym atazanawirem u pacjentów, u których nie było niepowodzenia we wcześniejszym leczeniu HIV, ani oporności lekowej i u których nastąpiła supresja HIV-RNA, kiedy rozpoczęte zostało leczenie HCV. Wystawienie na działanie boceprewiru nie jest zakłócone przez jednoczesne stosowanie wzmocnionego atazanawiru, zanotowano jednak znacznie zmniejszoną wartość AUC atazanawiru, ale poziom pozostawał powyżej zalecanej wartości IC90 u wszystkich pacjentów. Biorąc pod uwagę kompleksowość leczenia, w szczególności ze względu na oddziaływanie międzylekowe, zaleca się wprowadzenie tego zagadnienia do badań klinicznych, a pacjentów leczonych poza programem badań klinicznych poddać ścisłemu monitorowaniu.
8. Stosowanie nowych inhibitorów proteaz HCV związane jest z dodatkową toksycznością, w szczególności z zwiększonym ryzykiem niedokrwistości w przypadku obu środków, wysypką i swędzeniem odbytu przy telaprewirze oraz zaburzeniami w odczuwaniu smaku przy boceprewirze. Dlatego bardzo ważna jest kontrola poziomu niedokrwistości i wymagane częstsze monitorowanie poziomu hemoglobiny podczas pierwszych tygodni leczenia HCV. Wczesne zmniejszenie rybawiryny i zastosowanie erytropoetyny okazało się skuteczne w leczeniu niedokrwistości, nie obniżając przy tym średniej trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dane od pacjentów z marskością wątroby z monoinfekcją, sugerują nawet średnie podwyższenie poziomu hemoglobiny i oczywiste jest, że oszacowanie wartości hemoglobiny musi odbywać się u takich pacjentów, co najmniej co 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii HCV. Dodatkowo, dokładna kontrola powinna obejmować pacjentów z ostrymi powikłaniami zakaźnymi i dekompensacją wątroby, zaobserwowanymi, podczas badań obserwacyjnych, u 3-8% pacjentów z pojedynczym zakażeniem i dotkniętych marskością wątroby, poddanych potrójnej terapii. Przy czym stopień śmiertelności wynosi więcej niż 1%. Dla pacjentów z koinfekcją HIV/HCV wciąż brakuje danych.
 9. Głównym celem leczenia HCV jest trwała odpowiedź wirusologiczna definiowana jako niewykrywalny poziom HCV RNA w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia, oceniany przy użyciu testów molekularnych o wysokiej czułości. Wczesne punkty, takie jak trwała odpowiedź wirusologiczna SVR12, muszą być sprawdzane u pacjentów z koinfekcją HIV-HCV po zakończeniu leczenia.
 10. Jeżeli przewlekłego zapalenia wątroby typu C zostanie wykryte wcześniej w przebiegu zakażenia HIV (przed wystąpieniem wskazań do włączenia ART), zalecane jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia przewlekłego zakażenia HCV. Dla pacjentów z ilością CD4 < 500/μl, wczesne wprowadzenie terapii ART jest zalecane w celu optymalizacji wyników leczenia zakażenia HCV. Jeśli jednak, w momencie rozpoznania, u pacjenta z koinfekcją, stwierdzi się istotny niedobór odporności (liczba CD4 < 350 komórek/μl), przed rozpoczęciem leczenia HCV powinno się włączyć ART celem zwiększenia liczby komórek CD4. Pacjenci mający względny odsetek CD4 > 25 % mają większe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) niż pacjenci mający niższy odsetek CD4.
 11. U pacjentów z zakażeniem o genotypie 2, 3 lub 4 (lub genotypie 1 kiedy bezpośrednio działające środki antywirusowe DAAs nie są dostępne), jeśli po 12 tygodniach leczenia nie uzyskano wczesnej odpowiedzi wirusologicznej, polegającej na obniżeniu HCV RNA o co najmniej 2 log10 w porównaniu do poziomu wyjściowego, leczenie powinno zostać przerwane (patrz rysunek na [str. 58](#)). W przypadku stosowania DAAs stosuje się różne reguły przerywania terapii, tak jak to opisano w punkcie 7.
 12. Podczas leczenia skojarzonego Peg-IFN i rybawiryną stosowanie ddl jest przeciwwskazane u pacjentów z marskością wątroby, a u pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą wątroby zaleca się unikanie tego leku. O ile to możliwe należy także unikać stosowania d4T i ZDV. Abakawir (ABC) może być bezpiecznie podawany równocześnie z terapią na HCV, jeśli stosowane jest odpowiednie dawkowanie rybawiryny (dostosowana według wagi, [patrz punkt 6](#))).
 13. Identyfikacja pacjentów z ostrym zakażeniem wątroby typu C jest ważna w momencie kiedy leczenie ostrego stadium prowadzi do wyższego wskaźnika przedłużonej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu z leczeniem przewlekłego zakażenia HCV. U pacjentów z ostrą infekcją HCV, poziom RNA HCV powinien być mierzony na początku oraz po 4 tygodniach. Leczenie powinno być zaproponowane pacjentom, u których po 4 tygodniach nie dochodzi do obniżenia poziomu RNA HCV o 2 log w porównaniu z początkowym poziomem RNA HCV oraz pacjentom, u których nadal istnieje RNA HCV w surowicy po 12 tygodniach od stwierdzenia ostrego zakażenia HCV. Określenie czasu trwania terapii powinno opierać się na szybkości odpowiedzi wirusologicznej, biorąc pod uwagę genotyp (patrz rysunek na [str. 61](#)). Pacjenci, którzy w 12 tygodniu nie uzyskują spadku poziomu RNA HCV ≥ 2 log10 powinni zaprzestać stosowania terapii. Niestety, wyniki ze wstępnych badań ciągle nie są dostępne, nie można więc opublikować precyzyjnych zaleceń dotyczących długości leczenia ani roli rybawiryny w leczeniu ostrych zapaleń wątroby typu C. Badania z bezpośrednio działającymi środkami antywirusowymi w schemacie ostrego zakażenia HCV nie zostały jeszcze przeprowadzone. Z tego względu, biorąc pod uwagę wysokie osiągnięcia w leczeniu ostrego zakażenia HCV przy zastosowaniu samego IFN/RBV, bezpośrednio działające środki antywirusowe nie są obecnie zalecane, chyba że rozpatrywany jest przypadek pacjenta z genotypem 1 i z brakiem odpowiedzi wirusologicznej (w tygodniu 12 < 2log zmniejszenie HCV-RNA), wtedy zwiększenie intensywności leczenia może być rozważone pod kątem indywidualizacji terapii.

Procedury diagnostyczne dotyczące zapalenia wątroby typu C przy koinfekcji HIV

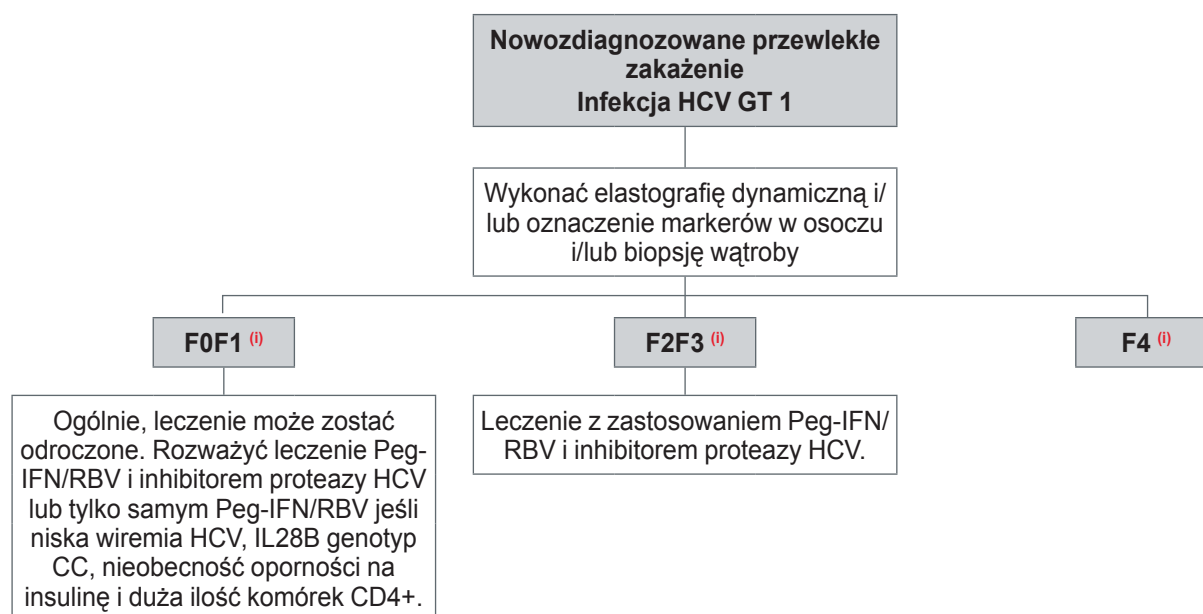
Rozpoznanie zapalenia wątroby typu C
Przeciwciała antyHCV (dodatkowo 1-5 miesięcy po zakażeniu, mogą czasami zaniknąć w przypadku znacznej immunosupresji)
Poziomy HCV RNA ⁽ⁱ⁾ (nie są one prognostyczne co do stopnia zaawansowania choroby wątroby, pozwalają na ocenę odpowiedzi na leczenie)
Stopień uszkodzenia wątroby
Stopień zaawansowania włóknienia (np. FibroScan, biopsja wątroby, markery włóknienia w surowicy ⁽ⁱⁱⁱ⁾)
Syntetyczna funkcja wątroby (np. czynniki krzepnięcia, albuminy, cholinesteraza)
USG jamy brzusznej co 6 miesięcy u pacjentów z marskością wątroby (gastroskopia w momencie rozpoznania marskości, następnie co 1-2 lata)
Przed leczeniem HCV
Genotyp HCV i HCV RNA w surowicy
IL28B
Autoprzeciwciała (ANA, LKM1) ⁽ⁱⁱⁱ⁾
TSH, autoprzeciwciała tarczycowe
Monitorowanie leczenia HCV
Morfologia z rozmazem i enzymy wątrobowe co 2-4 tygodnie
HCV RNA w 4 tygodniu leczenia (ocena szybkiej odpowiedzi wirusologicznej), a następnie w 12, 24 i 48 tygodniu (jeśli istnieje taka konieczność również w 72 tygodniu) oraz po 24 tygodniach od momentu zakończenia leczenia HCV
Liczba CD4 co 12 tygodni
TSH co 12 tygodni

i Przy leczeniu Peg-IFN i RBV niski poziom wirerii definiowany jest jako niższy niż 400 000 - 500 000 IU/ml. Nie ma wystandaryzowanego wzoru do przeliczania ilości HCV RNA podanej w kopiach/ml na ilość podaną w IU/ml. Współczynnik konwersji waha się od około jednej do pięciu kopii HCV RNA na IU/ml.

ii Do markerów włóknienia oznaczanych w surowicy zalicza się APRI, FIB-4, kwas hialuronowy, Fibrometer, Fibrotest, Fors, Hepascore i inne wskaźniki; ostatnio wykazano, że bardziej złożone testy takie jak Fibrometer, Fibrotest i Hepascore są przydatniejsze w prognozowaniu stopnia zaawansowania włóknienia wątroby niż proste testy biochemiczne takie jak APRI, FIB-4 lub Fors.

iii Pacjenci z dodatnimi autoprzeciwciałami antyLKM i ANA powinni być dalej diagnozowani w kierunku współistniejącego autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zwłaszcza przy wzroście aktywności ALT w trakcie leczenia przeciwwirusowego.

Postępowanie z nowozdiagnowowanymi pacjentami z koinfekcją HIV/HCV genotyp 1*



Postępowanie z pacjentami z koinfekcją HIV-HCV genotyp 1, w zależności od stanu zwłóknienia wątroby i wyników wcześniejszego leczenia*

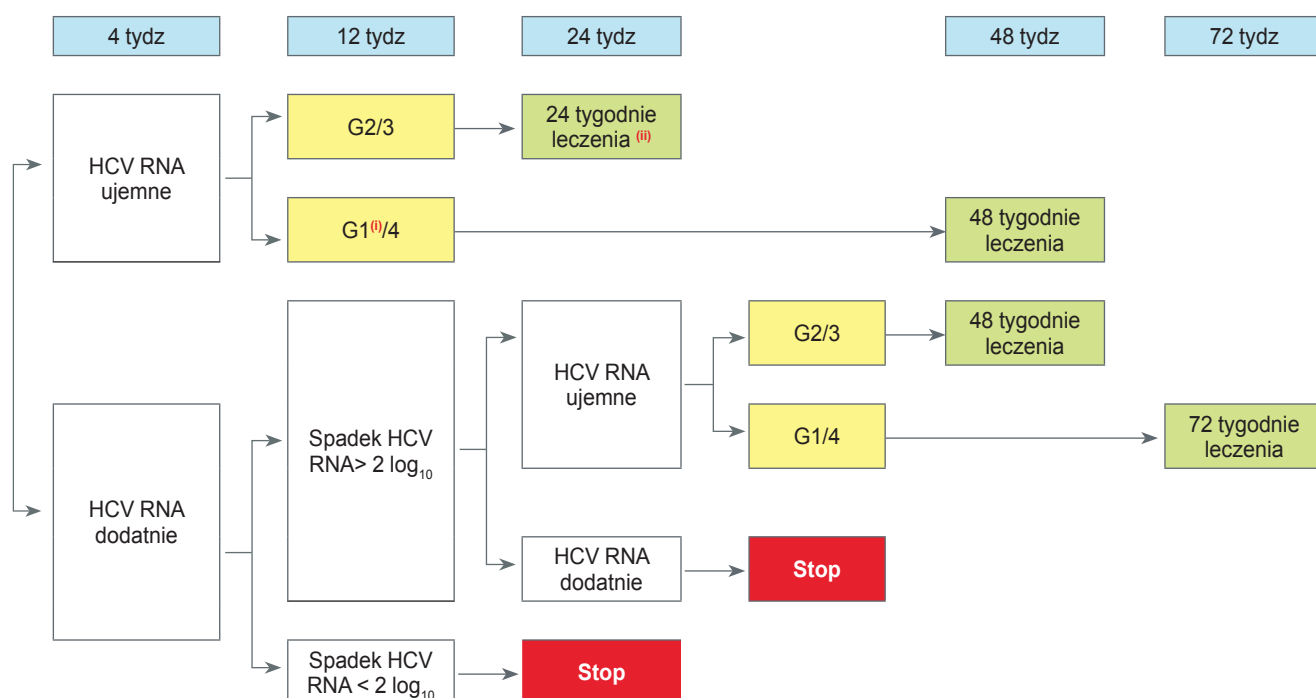
	Pierwsze leczenie	Reaktywacja zakażenia	Brak odpowiedzi
F0F1	Indywidualna decyzja	Indywidualna decyzja/ potrójna terapia	Odroczenie
F2F3	Potrójna terapia	Potrójna terapia	Odroczenie (ii)
F4	Potrójna terapia	Potrójna terapia	Potrójna terapia

* Dostosowane według: Ingiliz P, Rockstroh J. Liver International 2012;32(8):1194-9.

i Skala Metavir zwłóknienia wątroby: F0=brak oznak zwłóknienia; F1= wrotne zwłóknienie, brak przegród; F2= wrotne zwłóknienie, kilka przegród, F3=pomostowe zwłóknienie, F4=marskość.

ii Monitorowanie stadium zwłóknienia raz w roku, najlepiej z wykorzystaniem dwóch ustalonych metod. Zastosowanie potrójnej terapii, jeśli szybki postęp zwłóknienia.

Proponowany optymalny czas leczenia pacjentów HCV/HIV z podwójną koinfekcją HCV, niespełniających niezbędnych warunków do potrójnej terapii zawierającej bezpośrednio działające środki antywirusowe przeciwko HCV.



Opis wyników leczenia Peg-IFN i ribawiryną

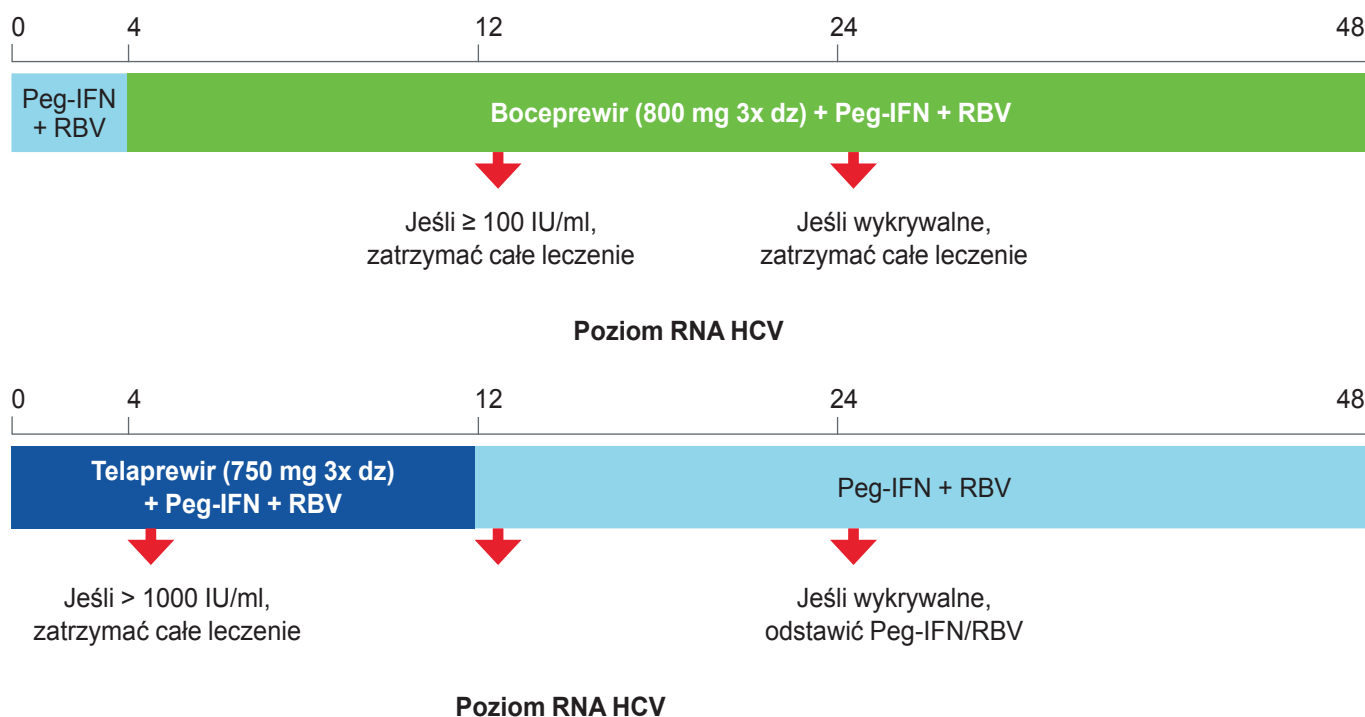
	Czas	Poziom RNA HCV
Szybka Odpowiedź Wirusologiczna (RVR)	4 tydzień leczenia	Niewykrywalny (< 50 IU/ml)
Wczesna Odpowiedź Wirusologiczna (EVR)	12 tydzień leczenia	Niewykrywalny (< 50 IU/ml)
Opóźniona Odpowiedź Wirusologiczna (DVR)	12 tydzień leczenia	> 2 log ₁₀ zmniejsza się w porównaniu z poziomem wyjściowym, ale ciągle jest wykrywalny
Odpowiedź zerowa	12 tydzień leczenia	> 2 log ₁₀ zmniejsza się w porównaniu z poziomem wyjściowym
Częściowy brak odpowiedzi	12 tydzień i 24 tydzień leczenia	> 2 log ₁₀ zmniejsza się w 12 tygodniu, ale jest wykrywalny w 12 tygodniu i w 24
Przedłużona Odpowiedź Wirusologiczna (SVR)	24 tygodnie po leczeniu	Niewykrywalny (< 50 IU/ml)
Przełom	Kiedykolek w czasie leczenia	Ponowne pojawienie się RNA HCV w jakimkolwiek momencie podczas terapii i już po pojawieniu się odpowiedzi wirusologicznej
Ponowne pogorszenie się (średnie ryzyko)	Koniec leczenia i 24 tydzień po leczeniu	Poziom obecności RNA HCV niewykrywalny na końcu terapii, ale wykrywalny w 24 tygodniu po terapii

Na podstawie EASL HCV CPG 2011 (www.easl.eu/assets/application/files/d0df9f948c85a72_file.pdf - dostępnych 07/05/2011)

i Kiedy nie ma dostępu do istniejących bezpośrednio działających środków antywirusowych (DAA) lub kiedy są wysokie szanse na wyleczenie, nawet przy stosowaniu podwójnej terapii (korzystny genotyp IL28B, niska wiremia HCV oraz niezaawansowany stopień zwłóknienia)

ii U pacjentów z niskim wyjściowym poziomem wirerii (< 600 000 IU/L) i minimalnym stopniem zaawansowania włóknienia wątroby.

Zastosowanie boceprewiru lub telaprewiru u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV



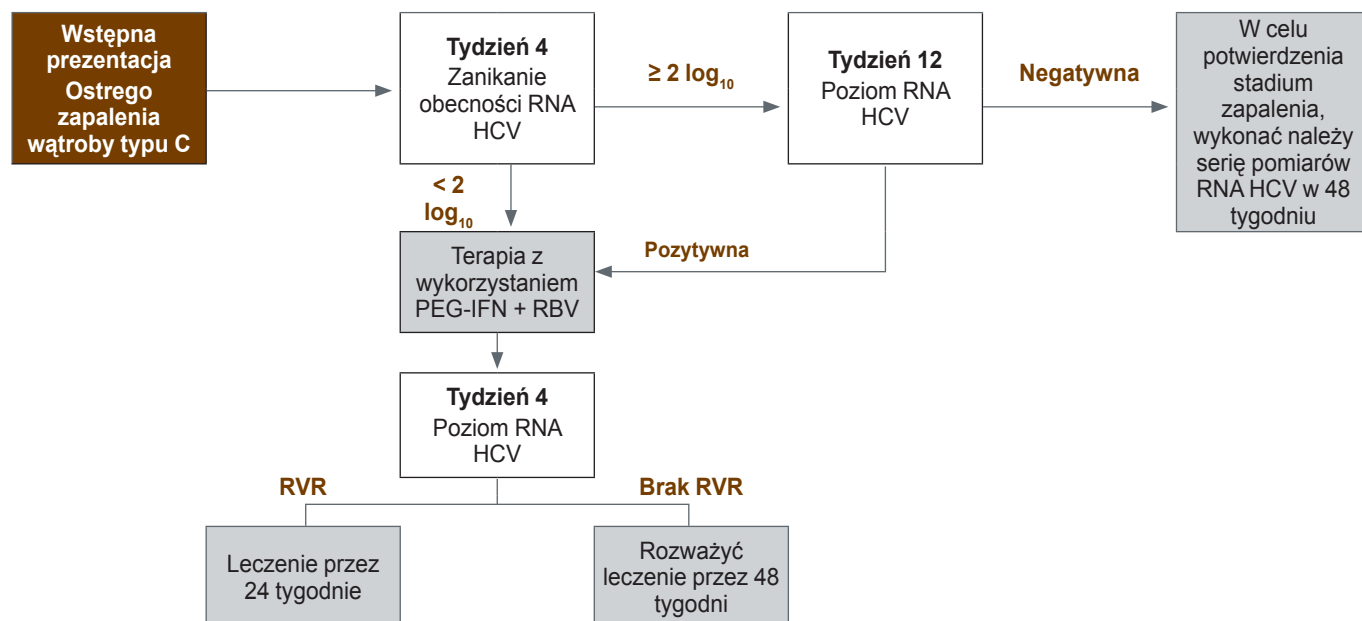
Terapia powinna być zatrzymana, kiedy na jakimkolwiek etapie potwierdzony zostanie wzrost HCV RNA o 1log, następujący po etapie obniżenia.

Klasyfikacja i zasady leczenia pacjentów z koinfekcją HIV i HCV genotypy 2, 3 lub 4, u których nie uzyskano odpowiedzi lub wystąpiła reaktywacja zakażenia po wcześniejszych terapiach interferonem

KATEGORIA	PODGRUPA	SUGEROWANE POSTĘPOWANIE
Suboptymalne leczenie	• Suboptymalny schemat • Interferon (monoterapia lub z rybawiryną) • Niska dawka rybawiryny • Krótki czas leczenia	Ponowne leczenie skojarzone Peg-IFN i rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała
	Działania niepożądane i słaba adherencja	Optymalne wsparcie (SSRI, paracetamol/ NLPZ, poprawa adherencji, zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostowych ⁽ⁱ⁾)
Optymalne leczenie z niepowodzeniem wirusologicznym	Reaktywacja zakażenia (ujemne HCV RNA na koniec leczenia)	• W przypadku pacjentów z genotypem 1, czekać i monitorować, jeśli poziom zwłóknienia jest niski (F0/1) i jeśli nie ma lub jest słaby postęp zwłóknienia, w przeciwnym przypadku, zastosować ponowne leczenie przy użyciu potrójnej terapii • W przypadku pacjentów z genotypami 2, 3 i 4 z łagodnym zwłóknieniem, czekać i monitorować. Jeśli następuje szybki rozwój lub > średnie zwłóknienie, zastosować ponowne leczenie z użyciem skojarzonej terapii Peg-IFN plus rybawiryna, w dawce zależnej od wagi ciała (rozważyć dłuższą trwającą terapię)
	Niepowodzenie leczenia (nigdy nie ma niewykrywalnego HCV-RNA podczas leczenia)	• W przypadku pacjentów G1 ze zwłóknieniem w skali F3/4 lub z innym stadium włóknienia i z szybko postępującym zwłóknieniem, rozważyć leczenie telaprawirem lub boceprawirem jako elementami potrójnej terapii • U pacjentów niewykazujących obniżenia HCV-RNA o 2 log lub tych, dla których brak danych o obniżeniu poziomu HCV-RNA podczas pierwszego cyklu potrójnej terapii, zaleca się wprowadzenie terapii Peg-IFN i rybawiryną, jeśli po 4 tygodniach zanotowano obniżenie poziomu HCV-RNA o 1 log • W przypadku innych pacjentów, ostrożnie monitorować i czekać aż nowe leki antywirusowe będą dostępne w badaniach klinicznych lub zostaną zarejestrowane

i Dane dotyczące zastosowania hematopoetycznych czynników wzrostowych u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV jak dotąd ograniczają się do poprawy jakości życia, wykazano natomiast iż nie mają one wpływu na skuteczność leczenia przeciwwirusowego; w Europie leczenie czynnikami wzrostu nie uzyskało jak dotąd oficjalnej akceptacji.

Schemat postępowania w przypadku ostrych zapaleń wątroby spowodowanych HCV u osób zakażonych wirusem HIV



Według ustaleń panelu Europejskiej Sieci Leczenia AIDS (NEAT) na temat ostrego zapalenia wątroby typu C. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. AIDS. 2011 Feb 20;25(4):399-409.



Dodatek

Rekomendacje EACS



Spis treści

▪ Modyfikacje stylu życia.....	I
▪ Interakcje pomiędzy lekami antydepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi	II
▪ Modyfikacja dawkowania leków antyretrowirusowych w niewydolności nerek.....	III
▪ Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu tubulopatii proksymalnej (proximal renal tubulopathy; PRT).....	V
▪ Zalecenia dozowania leków antyretrowirusowych u pacjentów z niewydolnością wątroby	VI
▪ Diagnoza i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zespole wątrobowo-nerkowym.....	VIII
▪ Leki przeciwmalaryczne w złożonej ART.....	IX
▪ Uzależnienie od substancji psychoaktywnych	X
▪ Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku hiperlaktemii i kwasicy mleczanowej.....	XI
▪ Skala Lawtona (IADL - Ocena Złożonych Czynności Życiowych)	XII
▪ Postępowanie z pacjentami zakażonymi HIV z marskością wątroby	XIV
▪ Bibliografia	XVI
▪ Konflikt interesów	XVII

Modyfikacje stylu życia ⁽ⁱ⁾

Rzucenie palenia	• Krótkie zachęcenie pacjenta do rzucenia palenia • Jeśli pacjent nadal nie jest przekonany, spróbuj zmotywować go poprzez zaprezentowanie pozytywnych efektów abstynencji nikotynowej – zauważalnych od razu: większe domowe oszczędności, poprawa odczuwania różnych smaków, ładniejsza i zdrowsza skóra, zmniejszenie duszności oraz długofalowych: zapobieganie POCHP, ChNS, udaru mózgu, nowotworów płuc) • Jeśli pacjent deklaruje chęć rzucenia palenia, ustal dokładną datę, od której przestaje palić oraz system nagród • W razie potrzeby zaleć zastępczą substytucję nikotynową (plastry, guma do żucia, spray), vareniclinę lub bupropion (uwaga: oba leki mogą powodować zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego np. myśli samobójcze; bupropion może wchodzić w interakcje z PIs i NNRTIs) • Rozważ skierowanie pacjenta do specjalistycznych ośrodków zajmujących się pomocą osobom rzucającym palenie • Rozważ z pacjentem możliwe sytuacje powrotu do nałogu, wytłumacz, że są one częste w procesie odzwyczajania się od nikotyny, a pomimo czasowych niepowodzeń nadal głównym celem, do którego powinno się dążyć jest całkowita abstynencja
Poradnictwo dietetyczne	• Modyfikacje dietetyczne nie powinny kolidować z wymaganiami niezbędnymi do prawidłowej absorpcji leków antyretrowirusowych • Dieta powinna być prawidłowo dobrana i dostarczać odpowiednią wartość kaloryczną • Ogranicz spożywanie tłuszczów nasyconych, cholesterolu i rafinowanych cukrów • Ogranicz całkowite spożywanie tłuszczów w diecie do < 30%, w tym cholesterolu do < 300 mg/dobę • Zaleć zwiększenie spożywania warzyw, owoców, produktów bogatych w błonnik • Zaleć częste spożywanie ryb, drobiu (bez skóry) i innego chudego mięsa • Rozważ konsultację dietetyka oraz założenie cotygodniowego dzienniczka, w którym pacjent zapisywałby wszystkie swoje posiłki i napoje (celem wykrycia „pustych” kalorii w diecie) • Zaleć unikanie drastycznych diet („efekt jo-jo”) • U pacjentów z zespołem wyniszczenia i dyslipidemią, rozważ konsultację dietetyka (na pierwszym miejscu stawia się zmniejszenie objawów wyniszczenia) • Pacjenci z nadwagą i otyłością powinni być motywowani do zmniejszenia wagi ciała. Nie zaleca się diet opartych na głodówkach, mogą one zmniejszyć odporność organizmu. Należy również dokładnie obserwować pacjentów z niedożywieniem. Prawidłowe BMI: 18,5-24,9; Nadwaga: 25,0-29,9, Otyłość: > 30,0 kg/m² • Spożywanie alkoholu powinno być ograniczone do < 20-40 g/dobę. Do zmniejszenia lub całkowitego zaprzestania spożywania alkoholu powinni zostać przekonani pacjenci dotknięci chorobami wątroby, z problemami z adherencją, nieodpowiednim wzrostem liczby komórek CD4 T, z chorobami nowotworowymi, po przebytej gruźlicy, dotknięci biegunką oraz pacjenci znajdujący się w szczególnych warunkach związanych z bardzo wysokim spożywaniem alkoholu.
Promocja aktywności fizycznej	• Promocja aktywnego stylu życia w celu zapobiegania otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy • Zachęcaj do umiarkowanej aktywności fizycznej (chodzenie po schodach, jazda rowerem lub spacer do pracy, kolarstwo, pływanie, piesze wędrówki itp.) • Raczej powinno się unikać intensywnych ćwiczeń • Zachęcaj do ćwiczeń sprzyjających prawidłowej funkcji układu sercowo-naczyniowego (np. 30 minut żwawego marszu > 5 dni w tygodniu) • Zachęcaj do poprawy siły mięśniowej i elastyczności stawów

i Oparte na rekomendacjach Amerykańskiej Agencji ds. badań przesiewowych (US Preventive Services Task Force).

Interakcje pomiędzy lekami antydepresyjnymi a lekami antyretrowirusowymi

Oddziaływania między lekami	ARV	Skutki oddziaływań między lekami	Zalecenia
Sertralina	EFV	AUC sertraliny zmniejszony o 39%	miareczkowanie dawki
	DRV	AUC sertraliny zmniejszony o 49%	
Paroksetyna	FPV	AUC paroksetyny zmniejszony o 50%	miareczkowanie dawki
	DRV	AUC paroksetyny zmniejszony o 40%	
	RTV	może zwiększać poziom paroksetyny	
Wenlafaksyna	RTV	może zwiększać poziom wenlafaksyny	miareczkowanie dawki
Citalopram	RTV	może zwiększać poziom citalopramu	miareczkowanie dawki
Mirtazapina	PIs	może zwiększać poziom mirtazapiny	miareczkowanie dawki

Metabolizm leków antydepresyjnych (główne szlaki pogrubionym drukiem): **Sertralina**: CYP **2B6**, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (słaby inhibitor CYP 2D6, 3A4); **Paroksetyna**: CYP **2D6** (inhibitor CYP 2D6); **Wenlafaksyna**: CYP **2D6**, 3A4 (słaby inhibitor CYP 2D6); **Citalopram**: CYP **2C19**, 2D6, **3A4** (słaby inhibitor CYP 2D6); **Mirtazapina**: CYP **2D6**, **3A4**, 1A2.

Leki antydepresyjne nie modyfikują poziomu PIs i NNRTIs. Leki antyretrowirusowe mogą zmieniać stężenie leków antydepresyjnych. Nie zanotowano oddziaływań między lekami antydepresyjnymi a raltegravirem. Wenlafaksyna (i w mniejszym stopniu mirtazapina) mogą powodować wydłużenie QT. Największe ryzyko wydłużenia QT istnieje u pacjentów przyjmujących PI i/lub metadon, którzy wymagają leczenia środkami antydepresyjnymi.

Modyfikacja dawkowania leków antyretrowirusowych w niewydolności nerek

eGFR ⁽ⁱ⁾ (ml/min)					Hemodializa	
≥ 50					10-29	< 10
NRTIs						
Didanozyna EC ⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 kg	400 mg 1xdz	200 mg 1xdz	150 mg 1xdz	> 60 kg: 100 mg 1xdz	
	< 60 kg	250 mg 1xdz	125 mg 1xdz	100 mg 1xdz	< 60 kg: 75 mg 1xdz	
Emtricytabina		200 mg 1xdz	200 mg 1x co 48godz	200 mg 1x co 72godz	200 mg 1x co 96godz	200 mg 1x co 96godz
Tenofovir ^(vii)				Nie zalecany	Nie zalecany	
		300 mg 1xdz	300 mg 1x co 48godz	(300 mg 1x co 72-96godz, jeśli nie ma innej alternatywy)	(300 mg 1x co 7dni, jeśli nie ma innej alternatywy)	300 mg 1x co 7dni AD ^(iv)
Lamiwudyna		300 mg 1xdz	150 mg 1xdz	100 mg 1xdz ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg 1xdz ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg 1xdz ⁽ⁱⁱⁱ⁾ AD ^(iv)
Zidowudyna		300 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku		100 mg co 8h	100 mg co 8h
Stawudyna < 60 kg		30 mg co 12h	15 mg co 12h	15 mg 1xdz	15 mg 1xdz	15 mg 1xdz AD ^(iv)
Stawudyna > 60 kg		40 mg co 12h	20 mg co 12h	20 mg 1xdz	20 mg 1xdz	20 mg 1xdz AD ^(iv)
Abacawir		300 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku		Nie wymaga zmiany dawkowania leku	Nie wymaga zmiany dawkowania leku
Abacawir/lamiwudyna						
Zidowudyna/lamiwudyna						
Zidowudyna/lamiwudyna/abacawir						
Emtricytabina/tenofovir	1xdz		1x co 48godz			Stosować oddzielne leki
NNRTIs						
Newirapina		200 mg co 12h				Nie wymaga zmiany dawkowania leku
Efawirenz		600 mg 1xdz				Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)
Etrawiryna		200 mg co 12h				Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)

eGFR ⁽ⁱ⁾ (ml/min)				Hemodializa	
	≥ 50	30-49	10-29		< 10
PIs					
Lopinawir/ritonawir	400/100 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)			
Darunawir/ritonawir	800/100 mg 1xdz	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)			
Atazanawir/ritonawir	300/100 mg 1xdz	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v,vi)			
Sakwinawir/ritonawir	1000/100 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)			
Fosamprenawir/ritonawir	700/100 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)			
Tipranawir/ritonawir	500/200 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v)			
Inna ART					
Raltegrawir	400 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku ^(v) (dawka po dializie ^(iv))			
Marawirok: podawany jednocześnie ale z inhibitorami CYP3A4 ^(viii)	300 mg co 12h	Nie wymaga zmiany dawkowania leku			
Marawirok: podawany jednocześnie ale bez inhibitorów CYP3A4 ^(viii)	jeśli eGFR < 80 ml/min wymagane jest zmniejszenie dawki ^(viii)				

- i eGFR: współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate), według skróconego wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
- ii Redukcja dawki jeśli połączone z TDF
- iii 150 mg dawka nasycająca
- iv AD: po dializie (after dialysis)
- v Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerkowych są ograniczone, niemniej jednak wyniki farmakokinetyki sugerują, że nie jest wymagana zmiana dawkowania

- vi Związane z nefrotoksycznością, rozważyć leczenie innym inhibitorem proteazy (PI) jeśli uprzednio występowały przewlekłe choroby nerek (PChN)
- vii Związane z nefrotoksycznością, rozważyć alternatywną ART, jeśli uprzednio występowały przewlekłe choroby nerek (PChN)
- viii Aby zapoznać się ze specjalnymi zaleceniami, patrz podsumowanie charakterystyki produktu; stosować z zachowaniem ostrożności jeśli eGFR < 30 ml/min

Postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu tubulopatii proksymalnej (proximal renal tubulopathy; PRT)

Wskazania diagnostyczne do wykonania testu na tubulopatię proksymalną	Test na proksymalną tubulopatię nerkową ^(iv) , włączając w to	Rozważ odstawienie Tenofowiru jeśli
• stopniowy spadek eGFR ⁽ⁱ⁾ & eGFR < 90 & przy wykluczeniu innych przyczyn i/lub • potwierdzona hipofosfatemia ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i/lub • potwierdzony wzrost stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UP/C) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ • niewydolność nerkowa nawet jeśli stabilna (eGFR < 60)	• białkomocz kanalikowy ^(v) • wydzielanie fosforanów do krwi i wydalanie fosforanów z moczem ^(vi) • glukoza we krwi i glukozuria • stężenie wodorowęglanów w surowicy i pH moczu ^(vii) • poziom kwasu moczowego we krwi i wydalanie kwasu moczowego z moczem ^(viii) • potas w surowicy i wydalanie potasu z moczem	• potwierdzona proksymalna tubulopatia nerkowa bez stwierdzenia innej przyczyny

i eGFR: współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate), według skróconego wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

ii Potas w surowicy < 0,8 mmol/l lub według lokalnych norm; wziąć pod uwagę chorobę kości, zwłaszcza jeśli następuje wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej w stosunku do pierwotnej wytycznej: pomiar 25(OH) witamina D, PTH

iii UP/C w badaniu moczu: spółczynnik białkomocz/kreatynina (mg/mmol), określa białkomocz całkowity, włącznie z białkomoczem kłębuszkowym i cewkowym. Albuminuria, wykryta testem pskowym, jest pierwszym markerem uszkodzenia kłębuszków nerkowych, natomiast nie odzwierciedla uszkodzenia cewek

iv Nie jest jasne, który test lepiej pozwala zdiagnozować nefrotoksyczność tenofowiru. Proksymalna tubulopatia charakteryzuje się przez: białkomocz, hipofosfatemię, hipokalemię, hipourikemię, kwasicę nerkową, glukozurię z normalnym poziomem glukozy we krwi. Mogą towarzyszyć: niewydolność nerek i poliuria. Najczęściej tylko niektóre z tych objawów mogą być obserwowane

v Testy na białkomocz kanalikowy obejmują badanie: poziomu białka wiążącego retinol, α1- lub β2 - mikroglobuliny, cystatyny C, poziomu wydalanych do moczu aminokwasów

vi Określone ilościowo jako frakcjonowane wydalanie fosforanów: $(PO4_{(moczu)} / PO4_{(surowica)}) / (Creatinine_{(moczu)} / Creatinine_{(surowica)})$ w zwykłej próbce moczu pobranej rano, na czczo. Odbiegające od normy > 0,2 (> 0,1 przy poziomie fosforanów w surowicy < 0,8 mmol/l)

vii Stężenie wodorowęglanów w surowicy < 21 mmol/l i pH moczu > 5,5 sugerują kwasicę kanalików nerkowych

viii Frakcjonowane wydalanie kwasu moczowego: $(Kwas\ moczowy_{(moczu)} / Kwas\ moczowy_{(surowica)}) / (Kreatynina_{(moczu)} / Kreatynina_{(surowica)})$ w zwykłej próbce moczu pobranej rano, na czczo. Odbiegające od normy > 0,1

Zalecenia dozowania leków antyretrowirusowych u pacjentów z niewydolnością wątroby

Nukleozydowe Inhibitory Odwrotnej Transkryptazy

Abacawir	Wynik w skali Child-Pugh 5–6: 200 mg 2xdz (stosować roztwór doustny)
	Wynik w skali Child-Pugh > 6: Przeciwwskazana
Didanozyna	Przeciwwskazana
	Jeśli stosowana, bez zmiany dawkowania
Emtricytabina	Bez zmiany dawkowania
Lamiwudyna	Bez zmiany dawkowania
Stawudyna	Przeciwwskazana
	Jeśli stosowana, bez zmiany dawkowania
Tenofowir	Bez zmiany dawkowania
Emtricytabina (FTC) + tenofowir (TDF)	Bez zmiany dawkowania
Zidowudyna	Zmniejszyć dawkę o 50 % lub podwoić przerwę między dawkami

Nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)

Delawirdyna	Nie ma zaleceń dawkowania; stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Efawirenz	Nie ma zaleceń dawkowania; stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Efawirenz + emtricytabina (FTC) + tenofowir (TDF)	
Etrawiryna	Wynik w skali Child-Pugh < 10: bez zmiany dawkowania
	Wynik w skali Child-Pugh > 9: nie ma zaleceń dawkowania
Newirapina	Wynik w skali Child-Pugh > 6: niewskazany

Inhibitory Proteazy

Atazanawir	Wynik w skali Child-Pugh 7–9: 300 mg raz dziennie
	Wynik w skali Child-Pugh > 9: nie zalecana
	Wzmocnienie ritonawiru nie jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Child-Pugh > 7).
Darunawir	Łagodne lub średnie zaburzenia czynności wątroby: bez zmiany dawkowania
	Ostre zaburzenia czynności wątroby: niewskazany
Fosamprenawir	Tylko pacjenci nie leczeni uprzednio inhibitorami proteazy:
	Wynik w skali Child-Pugh 5–9: 700 mg 2dz
	Wynik w skali Child-Pugh 10-15: 350 mg 2dz
	Pacjenci leczeni uprzednio inhibitorami proteazy:
	Wynik w skali Child-Pugh 5-6: 700 mg 2dz + RTV 100 mg 1xdz
	Wynik w skali Child-Pugh 7–9: 450 mg 2dz + RTV 100 mg 1xdz
	Wynik w skali Child-Pugh 10-15: 300 mg 2dz + RTV 100 mg 1xdz
Indinawir	Niewydolności wątroby łagodne do średnich: 600 mg co 8h
Lopinawir/ritonawir	Nie ma zaleceń dawkowania; stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Nelfinawir	Łagodne zaburzenia czynności wątroby: bez zmiany dawkowania
	Średnie do ostrych zaburzeń czynności wątroby: niewskazany
Ritonawir	Odnieść się do zaleceń dotyczących pierwszego leczenia inhibitorami proteazy
Sakwinawir	Łagodne do średnich zaburzeń czynności wątroby: stosować z zachowaniem ostrożności
	Ostre zaburzenia czynności wątroby: niewskazany
Tipranawir	Wynik w skali Child-Pugh < 7: stosować z zachowaniem ostrożności
	Wynik w skali Child-Pugh > 6: niewskazany

Inhibitory fuzji

Enfuvirtyd	Bez zmiany dawkowania
-------------------	-----------------------

Antagonista CCR5

Marawirok	Nie ma zaleceń dawkowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenia będą prawdopodobnie zwiększone.
------------------	--

Inhibitory integrazy

Raltegrawir	Niewydolności wątroby łagodne do średnich: bez zmiany dawkowania Ostra niewydolność wątroby: niezalecane
--------------------	--

Uwaga: Dysfunkcje wątroby to dobre wskazanie do terapeutycznego monitorowania leku (TDM) ale doświadczenia kliniczne dotyczące tych zmienionych dawek są bardzo ograniczone

Diagnoza i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w zespole wątrobowo-nerkowym

Diagnoza	Rozważyć obecność zespołu nerkowo-wątrobowego (HRS) u pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem oraz przy poziomie kreatyniny $>1,5$ mg/dl. Jest to diagnostyka wykluczenia - przed postawieniem diagnozy, następujące schorzenia muszą być leczone: • Sepsa (wszystkie próbki pobrane od pacjenta muszą zostać zbadane, aby potwierdzić brak infekcji) • Objętość traconych płynów (krwawienie, biegunka, nadmierne wydalenie moczu) • Środki rozszerzające naczynia krwionośne • Organiczna niewydolność nerkowa (opadanie moczu; USG nerek) Zaprzestanie podawania diuretyków, a objętość płynów w naczyniach krwionośnych uzupełniona np. albuminą Jeśli mimo powyższych działań, dysfunkcje nerkowe nadal się utrzymują, przeprowadzić rozpoznanie w kierunku HRS		
Zalecana terapia	Przeszczep wątroby (stopień ważności w zależności od wyniku MELD). Jeśli pacjent jest na liście do przeszczepu, wynik MELD powinien być aktualizowany codziennie i przekazywany do centrum transplantacji.		
Alternatywa (terapia pomostowa)	Środki zwężające naczynia krwionośne	Oktreotyd	100-200 µg podskórnie 3xdz
			→ Cel to wzrost średniego ciśnienia tętniczego o 15 mm HG
		+ Midodrine	5-15 mg doustnie 3xdz
		lub Terlipressin ⁽¹⁾	0,5-2,0 mg dożylnie co 4-6 godz
	i dożylna albumina (oba przez przynajmniej 7 dni)		50-100 g dożylnie 1xdz.

Leki przeciwmalaryczne w złożonej ART

Strzałki: wskazują efekt leków antyretrowirusowych na leki przeciwmalaryczne/kluczowy metabolit

Zielony: nie przewiduje się znaczących oddziaływań klinicznych

Żółty: potencjalne oddziaływanie (rozważyć leczenie przed podróżą i terapeutyczne monitorowanie leku)

Czerwone: oddziaływania kliniczne, nie stosować lub stosować z zachowaniem ostrożności

Przeciwmalaryczne	Wskazania ⁽ⁱ⁾	NNRTI	PI
Meflokina (M) CYP 3A4	P/T	↓	↑ M może zredukować działanie inhibitora proteazy (ritonawir do 35 %)
Artemisinins (A) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ CYP 2B6, 3A4, 2C19	T	↑↓ Wzrost A (EFV) lub kluczowego metabolitu (NVP)	↑ Wzrost A: monitorować zatrucie (wątroba)
Lumefantrin (L) CYP 3A4	T	↓	↑ Lopinawir zwiększa L 2-3x
Atowakwon (A) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Proguanil ^(iv) CYP 2C19	P/T	→	↓ RTV/ATV/LPV zmniejszają A: rozważyć zwiększenie dawki
Doksycyklina	P	→	→
Chlorochinina CYP 3A4, 2D6	T	→	→
Chinina (Q) CYP 3A4, 2D6	T	↓ Rozważyć zwiększenie dawki	↑ RTV zwiększa o 4 razy ilość Q: rozważyć zmniejszenie dawki, monitorować zatrucie (dźwięki w uszach)
Primakina CYP 1A2, 2D6, 3A4	(P)/T	Nie dotyczy	Nie dotyczy

i P: stosować profilaktycznie, T: jako terapia

ii A i jego kluczowy metabolit, dihydroartemisinin są składnikami aktywnymi

iii A zwiększa poziom ZDV o 35 %

iv Współdziałanie z A zależy od P, a nie jego aktywnego metabolitu; dlatego prawdopodobnie nie wywołuje skutku na indukcję/hamowanie

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych

Charakterystyka stosowanych leków w opioidowej terapii zastępczej (OST)

Cecha	Metadon	Buprenorfina
Dawki potrzebne do zapobiegania występowania zespołu abstynencji w zależności od stopnia uzależnienia	Zależność liniowa (od 10-300 mg na dzień)	Zależność liniowa tylko dla osób z mniejszym uzależnieniem opioidowym – efekt pułapowy (maksymalna dzienna dawka 24 mg)
Oddziaływanie z lekami atyretrowirusowymi	Stężenia metadonu w osoczu są zredukowane jeśli jest stosowany razem z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorami proteazy (PIs): • NVP & EFV: ↓ 40-50% • ETV: ↓ < 10% • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 10-25% • ATV, IDV: ↓ < 10%	Stężenia buprenorfiny (B) i jej aktywnego metabolitu norbuprenorfiny w osoczu (N) są zredukowane jeśli leki te są stosowane razem z NNRTIs, a zwiększone jeśli są skojarzone z niektórymi PIs • NVP & EFV: ↓ do 50% (B) i 70% (N) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B&N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • LPV/r: ↑ < 10% (B&N) • UWAGA: B zmniejsza ilość ATV, jeśli więc stosuje się B, należy jednocześnie obowiązkowo stosować ritonawir
	UWAGA: Zachować ostrożność przy zespole abstynencji jeśli jest on połączony z terapią ARV, która obniża stężenie osocza oraz występuje ryzyko zatrucia lekami, jeśli takie terapie ARV są przerywane – odwrotnie jeśli terapie ARV zwiększają stężenie osocza	
Ryzyko przedawkowania	Tak	Nie ma, jeśli jest stosowana jako koformulacja z naloksonem
Powoduje przedłużenie QT na EKG	Tak (związek między dawką a odpowiedzią) ⁽ⁱ⁾	Nie
Ryzyko zaparcia	wysokie	wysokie
Rodzaj podawania	Tabletki lub w płynie	Tabletki stosowane podjęzykowo
Ryzyko dalszego zaburzenia czynności u osób z istniejącymi zaburzeniami wątroby	Tak	Tak

i EKG zalecane w przypadku dziennych dawek metadonu przekraczających 50 mg; szczególna ostrożność jeśli równocześnie używane są inne leki, o których wiadomo że powodują przedłużenie QT (np. niektóre PI takie jak SQV/r albo albuterol lub salbutamol, amiodaron, amitryptylina, astemizol, chlorochinina, klomipramin i moksyflokscyna).

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku hiperlaktemii i kwasicy mleczanowej

Czynniki ryzyka	Profilaktyka / Diagnostyka	Objawy
• Zastosowanie ddl > d4T > ZDV • Koinfekcja HCV/HBV • Zastosowanie rybawiryny • Choroby wątroby • Niska liczba komórek CD4 • Cięża • Płeć żeńska • Otyłość	• Unikanie kombinacji d4T + ddl • Rutynowa kontrola poziomu mleczanów w surowicy nie zalecana – nie jest czynnikiem przepowiadającym kwasicę mleczanową • Pomiar poziomu mleczanów w surowicy, stężenia wodorowęglanów i gazometrii + pH krwi tętniczej wskazane przy wystąpieniu objawów sugerujących hiperlaktatemie • Dokładny monitoring objawów przy > 1 czynniku ryzyka	• Hiperlaktatemia: niewyjaśnione nudności, ból brzucha, hepatomegalia, wzrost aktywności ALT i/lub AST, chudnięcie • Acidaemia: astenia, duszność, arytmia • Zespół objawów imitujący zespół Guillain-Barré

Leczenie

Mleczany w surowicy (mmol/L)	Objawy	Proponowane interwencje
> 5 ⁽ⁱ⁾	Tak/Nie	• Wykonaj ponowne badanie celem potwierdzenia wyniku, zmierz pH tętnicze i określ stężenie wodorowęglanów ⁽ⁱ⁾ • Jeśli powtórzony wynik jest taki sam jak poprzedni, wyklucz inne przyczyny - Tętnicze pH ↓ lub wodorowęglany ↓ ⁽ⁱ⁾: Odstaw NRTIs - Tętnicze pH i/lub wodorowęglany w normie: Rozważ zmianę terapii na NRTI o niskim ryzyku hiperlaktatemii, następnie uważnie monitoruj pacjenta LUB odstaw NRTIs
2-5	Tak	Wyklucz inne przyczyny; jeśli etiologia nieznana: uważnie monitoruj pacjenta LUB rozważ zmianę terapii na NRTI o niskim ryzyku hiperlaktatemii, LUB odstaw NRTI
2-5	Nie	Powtórz badanie Jeśli podobny wynik: uważnie monitoruj pacjenta
< 2		Brak działań

Leczenie kwasicy mleczanowej (niezależnie od poziomu mleczanów w surowicy)

Hospitalizacja pacjenta. Odstaw NRTIs. Zapewnij dożylnie nawodnienie. Można zastosować uzupełnienie witamin (witaminy z grupy B 4 ml 2xdz, ryboflawina 20 mg 2xdz, tiamina 100 mg 2xdz; L-karnityna 1000 mg 2xdz), chociaż nie dowiedziono ich korzystnego działania

i Kwasica mleczanowa występuje rzadko, ale jest stanem zagrażającym życiu, przebiegającym zazwyczaj objawowo; wysokie ryzyko przy poziomach mleczanów w surowicy > 5 a zwłaszcza > 10 mmol/L.

Skala Lawtona (IADL - Ocena Złożonych Czynności Życiowych)

A. Zdolność używania telefonu		
1.	Posługuje się telefonem z własnej inicjatywy; szuka i wybiera numery, itd.	1
2.	Wybiera kilka dobrze znanych numerów	1
3.	Odpowiada na telefony, ale nie wybiera numerów	1
4.	W ogóle nie używa telefonu	0
B. Zakupy		
1.	Samodzielnie zajmuje się robieniem wszystkich potrzebnych zakupów	1
2.	Robi samodzielnie niewielkie zakupy	0
3.	Zawsze podczas robienia zakupów musi mieć osobę towarzyszącą	0
4.	Zupełnie niezdolny do robienia zakupów	0
C. Gotowanie		
1.	Samodzielnie planuje, przygotowuje i podaje odpowiednie dania	1
2.	Przygotowuje odpowiednie dania, jeśli dostarczy mu się składniki	0
3.	Podgrzewa i podaje przygotowane jedzenie lub przygotowuje jedzenie, ale nie utrzymuje odpowiedniej diety	0
4.	Musi mieć przygotowane i podane jedzenie	0
D. Obowiązki domowe		
1.	Dba o dom samodzielnie lub z pomocą od czasu do czasu (np. pomoc w ciężkich obowiązkach domowych)	1
2.	Wykonuje lekkie, codzienne obowiązki domowe jak mycie naczyń, ścielenie łóżka	1
3.	Wykonuje lekkie, codzienne obowiązki domowe, ale nie potrafi utrzymać należytej czystości	1
4.	Potrzebuje pomocy do wykonywania wszystkich obowiązków domowych	1
5.	Nie uczestniczy w żadnych domowych obowiązkach	0
E. Pranie		
1.	Samodzielnie pierze swoje rzeczy	1
2.	Pierze małe rzeczy typu skarpety, itp.	1
3.	Całe pranie musi być zrobione przez kogoś innego	0
F. Poruszanie się transportem publicznym		
1.	Samodzielnie podróżuje transportem publicznym lub prowadzi swój samochód	1
2.	Organizuje swoje podróże taksówką, ale nie korzysta z innego transportu publicznego	1
3.	Podróżuje transportem publicznym, jeśli towarzyszy mu jakaś druga osoba	1
4.	Ograniczone przemieszczanie się taksówką lub transportem publicznym nawet z osobą towarzyszącą	0
5.	Nie podróżuje w ogóle	0

G.	Odpowiedzialność w braniu leków	
1.	Samodzielnie bierze leki i poprawnie je dawkuje w odpowiednim czasie	1
2.	Jest w stanie sam brać leki, jeśli zostaną one przygotowane w oddzielnych pojemnikach	0
3.	Nie jest w stanie sam zadbać o branie leków	0
H.	Zdolność do zarządzania swoimi pieniędzmi	
1.	Samodzielnie zarządza swoimi pieniędzmi (utrzymuje budżet, wypisuje чеки, płaci czynsz i rachunki, chodzi do banku), zbiera i układa zaświadczenia o dochodach	1
2.	Zarządza codziennymi wydatkami, ale potrzebuje pomocy w zarządzaniu kontem bankowym i dużymi wydatkami itp.	1
3.	Niezdolny do zarządzania pieniędzmi	0

Źródło: Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-186.

Dodatkowe pytania dotyczące pracy zawodowej

I.	Niezdolny do całościowego wykonywania pracy zawodowej (nie związane z medycznymi objawami)	0
L.	Zmniejszona efektywność i produktywność lub częstsze popełnianie błędów lub napotykanie większych trudności podczas wykonywania pracy zawodowej lub konieczność włożenia większego wysiłku w wykonanie tych samych czynności	0

Wynik (CAŁKOWITY): Jeśli pacjent otrzyma wynik 0 dla przynajmniej dwóch w powyższych zadań (A-L), jest on wtedy uważany za niezdolnego do normalnego funkcjonowania

Źródło: Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. [Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders](#). Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

Postępowanie z pacjentami zakażonymi HIV z marskością wątroby

Postępowanie w przypadku hiponatremii hiperwolemicznej	Opracowanie strategii w przypadku encefalopatii wątrobowej
- Ograniczenie płynów do 1000-1500 ml/dzień - Jeśli ograniczenie płynów nie przynosi efektów, można podać doustnie tolvaptan. Początkowe podawanie powinno się odbywać w szpitalu w dawce 15 mg/dzień. Ta dawka powinna być podawana przez kilka pierwszych dni, a następnie dawka powinna zostać zmiareczkowana do 30 i 60 mg/dzień aż do uzyskania normalnych wartości sodu w surowicy - Stężenie sodu w surowicy powinno być ściśle monitorowane, szczególnie podczas pierwszych dni leczenia i zawsze wtedy kiedy dawka leków zostaje zwiększona lub zachodzą zmiany w sytuacji klinicznej pacjenta - Szybkie zwiększenie stężenia sodu w surowicy (większe niż 8 mmol/dzień) powinno być unikane, aby zapobiec potencjalnemu wystąpieniu syndromu osmotycznej demielinizacji - Pacjenci mogą zostać wypisani, jeśli poziom sodu w surowicy zostanie ustabilizowany i jeśli nie ma potrzeby dalszego zwiększania dawki leku - Należy unikać leczenia lekami, które są silnymi inhibitorami lub wzmacniaczami CYP3A - Czas trwania terapii tolvapanem nie jest znany, jako że jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania są tylko znane na podstawie krótkotrwałych badań (1 miesiąc)	Postępowanie ogólne Identyfikacja i leczenie przy występowaniu czynników przyspieszających chorobę (krwawienie z przewodu pokarmowego, infekcja, wczesno-nerkowa azotemia, zaparcie, branie środków uspokajających) W przypadku ostrej encefalopatii wątrobowej można rozważyć krótkoczasowe (< 72 godz) zmniejszenie ilości białka Specyficzna terapia U pacjentów niezdolnych do doustnego brania laktulozy, może ona być podawana przez wlew (300 cm³ w 1 l wody) lub Laktuloza 30cm³ doustnie co 1-2 godz aż do usunięcia z jelit, a następnie dostosować dawkowanie (zwykle 15-30 cm³ doustnie 2xdz) tak aby otrzymać 2-3 uformowanych stolców na dzień Laktuloza może być podawana nieprzerwanie w momencie kiedy czynniki przyspieszające chorobę zostaną rozpoznane i usunięte

Strategia postępowania w nieskomplikowanych wodobrzuszach

Postępowanie ogólne	- Leczyć wodobrzusza kiedy inne schorzenia zostały wyleczone - Unikać niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) - Norfloksacyna profilaktycznie (400 mg doustnie, 1xdz) u pacjentów z 1) wodobrzuszem i poziomem białka < 1,5 g/dl, 2) zaburzeniami czynności nerkowych (poziom kreatyniny w surowicy 1,2 mg/dl, poziom azotu mocznika we krwi 25 mg/dl 3) poziom sodu w surowicy 130mE g/l, lub 4) ostra niewydolność wątroby (wynik w skali Child Pugh 9 punktów przy poziomie bilirubiny w surowicy 3 mg/dl)
Postępowanie specyficzne	- Ograniczenie soli 1-2 g/dzień - Zawiesić ograniczenie jeśli niski poziom w związku z niedostatecznym odżywianiem - Duża objętość paracentezy jako początkowa terapia tylko u pacjentów z ostrym wodobrzuszem - Podawać dożylnie albuminę (6-8 g/l usuniętych po nakłuciu płynów)
Dalsze postępowanie i cele	- Dostosowanie dawki leków moczopędnych powinno się odbywać co 4-7 dni - Pacjenci powinni być ważeni co najmniej raz w tygodniu i badani na poziom azotu mocznikowego we krwi, kreatyninę, a elektrolity powinny być mierzone co 1-2 tygodnie kiedy dawka jest dostosowywana - Podwójne dawkowanie leków moczopędnych jeśli: Spadek ciężaru ciała < 2 kg na tydzień i BUN (azot mocznikowy we krwi); kreatynina i elektrolity stabilne - Zmniejszenie o połowę dawki leków moczopędnych lub przerwanie ich podawania jeśli: Spadek ciężaru ciała ≥ 0,5 kg/dzień lub jeśli zauważono odchylenia od normy poziomu azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny lub elektrolitów - Maksymalna dawka diuretyków w postaci spironolaktonu (400 mg 1xdz) i furosemidu (160 mg 1xdz)

Diagnoza i postępowanie w przypadku bakteryjnego, spontanicznie zachodzącego zapalenia otrzewnej (SBP)

Diagnoza	Rozważyć SBP i wykonać diagnozę paracentezy jeśli: - Symptomy (ból brzucha, gorączka, dreszcze) - Pacjent jest na sali nagłych przypadków lub przyjęty do szpitala - Pogarszające się funkcjonowanie nerek lub encefalopatia Obecność bakteryjnego, spontanicznie zachodzącego zapalenia otrzewnej (SBP) stwierdza się, jeśli ilość polimorfojądrowych leukocytów (PMN) w płynie uzyskanym w wodobrzuszu wynosi > 250 komórek/μl (jeśli płyn zmieszany jest z krwią, wówczas należy odjąć 1 x PMN na 250 erytrocytów μl)
Postępowanie ogólne	Podczas aktywnej infekcji unikać terapeutycznej parentezy Dożylnie albumina (1 g/kg ciężaru ciała) jeśli poziom azotu mocznikowego we krwi > 30 mg/dl, kreatynina > 1 mg/dl, bilirubina > 4 mg/dl, Powtórzyć 3 dnia, jeśli nadal występują zaburzenia funkcjonowania nerek Unikać aminoglikozydów
Postępowanie specyficzne	Cefotaksim (2 g dożylnie co 12 godz) lub Ceftriakson (2 g co 24 godz) lub Ampicylina/sulbaktam (2 g/1g dożylnie co 6 godz)
Obserwacja	Kontynuować terapię przez 7 dni Powtórzyć diagnozę paracentezy 2-go dnia Jeśli liczba leukocytów PMN w wodobrzuszu zmniejszy się o co najmniej 25 % 2-go dnia, terapia dożylna może zostać zastąpiona terapią doustną (chinolony takie jak ciprofloksacyna lub levofloksacyna 250 mg doustnie 2xdz) aby dokończyć 7-niową terapię

Bibliografia

Dodatkowe informacje

Rozpoczęcie ART

- The HIV-CAUSAL Collaboration Ann Intern Med. 2011;154:509-515
- Severe et al. N Engl J Med 2010;363:257-65

Nowotwory – metody skринingowe

- Chin-Hong PV et al. Clin Infect Dis 2002;35:1127-1134.
- Lam JM et al. AIDS 2011, 25 (5): 635-642
- Sigel K, et al. Curr HIV/AIDS Rep. 2011 Sep;8(3):142-52.

Modyfikacje stylu życia

- Dział Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines
- U.S. Preventive Services Task Force. Zalecenia i działania w celu zapobiegania paleniu tytoniu i przeciwdziałania chorobom powodowanym paleniem tytoniu u osób dorosłych i kobiet w ciąży: Potwierdzenie zaleceń U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009 Apr 21;150(8):551-5.
- Graham I, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/ Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w praktyce szpitalnej: cały tekst. Fourth Joint Task Force Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w praktyce szpitalnej (złożone z przedstawicieli dziewięciu stowarzyszeń i zaproszonych ekspertów). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- Fields-Gardner C and Campa A; J Am Diet Assoc. 2010 Jul;110(7):1105-19.
- Seagle HM et al. J Am Diet Assoc. 2009 Feb;109(2):330-46.

Profilaktyka ChSN

- PILL Collaborative Group. PloS ONE May 2011; 6(5):e19857
- Friis-Møller et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Oct;17(5):491-501.
- Nilsson. N Engl J Med 2010 Apr 29;362(17):1628-30

Nadciśnienie tętnicze: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

- Sever P. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006 Jun;7(2):61-3.
- Lima et al. Atherosclerosis. 2009 May;204(1):229-32.
- Worm et al. Diabetes Care. 2009 Mar;32(3):474-80
- NICE clinical guideline 127 – Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127

Cukrzyca typu 2: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

- www.easd.org
- www.who.int/diabetes/publications

Dyslipidemia: leczenie

- Aberg. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009 Mar;38(1):207-22.
- Ray. Cardiol Rev. 2009 Jan-Feb;17(1):44-7.
- Kotler. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Sep 1;49 Suppl 2:S79-85.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Aterosklerozy do spraw postępowania w przypadku dyslipidemii. Autorzy: Skład Grupy Roboczej. European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818 (doi:10.1093/eurheart/ehrl58).
- Leczenie osteoporozy i niedoboru witaminy D.
- Womack JA et al. PLoS One. 2011 Feb 16;6(2):e17217.
- Overton ET and Yin MT. Curr Infect Dis Rep. 2011 Feb;13(1):83-93.
- McComsey GA et al. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):937-46. Review.
- Arora S et al. J Curr Osteoporos Rep. 2010 Dec;8(4):219-26. Review.

Zaburzenia depresyjne: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

- Pence BW et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44:159.
- Mann JJ. N Engl J Med 2005; 353:1819.
- Mitchell AJ. Lancet 2006; 367:2041.
- NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
- Thompson A et al. Clin Infect Dis 2006; 42:1305.

Choroby wątroby

- Cárdenas and Ginès. Gut 2011;60:412-421
- Jelic & Sotiropoulos. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v59-v64, 2010
- Dong and Saab. Gastroenterology & Hepatology. March 2009; 5(3):191-197

Hiperlaktatemia: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

- Van Griensven. Clin Inf Dis. 2007 Aug 15;45(4):514-7.
- Stead et al. Antivir Ther. 2008;13(7):937-43.
- Arenas-Pinto et al. Sex Transm Infect. 2003 Aug;79(4):340-3.

Skryning w kierunku nefrotoksyczności Tenofoviru

- Alsaukas et al. Expert Opin. Pharmacother. 2011 12(5):691-704
- James et al. Lancet 2010; 375:1296-309
- Mocroft et al. AIDS 2010, Jul 17;24(11):1667-78

Lipodystrofia: profilaktyka i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

- Calmy et al. Antivir Ther. 2009;14(2):165-79.
- Wohl et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 49 Suppl 2:S93-S100.
- Guaraldi et al. AIDS 2011, Jan 2;25(1):1-12

Zaburzenia neuropoznawcze: postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne

- Heaton et al. Neurology 2010; 75:2087
- Samioni et al. AIDS 2010, 24:1243-1250
- McArthur and Brew. AIDS 2010, 24:1367-1370
- Schouten et al. AIDS 2011, 25:561-575
- Letendre et al. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 8:169-183

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych

- Strang et al. BMJ 2010;341:c4851
- Metha et al. J Infect Dis 2011 Mar 1;203(5):587-94
- Wedam et al. Arch Intern Med. 2007;167(22):2469-2475

Dysfunkcje seksualne

- Hatzimouratidis K et al. European Association of Urology. Eur Urol. 2010;57:804–14. (Łącze do www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2010/Trans/2010_Guidelines_on_Male_Sexual_Dysfunction.pdf)
- Montorsi F et al. J Sex Med. 2010;7:3572-3588. (Łącze do www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040491)
- Fakoya A, Lamba H, Mackie N, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. HIV Med. 2008;9:681-720. (Łącze do www.bhiva.org/documents/Guidelines/Sexual%20health/Sexual-reproductive-health.pdf)

Konflikt interesów

Członkowie panelu ekspertów, wymienieni poniżej, nie wnoszą żadnych sprzeczności interesów:

- Sanjay Bhagani
- Mark Bower
- Raffaele Bruno
- Nathan Clumeck
- Simon Collins
- Juliet Compston
- Antonella d'Arminio Monforte
- Stéphane De Wit
- Nikos Dedes
- Christoph Fux
- Jose Gatell
- Giovanni Guaraldi
- Maxime Journiac
- Karine Lacombe
- Jens D. Lundgren
- Esteban Martinez
- Socrates Papapoulos
- Lars Peters
- Neil Poulter
- Anton Pozniak
- Massimo Puoti
- François Raffi
- Vicente Soriano
- Cristina Tural
- Alessandra Vigano
- Alan Winston

Członkowie panelu ekspertów, wymienieni poniżej, złożyli sprawozdanie dotyczące otrzymanego wsparcia:

- Jose Arribas
- Manuel Battegay
- Georg Behrens
- Paola Cinque
- Gilbert Deray
- Renaud du Pasquier
- Diego García
- Anna Maria Geretti
- Christine Katlama
- Patrick Mallon
- Stefan Mauss
- Peter Reiss
- Jürgen Rockstroh
- Ian Williams

Deklaracja sprzeczności interesów dostarczona przez panel ekspertów może być udostępniona do konsultacji po wysłaniu prośby na następujący adres: info@eacsparis.org



EACS

European AIDS Clinical Society

Hôpital Pitié-Salpêtrière
Pavillon Laveran
47, boulevard de l'hôpital
75651 - Paris Cedex 13
Tel. 33 1 44 24 17 96 - Fax 33 1 53 61 13 97

E-mail: info@eacsparis.org
www.europeanaidsclinicalsociety.org

Wytyczne opracowane przez European AIDS Clinical Society (EACS) dostępne są na stronie www.europeanaidsclinicalsociety.org.
Na tej samej stronie umieszczona jest deklaracja dotycząca potencjalnej niezgody członków Zespołu Ekspertów.

Wersja Polska

Tłumaczenie: Magdalena Dabrowska
Korekta: Barbara Steiblen