

HIV/AIDS v situácia vo svete a v SR. Čo má vedieť praktický lekár o HIV?

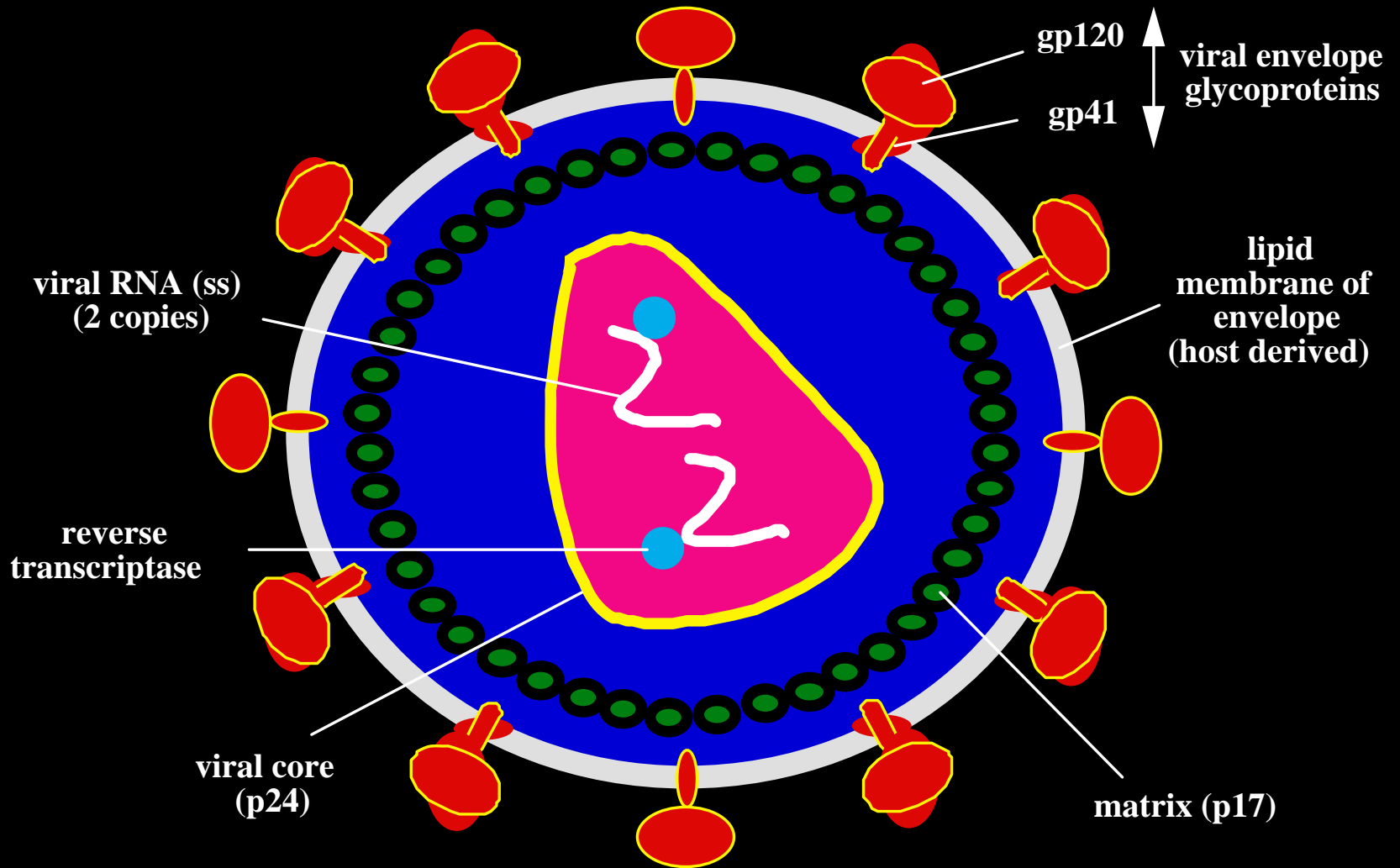
Pavol Jarčuška

História

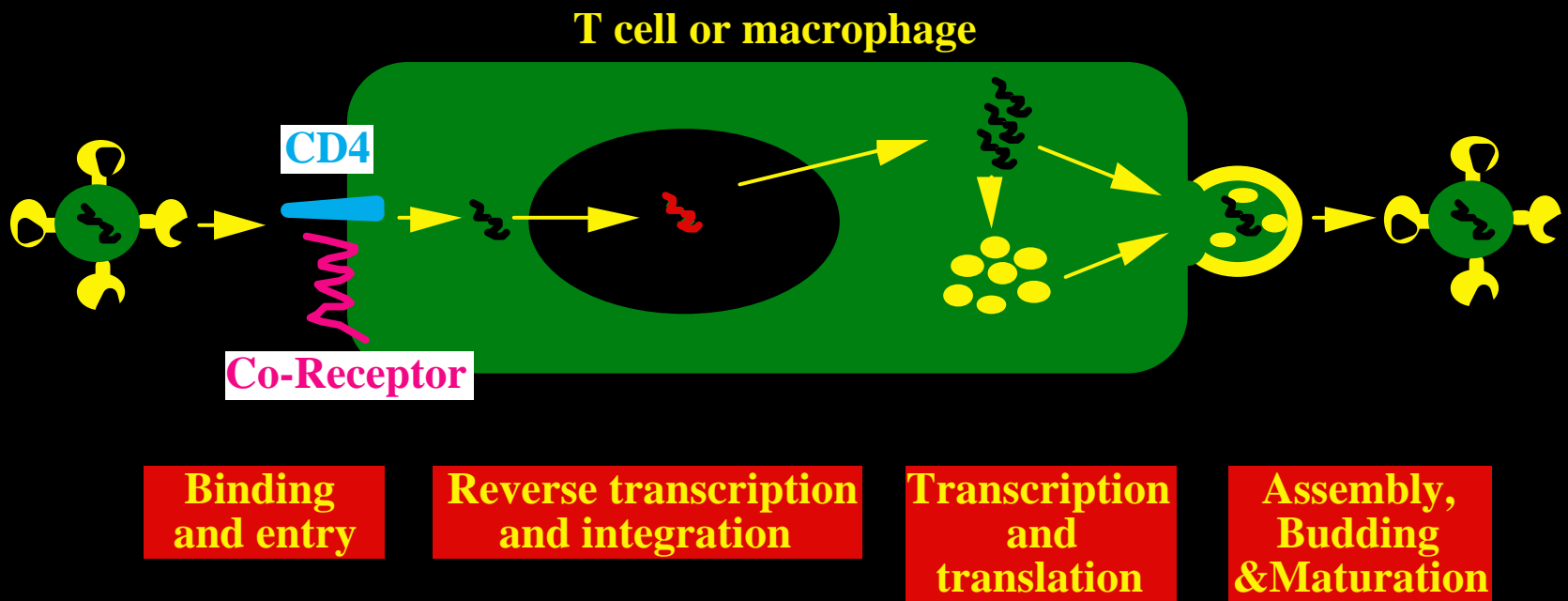
- 1981 - neočakávané prípady pneumocystovej pneumónie a Kaposiho sarkómu u mladých homosexuálov
- 1983 - izolácia vírusu (HIV) z lymfatického tkaniva - Montagnier
- 1985 – potvrdenie patogenicity vírusu HIV – Gallo, Popovič
- 1985 - zavedenie testov zisťujúcich protilátky anti-HIV do praxe
- 1987 - schválenie použitia prvého lieku na AIDS - zidovudínu
- 1993 - nová definícia CDC pre AIDS podľa počtu CD4 buniek
- 1996 - WHO vyhlásilo Globálny program proti AIDS
- 1996 - zavedenie inhibítorov proteázy do liečby, liečba trojkombináciou sa stala štandardným postupom - Ho
- 2004 – vyhlásená iniciatíva 3x5

HIV vírus

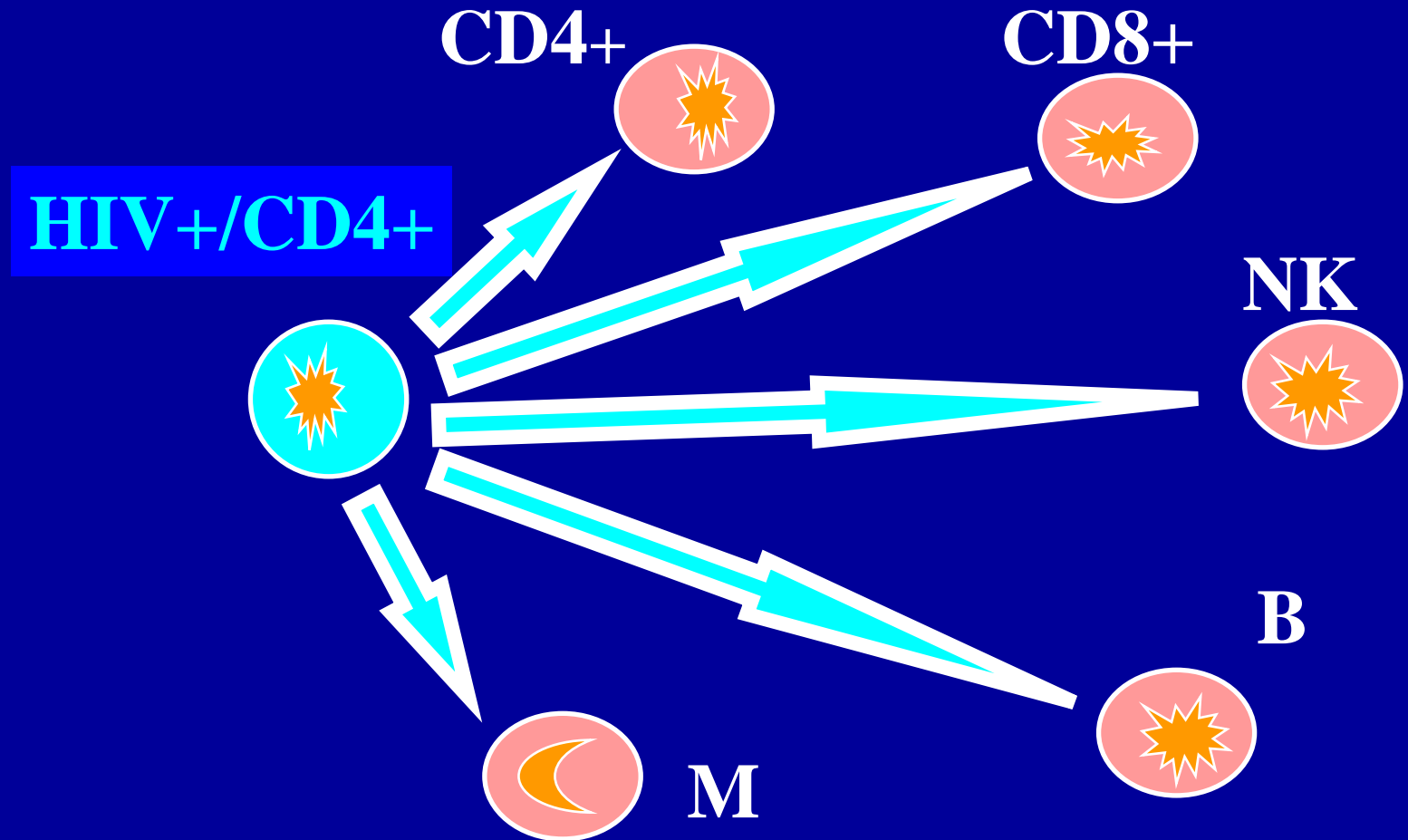
HIV: Virion (Virus Particle)



Životný cyklus vírusu HIV



Vplyv HIV infekcie na imunitný systém



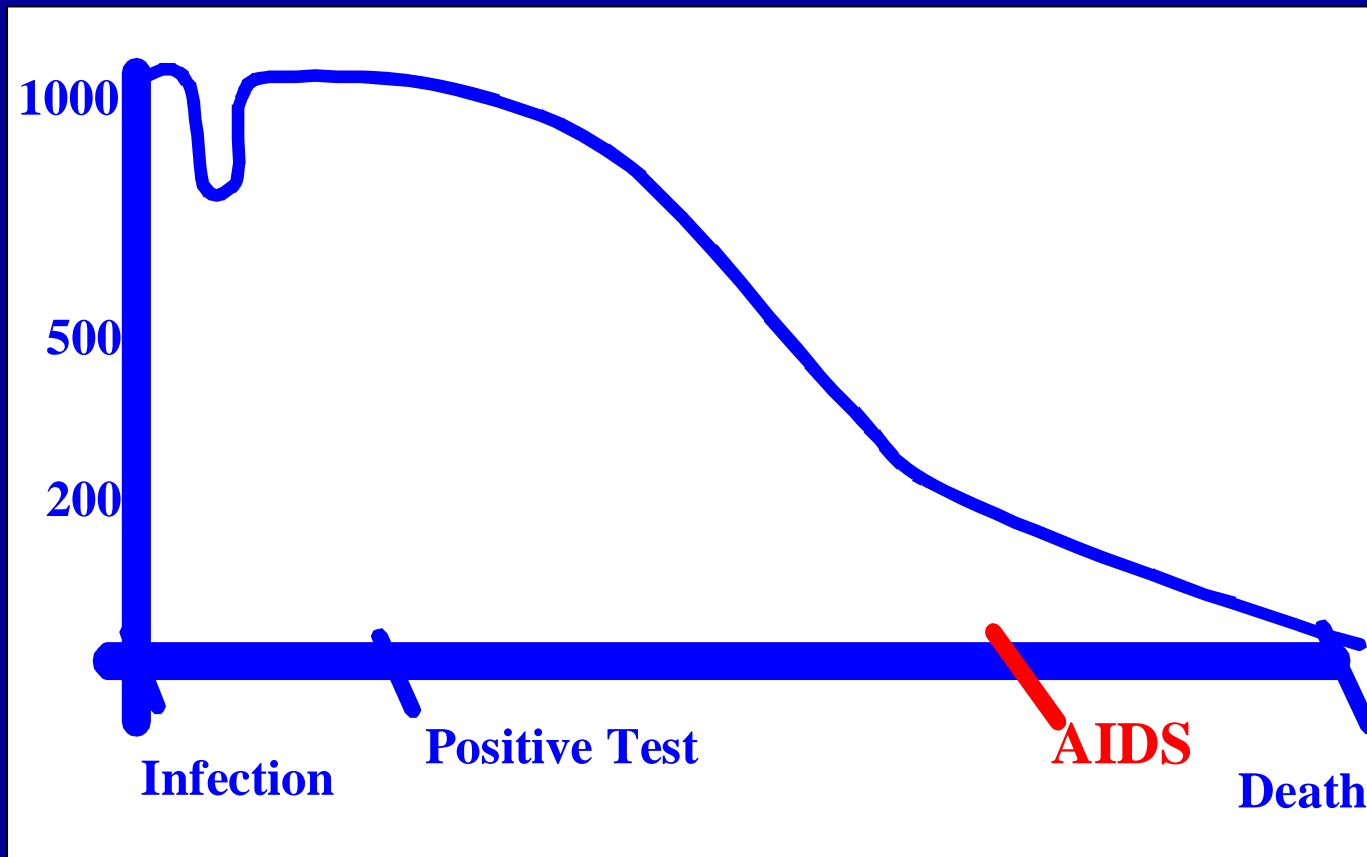
CD4 lymfocyty a infekcia HIV

- primárne infekcia buniek s CD4 receptormi
 - T4 (CD4) lymfocyty, makrofágy a monocyty
- počet CD4 lymfocytov v priebehu infekcie HIV klesá (norma 600 -1200/mm³)
- okrem poklesu počtu aj porucha funkcie
- s pokročilosťou zmien súvisí prítomnosť oportúnnych infekcií a nádorov
- AIDS - < 200/mm³

Spôsoby prenosu infekcie HIV

- Parenterálny prenos krvou a inými biologickými materiálmi
 - transfúzie, spoločné ihly i.v. narkomanov, poranenie zdravotníckych pracovníkov
- Sexuálna cesta prenosu
 - homosexuálny aj heterosexuálny styk
- Prenos z matky na dieťa
 - intrauterínne, počas pôrodu, kojením po pôrode

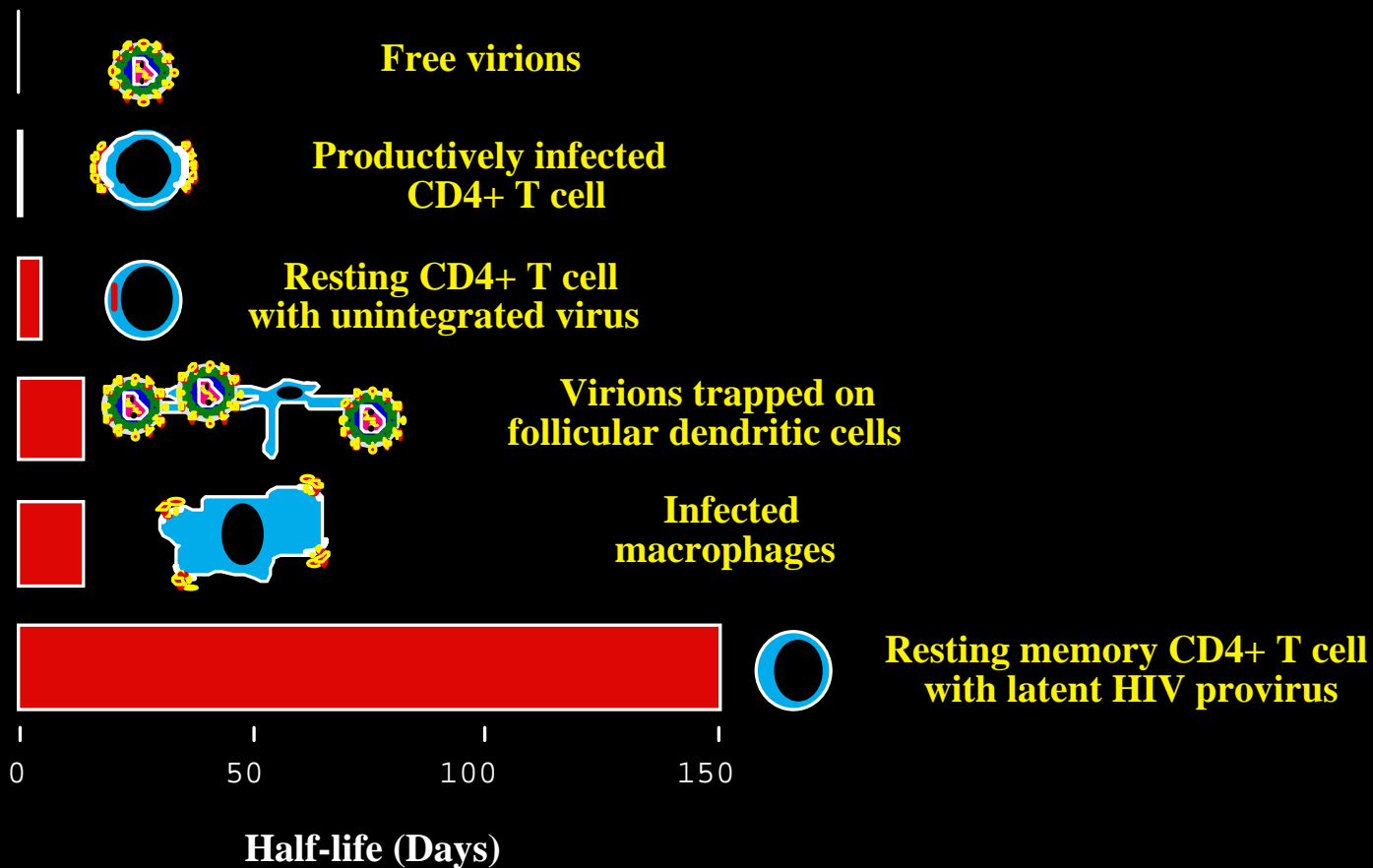
Hlavný patomechanizmus HIV: Zníženie CD4 lymfocytov



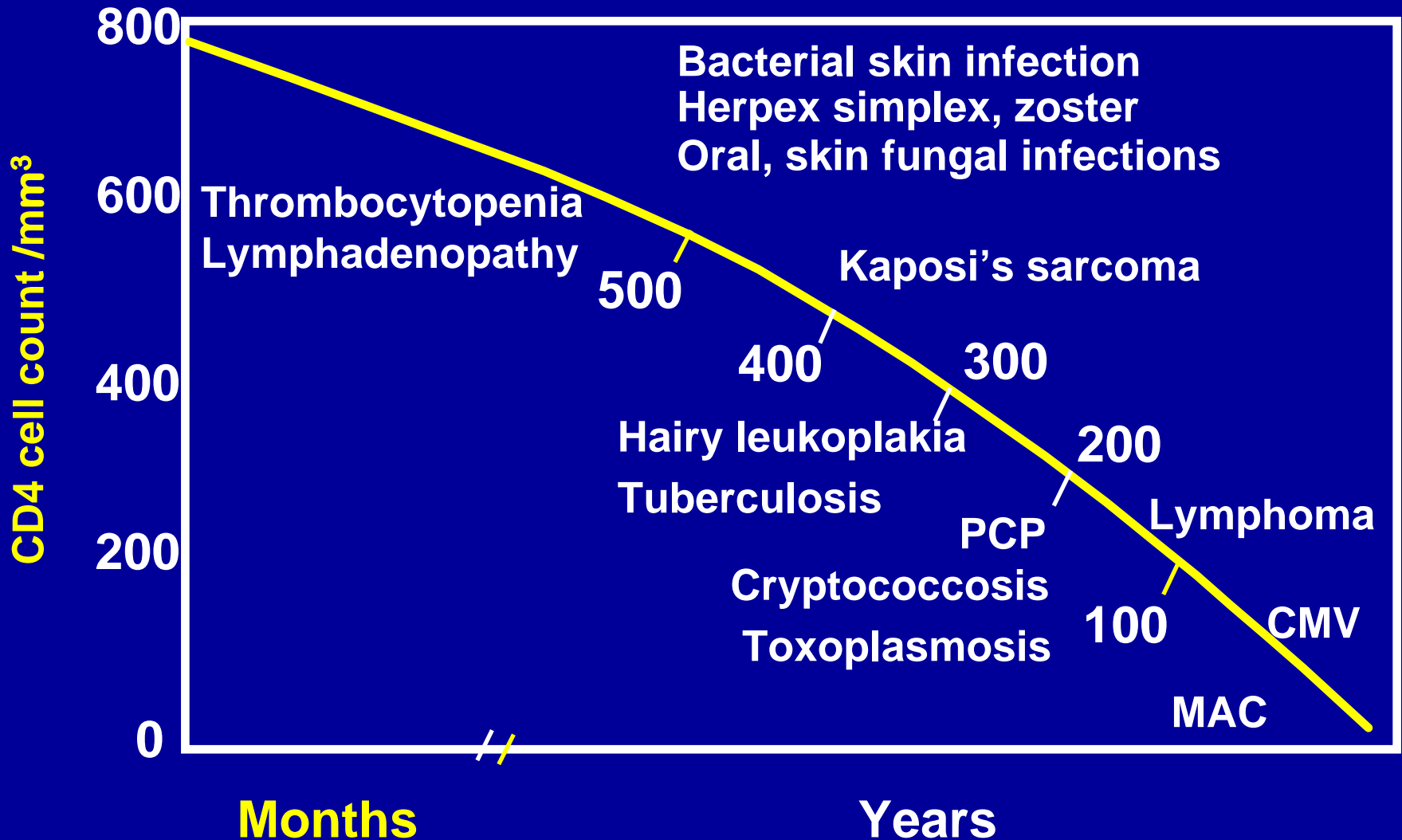
Reservoáre infekcie HIV a ich eliminačný polčas

Estimated half-life of HIV-1 infected cells

Finzi & Siliciano, Cell 93:665, 1998



Course of HIV Disease Progression as it Relates to CD4 Lymphocyte Count



Poččet CD4 buniek a hladina HIV RNA v priebehu infekcie HIV

- počet CD4 buniek
 - je nepriamo úmerný hladine HIV RNA
- hladina HIV RNA
 - ustáli sa do 4 mesiacov od nákazy
 - v ďalšom priebehu vzrastá priemerne o 7% ročne
- vysoká koncentrácia ($> 10^5$ kópií/ml)
 - pokles počtu CD4 lymfocytov o 76 buniek/mm³/rok
 - priemerné prežitie 4,4 roka
- nízka koncentrácia ($< 5 \cdot 10^3$ kópií/ml)
 - pokles počtu CD4 lymfocytov o 36 buniek/mm³/rok
 - priemerné prežitie je viac ako 10 rokov

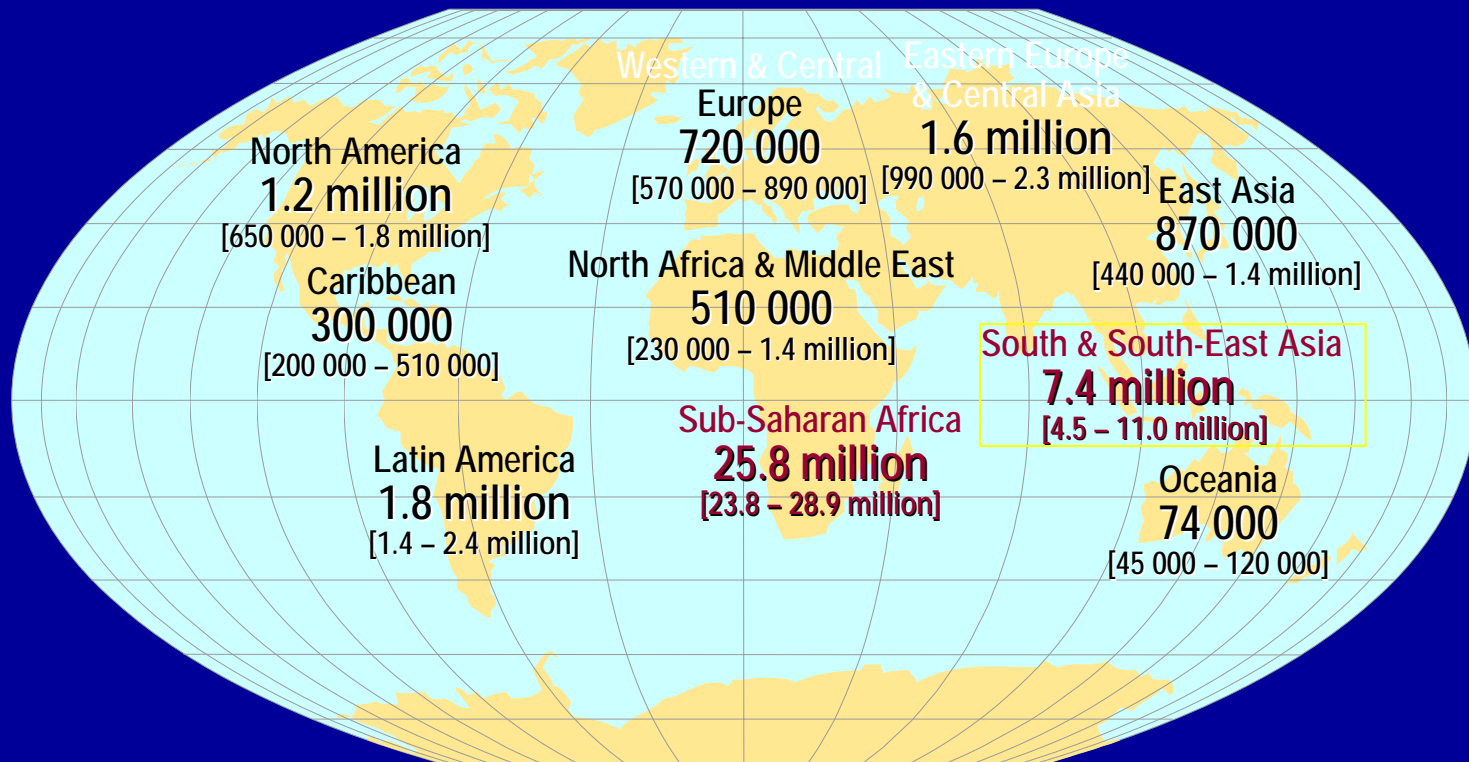
Riziko prenosu HIV

- spoločné používanie ihl i.v. narkomanmi: 0,6%
- poranenie ihlou u zdravotníckych pracovníkov: 0,3%
- sexuálny styk (podľa spôsobu od 0,03 do 0,3%)
- prenos z matky na dieťa: 30%

Aktuálne epidemiologické údaje

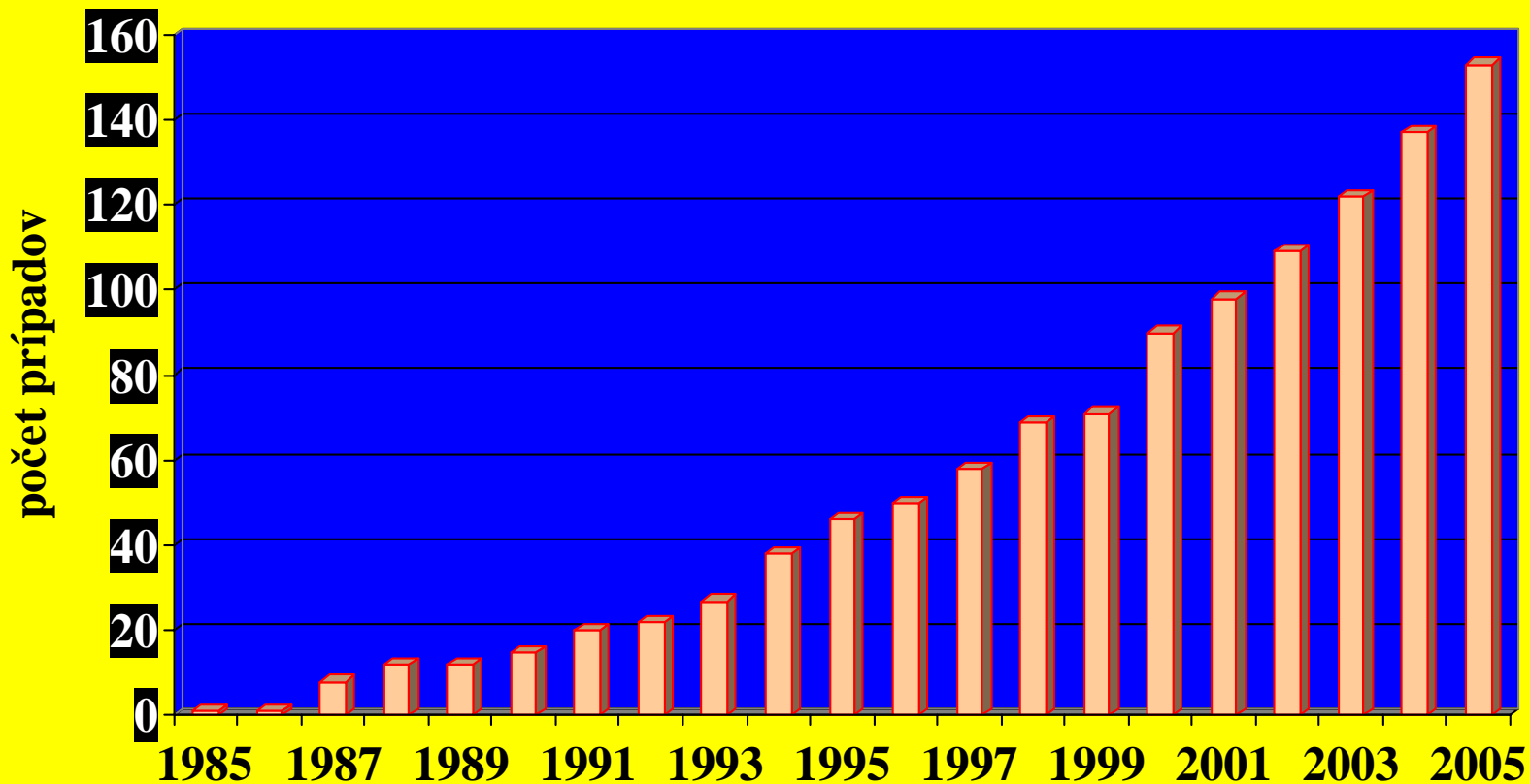
- Počet žijúcich s HIV/AIDS **vo svete: 40,3 miliónov**
 - z toho 17,5 milióna žien a 2,3 milióna detí
 - v roku 2005 novoinfikovaných 4,9 miliónov, zomrelo 3,1 milióna
- Počet anti-HIV pozitívnych na Slovensku: 263
 - z toho počet **občanov SR: 153** (124 mužov, 29 žien)
 - v štádiu AIDS: 38 (z toho zomrelo 25)
- Počet dispenzarizovaných na Klinike pre infekčné choroby **v Košiciach: 23** (16 liečení HAART)

Žijúci dospelí a deti s HIV na konci roku 2005

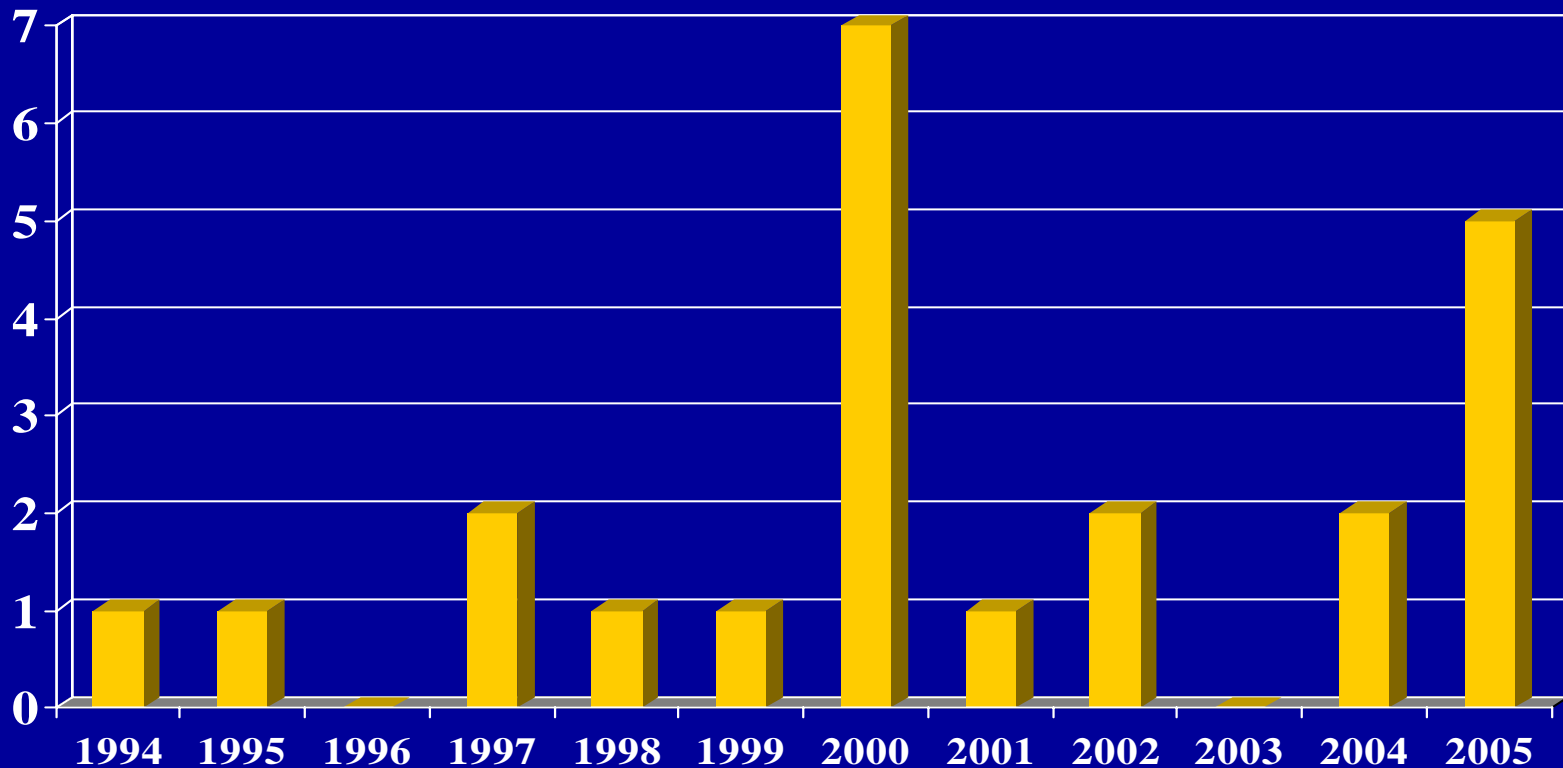


Total: 40.3 (36.7 – 45.3)
million

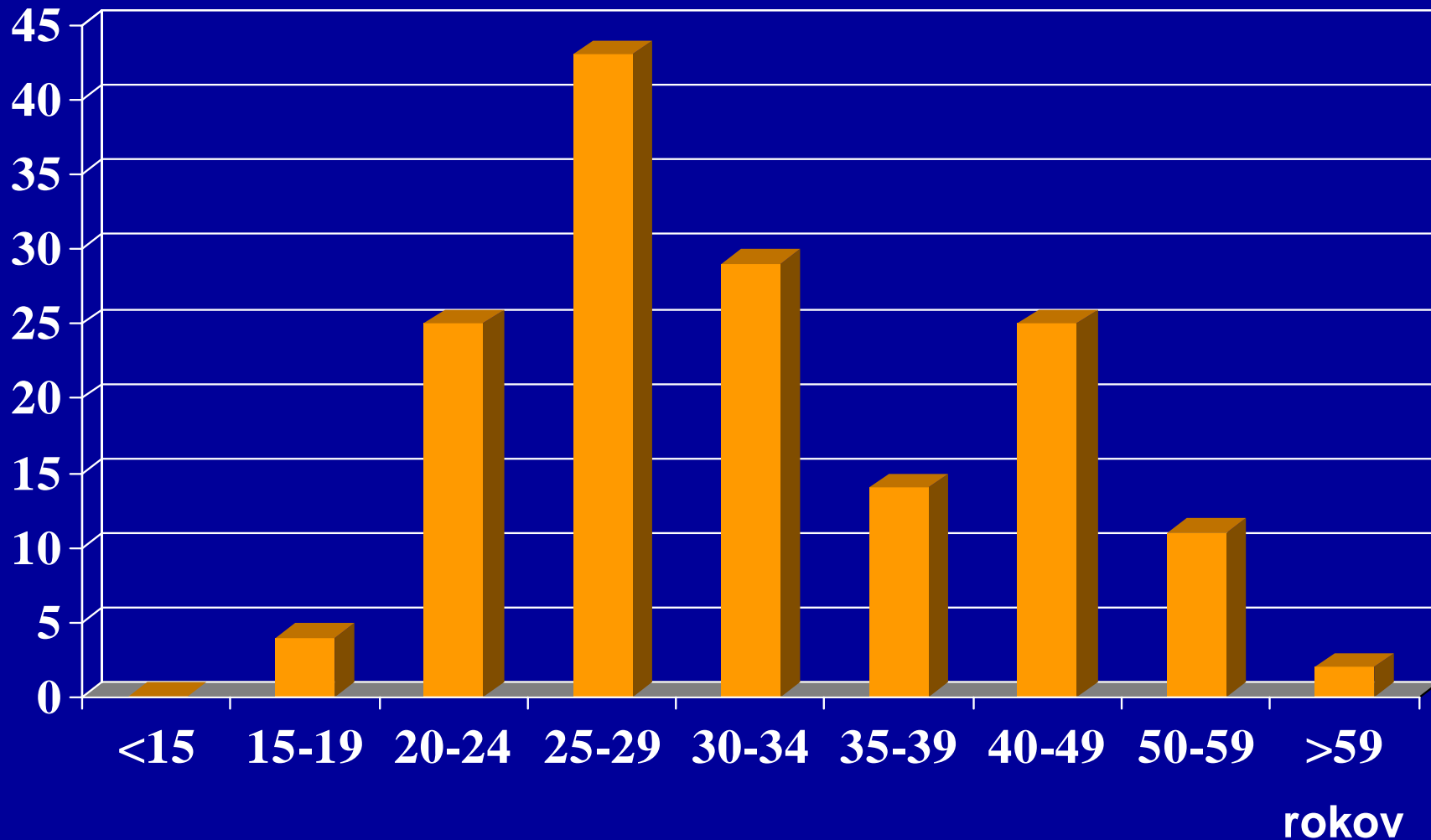
Výskyt HIV infekcie u občanov v SR v rokoch 1985-2005



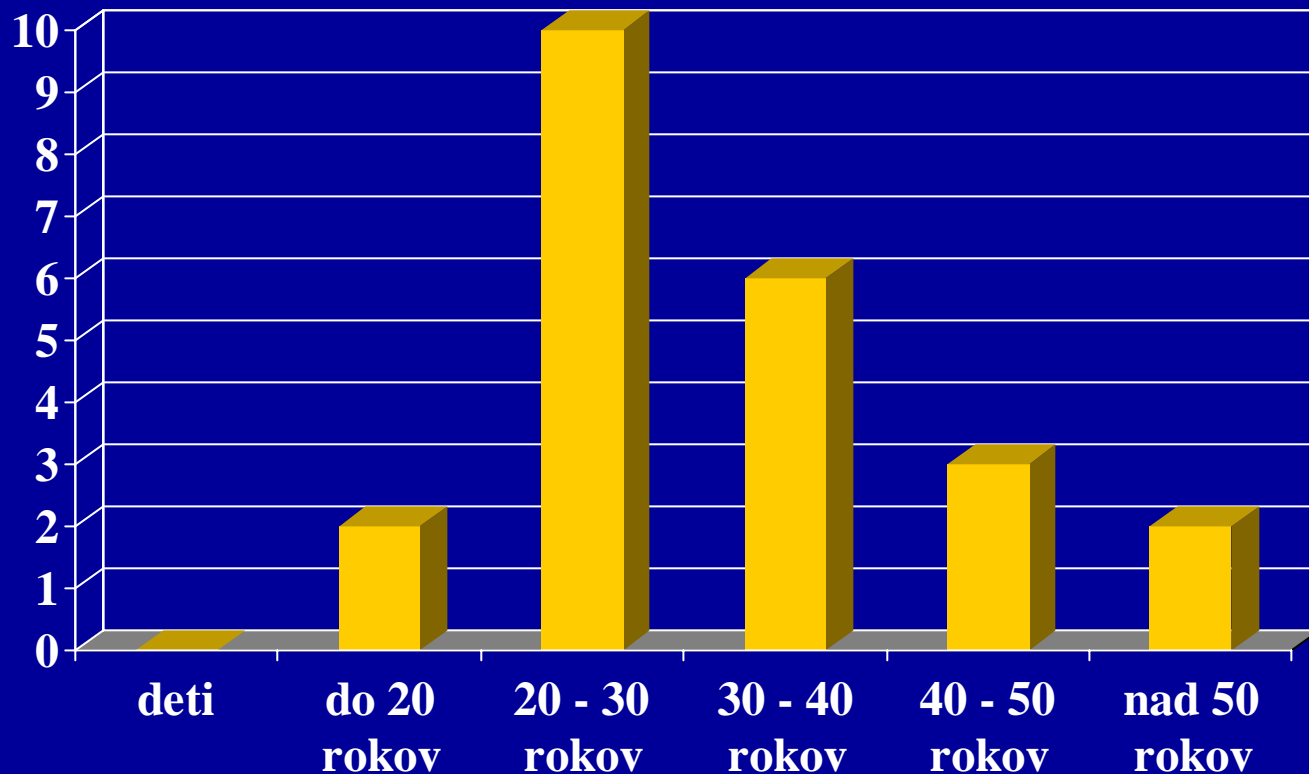
Počet novozistených pacientov v jednotlivých rokoch - Košice



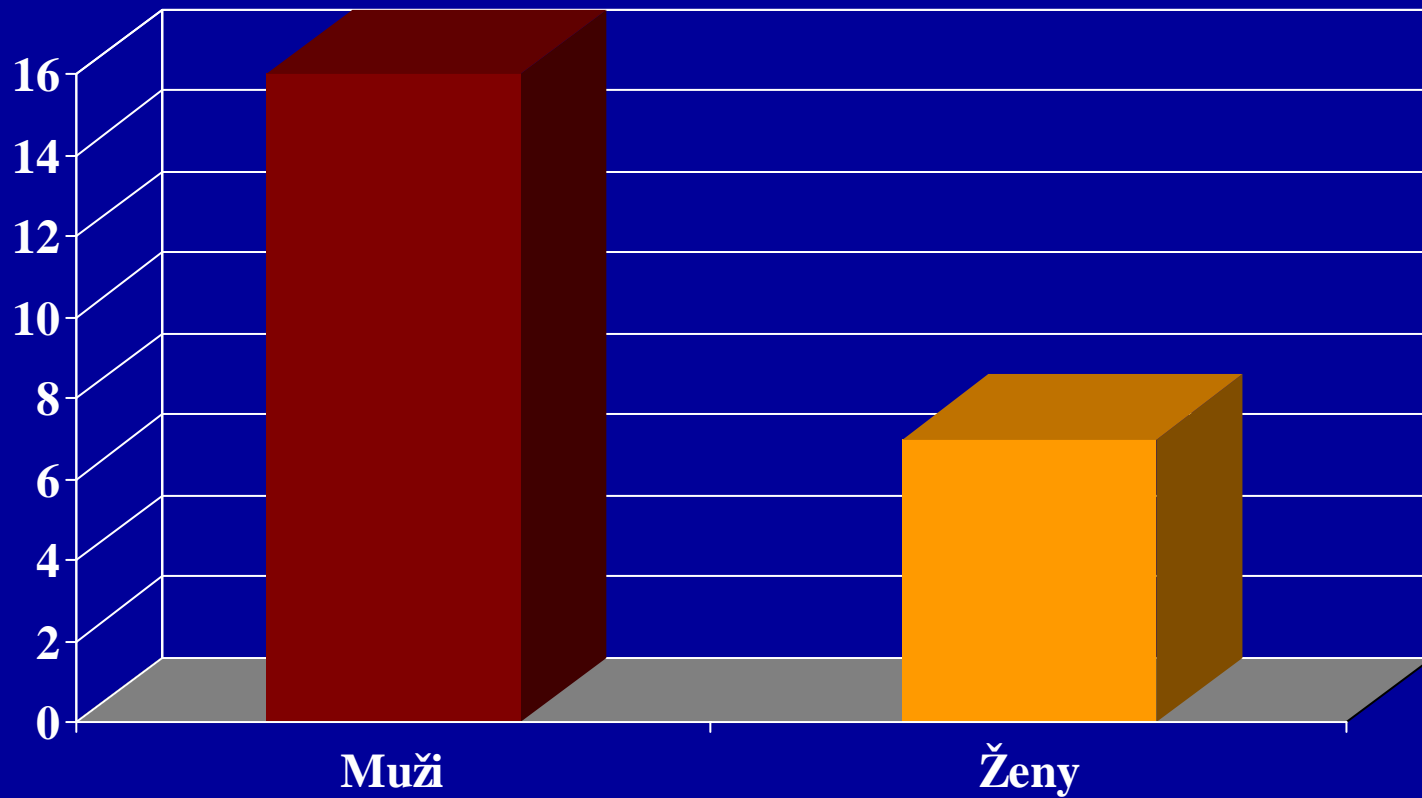
Vek pacientov v čase zistenia infekcie - SR



Vek pacientov v čase zistenia infekcie - Košice



Podiel mužov a žien - Košice



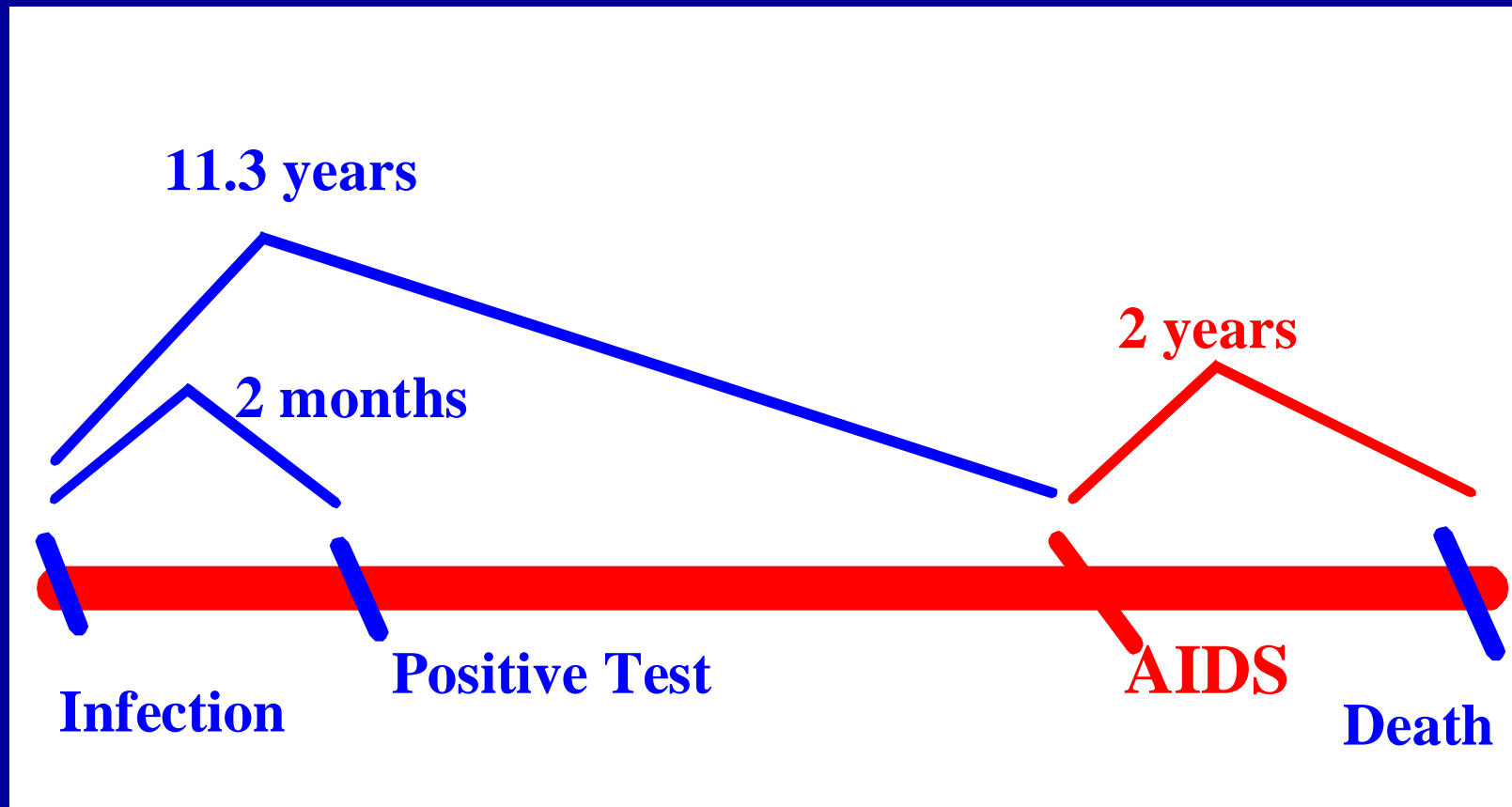
Výskyt HIV infekcie u občanov v SR v rokoch 1985-2005



Rizikové faktory HIV pozitívnych pacientov

Sex. orientácia / rizikové faktory	Počet pacientov
Heterosexuality	14
Homosexuality	6
Bisexuality	3
HIV pozitívny stály sex. partner	4
Promiskuita > 100 partnerov	3
Prostitúcia	1
Príjem krvných derivátov	1
I. v. narkománia	0

Priebeh HIV infekcie bez liečby



Priebeh infekcie HIV

Príznaky len u niektorých

Akútna infekcia

|

Sérokonverzia

|

Asymptomatická infekcia

Trvalé množenie

vírusu v organizme

|

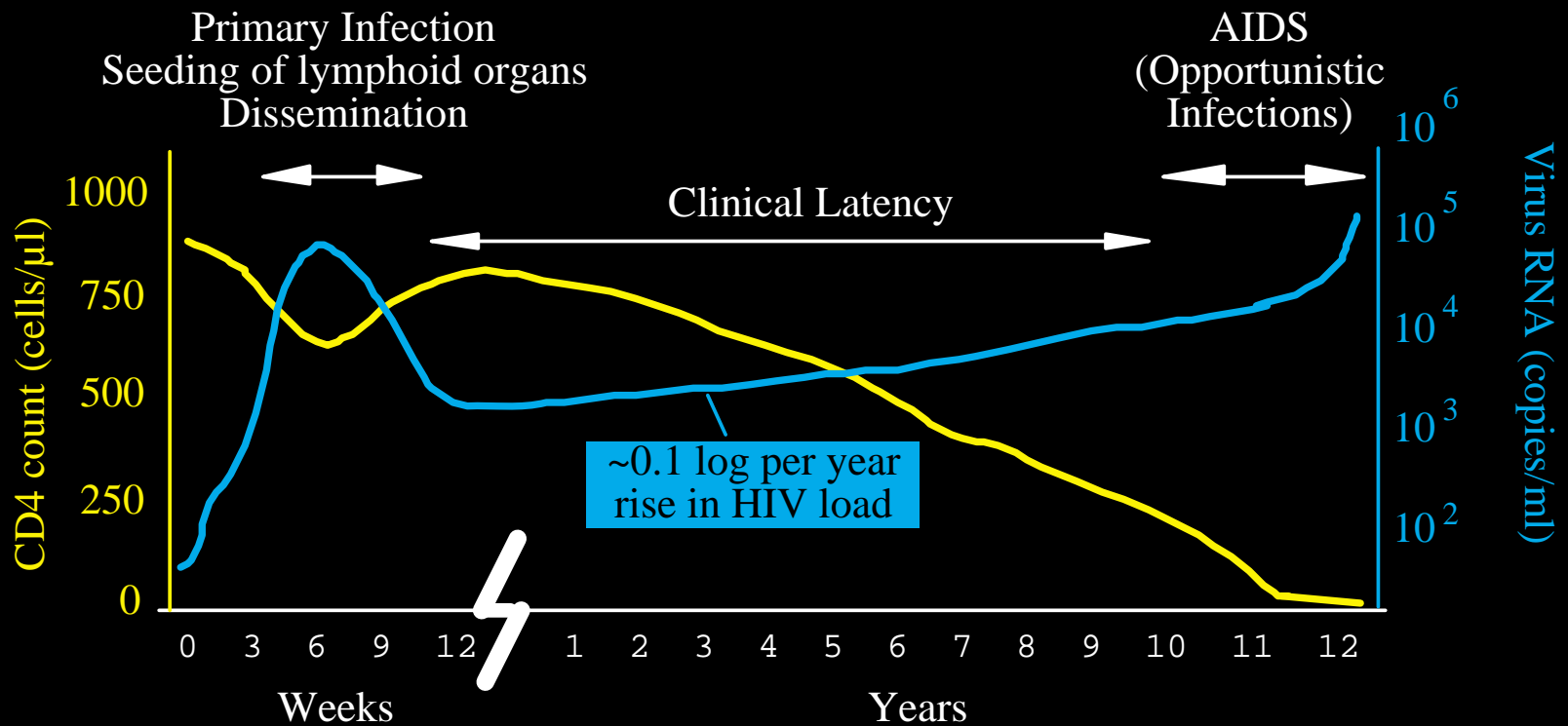
Deštrukcia imunitného
systému

Symptomatické ochorenie

|

AIDS

Priebeh HIV infekcie



Modified from Sabin et al. JAIDS 23:172, 2000.

PATOGENÉZA HIV INFEKČIE:

Anatomické kompartmenty HIV

The Pathogenesis of HIV-1 Infection: Compartments



Colon, Duodenum and
Rectum Chromaffin Cells



Lymphocytes in Blood,
Semen and Vaginal Fluid



Bone Marrow



Skin Langerhans' Cells



Brain Macrophages
and Glial Cells



Lymph Nodes



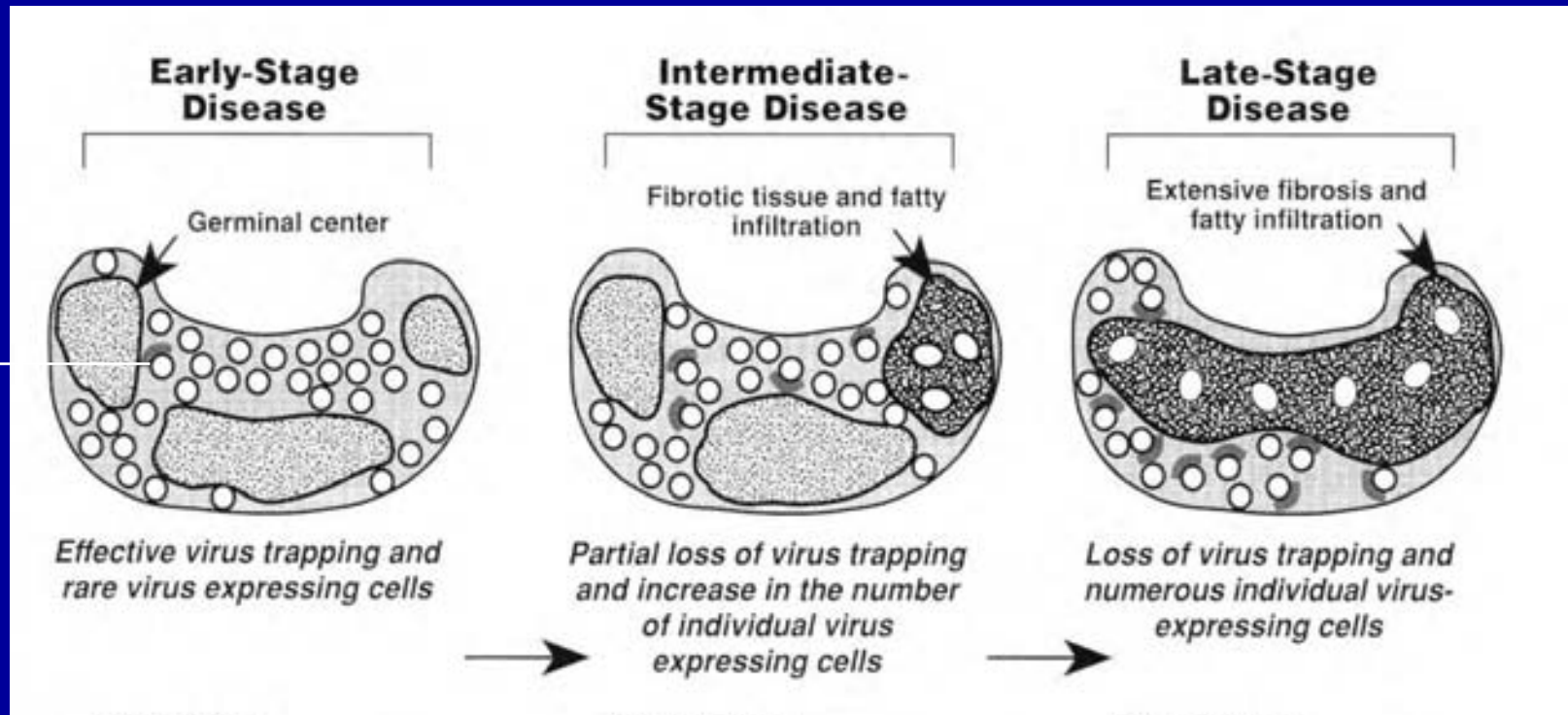
Thymus Gland



Lung Alveolar
Macrophages



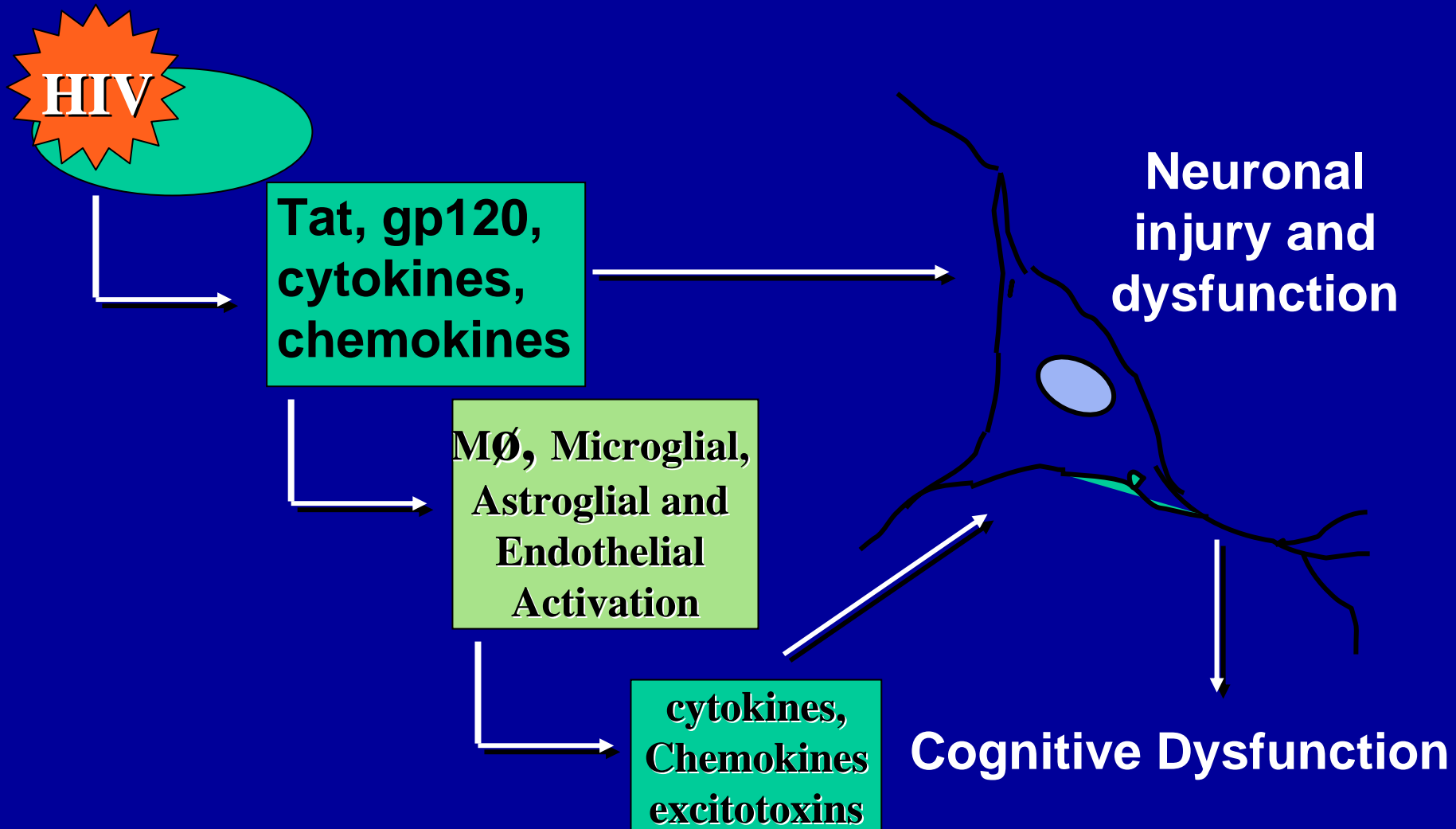
Poškodenie lymfatického tkaniva u pacientov s HIV



HIV budding from CD4 cells

Decreasing clinical lymphadenopathy

Poškodenie neurónov u pacientov s AIDS / demenciou



Diagnostika

p24 antigenémia a virémia sa objavuje 2 týždne po expozícii, trvá niekoľko týždňov

protilátky sa objavujú za 1 až 3 mesiace - trvajú celý život (zriedkavo môže nastať seroreverzia všetkých - trvá len pozit PCR)

Skríningový test:

ELISA anti-HIV

- senzitivita > 99% (falošne pozit. - kolagenózy, vaskul. ochorenia, ChH, malária a niektoré HLA fenotypy)
- špecificita 95 - 99%

Konfirmačné testy:

WB - Western Blot

IFA - imunoflorescenčný test

RIA - radioimunologický test

NAAT (PCR) – amplifikácia nukleových kyselín

**HIV Antigen
Level in blood**

HIV Antibody

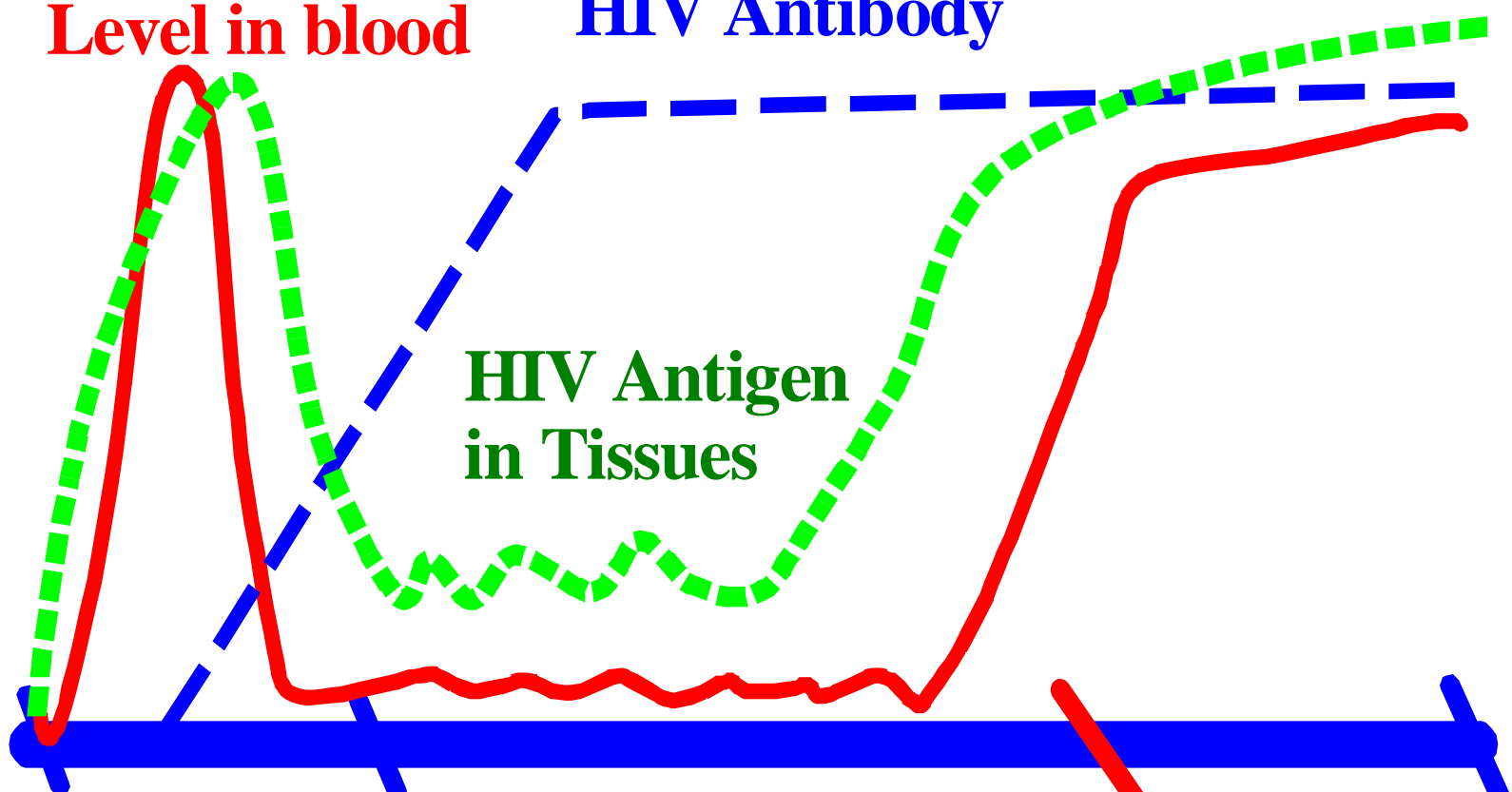
**HIV Antigen
in Tissues**

Infection

Positive Test

AIDS

Death



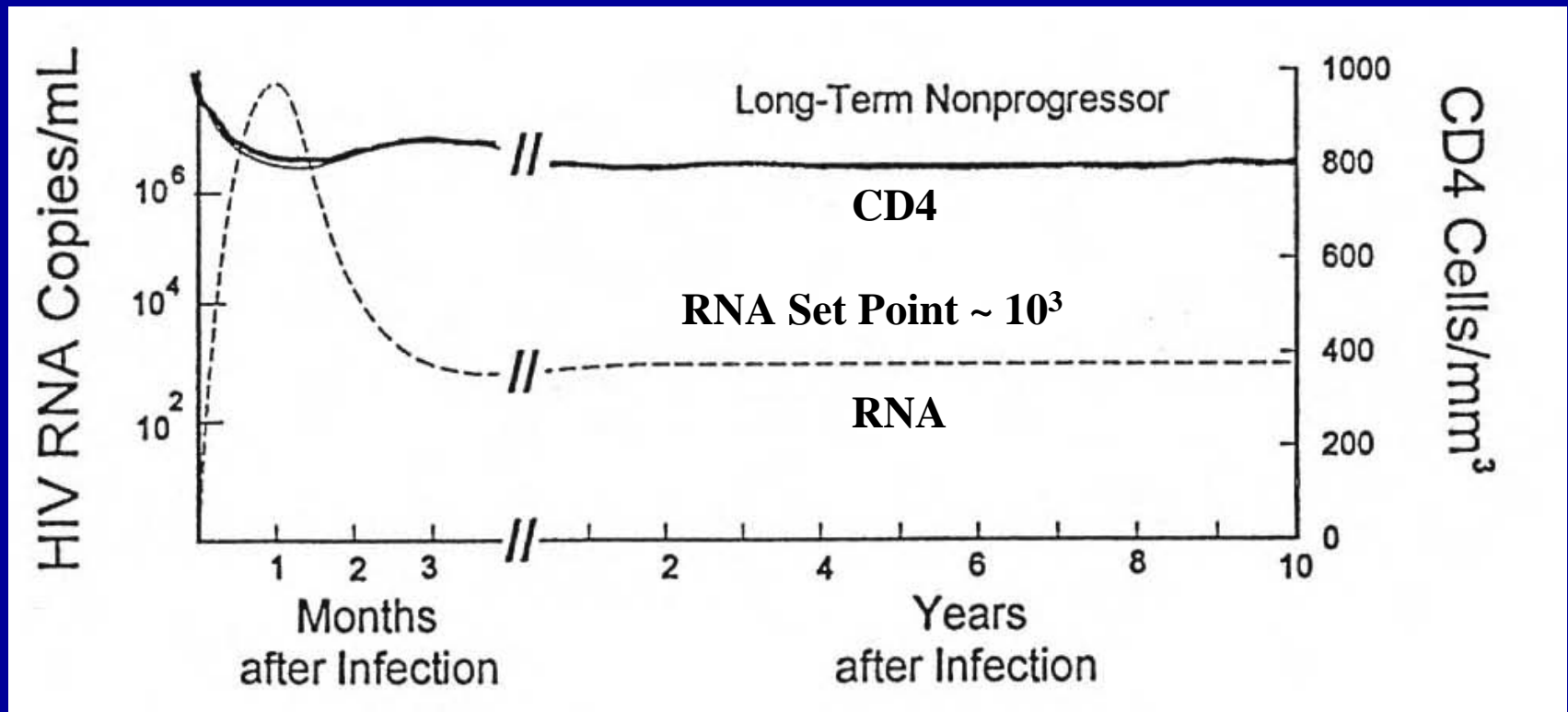
Monitorovanie HIV infekcie

- CD4 lymfocyty – v minulosti CD4/CD8
- Vírusová nálož (viral load) – množstvo kópií HIV RNA
- Oportunistické infekcie a nádory

PATOGENÉZA HIV INFEKČIE:

Bez progresie u pacientov s nízkou virémiou

Primary HIV Chronic Non-progressive HIV Infection

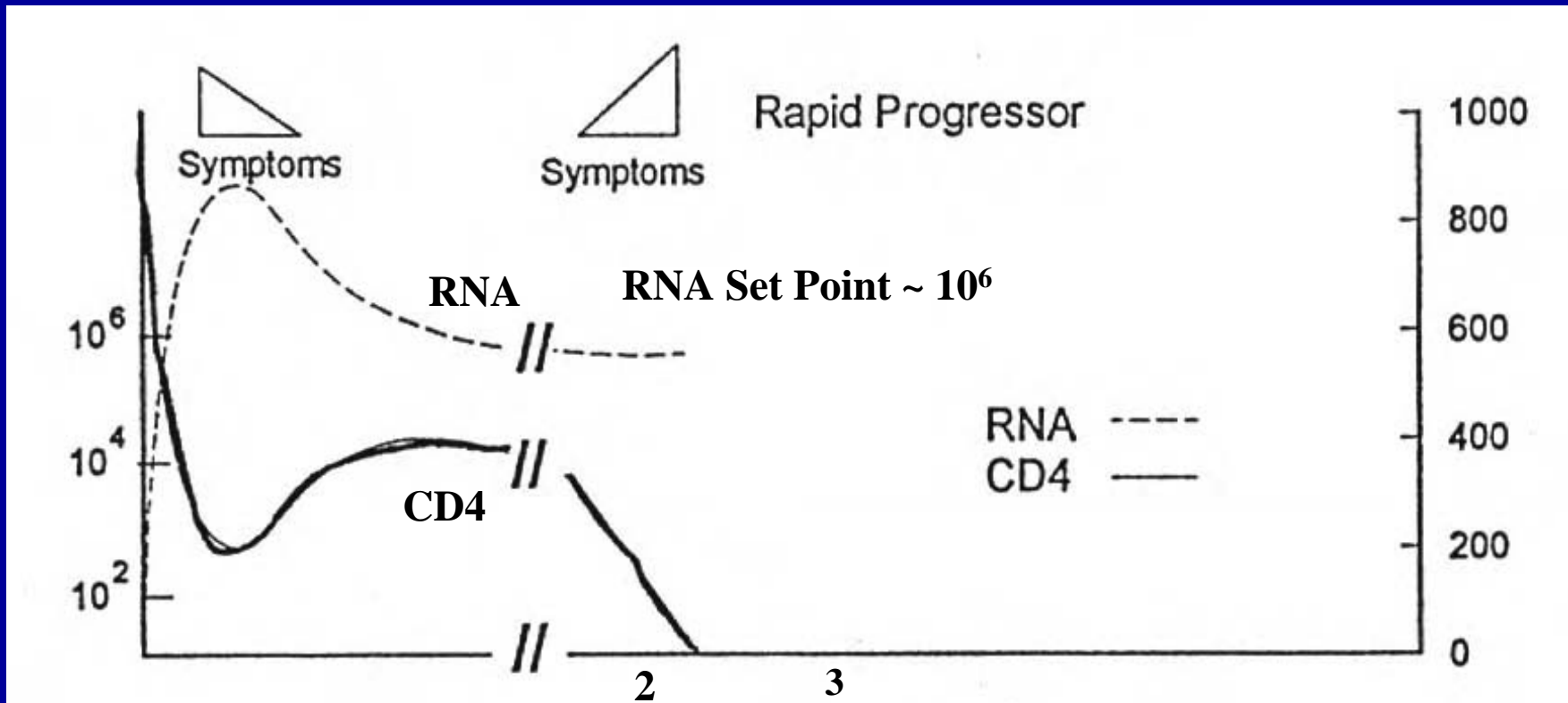


PATOGENÉZA HIV INFEKČIE:

Rýchla progresia u pacientov s vysokou virémiou

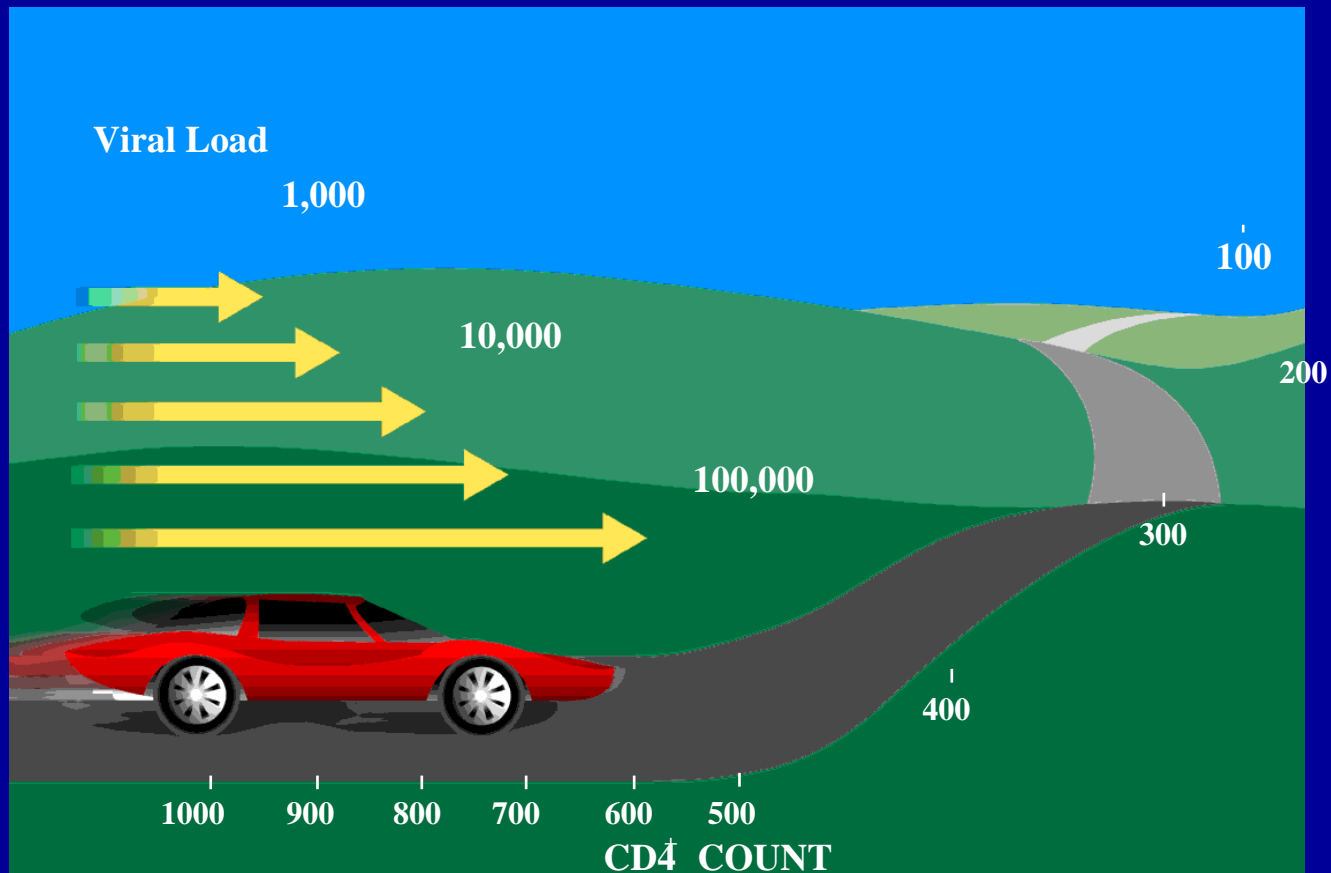
Primary HIV

AIDS



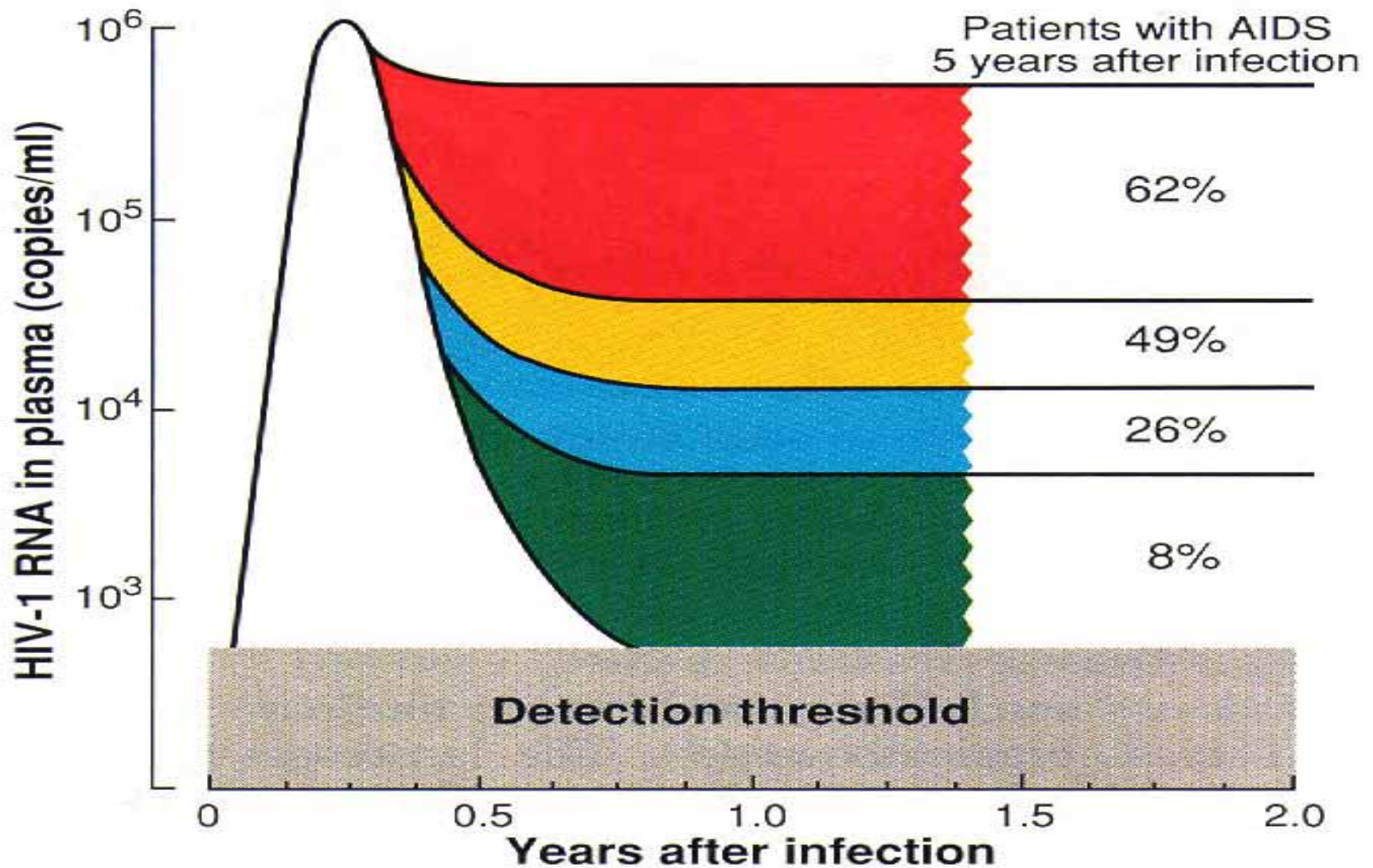
Years

Progresia ochorenia vo vzťahu k hladine CD4 lymfocytov a vírusovej náloži



Adapted with permission from Coffin. *AIDS*. 1996;10(suppl 3):S75-S84.

HIV RNA hladiny predikujú progresiu do AIDS



Indikácie na liečbu antiretrovírusovými prípravkami

- Akútna HIV infekcia
- Infekcia v štádiu AIDS
- Symptomaticky aj asymptomaticky prebiehajúca infekcia HIV pri poklese CD4 pod 500/uI, alebo pri hladine HIV RNA > 100 000 kópii/uI
- Postexpozičná profylaxia

Spôsob účinku antiretrovírusových prípravkov

- blokovanie vstupu vírusu do CD4-receptorov (inhibítory fúzie)
- zabránenie transkripcie vírusovej RNA (inhibítory reverznej transkriptázy)
- zabránenie tvorby vírusových proteínov (inhibítory proteáz)
- *zabránenie integrácie vírusu (inhibítory integráz)*

HIV replication cycle and sites of drug activity

NRTIs

AZT (Zidovudine-Retrovir)
 ddI (Didanosine-Videx)
 ddC (Zalcitabine-Hivid)
 d4T (Stavudine-Zerit)
 3TC (Lamivudine-Epivir)
 ABC (Abacavir-Ziagen)
 FTC (Emtricitabine, Emtriva)

NNRTIs

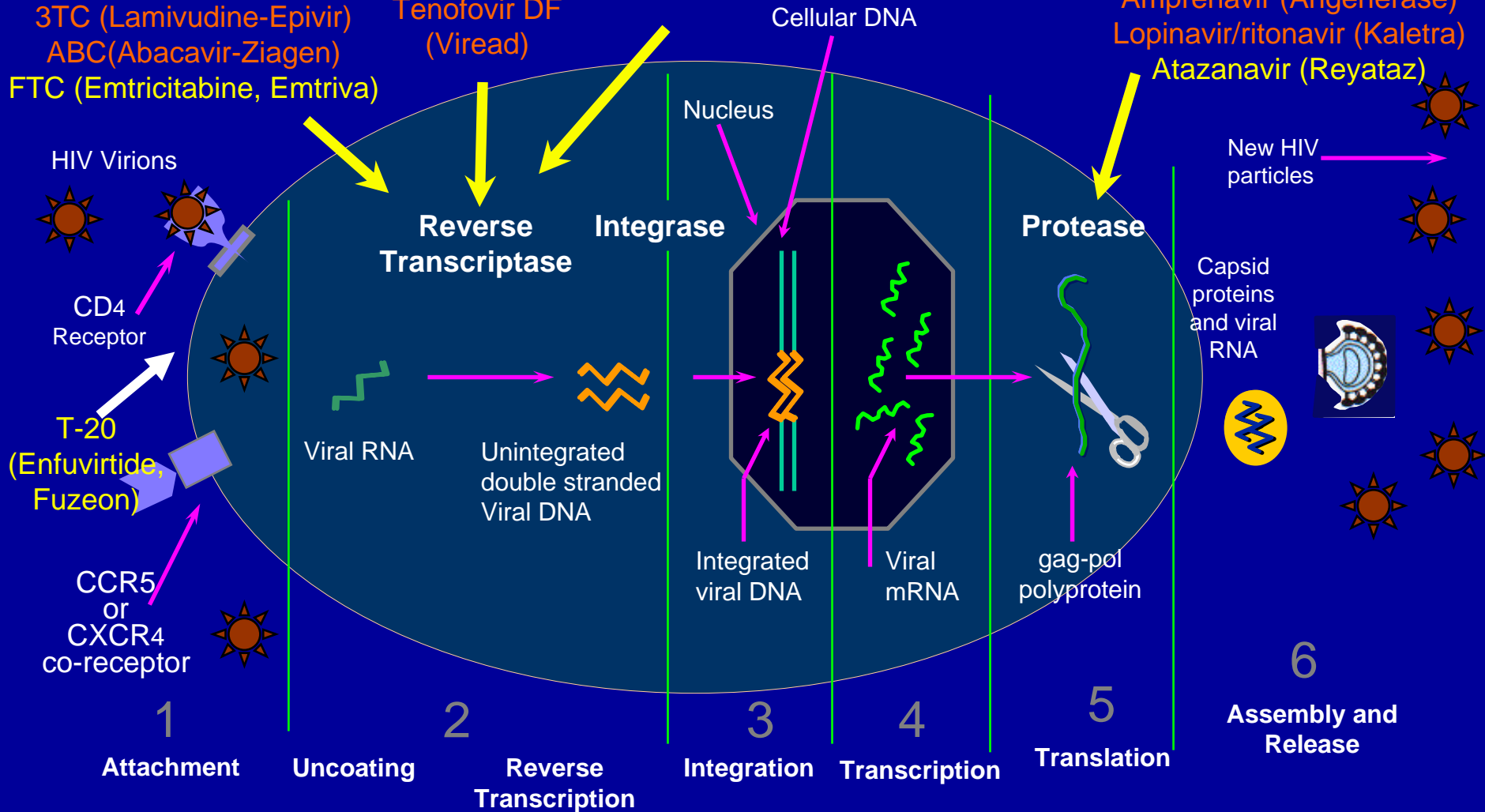
Efavirenz (Sustiva)
 Delavirdine (Rescriptor)
 Nevirapine (Viramune)

Protease Inhibitors

Indinavir (Crixivan)
 Ritonavir (Norvir)
 Saquinavir (Fortovase)
 Nelfinavir (Viracept)
 Amprenavir (Angenerase)
 Lopinavir/ritonavir (Kaletra)
 Atazanavir (Reyataz)

nRTI

Tenofovir DF
 (Viread)



Antiretrovírusové prípravky

1. Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy

Abacavir- */Ziagen/*

Stavudin- */Zerit/*

Zidovudin- */Retrovir/*

Didanosin- */Videx/*

Tenofovir- */Viread/*

Combivi - kombin.prípr

Lamivudin- */Epivir/*

Zalcitabin- */Hivid/*

Trizivir - kombin. prípr.

2. Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy

Delavirdin- */Rescriptor/*

Efavirenz- */Sustiva/*

Nevirapin- */Viramun/*

3. Inhibítory proteáz

Amprenavir- */Agenerase/*

Nelfinavir - */Viracept/*

Indinavir- */Crixivan/*

Ritonavir- */Norvir/*

Lopinavir+ ritonavir- */Kaletra/*

Saquinavir- */Fortovase, Invirase/*

4. Inhibítory fúzie

Enfuviritid - */Fuzeon/*

Iniciálny prvolíniový režim HAART

Jedna voľba A + jedna voľba B

Column A

- Efavirenz
- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir + Saquinavir (SGC or HGC)*
- Ritonavir + Lopinavir**
- Ritonavir + Indinavir***

Column B

- Stavudine + Lamivudine
- Stavudine + Didanosine
- Zidovudine + Lamivudine
- Zidovudine + Didanosine

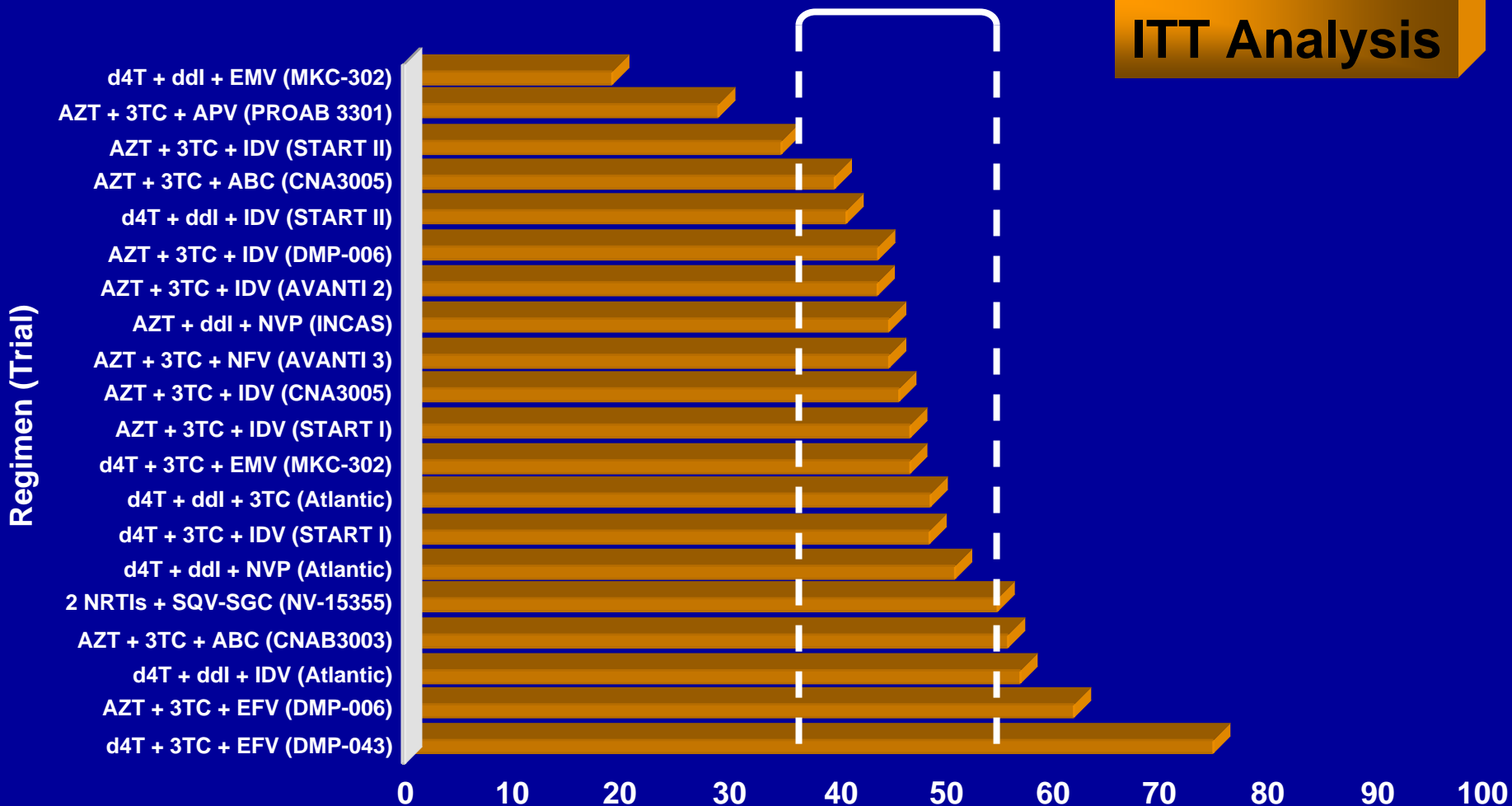
* Saquinavir-SGC, soft-gel capsule (Fortovase): Saquinavir-HGC, hard-gel capsule (Invirase)

** Co-formulated as Kaletra

*** Based largely on expert opinion

Percent of Patients With HIV RNA ≤ 50 at 48 Weeks

ITT Analysis



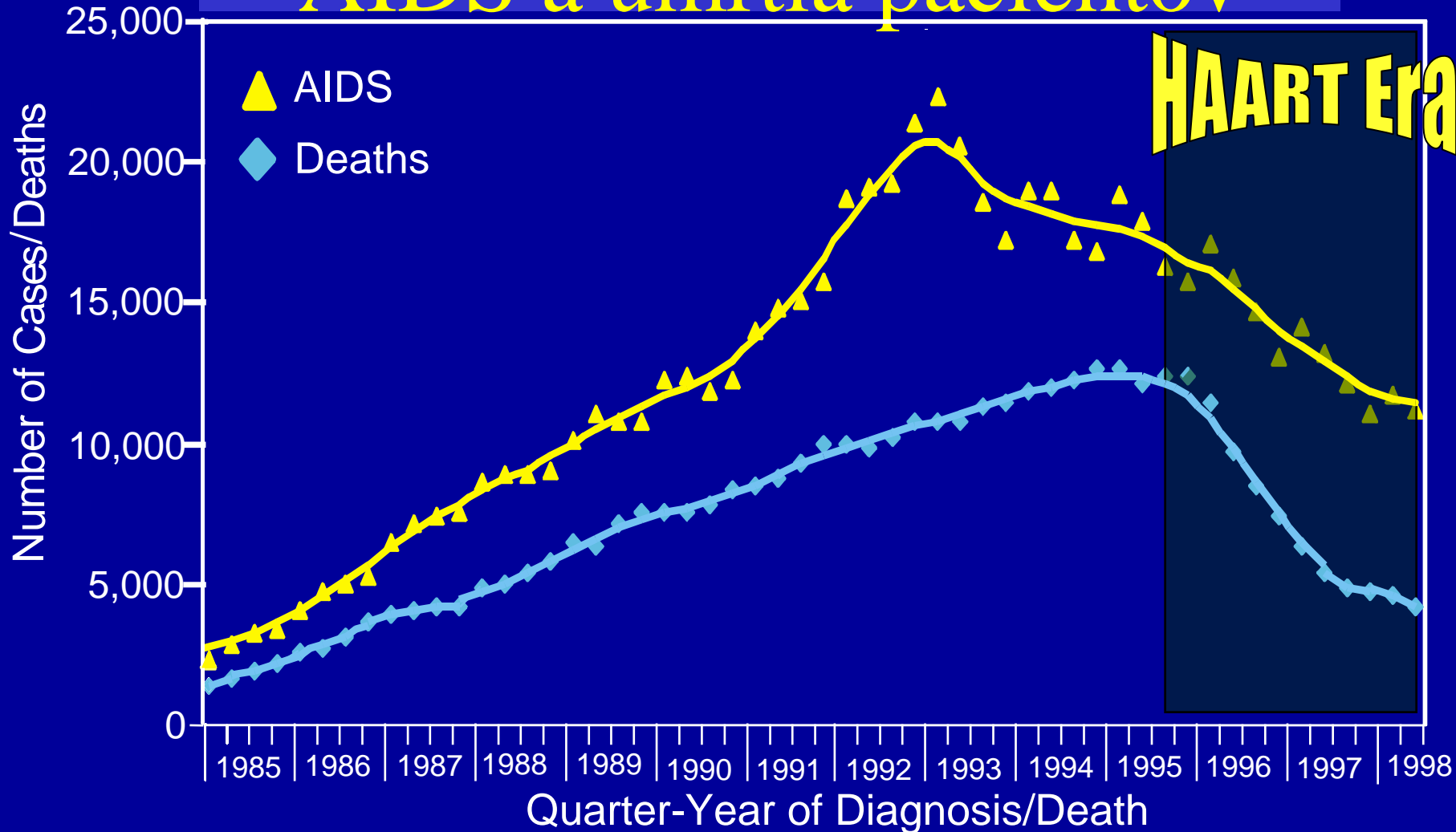
Úspechy HAART

- zníženie počtu oportúnnych infekcií až o 80% (PCP, MAC, CMV - Pallela, 1998)
- HAART najlepšia sekundárna a terciárna prevencia oport. infekcií
- zníženie incidencie AIDS, predĺženie prežívania a skvalitnenia života s AIDS
- zníženie počtu dní pacienta strávených v nemocnici (167 vs. 62), počtu dní strávených na JIS (11 vs. 3) a frekvencie návštev lekára (146 vs. 123 - Keiser, 1997)

Úspechy HAART

- zníženie počtu dní pacienta strávených v nemocnici (167 vs. 62), počtu dní strávených na JIS (11 vs. 3) a frekvencie návštev lekára (146 vs. 123 - Keiser, 1997)
- zníženie množstva vylučovaného vírusu v tel. sekrétoch

Vplyv HAART na vznik AIDS a úmrtia pacientov



Neúspechy HAART

- rezistencia
- náklady a dostupnosť liečby
- nežiadúce účinky - hypercholesterolémia, obličk. kamene ai.
- nedostupné pre 4/5 pacientov celosvetovo
- AIDS nevymizol, mení sa charakter (neurologicko - internistické ochorenie)

Dostupnosť liečby a monitorovanie

Liečba / monitorovanie	Dostupnosť / poznámka
HAART	dostupné
hladina CD4 lymfocytov	dostupné
vírusová nálož (viral load)	dostupné iba v NRL pre HIV/ AIDS časovo obmedzené *
rezistencia	niekedy v NRL pre HIV/AIDS *
mechanizmy rezistencie	v spolupráci s NRL pre HIV/AIDS možnosť vyšetrenia v cudzine *
oportúnne infekcie	väčšinou dostupné **

Antiretrovírusová liečba

- počet dispenzarizovaných pacientov : 23
- HAART : 18 / 16 v súčasnosti
- Monoterapia 1 / 0 v súčasnosti

Postexpozičná profylaxia

Najvhodnejším postupom je podávanie kombinácie
3 antiretrovírusových prípravkov:

Zidovudin „RETROVIR“ - 250 mg 2 x denne

Lamivudin „EPIVIR“ - 150 mg 2 x denne

Indinavir „CRIXIVAN“ - 800 mg 3 x denne

***Zidovudin + lamivudin „COMBIVIR“ – 2 x denne 1 tabletku,
obsahujúca 300 mg zidovudinu a 150 mg lamivudinu***

Dĺžka podávania je 4 týždne.

Postexpoziční profylaxia

Počet poranění : 6

Počet urgentních PEP: 6

Monoprofylaxia: 4

PEP troma antivirotikami: 2

Počet anti-HIV pozitivních po poranění: 0

Pôrody HIV pozitívnych pacientiek

Celkový počet pôrodov: 5

Počet pôrodov vo FNLP: 4

Počet cisárskych rezov: 4

Počet vyšetrovaných detí PCR HIV RNA: 4

Pozitivita PCR HIV RNA: 0

Deti vyradené z evidencie (> 18 mes.): 2

Chirurgické zákroky u HIV pozitívnych

Počet chir. zákrokov celkom: 21 (všetky vo FNLP)

z tohov vykonané na KICH FNLP: 7

Stomatologické: 11

Pôrody: 4

ORL: 2

Biopsia uzlín: 2

Drobná chirurgia: 2

Štádiá HIV infekcie u našich pacientov

A 1 - 3 x

B 1 - 5 x

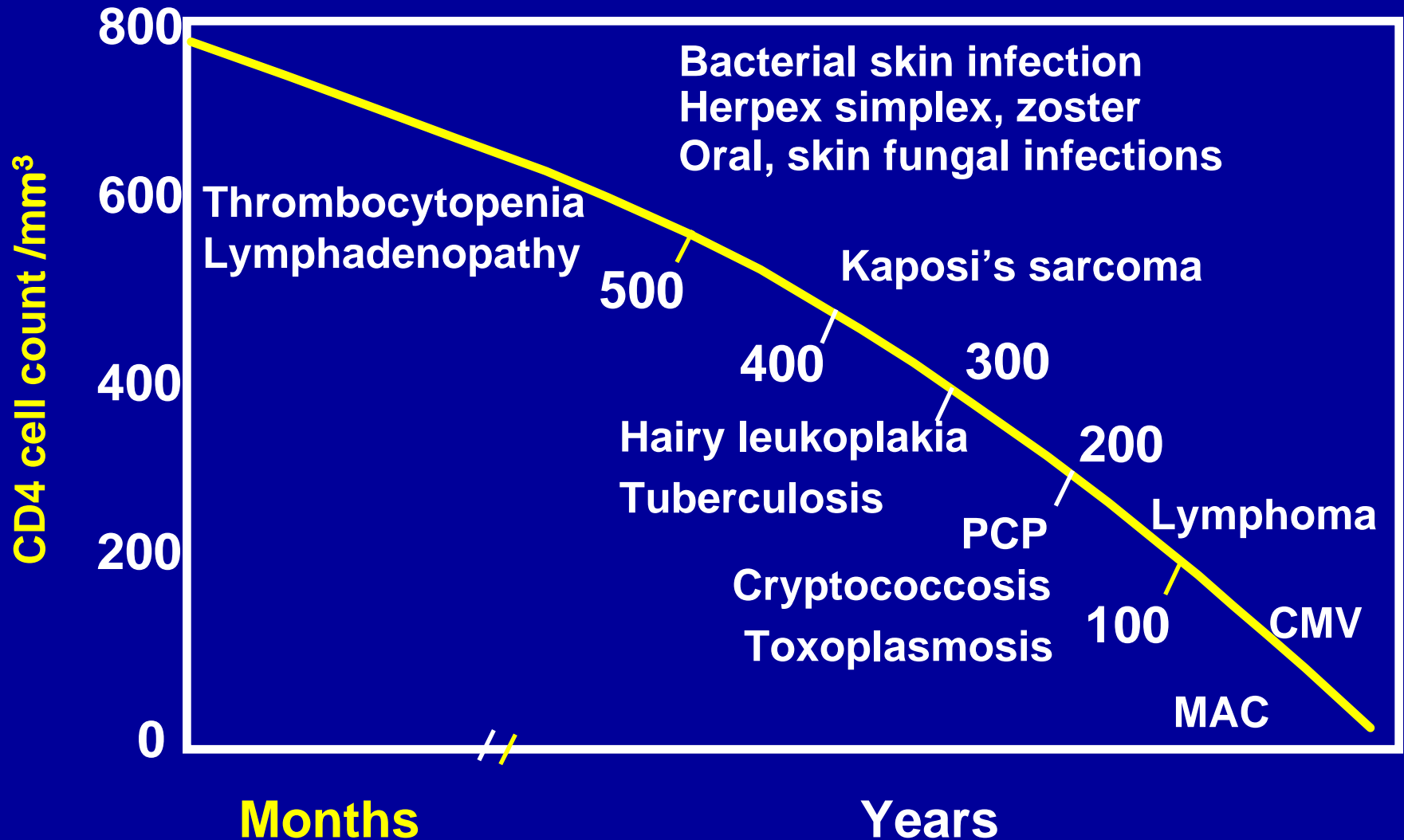
B 2 - 4 x

C 3 - 5 x

Exitus - 4 x

Chýba údaj - 2 x

Course of HIV Disease Progression as it Relates to CD4 Lymphocyte Count



Oportúnne infekcie

- **Kandidóza - 11**
- **Salmonellová infekcia - 5**
- **TBC - 2**
- **Pneumocystová pneumónia - 2**
- **Toxoplazmóza mozgu - 1**
- **M. avium intracelullare - 1**
- **Mikrosporídiová infekcia - 1**

Niektoré stavy poukazujúce na infekciu HIV

Horúčnaté stavy neznámej etiológie

Recidivujúce hnačky nejasného pôvodu

Generalizovaná lymfadenopatia

Opakované herpetické infekcie

Seboroická dermatitída

Opakované bakteriálne infekcie

Mykotické infekcie v atypických lokalizáciách

Rekurentné pneumónie

Syndróm chorobného chradnutia

Karcinóm krčka maternice

Vzdelanie, profesionálna charakteristika, liečba pacientov s HIV/AIDS

Č. pac.	Vek v čase zistenia HIV	Vzdelanie	Zamestnanie	AIDS	Antiretrovír. liečba	Poznámka
1	35	OU	kuchár	+	ZDV	† 1995, na Slovensko prišiel v termin. AIDS kandidóza, MAC, salmonelóza, AIDS wasting
2	40	OU	časník, fluktuácia	+	HAART	2004 pacient sa vrátil po 7 rokoch na Slovensko AIDS, asociál kandidóza, mikrosporidióza, wasting
3	17	ZŠ	nezamestnaná	-	-	pacientka t.č. v ČR
4	27	ND	ND	-	-	nemáme údaje o pacientovi
5	20	SŠ	steward	-	HAART	psychóza
6	23	ZŠ	pomocné práce	-	HAART	wasting, kandidóza, salmonelóza

Vzdelanie, profesionálna charakteristika, liečba pacientov s HIV/AIDS

Č. pac.	Vek v čase zistenia HIV	Vzdelanie	Zamestnanie	AIDS	Antiretrovír. liečba	Poznámka
7	27	OU	automechanik	+	HAART	† 2000, zlá adherencia k HAART toxopl. mozgu, PCP, kandidóza, wasting sy
8	27	OU	krajčírka	-	HAART	
9	50	OU	stavbár	+	HAART	† 1998, myokarditída salmonelóza
10	43	VŠ	VŠ pedagóg	+	HAART	porucha sluchu pri demyelinizácii
11	33	SŠ	podnikateľ	+	HAART	stredná adherencia k HAART HIV polyneuropatia, kandidóza,

Vzdelanie, profesionálna charakteristika, liečba pacientov s HIV/AIDS

Č. pac.	Vek v čase zistenia HIV	Vzdelanie	Zamestnanie	AIDS	Antiretrovír. liečba	Poznámka
12	21	ZŠ	prostitúcia, nezamestnaná	+	HAART	† 2004 pôrod december 2002 kandidóza, tbc lymf.uzlín, herpes recidivujúci, pneumónia
13	31	VŠ	zamestnanec	-	HAART	vynikajúca adherencia
14	33	SŠ	podnikateľka	-	HAART	infikovaný manžel, cudzí št. príslušník kandidóza
15	25	SŠ	robotník	ND	ND	žije prechodne v ČR
16	19	SŠ	sekretárka	-	HAART	pôrod november 2002
17	26	SŠ	výroba potravín - majster	-	HAART	adherencia dobrá

Vzdelanie, profesionálna charakteristika, liečba pacientov s HIV/AIDS

Č. pac.	Vek v čase zistenia HIV	Vzdelanie	Zamestnanie	AIDS	Antiretrovír. liečba	Poznámka
18	31	SOU	nezamestnaná, MD	-	HAART	pôrod september 2004 ukrajinka, prech. pobyt od r. 2004
19	57	SŠ	čašník	+	HAART	kandidóza, genitálny herpes, wasting sy, reumatické ťažkosti, depresia
20	28	SŠ	nezamestnaná, MD	-	HAART	pôrod september 2005 bez oportun. infekcií
21	28	VŠ	diplom. zbor	-	HAART	
22	41	SŠ		ND		frekventne vyšetovaná vo FNLP
23	30	ND		ND		
24	29	ND		+		TBC

Centrá starostlivosti o HIV pozitívne osoby

Na Slovensku sú vytvorené 3 centrá (od marca 1996):

- Bratislava - KIGM**
- Košice - KICH**
- Banská Bystrica - Inf. odd.**

Poskytujú komplexnú starostlivosť o HIV pozitívnych pacientov (dispenzarizáciu, poučenie, terapia ...)

Majú pomerne stabilný zdravotný personál a stabilnú spoluprácu s konziliárnymi lekármi

Centrum starostlivosti o HIV pozitívne osoby

HIV pozit. pacienti

- oznámenie nosičstva HIV
- dispenzarizácia
- diagnostika
- liečba
- primárna, sek. a terc. profylaxia
- osвета

HIV reaktanti

- poučenie o HIV reaktivite
- dispenzarizácia

Obavy spojené s infekciou HIV

- zo strany infikovaných osôb, ich rodín a priateľov
 - z diskriminácie a sociálnej izolácie
 - zo straty zamestnania
 - z odmietania poistenia
 - zo smrti následkom nevyliciteľnej choroby
- zo strany neinfikovaných občanov:
 - už spojenie s rizikovým správaním (drogy, prostitúcia, homosexualita) vedie k intolerancii členov týchto skupín
 - tlak na vlády v snahe po donucovacích postupoch (snahy po izolácii infikovaných, povinné zisťovanie protilátok anti-HIV)

Problematika legislatívy a ľudských práv

- zdravotnícka starostlivosť
 - povinné vyšetovanie anti-HIV protilátok
 - povinnosť informovať o anti-HIV pozitívite
 - povinnosť ošetriť anti-HIV pozitívneho pacienta
- pracovnoprávne otázky
 - informovanie zamestnávateľa
 - možnosť vykonávanie niektorých pracovných činností (napr.v zdravotníctve)
- rodinné právo, poisťovníctvo, imigrácia, zodpovednosť infikovaných za nerozširovanie infekcie