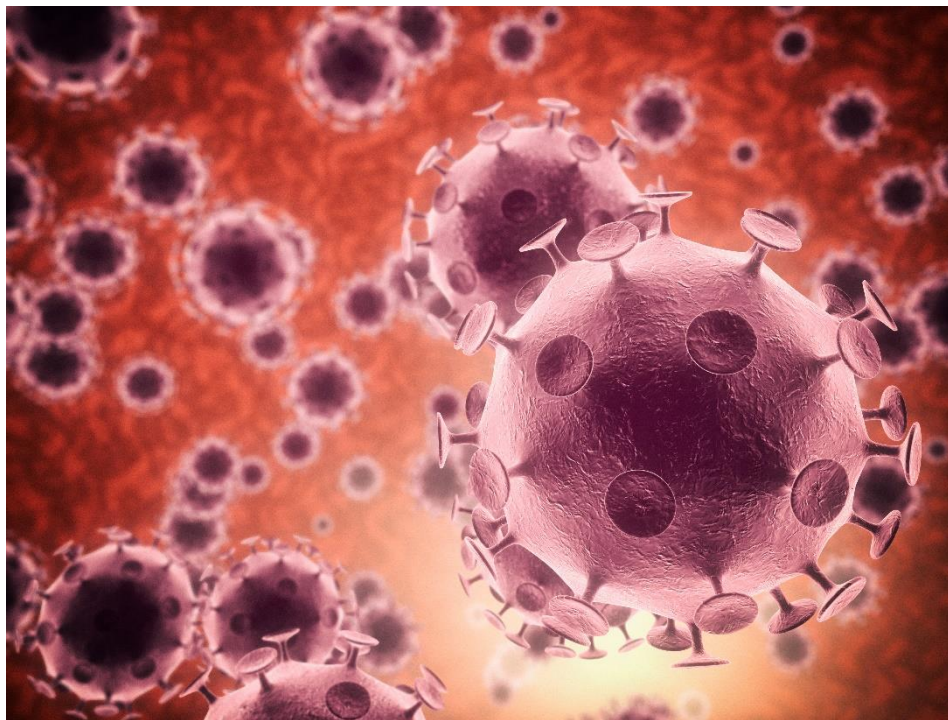


Zakażenie HIV i AIDS

1. Epidemiologia, etiopatogeneza i objawy
2. Diagnostyka, profilaktyka i leczenie



dr hab. n. med. Beata Młynarczyk-Bonikowska

Katedra i Klinika Dermatologiczna

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Historia HIV / AIDS

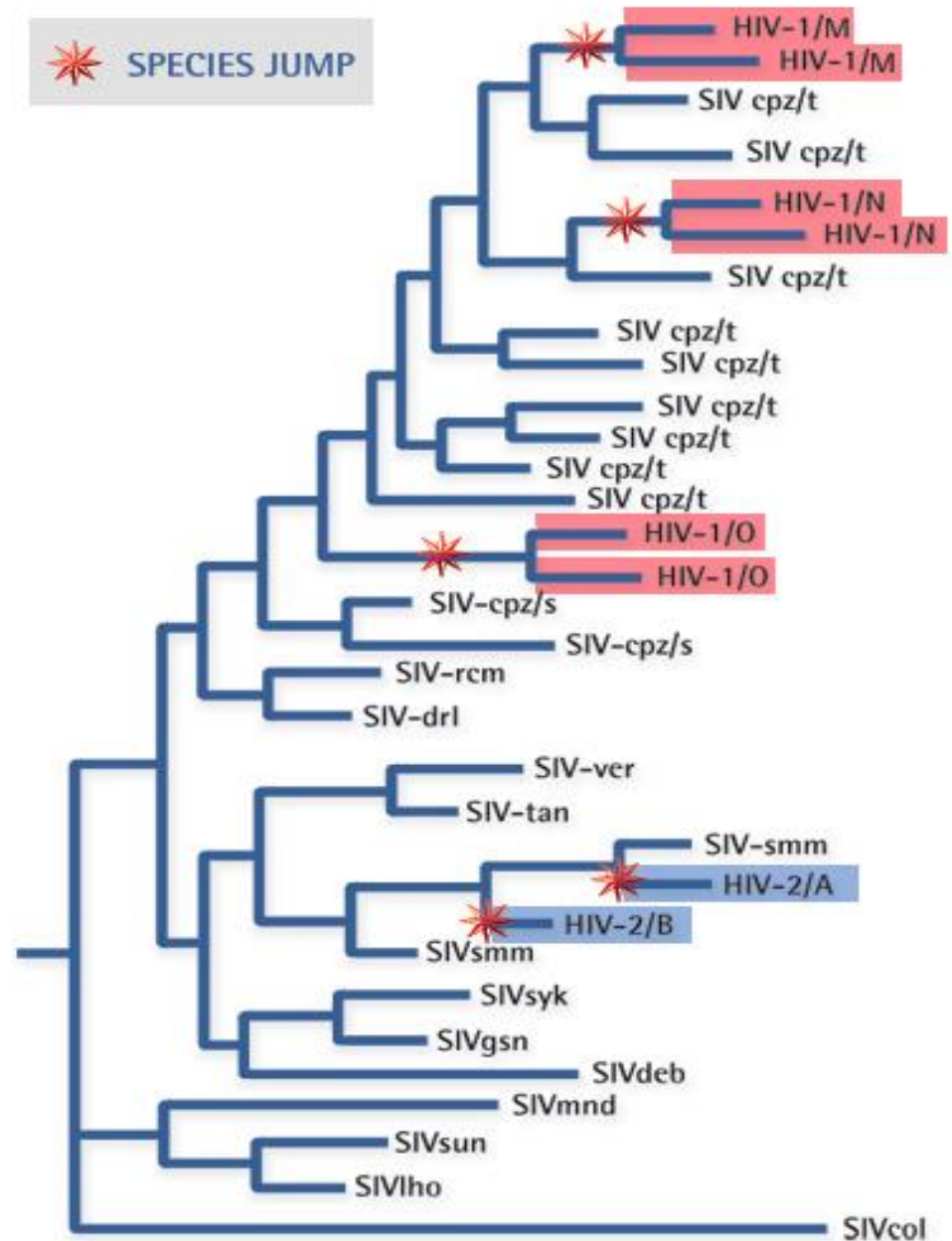
- **1981** – pierwsze opisy nietypowo przebiegających zakażeń i nowotworów u MSM
- **1982** – przyjęcie nazwy AIDS
- **1983** – LAV: lymphadenopathy associated virus; Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi (Nagroda Nobla 2008)
- **1984** – HTLV III: human T lymphotropic virus; Robert Gallo, CD4,
-pierwszy opis infekcji pierwotnej
- **1985** – test ELISA marzec USA, sierpień Francja

Historia HIV / AIDS

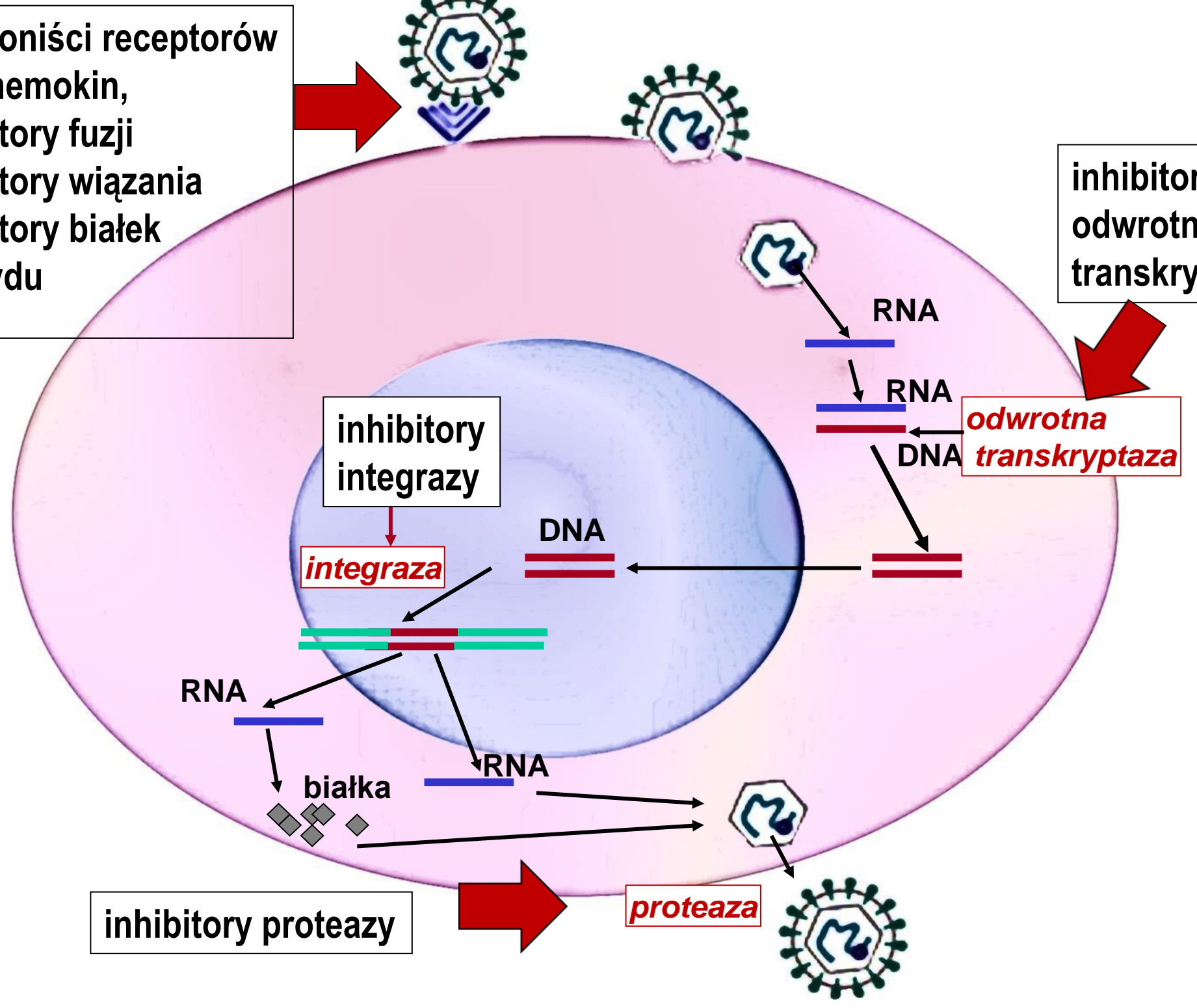
- **1986** – wprowadzenie nazwy HIV, HIV2,
 - wykrycie przeciwciał w surowicy z 1959r (z Kongo Belgijskiego)
 - pierwszy przypadek AIDS w Polsce
- **1987-** pierwszy lek –AZT,
 - test Western Blot
- **1995-** HHV-8,
 - wykazano skuteczność profilaktyki po ekspozycji,
 - pierwszy PI -sankwinawir
- **połowa lat 90** -HAART

POCHODZENIE HIV

SIV -simian
immunodeficiency virus
HIV1 i HIV 2
Pochodzą od różnych
Szczepów wirusów małpich



- antagoniści receptorów dla chemokin,
- inhibitory fuzji
- inhibitory wiązania
- inhibitory białek kapsydu



inhibitor odwrotno transkry

odwrotna transkryptaza

inhibitory integrazy

integraza

DNA

RNA

RNA

DNA

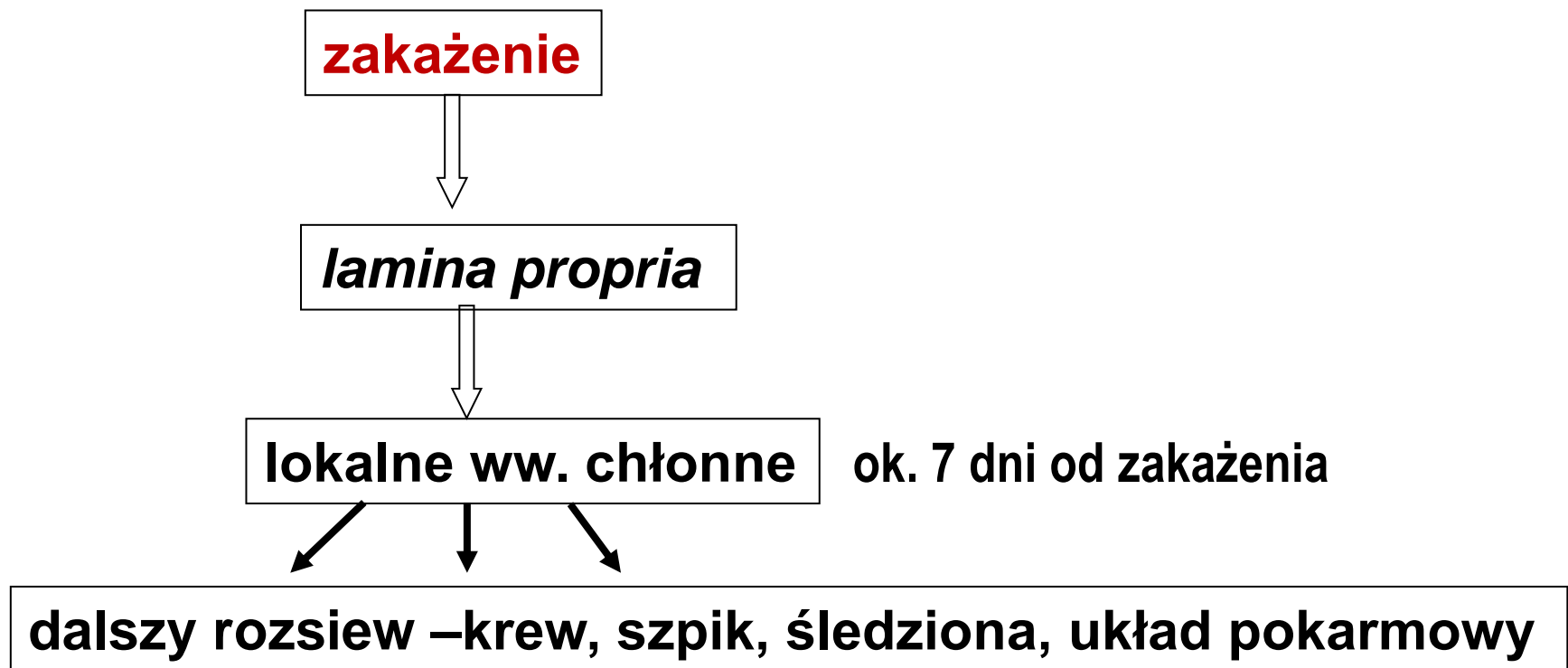
RNA

białka

RNA

proteaza

inhibitory proteazy



**-w okresie maksymalnej wiremii, w organizmie chorego
codziennie powstaje ponad 10 miliardów nowych cząsteczek HIV**

Tkanka limfatyczna jako rezerwuar HIV

- **1/1000-1/100 000 zakażonych spoczynkowych limfocytów CD4+ w węzłach chłonnych**
- **tkanka limfatyczna przewodu pokarmowego, węzły chłonne, migdałki-miejsce namnażania wirusa również w okresie bezobjawowym**

Europa
środkowa i
wschodnia

Europa,
Ameryka Pn

HIV1-grupy:

- M (genotypy A, B, C, D, F, G, H J i K)

Globalnie
najczęstszy

- CRF (*circulating recombinant forms*) -struktura mozaikowa

- O

- N

HIV2 (homologia z HIV1 40-60%, 5-8x mniej zakaźny)

Głównie Afryka
Zach,
niewrażliwy na
NNRTI

zakażenia HIV w 2023 dane globalne

39.9 million
people living with HIV
[36.1–44.6 million]

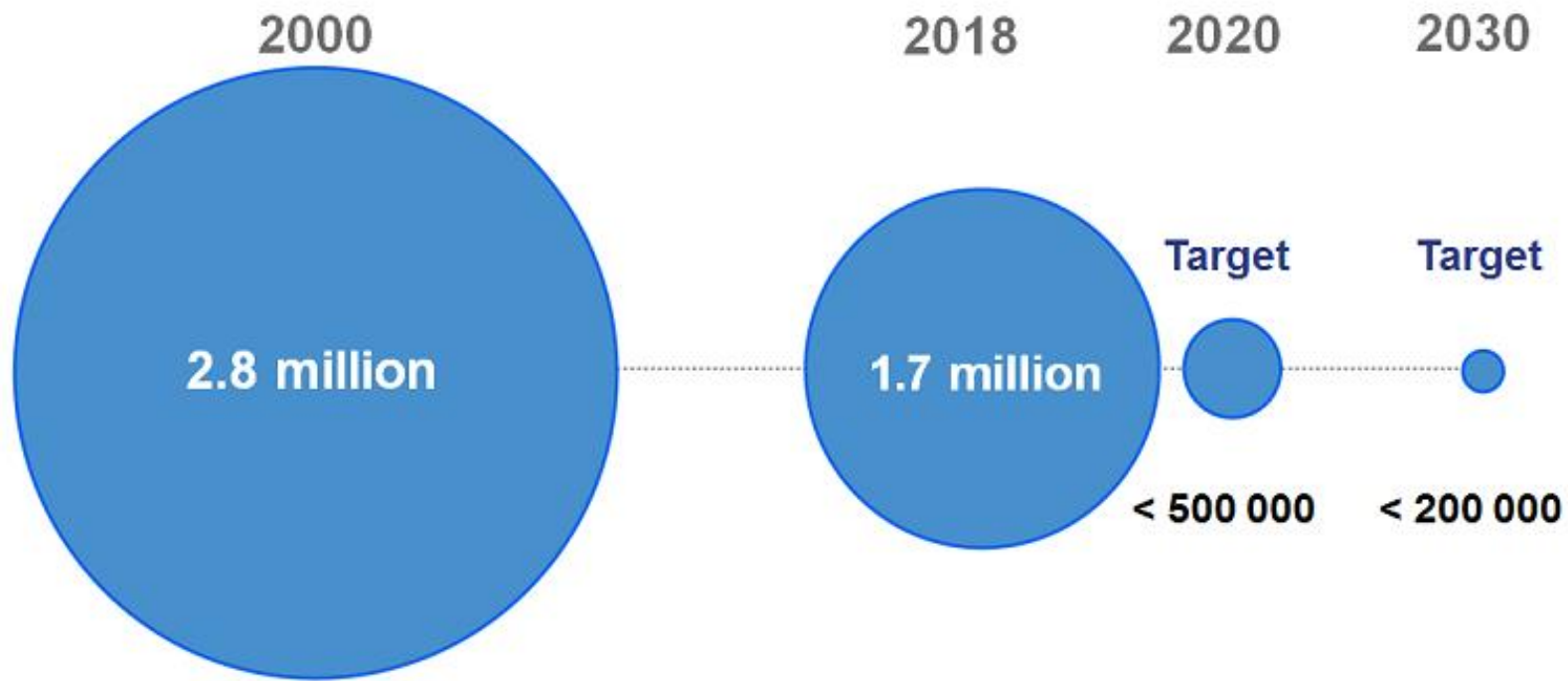


1.3 million
people acquiring HIV
[1.0–1.7 million]



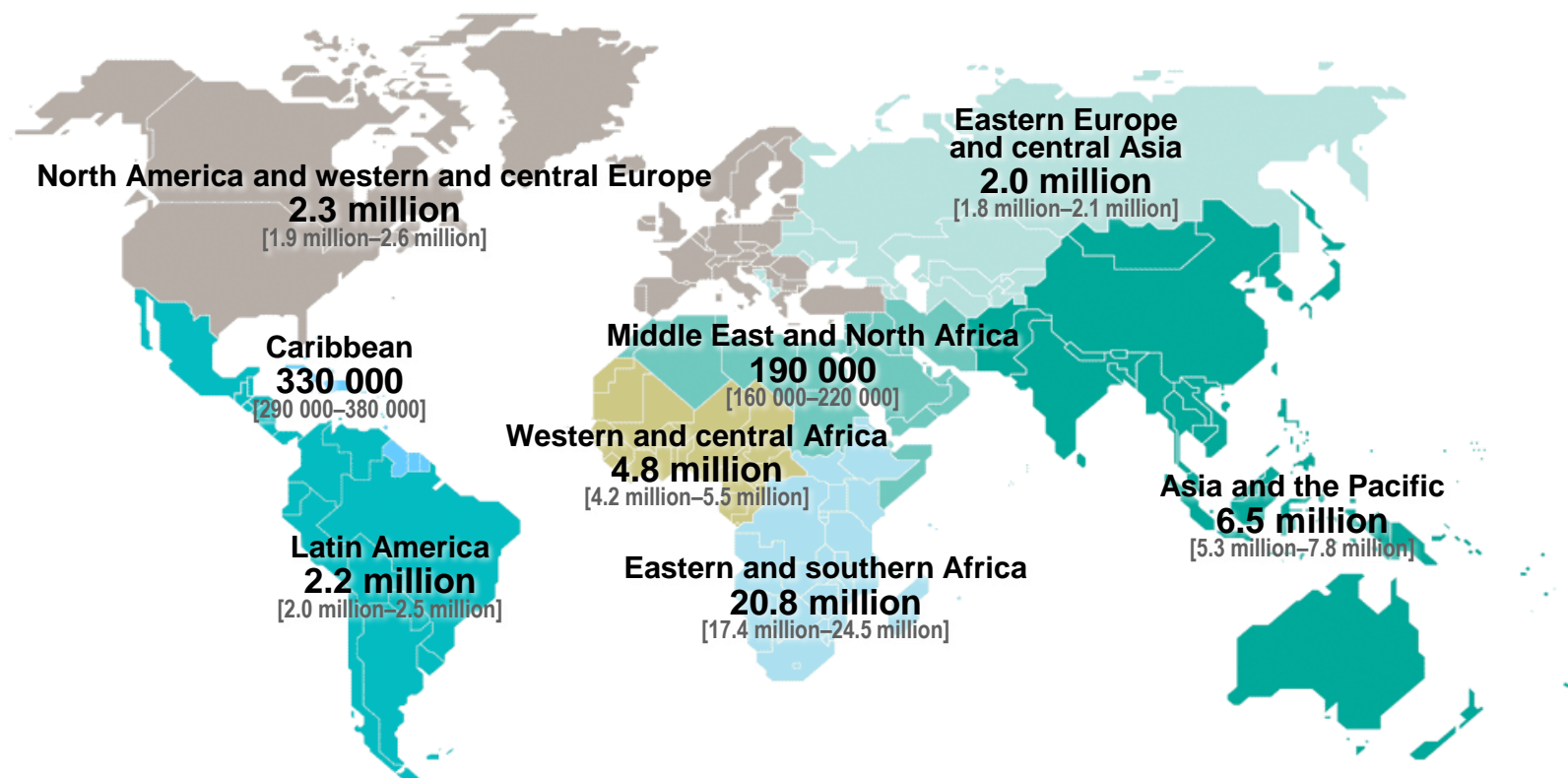
630 000
HIV-related deaths
[500 000–820 000]

Number of people newly infected with HIV



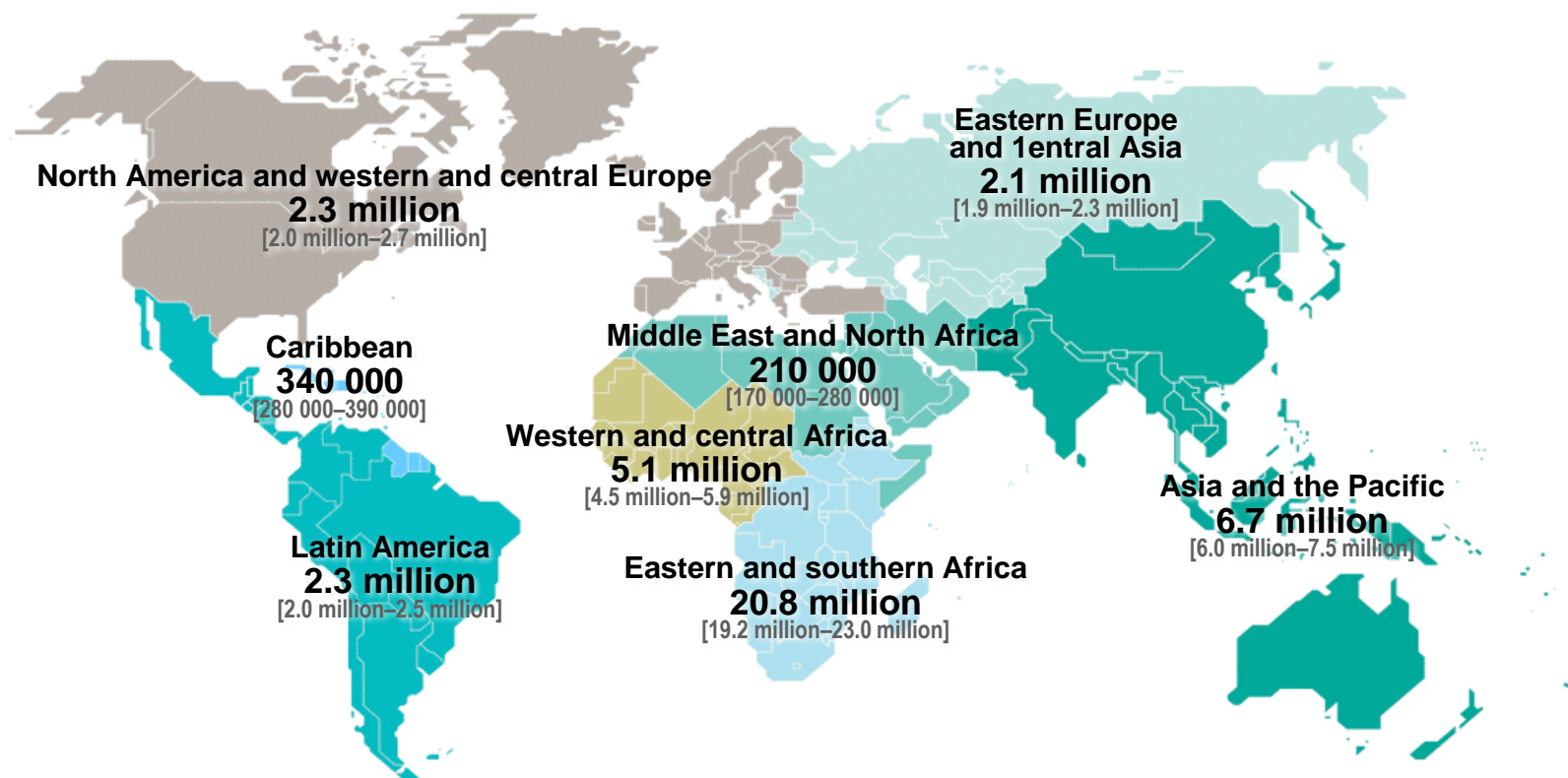
Source: UNAIDS/WHO estimates

Adults and children estimated to be living with HIV | 2022



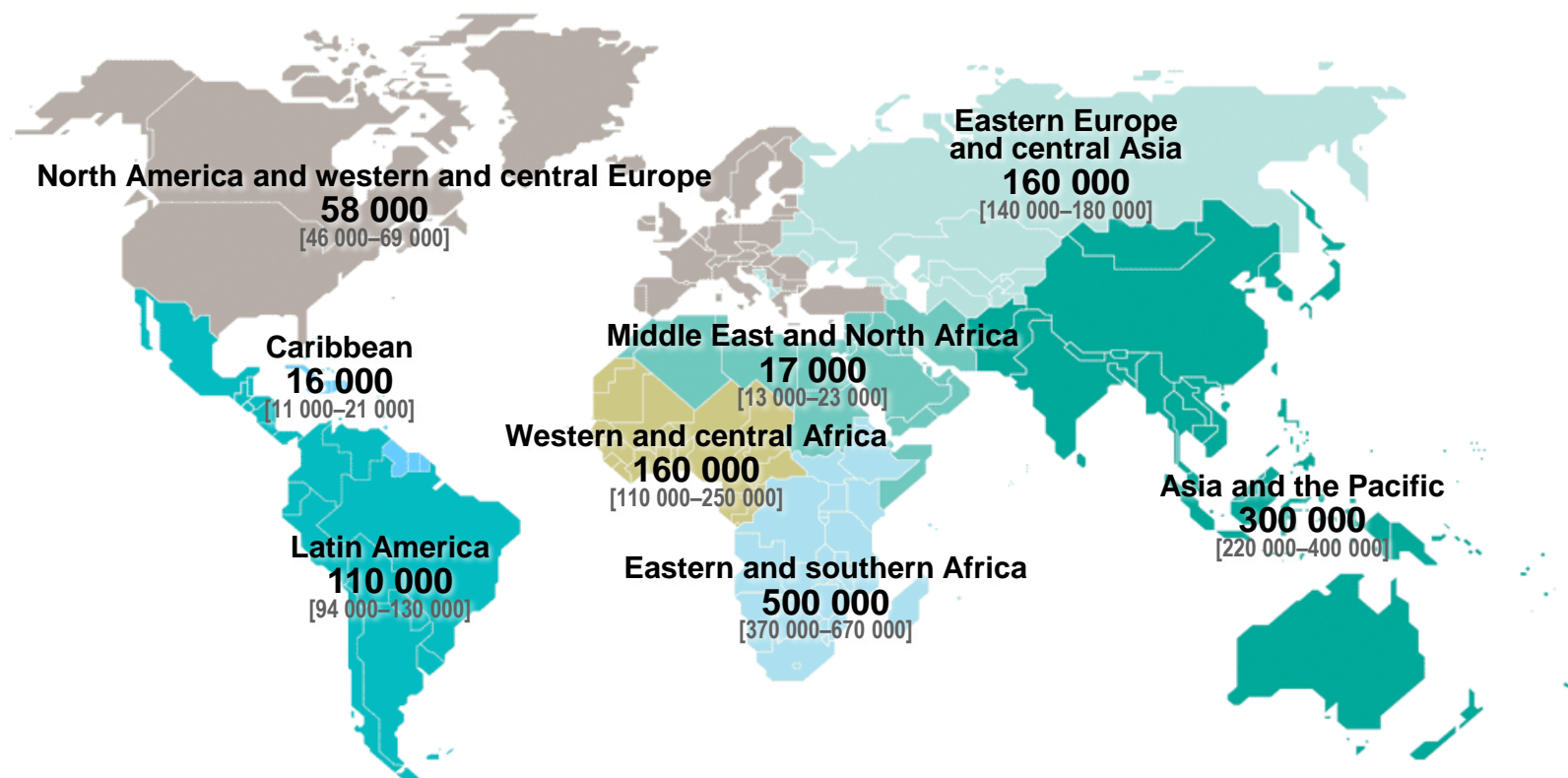
Total: 39.0 million [33.1 million–45.7 million]

Adults and children estimated to be living with HIV | 2023



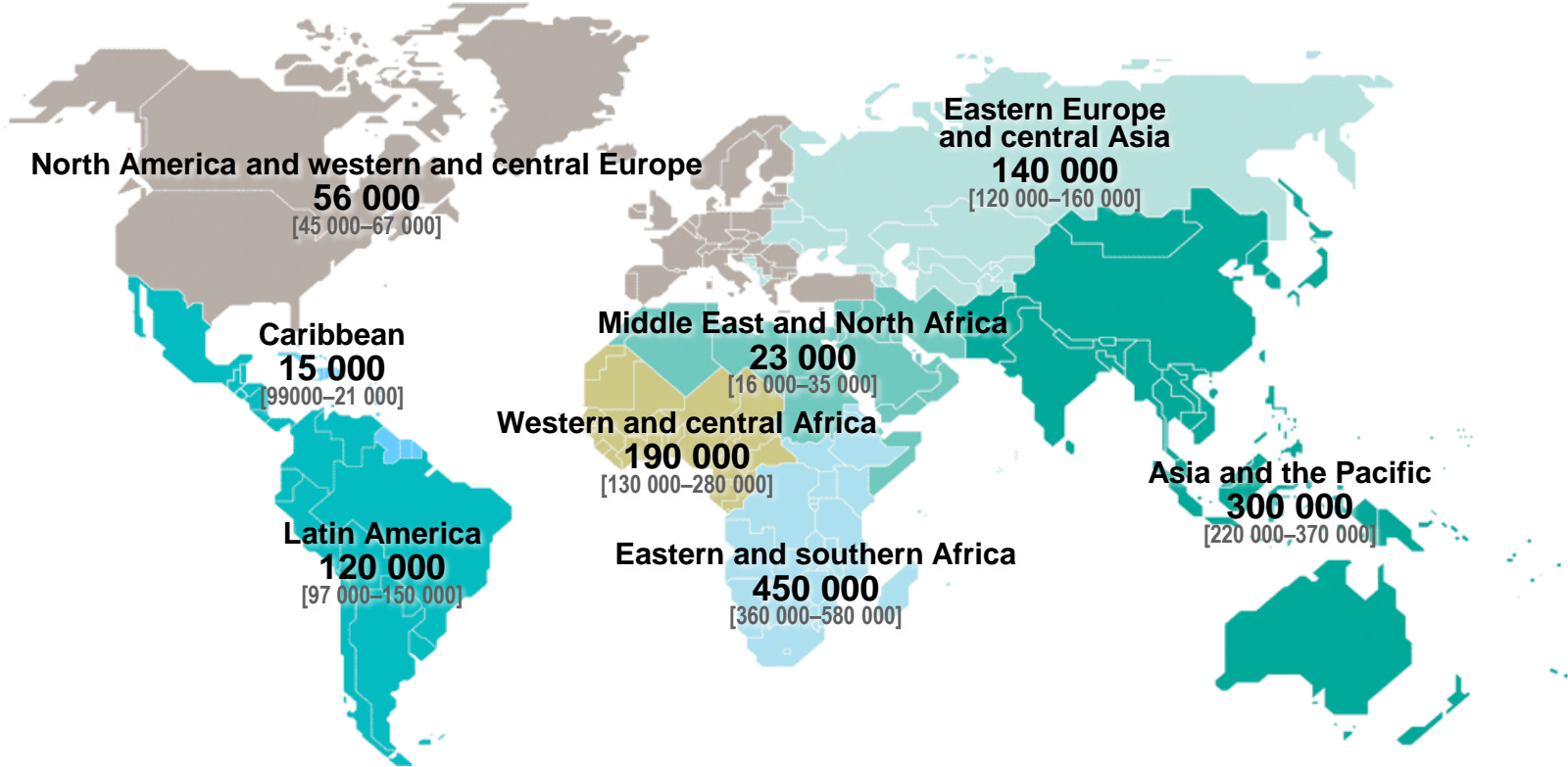
Total: 39.9 million [36.1 million–44.6 million]

Estimated number of adults and children newly infected with HIV | 2022



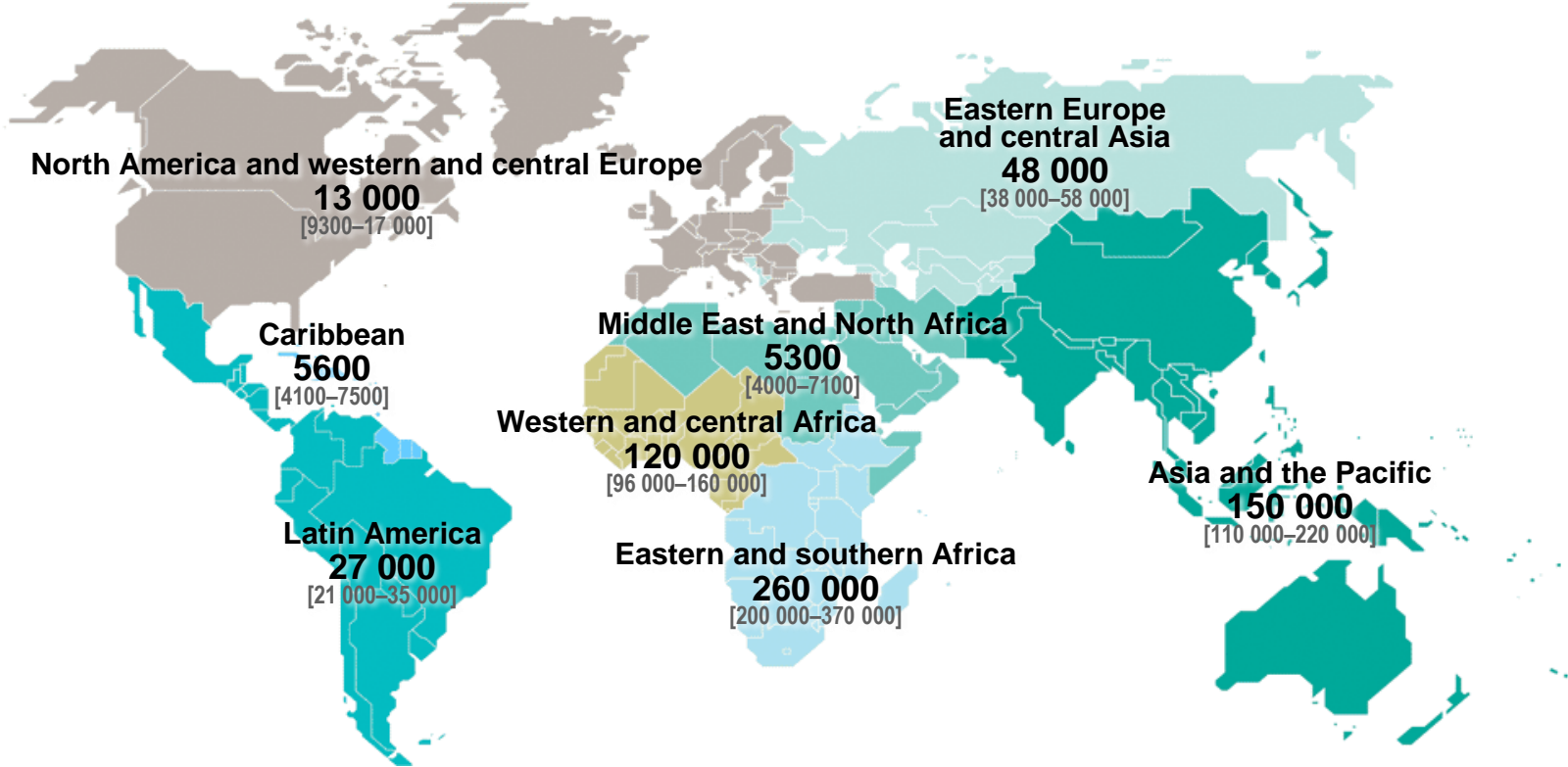
Total: 1.3 million [1.0 million–1.7 million]

Estimated number of adults and children newly infected with HIV | 2023



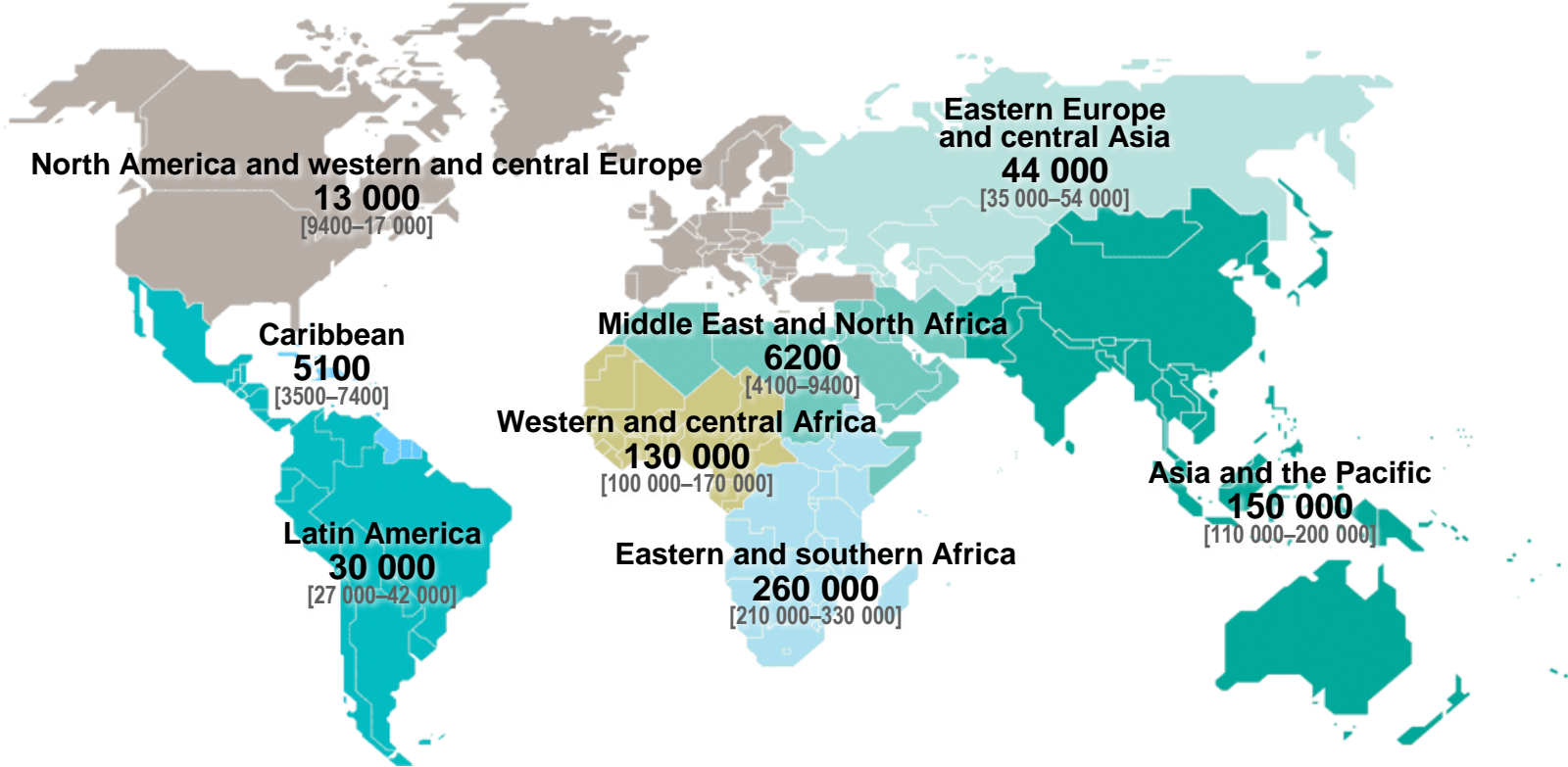
Total: 1.3 million [1.0 million–1.7 million]

Estimated adult and child deaths from AIDS | 2022



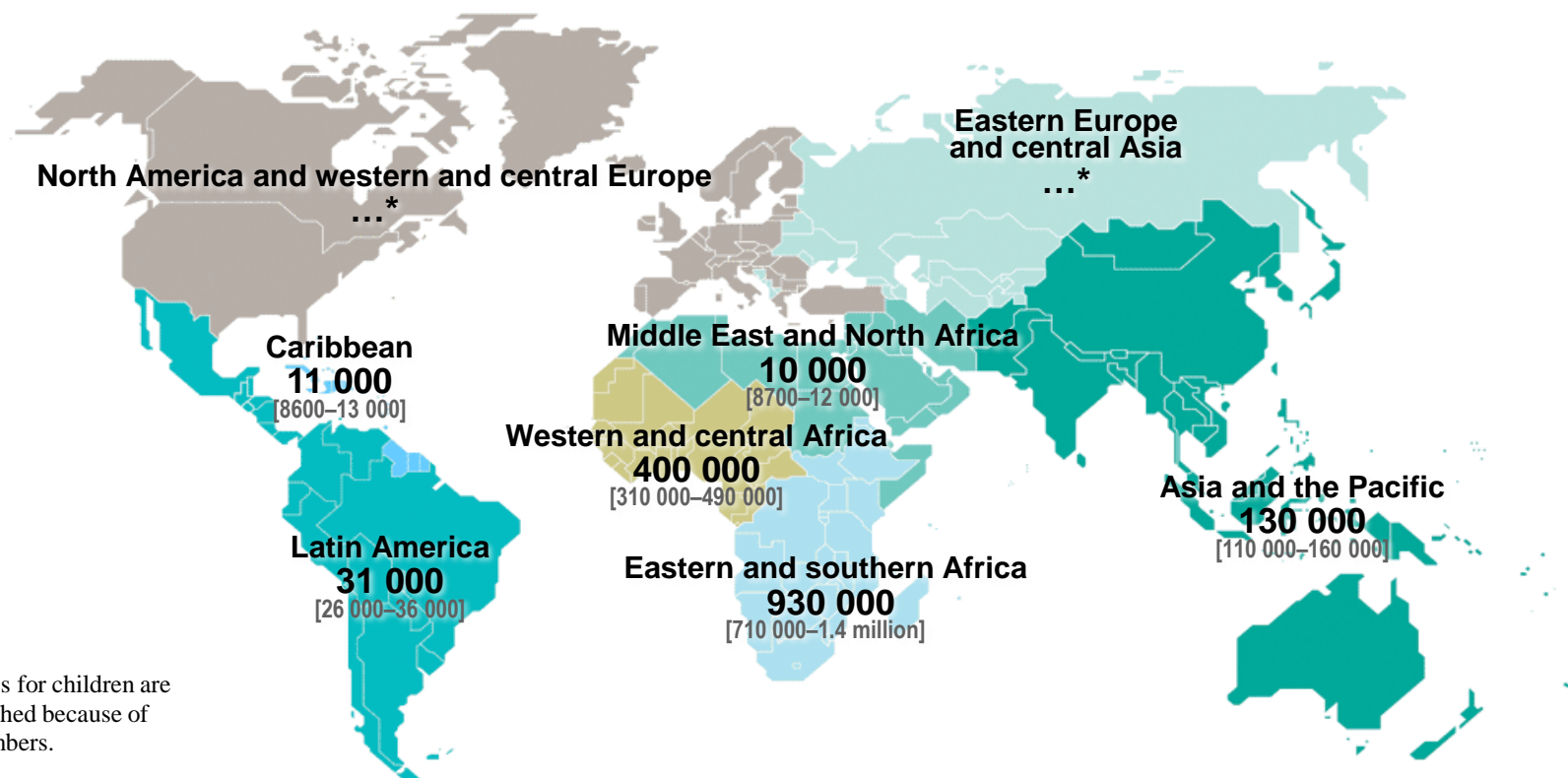
Total: 630 000 [480 000–880 000]

Estimated adult and child deaths from AIDS | 2023



Total: 630 000 [500 000–820 000]

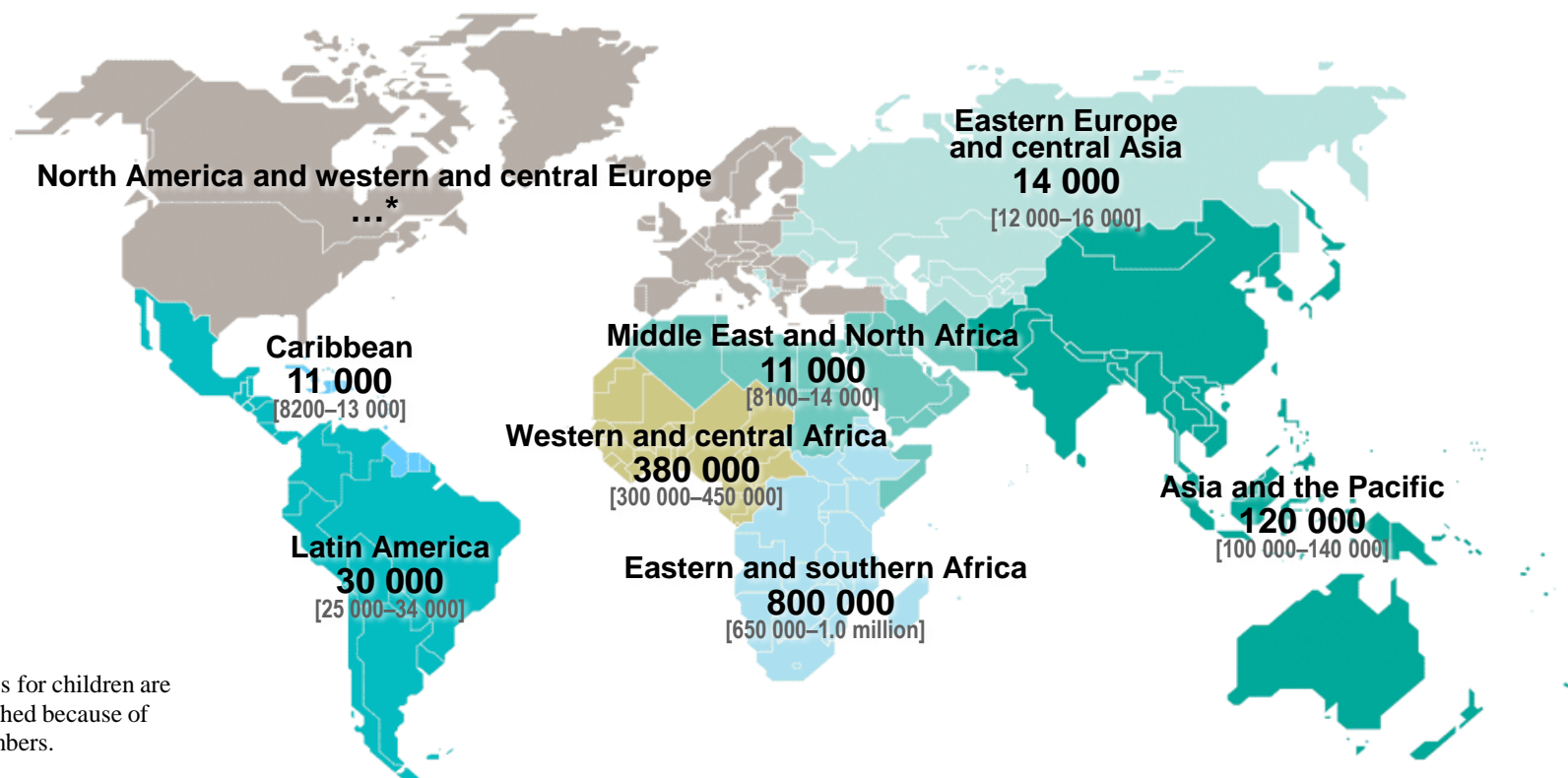
Children (<15 years) estimated to be living with HIV | 2022



*Estimates for children are not published because of small numbers.

Total: 1.5 million [1.2 million–2.1 million]

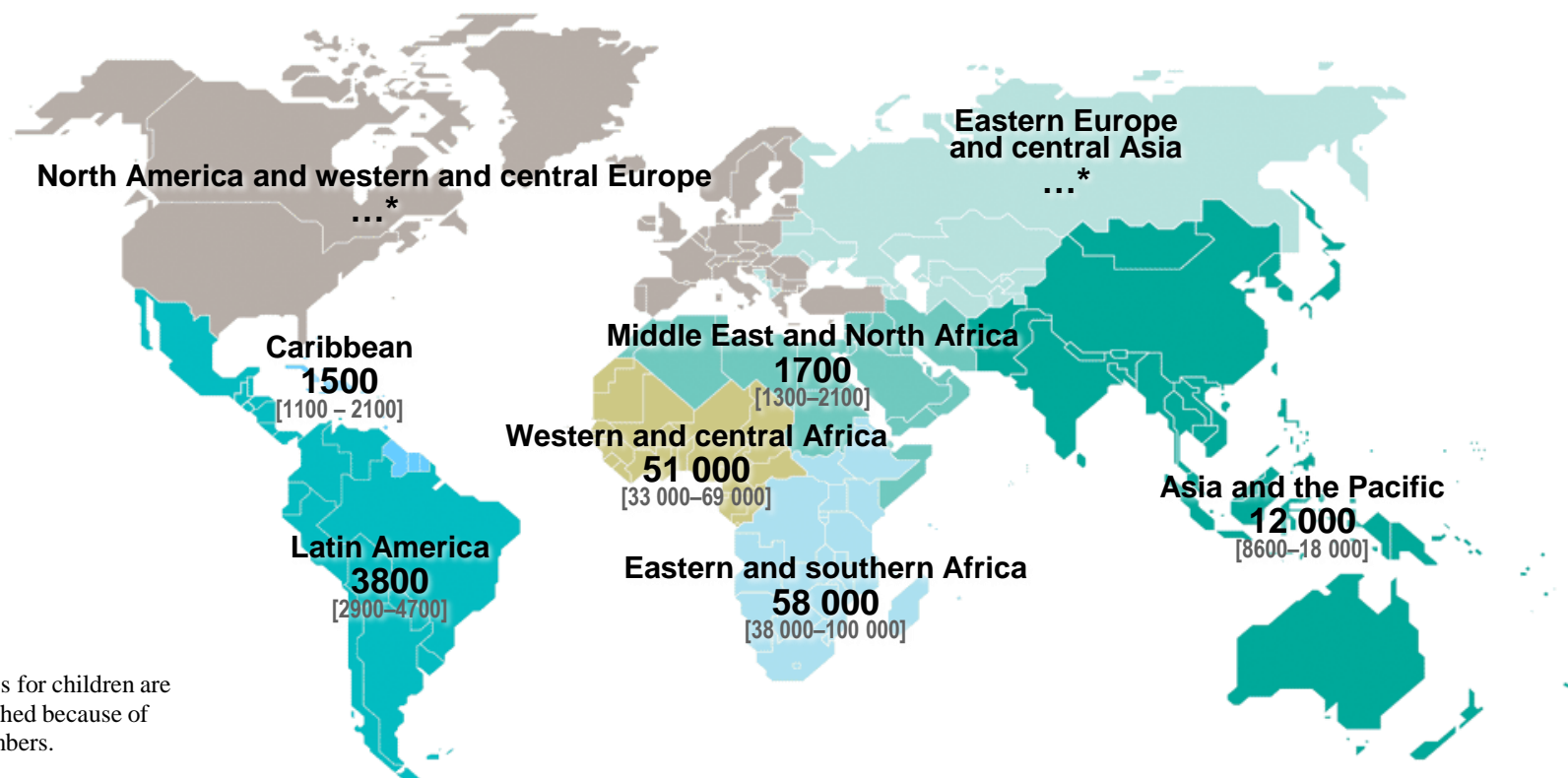
Children (<15 years) estimated to be living with HIV | 2023



*Estimates for children are not published because of small numbers.

Total: 1.4 million [1.1 million–1.7 million]

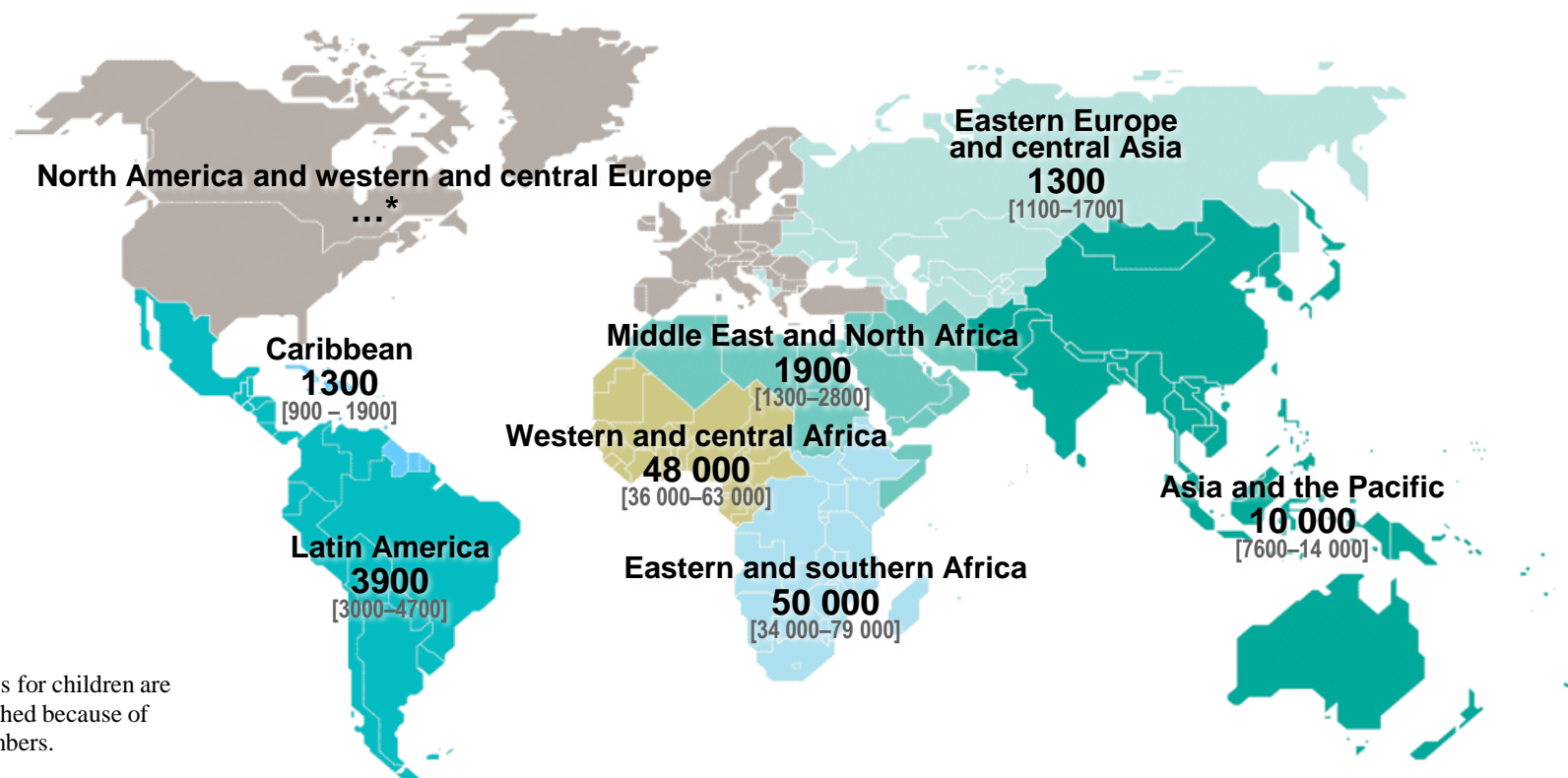
Estimated number of children (<15 years) newly infected with HIV | 2022



*Estimates for children are not published because of small numbers.

Total: 130 000 [90 000 - 210 000]

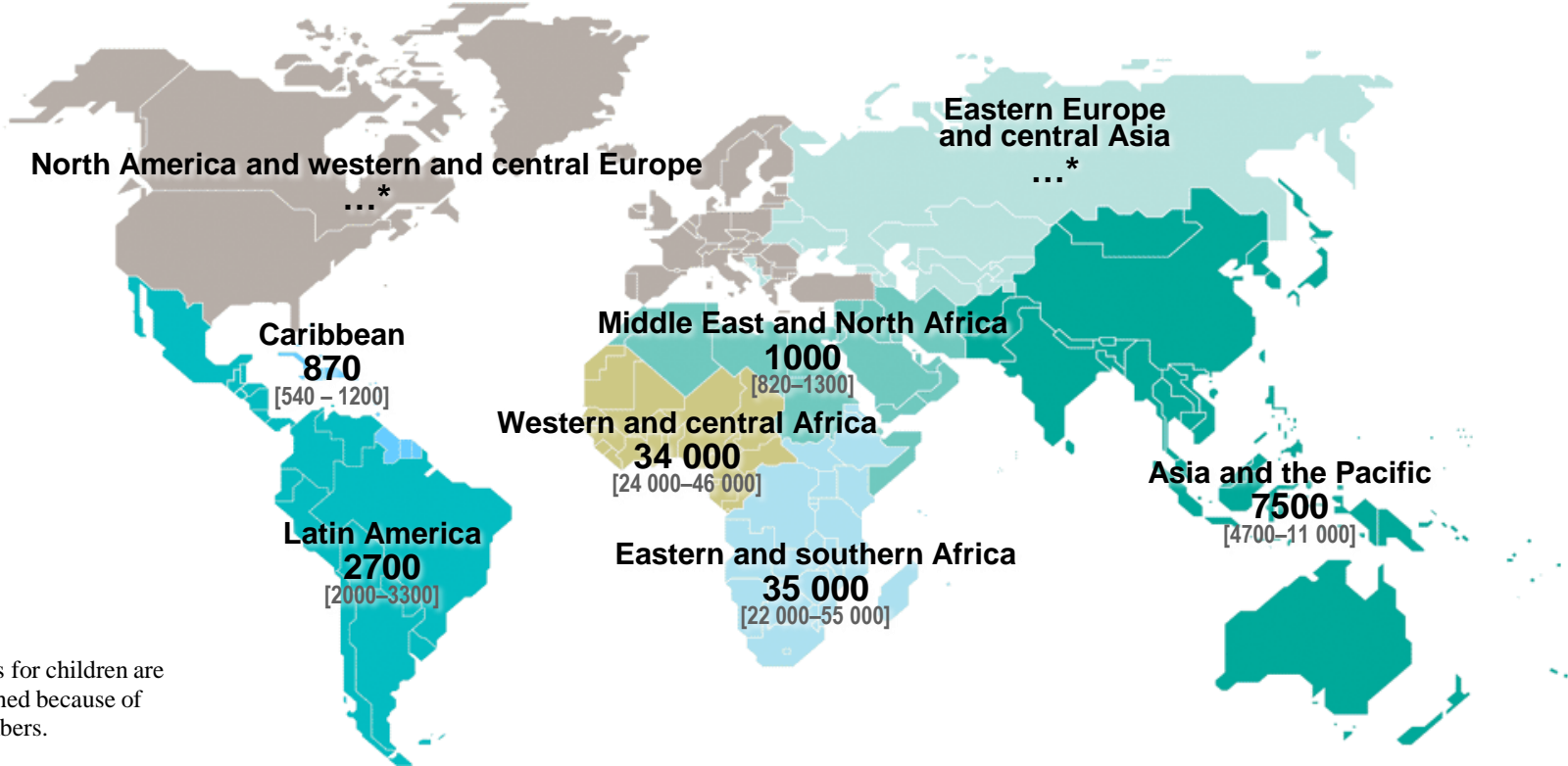
Estimated number of children (<15 years) newly infected with HIV | 2023



*Estimates for children are not published because of small numbers.

Total: 120 000 [83 000-170 000]

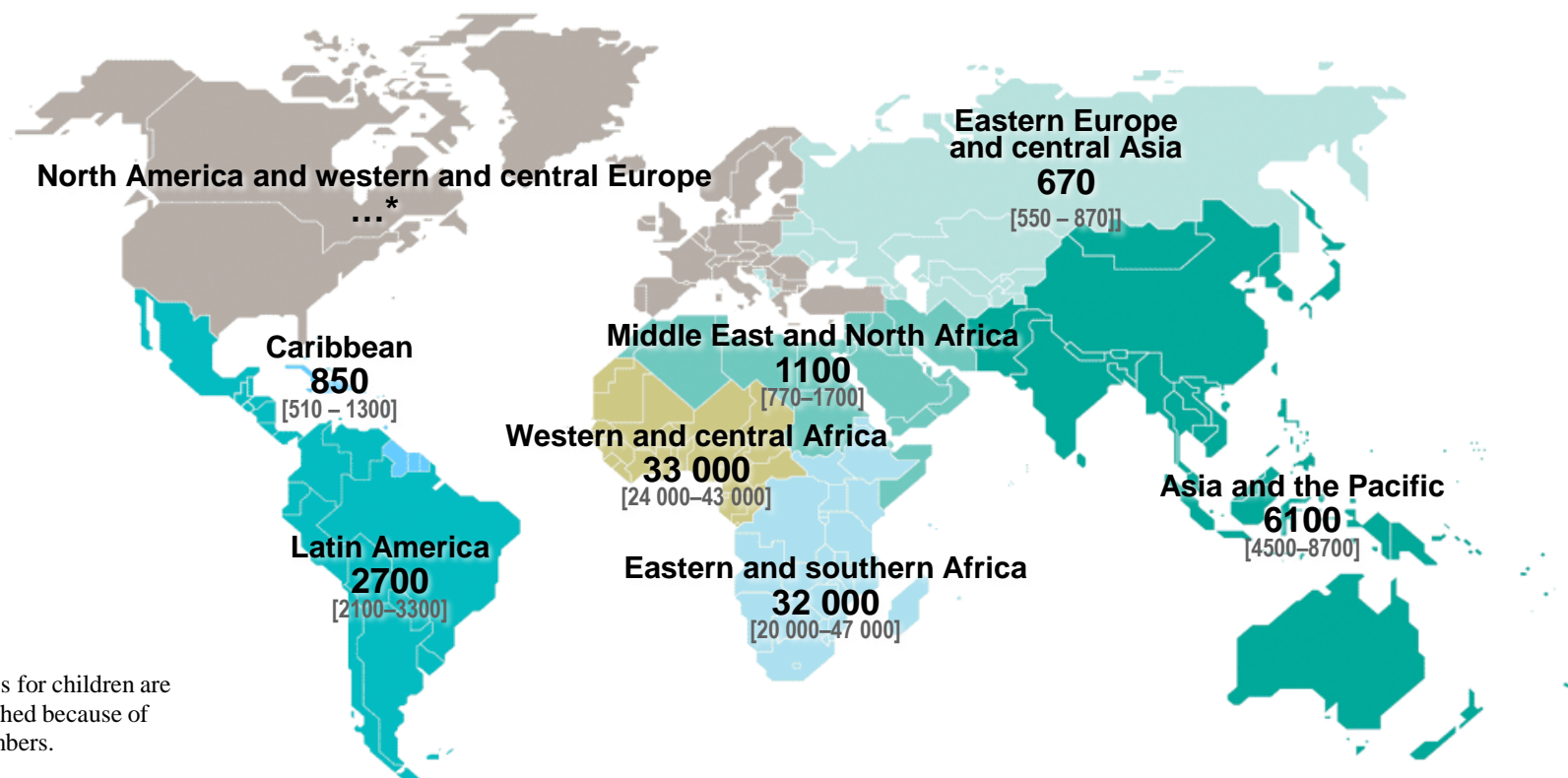
Estimated deaths in children (<15 years) from AIDS | 2022



*Estimates for children are not published because of small numbers.

Total: 84 000 [56 000–120 000]

Estimated deaths in children (<15 years) from AIDS | 2023



*Estimates for children are not published because of small numbers.

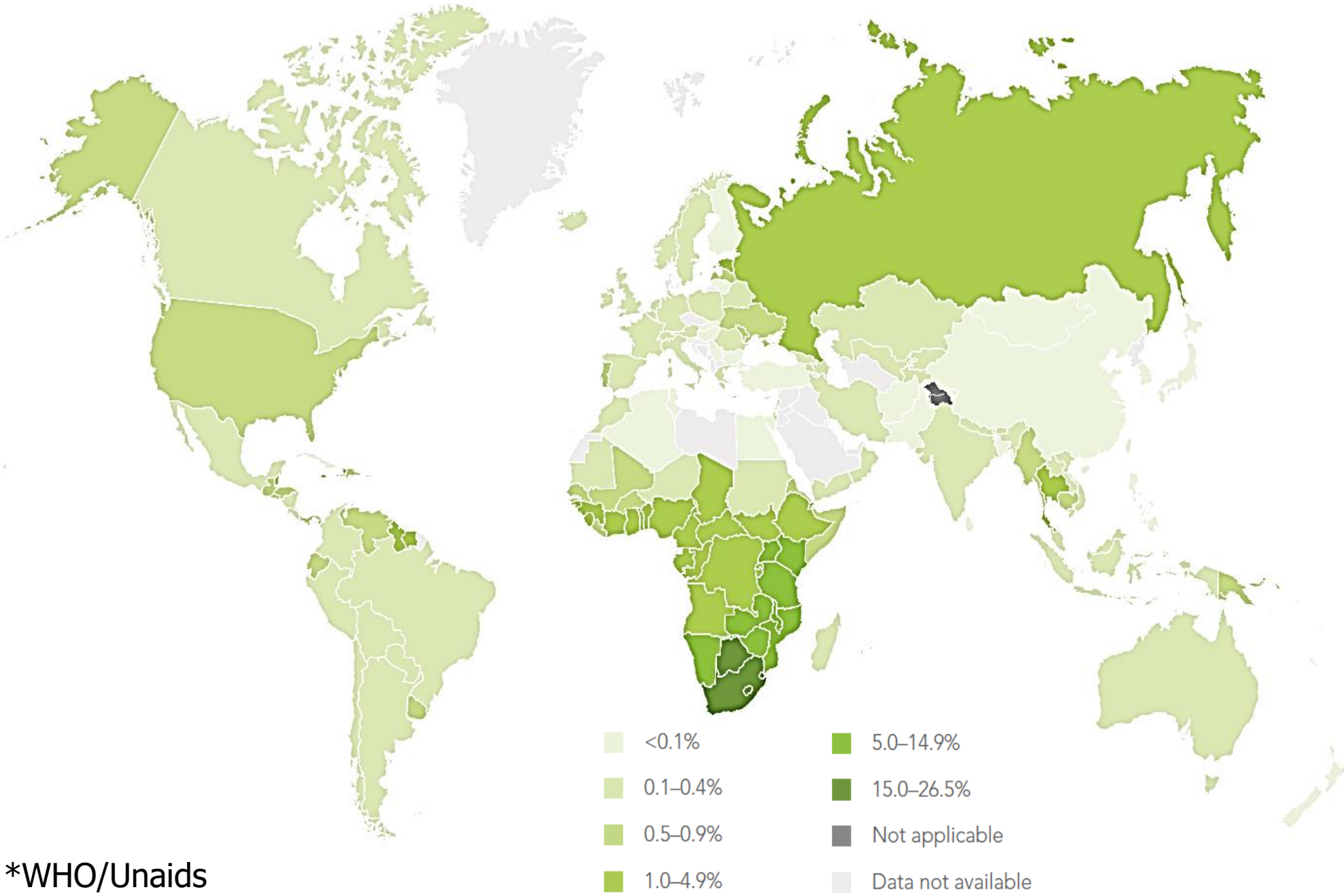
Total: 76 000 [53 000 - 110 000]

W 2023 roku codziennie zakażało się HIV Ok. 3,600 osób*

- około **50%** w Afryce Subsaharyjskiej
- około **320** to dzieci poniżej 15 r.ż.
- około **3200** to dorośli powyżej 15 r.ż., z których:
 - prawie **44%** to kobiety
 - **30%** to ludzie młodzi 15–24 r.ż.
 - **17%** to młode kobiety 15-24 r.ż.

*Unaids, 2024

HIV prevalence among adults (15-49) % | 2012*



*WHO/Unaids

- **Nowe zakażenia HIV**

↓ o 59% od maksymalnej wartości w 1995 r. i
o 39% od 2010 r do 2023

- **Zgony związane z AIDS**

↓ o 69% od szczytu w 2004 r. i 51% od 2010
do 2023

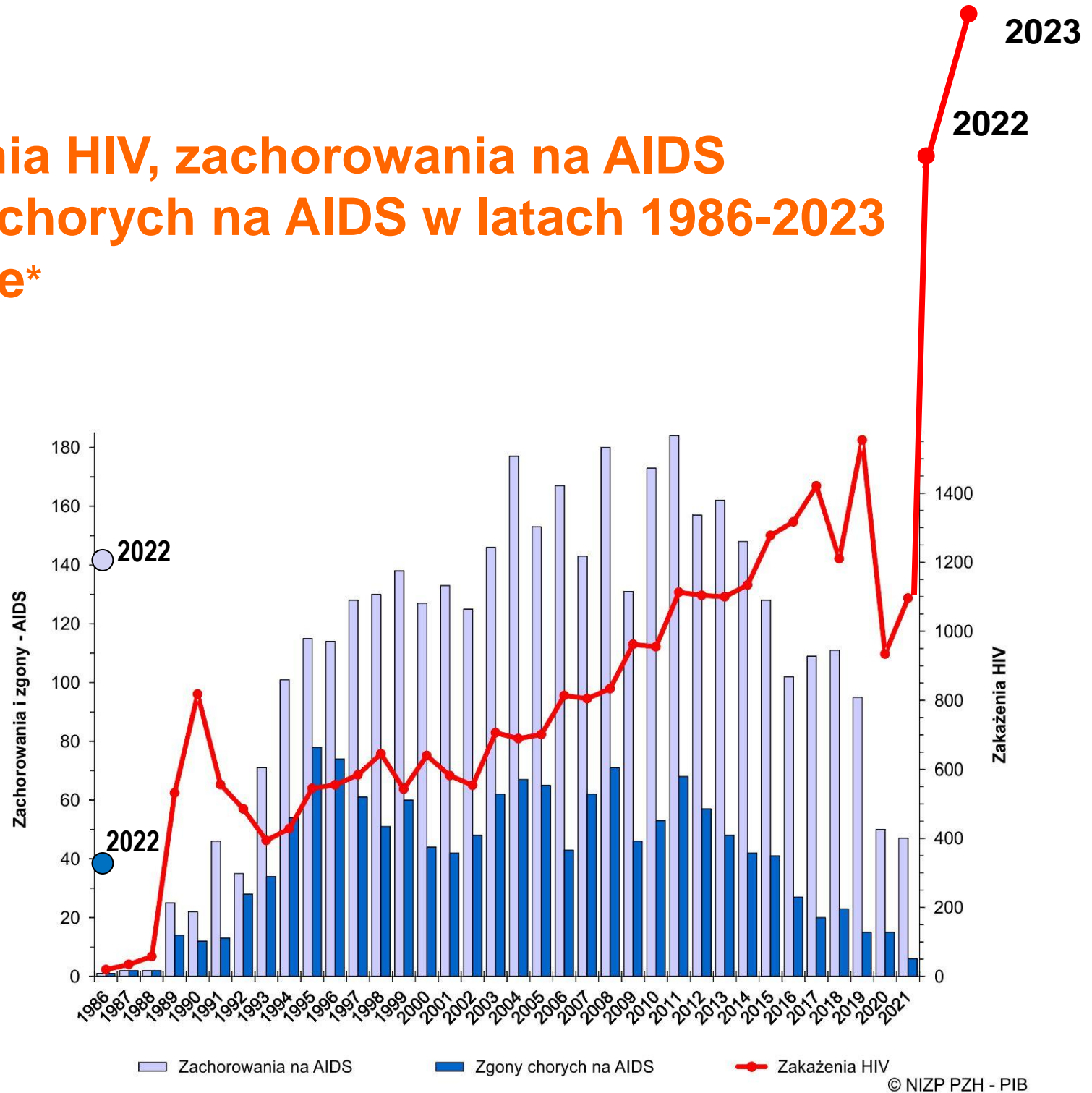
COVID-19 i HIV

- W 2020 r mniej badań przesiewowych
→ niższa wykrywalność zakażeń HIV
- Osoby żyjące z HIV zakażone COVID-19 -wyższa śmiertelność

- Od 1985 r. do 31 grudnia 2023 r. stwierdzono zakażenie HIV u **32.935** obywateli Polski i osób innego obywatelstwa przebywających na terenie Polski.
- Co najmniej **6.499** zakażonych w związku z używaniem narkotyków, **2.504** zakażonych poprzez kontakty seksualne ♀ ♂ oraz **5.209** poprzez kontakty ♂ ♂
- **4.194** zachorowań na AIDS
- **1.496** chorych zmarło.
- W 2023 roku zgłoszono 2.879 zakażenia HIV, 184 zachorowania na AIDS i 22 zgony

Narodowy Instytut Zdrowia/ PZH 2024

Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS i zgony chorych na AIDS w latach 1986-2023 w Polsce*

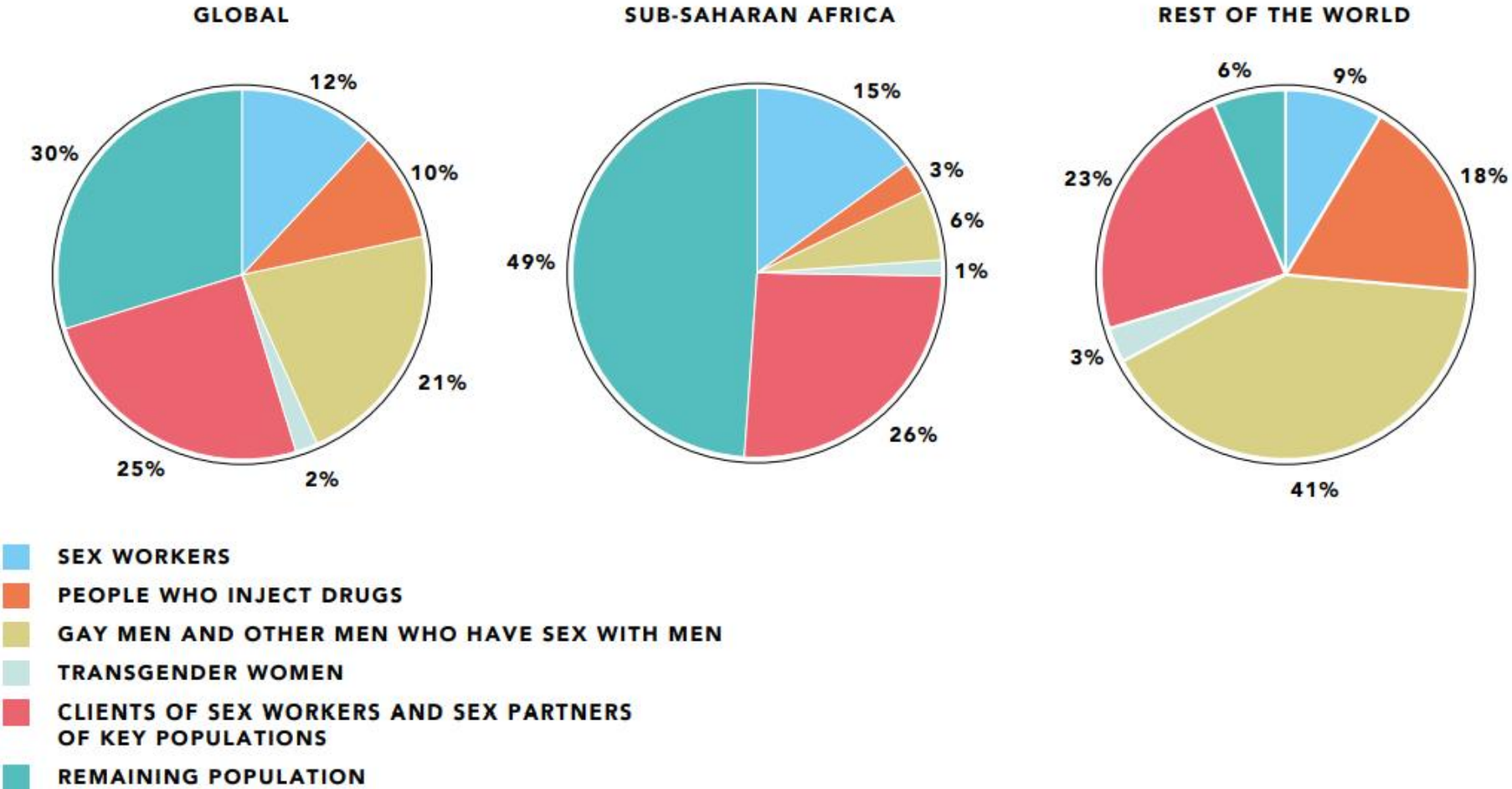


* PZH, 2024

Drogi szerzenia się HIV (wg. WHO)

- **Kontakty heteroseksualne**
- **Kontakty homoseksualne**
- **Noworodki zakażone od matek
(wewnątrzmacicznie, okołoporodowo, w
następstwie karmienia piersią)**
- **Stosowanie narkotyków (iv)**
- **Transfuzja krwi i przeszczepy narządów**
- **Sztuczne zapłodnienie**
- **Nieznana**

Distribution of acquisition of new HIV infections by population, global, sub-Saharan Africa and rest of the world, 2021



Source: UNAIDS special analysis, 2022 (see Annex on Methods).

Note: Due to variations in the availability of data from one year to the next, we do not provide trends in this distribution. See Annex on Methods for a description of the calculation.

Występowanie zakażenia HIV w tzw. kluczowych populacjach (średnia, dane globalne, wg WHO)

- osoby transpłciowe **10,3%**
- MSM (men who have sex with men) **7,7%**
- przyjmujący narkotyki dożylnie **5.0%**
- świadczący usługi seksualne **2,5%**
- więźniowie **1,4%**

Ogólna populacja (15-49 r.ż.) **0.7%**

**Ryzyko zakażenia HIV zależy
od liczby cząsteczek wirusa
w materiale zakaźnym.**

Znaczenie ma:

- rodzaj ekspozycji**
- rodzaj materiału zakaźnego**
- okres choroby**

Ryzyko zakażenia HIV przy jednorazowej ekspozycji*

Rodzaj ekspozycji	Ryzyko na 10,000 ekspozycji
Przetoczenie krwi	9250
Używanie wspólnych igieł przez narkomanów	63
Zranienie igłą/narzędziem chirurgicznym	23
Bierny kontakt analny	138
Czynny kontakt analny	11
Kontakt heteroseksualny wagialny ♀	8
Kontakt heteroseksualny wagialny ♂	4
Kontakt oralny (receptive)	niskie
Kontakt oralny (insertive)	niskie

* wg CDC 2019

Względne ryzyko nabycia zakażenia HIV przez kontakt seksualny u HIV ujemnego partnera osoby HIV dodatniej*

kontakt seksualny	Relative Risk of HIV Acquisition ^a
Kontakt oralny (insertive)	1
Kontakt oralny (receptive)	2
Kontakt heteroseksualny wagialny ♂	10
Kontakt heteroseksualny wagialny ♀	20
Czynny kontakt analny	13
Bierny kontakt analny	100
Użyto prezerwatywy	1
Nie użyto prezerwatywy	20

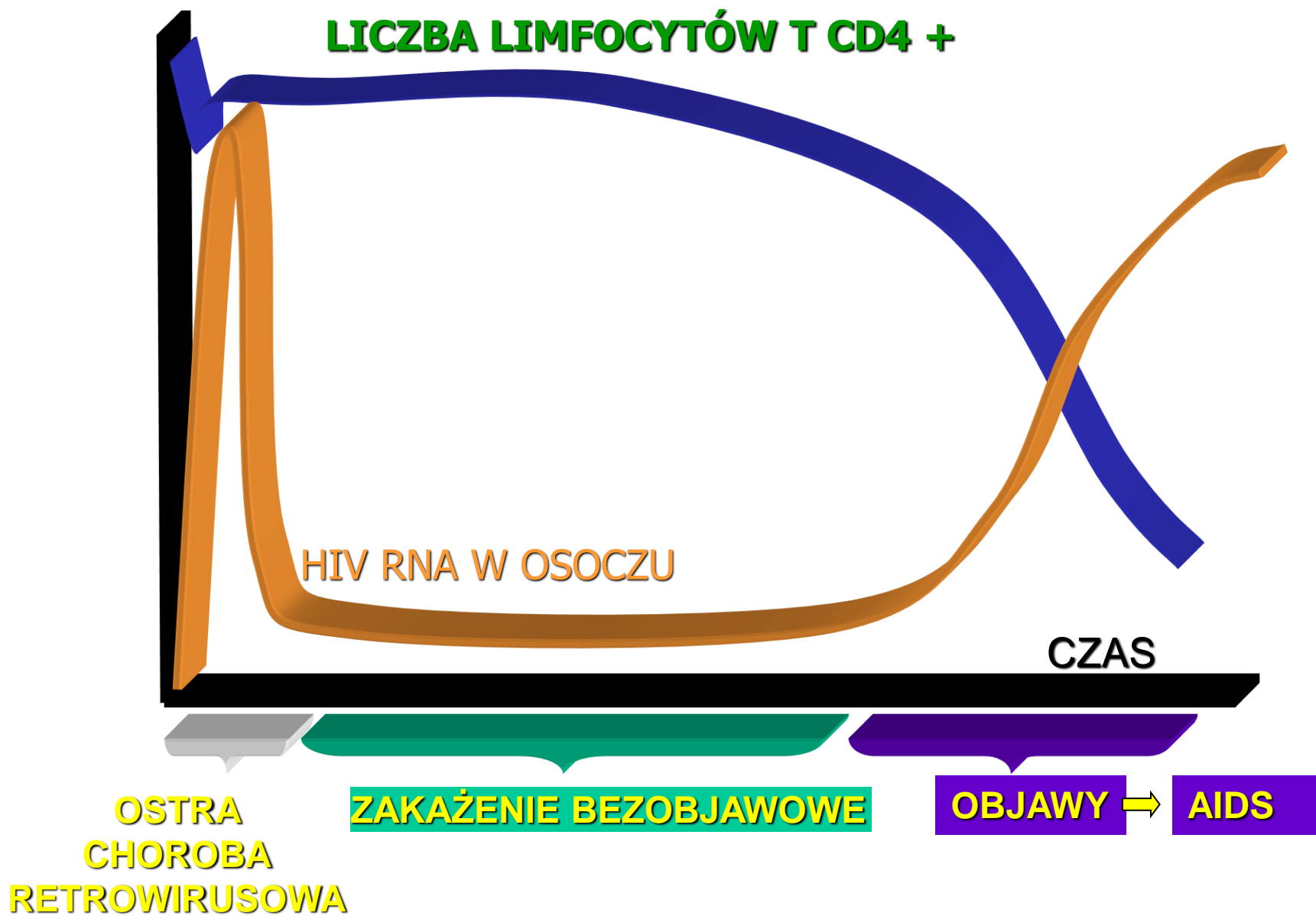
*Jeffrey D. Klausner, MD, Edward W. Hook III, MD, CURRENT Diagnosis & Treatment of STD, Sexually Transmitted Diseases in HIV-Infected Persons

Ryzyko zakażenia w przypadku ekspozycji zawodowej

- ok 0.3% po ekspozycji przez uszkodzoną skórę*[^]
- poniżej 0.09% po ekspozycji błon śluzowych[^]

Ryzyko zakażenia noworodka (bez leczenia)

- Wewnątrzmaciczne i okołoporodowe ~**15-25%**
- Karmienie piersią do 2 r.ż. dodatkowo ~**12-14%**



„KLASYCZNE ” STD i HIV/AIDS

- **wspólna droga zakażenia**
- **możliwość współistnienia**
- **zmieniony przebieg kliniczny STD u osób z HIV/AIDS**
- **zwiększone 3- 5x ryzyko zakażenia HIV przy współistnieniu STD**
- **konieczność wspólnego programu zapobiegania HIV/AIDS i STD**

Zakażenie HIV

–Kategorie kliniczne i immunologiczne(wg. CDC)

1. > 500/μl (> 29%)	A1	B1	C1
2. 200 - 499/μl (14- 28%)	A2	B2	C2
3. < 200/μl (< 14%)	A3	B3	C3

Kategoria A

- **ostra choroba retrowirusowa aktualnie**
- **lub ostra infekcja HIV w wywiadzie**
- **bezobjawowe zakażenie HIV**
- **przetrwiała uogólniona limfadenopatia**

Ostra choroba retrowirusowa

- Zwykle po 2-4 tyg. od zakażenia

Częste objawy

- Gorączka
- Zmęczenie
- Bóle głowy
- **Niecharakterystyczna wysypka plamisto-grudkowa**
- Powiększenie węzłów chłonnych
- utrata masy ciała, nocne poty
- Bóle stawowo- mięśniowe
- Zapalenie gardła
- **Nadżerki na błonach śluzowych j. ustnej i n. płciowych**

Ostra choroba retrowirusowa

Objawy gastroenterologiczne

- Biegunka
- Nudności
- Wymioty

- **Objawy neurlogiczne**
- Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Zapalenie mózgu
- Obwodowa polineuropatia

- **Czas trwania kilka dni do 3 mies**
- średnio 2 tygodnie

Przetrwiała uogólniona limfadenopatia

- Powiększenie węzłów chłonnych $>1\text{cm}$ w 2 lub więcej rejonach (poza pachwinami) trwające ponad 3 miesiące
- Węzły nie są bolesne, nie są zrośnięte ze sobą, podłożem ani skórą
- Najczęściej powiększone węzły: pachowe, tylne szyjne, podżuchwe, przeduszne, zauszne, potyliczne
- Może towarzyszyć powiększenie śledziony
- Należy wykluczyć inne przyczyny limfadenopatii

Kategoria B

- objawy ogólne, jak gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$ lub biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc- jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie
- **PID**, szczególnie z powikłaniami w postaci ropni jajników lub jajowodów (często związane ze współistniejącymi STI)
- **bakteryjna angiomatoza**
- **drożdżyca jamy ustnej lub pochwy** (nawracająca lub źle reagująca na leczenie)
- **leukoplakia włochata**

Kategoria B

- **CIN i rak *in situ* szyjki macicy** (powodowane przez onkogenne HPV)
- **półpasiec** (> 2 dermatomy, > 2 epizody)
- **idiopatyczna plamica trombocytopeniczna**
- Listerioza
- neuropatie obwodowe
- inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej.

Zmiany skórne (zakażenia rozległe, nawracające trudne do leczenia)

- bakteryjne np. zapalenie mieszków włosowych, czyraki, ropnie, ropowica
- wirusowe- np. opryszczka, mięczak zakaźny, kłykciny kończyste, brodawki
- grzybicze-zakażenia skóry gładkiej i paznokci (dermatofity, drożdżaki) i
- pasożytnicze np. świerzb norweski

Niektóre problemy dermatologiczne występujące częściej u zakażonych HIV

- świąd
- zmiany polekowe
- łuszczyca
- raki skóry
- eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych

Kategoria kliniczna C*

- zakażenia bakteryjne mnogie lub nawracające (<6 r.ż.)
- bakteryjne zapalenia płuc (2 lub więcej epizodów w ciągu 1 roku, >6 r.ż.)
- nawracająca posocznica powodowana przez pałeczki Salmonella,
- **gruźlica** płuc (>6 r.ż) lub **pozapłucna**
- **zakażenie innymi lub niezidentyfikowanymi gatunkami prątków** rozsiane lub pozapłucne
- drożdżycy przełyku
- drożdżycy oskrzeli, tchawicy lub płuc
- zapalenie płuc spowodowane *Peumocystis jiroveici* (d. *P. carinii*)
- histoplazmoza (pozapłucna lub rozsiana)
- kokcydioidomykoza (pozapłucna lub rozsiana)

*zmodyfikowana w związku z ujednoczeniem przez CDC kryteriów chorób wskaźnikowych dla osób dorosłych, nastolatków i dzieci w 2014r

Kategoria kliniczna C*

- isosporoza (biegunka utrzymująca się > 1 miesiąc)
- kryptosporidioza (biegunka utrzymująca się > 1 miesiąc)
- toksoplazmoza mózgu
- zakażenie wirusem **Herpes simplex: przewlekłe owrzodzenia (utrzymujące się > 1 miesiąc)** zapalenie płuc, przełyku (>1 m.ż.)
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
- zakażenie **cytomegalowirusem** zapalenie siatkówki z utratą widzenia lub **inne lokalizacje** (poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnymi)
- encefalopatia związana z zakażeniem HIV
- zespół wyniszczenia spowodowany HIV
- **mięsak Kaposiego**
- chłoniak immunoblastyczny lub Burkitta, lub pierwotny mózgu
- **inwazyjny rak szyjki macicy (>6 r.ż)**

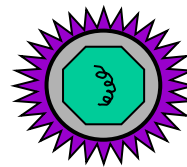
Odmiany mięsaka Kaposi'ego (KS)

- Klasyczna (śródziemnomorska)
- Endemiczna (afrykańska)
- Jatrogenna (u chorych przyjmujących leki immunosupresyjne)
- Epidemiczna (związana z AIDS)

Odmiana KS związana z HIV/AIDS

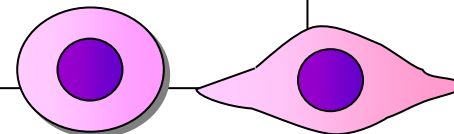
- Homo i biseksualni mężczyźni
- Rzadziej –partnerki biseksualistów , kobiety w Afryce zakażone drogą kontaktów heteroseksualnych
- Wyjątkowo rzadko -narkomani
- -chorzy na hemofilię,
- -biorcy krwi
- -dzieci zakażone drogą wertykalną

KS-HHV



**TRANSMISJA SEKSUALNA
LUB WERTYKALNA**

**UTAJONE ZAKAŻENIE LIMFOCYTÓW B
I KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA**



**AKTYWACJA
NP. ZAKAŻENIE HIV**

**NAMNAŻANIE HHV8
(FAZA LITYCZNA)**

**ZAKAŻANIE KOLEJNYCH
KOMÓREK (ROZSIEW)**

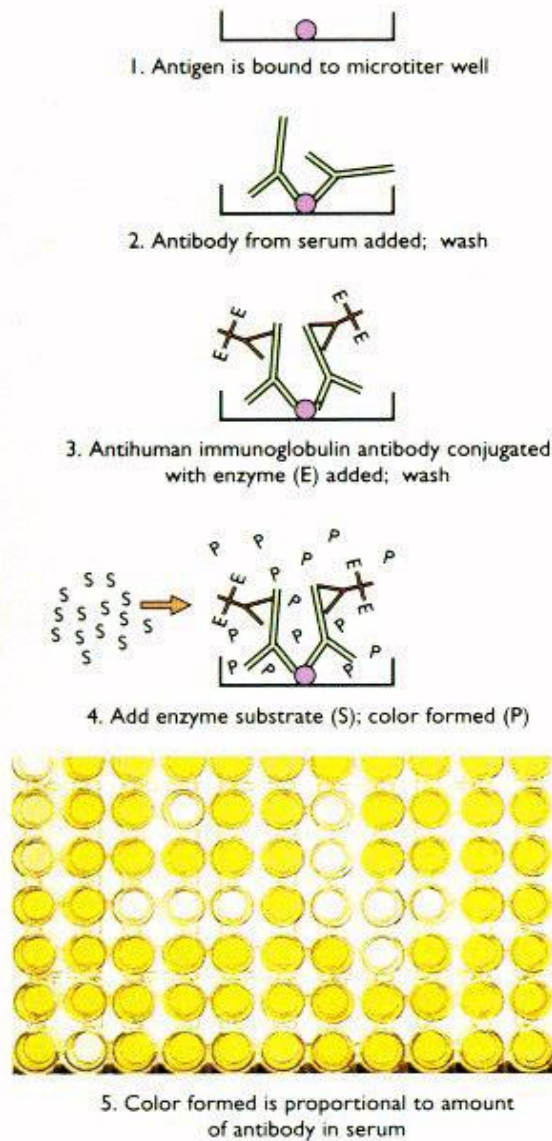
KS

Najczęstsza lokalizacja zmian w AIDS-KS

- Twarz, nos, uszy, powieki
- Tułów, narządy płciowe
- Śluzówki jamy ustnej (20%)
- Węzły chłonne
- Układ pokarmowy(90%)
- Płuca

Diagnostyka przesiewowa zakażenia HIV

ELISA



testy IV generacji
(syntetyczne antygeny
HIV + przeciwciała
wykrywające p24)

Badanie HIV RNA (RT-PCR)

- test potwierdzający gdy ELISA jest +
- podejrzenie ostrej choroby retrowirusowej/wczesnego zakażenia HIV (okienko serologiczne)
- PreP (wydłużenie okienka serologicznego)
- dzieci matek HIV+
- podejrzenie AIDS, pilna konieczność rozpoczęcia leczenia, poród i in. (można równocześnie ELISA i RT-PCR ilościowe)

Ujemny test molekularny u zakażonych HIV

- za wcześnie wykonany -do 10 dni od zakażenia
- Zespół LEVI – long-acting early inhibition syndrome (wczesne zakażenie HIV występujące u osób stosujących kabotegrawir w ramach PrEP)
- w powyższych przypadkach przeciwciała HIV też nie są wykrywalne

Ujemny test molekularny u zakażonych HIV

- ART u pacjenta HIV + i niewykrywalna wiremia
- rzadko (<1% zakażonych HIV) u nieleczonych –tzw. elite-controllers
- w celu potwierdzenia zakażenia w powyższych przypadkach można wykonać western blot

Wykrywalne przeciwciała HIV u niezakażonych HIV

- Dzieci matek HIV +Przeciwciała od matki mogą utrzymywać się do 18 mies. życia.
- Szczepienia eksperymentalne
- Fałszywie + wynik ELISA w związku z chorobami autoimmunologicznymi, ciążą, innymi infekcjami

Lekooporność HIV

- **monoterapia (najczęściej kilka tygodni)**
- **dwa leki (kilkanaście tygodni lub dłużej)**
- **cART (kilkanaście miesięcy lub dłużej)**
- **coraz więcej nowych zakażeń szczepami lekoopornymi**
- **zalecane badanie oporności przed rozpoczęciem leczenia**

Leki antyretrowirusowe zarejestrowane w Polsce

inhibitory odwrotnej transkryptazy:

- -nukleozydowe i nukleotydowe (NRTI)

abakawir (ABC), emtrycytabina (FTC), lamiwudyna (3TC),
zydowudyna (AZT), dizoproksyl tenofowiru (TDF), alfenamid
tenofowiru (TAF)

- -nienukleozydowe (NNRTI)

efawirenz (EFV), etrawiryna (ETV), newirapina (NVP),
rilpiwiryna (RPV), dorawiryna (DOR)

Leki antyretrowirusowe zarejestrowane w Polsce

- **inhibitory proteazy (PI)**

atazanawir (ATV), lopinawir (LPV/r), darunawir (DRV), fosamprenawir (FVP), rytonawir (RTV*), sakwinawir (SQV), typranawir(TPV)

- **Inhibitory integrazy (InI)**

raltegrawir (RAL), elwitegrawir(EVG), dolutegrawir (DTG), biktregrawir (BIC), kabotegrawir(CAB)

*Tylko w połączeniu z innymi lekami

-aktualnie nie używane

Leki antyretrowirusowe zarejestrowane w Polsce

- **inhibitory fuzji(FI)**

enfuwirtyd (ENF)

- **inhibitory koreceptora CCR5**

marawirok(MVC)

- **inhibitory wiązania**

fostemsawir(FOS)

- **inhibitory białek kapsydu (CAI)**

Lenakapawir (LEN)

- **Przeciwciała monoklonalne (MAB) przeciw CD4**

Ibalizumab

cART – CMBINED ANTIRETROVIRAL THERAPY

- zwykle 3 leki (2 NRTI + trzeci lek z innej grupy)
np.

TAF+ FTC	}	+ darunawir/rytonawir
lub ABC + 3TC lub		lub + rilpiwiryna lub
TDF+FTC		+ dolutegrawir lub inne InI

- w niektórych przypadkach możliwa terapia dwulekowa np. 3TC+ DTG , nigdy monoterapia

Zalety cART:

- zmniejszenie wiremii –mniejsze zagrożenie epidemiologiczne
- zmniejszenie śmiertelności
- opóźnienie rozwoju lekooporności

Najczęstsze działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

- miopatia (AZT)
- polineuropatia obwodowa (ddC, ddl, d4T)
- kwasica mleczanowa (uszkodzenie mitochondriów – NRTI zwłaszcza ddC, ddl, d4T i AZT)
- zespół lipodystrofii (złożona etiologia, rola łączenia się PI z CRABP-1 i LRP)
- hepatotoksyczność (większość leków antyretrowirusowych)
- zespół rekonstrukcji immunologicznej
(paradoksalne zaostrzenie objawów zakażeń oportunistycznych)
- Nadwrażliwość na ABC u pacjentów z HLA-B*5701

Profilaktyka po ekspozycji

- **jak najszybciej zmyć materiał zakaźny**
- **leczenie do 48 max 72 h (najlepiej do 4h) od ekspozycji na HIV**
- **28 dni leczenia**
- **ok. 79x zmniejsza ryzyko zakażenia**

Profilaktyka po ekspozycji

- Badania w kierunku zak. HIV (zwykle ELISA): bezpośrednio po ekspozycji , po 6 tyg. W przypadku PrEP po 4 tyg. i dodatkowo 6-8 tyg. po odstawieniu PrEP
- Jeśli to możliwe jak najszybciej zbadać krew pacjenta źródłowego.
- Morfologia, transaminazy, kreatynina w 2 tyg. leczenia, w razie potrzeby inne badania
- HBs-Ag, anty-HBs, anty-HCV, w razie potrzeby profilaktyka WZW

Zalecane badania na wizycie kwalifikującej do profilaktyki

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

wg zaleceń PTN AIDS z 2024

Profilaktyka po ekspozycji

schemat podstawowy

NRTI	+	PI lub InSTI
TDF/FTC lub TAF/FTC (1 x dz.) lub 3TC 2xdz TDF 1x dz.		RAL 1 lub 2 x dz. lub DRV/c 1 x dz. lub DRV 1 x dz.+ RTV 1 x dz., lub DTG 1 x dz.

wg zaleceń PTN AIDS z 2024

Profilaktyka przed ekspozycją

- **Tenofowir + emtricytabina** przez cały czas utrzymywania się ryzyka zakażenia 1 x dz. 1 tabl. Alternatywnie: profilaktyka doraźna* 2 tabl. na 2-24 h przed i stosunkiem 1 x 1 tabl następane 2 dni lub
- **kabotegrawir** -i.m. co 2 mies

DZIĘKUJĘ ! 😊