

## HIV/AIDS fertőzöttség jelenlegi helyzete hazánkban, a gyógyszeres kezelés lehetőségei

Dr. Szlávik János, Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

Jelenleg Földünkön becslések szerint közel 35 millió HIV-fertőzött ember él, többségük a fejlődő országokban, Szub-szaharai Afrikában, Kelet-Európában és Dél-Kelet Ázsiában. Magyarországon viszonylag alacsony a HIV-fertőzöttek száma, 2015 végére alig több, mint 3000 fertőzöttet regisztráltak és jelenleg már csaknem 1500 HIV/AIDS beteg részesül hatékony, kombinált anti-retrovirális (HAART) kezelésben. Az intravénás kábítószer élvezők és prostituáltak között egyelőre nem észlelhető járvány és a heteroszexuálisok aránya sem éri el a 15%-ot. A vírusellenes gyógyszer-kombinációt rendszeresen szedő betegek körében az opportunista megbetegedések és tumorok kialakulásának valószínűsége szignifikánsan csökkent, a túlélési idő pedig meghaladhatja a 40 évet is.

*Globally, 35.0 million people were living with HIV worldwide at the end of 2015. Sub-Saharan Africa, Eastern Europe and South-East Asia remains most severely affected. Hungary have slowly growing epidemic, 3000 HIV-infections registered and 1500 HIV/AIDS patients use highly active antiretroviral therapy (HAART). Among intravenous drug users and sex-workers large epidemic not detected yet, rate of heterosexually infected persons remains below 15%. Prevalence of opportunistic infections and AIDS-related cancers significantly decreased, and average survival time of HIV-infected persons is more than 40 years.*

### A BETEGSÉG EPIDEMIOLÓGIÁJA

Magyarország HIV-fertőzés szempontjából még mindig az alacsonyan fertőzött országok közé tartozik. A hazánktól keletre fekvő országokban, elsősorban a volt Szovjetunió tagországaiban a gyors politikai átalakulások, a szegénység, a közegészségügyi szervezetlenség és a felvilágosítás hiánya miatt óriási mértékűvé vált a fiatalok körében az intravénás droghasználat és ennek következtében folyamatos a HIV járvány terjedése a drogosok szexuális partnerei között is. Románia esete egyedülálló a gyermekek közötti, fertőzött vérinjekciók által közvetített infekciók tekintetében.

Hazánkban a fertőzöttek csaknem fele Budapesten él, és nagyrészt még mindig a homoszexuális rizikócsoportba tartozik. Hazai transzfúziós fertőzés, vagy vérkészítménnyel történő átvitel 1986 óta már nem észlelhető és csak elvétve fordul elő anyáról magzatra való transzmisszió. Napjainkig mindössze 26 HIV-fertőzött intravénás kábítószer-élvezőt szűrtek ki, ami azt mutatja, hogy Magyarországon a drog még nem számottevő rizikótényező és talán még van időnk a drogosok közötti járvány megakadályozására. Ennek érdekében alapvető fontosságú a rendszeres szűrések folytatása, a tűcseré és a methadon program, valamint a felvilágosító munka kiterjesztése a kábítószer

használó közösségre. Az elmúlt években észlelhető negatív tendenciák, a növekvő droghasználat és a prostitúció terjedése, valamint az Afrikából és Ázsiából érkező menekültek számának növekedése együttesen hozzájárulnak a hazai HIV járvány terjedéséhez, ezért a megelőző munkát mindenképpen ki kell terjeszteni a fenti csoportokra is.

### A BETEGSÉG MAGYARORSZÁGI JELLEGZETESSÉGEI

A HIV/AIDS betegség kezelésének hazai története három szakaszra bontható. 1986-tól 1995-ig szűkös lehetőségeink között az opportunista fertőzések és daganatok elleni, többnyire sikertelen küzdelem, az akkor még egyértelműen halálos megbetegedéssel küzdő páciensek pszichés segítése és a fájdalmak csillapítása volt lehetséges. 1995-ben nálunk is elérhetővé vált a HAART, mely forradalmian változtatta meg a HIV-fertőzött betegek túlélését. Azonban az első, igazán hatékony szerek nagyon sok és súlyos rövid távú (hasmenés, hányinger, perifériás neuropathia, pancreatitis, szédülés, hepatopathia) és hosszú távú mellékhatásokkal (diabetes mellitus, hypertonia, lipodystrophia, osteopenia, nephropathia) rendelkeztek. A legutóbbi tíz évben pedig már a figyelem az egyre kevesebb mellékhatással és egyre jobb compliance-al bíró szerek felé fordult, melyek akár egy darab, naponta egyszer alkalmazott tablettában tartalmazzák a három, különböző támadáspontú hatóanyagot.

A legújabb protokollok szerint pedig már valamennyi HIV-fertőzöttnak javasolják a HAART-ot, stádiumtól függetlenül, hiszen csak így kerülhetők el biztonságosan a HIV-fertőzéshez társuló fertőzések és daganatok, így garantálható a fertőzőképesség megszűnése, ráadásul a legújabban forgalomba került integráz-inhibitor csoportba tartozó anti-retrovirális gyógyszerek valóban kevés mellékhatással rendelkeznek. Az utóbbi években egyre inkább szembe kell néznünk az egyre népesebb, idősödő, hosszú évek óta gyógyszert szedő, tünetmentes HIV-pozitív populáció gondjaival is (korai öregedés, szexuális diszfunkciók, osteoporosis, neurokognitív elváltozások). Az új HIV-fertőzöttek, a kezelés alatt álló HIV/AIDS betegek és az újonnan felismert AIDS betegek számában az utóbbi néhány évben észlelhető növekedés pedig felhívja a figyelmet arra, hogy a HIV/AIDS betegség tüneteivel, diagnosztikájával és kezelésével a jövőben az egész magyar egészségügynek fokozottabban kell foglalkoznia.

### DIAGNÓZIS

A HIV-fertőzést a vérben, esetleg a nyálban megtalálható antitestek, antigének kimutatásával lehet igazolni. Az úgynevezett szűrővizsgálatok (ELISA, IFA, MEIA, gyorsteszték) pozitív eredményét valamennyi esetben megerősítő vizsgálatnak

(Western Blot, immunoblot) kell követnie, és csak ennek pozitívítása esetén lehet a beteget HIV-fertőzöttnek tekinteni. Javasolt a HIV szerológiai vizsgálat elvégzése előtt a beteget tájékoztatni a vizsgálatról, annak esetleges szükségességéről és lehetőség szerint a beteg írásos beleegyezését kérni. Hatályos egészségügyi rendeleteink szerint ez utóbbi nélkül is elvégezhető a vizsgálat, diagnosztikus célból, azaz, ha valamilyen klinikai panasz vagy tünet alapján felmerül a HIV-fertőzés lehetősége. A direkt vírus kimutatási módszerek (PCR, bDNA) a terápia monitorozására, illetve köldökvérből a magzati transzmisszió igazolására, illetve kizárására alkalmazhatóak. A HIV szerológiai vizsgálat után minden esetben meg kell beszélni a vizsgált személlyel a vizsgálat eredményét, a negatív lelet pontos jelentését, az esetleges ismételt szűrővizsgálatokat. Pozitív eredmény esetén a tanácsadás rendkívüli fontossággal bír. Ekkor a HIV fertőzött személlyel részletesen meg kell tárgyalni, hogy mit jelent a HIV fertőzés, milyen óvórendszabályok betartására van szükség a fertőzés továbbadásának elkerülésére. Ezen túl életviteli, életmódbeli tanácsokra, lelki segítségnyújtásra van szükség. Javasolt részletes immunológiai és virológiai vizsgálatok (CD4+, CD8+ limfocitaszám, vírusemennyiség /HIV-RNS/) végzése, hogy megállapítható legyen a HIV fertőzés stádiuma, illetve egyéb fennálló ko-infekciók (HBV, HCV, syphilis, toxoplasma, CMV, EBV) igazolása.

## A GYÓGYSZERES KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

Napjainkban a fejlett országokban a HIV-fertőzöttek az anti-retrovirális gyógyszerek segítségével hosszú és egészséges életet élhetnek. 1995 óta Magyarországon is elérhetőek azok a korszerű gyógyszer kombinációk, melyek hatására a fertőzött élete akár 40-50 évvel is meghosszabbítható.

A vírus reverz transzkriptáz enzimjét gátló szerek (NRTI-k) voltak az első hatékony vírusellenes szerek. Viszonylag kevés mellékhatással rendelkeznek, de önmagukban nem képesek megfelelő hatékonysággal gátolni a vírusszaporodást. A jelenleg hazánkban alkalmazható első generációs gyógyszerek az 1987-ben bevezetett zidovudine, a didanosine, a lamivudine, míg a zalcitabine-t és a stavudine-t gyakori súlyos mellékhatásaik miatt időközben kivonták a forgalomból. A zidovudinnak a myelotoxicitás és a hányinger, hasfájás, a didanosinnak a hasmenés és a pancreatitis a legjellemzőbb mellékhatása. Az újabb NRTI-k (abacavir és az emtricitabine), valamint a nucleotid reverz-transzkriptáz inhibitor tenofovir sokkal kevesebb mellékhatással rendelkeznek és a bevitel módja és gyakorisága is egyszerűbb. Az abacavir emelheti a vérnyomást, vagy súlyosbíthatja a már meglévő hipertóniát és súlyos, akár életveszélyes hiperszenzitív reakciót válthat ki, ezért alkalmazása előtt mindenképpen javasolt a HLA B\*5701 antigén meghatározása, melynek pozitívítása esetén nem szabad a szert alkalmazni. A tenofovir a legújabb megfigyelések szerint nephrotoxikus lehet, és csökkentheti a csontsűrűséget.

Az NNRTI-k a reverz-transzkriptáz konfigurációját változtatják meg bénítva ezzel az enzim hatékony működését. Kiválóan felszívódnak és rendkívül jól tolerálhatóak, szinte egyetlen közös mellékhatásuk a kezelés 2.-3. hetében jelentkező bőrki-

ütés, mely csak a legritkább esetben teszi szükségessé a kezelés megszakítását. Jelenleg az NNRTI-k közül a nevirapine, a delavirdine, az etravirine, az efavirenz, valamint a legújabb és legkevesebb mellékhatással bíró rilpivirin van forgalomban. A nevirapinra a hepatotoxicitás, az efavirenzre a központi idegrendszeri mellékhatások (szédülés, alvászavar, depresszió) a legjellemzőbbek, a már említett allergiás bőrkiütés mellett.

A proteáz inhibitorok (PI) a jelenleg ismert leghatékonyabb HIV ellenes szerek egyik csoportja, melyek alapvetően változtatták meg a HIV/AIDS-es betegek életkilátásait a 90-es évek közepén. A vírus proteáz enzimjéhez kötődve gátolják a fehérjelánc széthasítását, így működésképtelen HIV virionok képződnek. Az első generációs ritonavir leggyakoribb mellékhatása a hányinger, hányás, szájkörüli zsibbadás volt, ezért ezt a szert napjainkban már csak „boosterként”, alacsony dózisban a többi PI vérszintjének az emelésére használják. A saquinavir legtöbbször hasmenést, az indinavir a húgyutakban kristályképződést, míg a nelfinavir leginkább hasmenést okoz, ezért utóbbi kettőt már kivonták a forgalomból. A csoport valamennyi tagjára jellemzőek a hosszútávú, sokszor csak évek múlva jelentkező mellékhatások, melyek rendkívül sok kellemetlenséget okoznak a betegeknek és esetenként a kezelés megszakítását is indokolják: az arcon, végtagokon jelentkező lipodisztrófia és a zsírszövet átrendeződése, az inzulin-dependens diabetes mellitus és ketoacidosis, a haemolitikus anaemia, a májkárosodás, valamint a jelentős mértékben megemelkedett székum koleszterin és triglicerid szintek, illetve az ezek következményeként kialakuló myocardialis infarctus és más cerebrovasculáris károsodások. Az elsőként kifejlesztett, második generációs PI a lopinavir volt, melyet a napi egyszeri adagolású atazanavir, fosamprenavir és a darunavir követtek. Jellemzőjük, hogy kevesebb rövid és hosszútávú mellékhatással rendelkeznek, így jobban tolerálhatóak. A tipranavir rossz tolerálhatósága és a dupla mennyiségű ritonavir szükségessége miatt nem terjedt el a klinikai gyakorlatban. A darunavir gyakran a többi proteáz-inhibitorra rezisztens törzsek ellen is hatékony marad.

A maravirok az első CCR5 koreceptor antagonisták, mely gátolja a HIV kötődését a CCR5 koreceptorú CD4+ limfocitákhoz, ezzel megakadályozza a vírus sejtbe jutását. A fertőzés korai szakaszát elsősorban a CCR5-tróp vírusok jellemzik, majd a későbbiekben fokozatosan megjelennek a CXCR4-tróp vírus variánsok is, melyekkel szemben a maravirok hatástalan, ezért a kezelés megkezdése előtt receptor meghatározás szükséges. A maravirok a virológiai hatékonyságán túl, attól függetlenül, kedvező immunológiai hatással is rendelkezik, jelentősen emeli a CD4+ sejtek számát, bár utóbbi tulajdonságát sokan kétségbe vonják.

A raltegravir az új hatástani csoport (integráz inhibitorok, II) első tagja, mely az integráz enzimhez kötődve gátolja annak funkcióját, nevezetesen, hogy a HIV RNS templárról polimerizált kettős-láncú DNS szakasz bejusson a fertőzött sejt sejt-magjába és beillesztésre kerüljön a sejt DNS állományába. Mellékhatás spektruma rendkívül kedvező, ezért nemrégiben első vonalbeli szerként (2 NRTI-vel kombinálva) is engedélyezték alkalmazását és a legújabb kezelési protokollok is javasolják a kezdő kombináció részeként, napi kétszer alkalmazva. Az

elvitegravir, mely az USA-ban nagy népszerűségnek örvend és a hazánkban is már elérhető dolutegravir kedvezőbb rezisztencia profilja és napi egyszeri alkalmazhatósága miatt szintén szerepel az elsődlegesen ajánlott kombinációk részeként.

A klinikai gyakorlatban a legtöbbször 2 NRTI plusz 1 NNRTI, PI vagy II kombinációval kezdjük el a gyógyszeres kezelést. Fontos szempont a kezdő kombináció kiválasztásánál, hogy a beteg informált legyen a kombinációk előnyeiről, esetleges hosszú távú mellékhatásairól. A választásnál egyéb tényezőket is figyelembe kell venni, mint a koinfekciók (hepatitis B vagy C vírus, tuberkulózis) megléte, kardiovaszkuláris kockázat, kimutatott cukorbetegség, vagy hajlam, esetleges pszichiátriai betegségek. Mindezek ismeretében a beteggel együtt kell döntést hozni, hogy melyik lesz a választandó kombináció.

Az antiretrovirális kezelés megkezdésekor a beteget részletesen tájékoztatni kell a kezelés menetéről, annak várható előnyeiről, a mellékhatásokról, a gyógyszerek szedésének rendjéről (a megfelelő mennyiségű napi adag pontos időben való beszedése, étkezéssel vagy éhgyomorral történő alkalmazása, együttműködés más gyógyszerekkel stb.), illetve a gyógyszerek kihagyásának, végleges vagy átmeneti abbahagyásának esetleges káros hatásairól. Hangsúlyozni kell, hogy

a beteg gyógyszeres kezelés ellenére is fertőzőképes maradhat (az átvitel valószínűsége azonban kevesebb, mint 1%), ezért a biztonságos szexuális magatartást be kell tartania, háziorvosát, illetve más orvost, vagy egészségügyi dolgozót invazív beavatkozás előtt erről a tényről tájékoztatnia kell. A betegnek minden esetben bele kell egyeznie a kezelésbe, illetve háromhavonta klinikai, immunológiai, és hathavonta virológiai kontroll vizsgálaton kell részt vennie.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A HIV/AIDS betegség talán az egyik legdrámaibb példája annak, hogy mennyire nagy jelentősége van a terápia során a pontos gyógyszeresedésnek. Amennyiben a beteg elmulasztja a rendszeres, esetenként szigorú étrendi és folyadékbevitellel kapcsolatos megkorlátozásokat követelő, kihagyásmentes gyógyszereszedést, általában az eredetinel is rosszabb állapotba kerülhet a mutáns és gyógyszer rezisztens vírusok elszaporodása miatt. Gyakran egy teljes hétféligi gyógyszerelhagyás is azzal a következménnyel járhat, hogy akár több gyógyszer is hatástalanná válik a HIV ellen és ilyenkor a keresztrezisztenciák miatt nagyon nehéz egy újabb, hatékony gyógyszer kombinációt kiválasztani.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Epiinfo 2015;47(22):571-576.
- [2] Benson AC, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, 2004, 1-135.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006, MMWR, 2006.55(no RR-11),1-100.
- [4] 2002 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA), MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002, Jun 14.51(RR-08),1-46
- [5] Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, MMWR, 2009, (58), RR04: 1-198. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> 2013.
- [6] Announcements: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children, Weekly, November 8, 2013 / 62(44);889
- [7] EACS GUIDELINES, Version 8.0, Oct 2015, Jens D. Lundgren, 153-189.

## A SZERZŐ BEMUTATÁSA



**Dr. Szilávik János** 1986-ban végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Azóta a Szent László Kórház, jelenleg az Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet alkalmazottja, 2015 óta a III. Infektológiai Osztály osztályvezető főorvosa. Belgyógyászat (1992), fertőző betegségek (1994), trópusi betegségek (1997) szakvizsgákkal rendelkezik. Tudományos munkáját a fertőző és trópusi betegségek, a HIV/AIDS betegek klinikai ellátása, a bronchosopia, BAL témakörében végzi. 1991 óta vesz részt multicentrikus klinikai

vizsgálatokban (55 Fázis I-III) a HIV/AIDS, HCV és más fertőző betegségek témakörben. Oktatóként részt vesz az egyetemi és posztgraduális oktatásban. Tagja a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaságnak, a STD Társaság alelnöke, Magyar-Nigéria Üzleti Tanács alelnöke, a PLUSS Alapítvány kuratóriumi elnöke, az Egészséges Ifjúságért Alapítvány kurátora.

Száznál több nemzetközi és hazai első- és többszerzős közlemény, tankönyv és könyvfejezet írója a fertőző, trópusi és HIV/AIDS betegség témakörében, impakt faktora: 49.95. Több, mint ötszáz előadást tartott hazai és nemzetközi konferenciákon, tudományos gyűléseken, egészségügyi felvilágosító rendezvényeken.