

Pregledni članek / Review article

KEMOPROFILAKSA PERINATALNE OKUŽBE S ČLOVEŠKIM VIRUSOM IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

CHEMOPROPHYLAXIS OF PERINATAL INFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

M. Arnež, L.L. Lah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo nova priporočila za kemoprofilakso perinatalne okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti.

Ključne besede: HIV, novorojenček, perinatalna kemoprofilaksa.

ABSTRACT

The article presents new guidelines for chemoprophylaxis of perinatal infection with the human immunodeficiency virus.

Keywords: HIV, newborn, perinatal chemoprophylaxis.

UVOD

Sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti ali AIDS (angl. *Acquired immunodeficiency syndrome*) je neozdravljiva infekcijska bolezen, ki jo povzroča človeški virus imunske pomanjkljivosti ali HIV (angl. *human immunodeficiency virus*). Bolezen lahko dobro obvladamo s protiretrovirusnimi zdravili (1). Med ljudmi se HIV prenaša horizontalno (s krvjo in s spolnimi odnosi) ter vertikalno (z okužene

matere na otroka med nosečnostjo ali med porodom in z dojenjem). Incidenca, da se bo okužil otrok matere, ki ne doji, je do 25 %, otrok matere, ki doji, pa do 45 %. (2). Pri vertikalnemu prenosu okužbe traja povprečna inkubacijska doba bolezni pet mesecev. Posledica okužbe je napredujoča tkivna imunska pomanjkljivost. Resnost okužbe pri otroku opredeljujemo na podlagi kliničnih meril (simptomi in znaki) in imunoloških meril (absolutno število in odstotek celic CD4). Kdaj začnemo zdraviti s proti-

retrovirusnimi zdravili, je odvisno od starosti otroka ob diagnosticiranju bolezni, od kliničnih in imunoloških meril ter virusnega bremena (2).

V Sloveniji moramo vsako okužbo s HIV po Zakonu o nalezljivih boleznih obvezno prijaviti (3). Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije število oseb, okuženih s HIV, po letu 2003 narašča (4). V obdobju 2001–2010 smo v Sloveniji zabeležili skupaj 315 primerov novih okužb s HIV, in sicer 278 pri moških in 37 pri ženskah. Letna incidenca novih primerov HIV se je dvignila s 7,0/1.000.000 prebivalcev na 23,5/1.000.000 prebivalcev (4).

O možnostih preprečevanja okužbe s HIV pri novorojenčku smo v slovenski strokovni literaturi že pisali (1, 5). V obdobju 2005–2010 nismo zasledili nove prijave okuženega otroka, ki bi se rodil materi, okuženi s HIV (4). To je verjetno posledica nizke incidence okužbe s HIV v nosečnosti in izvajanja ukrepov za preprečevanje okužbe s HIV pri novorojenčku. V tem obdobju je kemoprofilakso ob rojstvu prejel en otrok matere z znano okužbo. Učinkovite imunoprofilakse za preprečevanje okužbe s HIV še nimamo (6). Prav tako v Sloveniji nimamo obveznega presejalnega testiranja na okužbo s HIV med nosečnostjo. Perinatalne kemoprofilakse so zato deležne nosečnice (in novorojenčki) z znano okužbo in nosečnice, pri katerih okužbo s HIV odkrijemo slučajno ob porodu.

V prispevku želimo predstaviti nova priporočila za kemoprofilakso perinatalne okužbe s HIV.

KEMOPROFILAKSA PERINATALNE OKUŽBE S HIV PRI NOVOROJENČKU Z MAJHNIM TVEGANJEM ZA OKUŽBO

Novorojenčki, katerih matere so med nosečnostjo prejemale učinkovita protiretrovirusna zdravila, imajo majhno tveganje za okužbo s HIV. Priporočila za kemoprofilakso pri novorojenčkih z majhnim tveganjem za okužbo s HIV prikazujemo v Tabeli 1 (7).

Tabela 1. Kemoprofilaksa perinatalne okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti pri novorojenčku z majhnim tveganjem za okužbo (7).

Table 1. Chemoprophylaxis of perinatal infection with the human immunodeficiency virus in newborns with low risk of infection (7).

Porodnica	Odmerek	Trajanje**
ZDV	intravensko 2 mg/kg TT v eni uri, nato 1 mg/kg TT/uro v trajni infuziji	od začetka do konca poroda
novorojenček		
ZDV	≥35 GT: oralno* 4 mg/kg TT/12 ur (intravensko 1,5 mg/kg TT/6 ur)	šest tednov
	<35≥30 GT: oralno* 2 mg/kg TT/12 ur (intravensko 1,5 mg/kg TT/12 ur); v starosti 2 tedna povečamo na 2 mg/kg TT/8 ur	šest tednov
	<30 GT: oralno* 2 mg/kg TT/12 ur (intravensko 1,5 mg/kg TT/12 ur); v starosti 4 tedni povečamo na 2 mg/kg TT/8 ur	šest tednov

ZDV: zidovudin (Retrovir®); TT: telesna teža; GT: gestacijski teden; * sirup 10 mg/1 ml; ** prvi odmerek čim prej po rojstvu, priporočljivo v 6–12 urah po rojstvu.

ZDV zidovudine (Retrovir®); TT body weight; GT gestation weeks; * syrup 10 mg/1 ml; ** first dose as soon as possible, preferably within 6–12 hours of delivery.

KEMOPROFILAKSA PERINATALNE OKUŽBE S HIV PRI NOVOROJENČKU Z VELIKIM TVEGANJEM ZA OKUŽBO

Novorojenčki z velikim tveganjem za okužbo s HIV so:

- novorojenčki, katerih matere so prejemale protiretrovirusna zdravila med nosečnostjo in med porodom, vendar ta niso bila učinkovita (HIV RNA PCR >400 kopij/ml krvi);
- novorojenčki, katerih matere so prejemale protiretrovirusna zdravila med porodom, ne pa tudi med nosečnostjo;
- novorojenčki, katerih matere niso prejemale protiretrovirusnih zdravil med nosečnostjo niti med porodom;
- novorojenčki, katerih matere so okužene s HIV, ki je odporen na protiretrovirusna zdravila.

Priporočila za kemoprofilakso pri novorojenčkih z velikim tveganjem za okužbo s HIV prikazujemo v Tabeli 2 (7). Kemoprofilakso mora pred porodom odobriti infektolog. Nosečnici, ki ima neposredno pred porodom viremijo >1000 kopij/ml, svetujemo elektivni carski rez v 38. tednu nosečnosti. Kemoprofilaksa kasneje kot 48 ur po rojstvu ni več učinkovita in je zato ne priporočamo.

Tabela 2. Kemoprofilaksa perinatalne okužbe s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti pri novorojenčku z velikim tveganjem za okužbo (7).

Table 2. Chemoprophylaxis of perinatal infection with the human immunodeficiency virus in newborns with high risk of infection (7).

Porodnica	Odmerek	Trajanje
ZDV	intravensko 2 mg/kg TT v eni uri, nato 1 mg/kg TT/uro v trajni infuziji	od začetka do konca poroda
novorojenček		
ZDV in NVP		
ZDV	enako kot v Tabeli 1	enako kot v Tabeli 1
NVP	PT 1500–2000 g: oralno* 8 mg/odmerek PT >2000 g: oralno* 12 mg/odmerek	tri odmerke v sedmih dneh: • prvi odmerek v 48 urah po rojstvu • drugi odmerek 48 ur po prvem odmerku • tretji odmerek 96 ur po drugem odmerku

ZDV: zidovudin (Retrovir®); TT: telesna teža; NVP: nevirapin (Viramune®) – ni na voljo v Sloveniji; PT: porodna teža; * suspenzija 50 mg/5 ml.

ZDV zidovudine (Retrovir®); TT body weight; NVP nevirapine (Viramune®)-not available in Slovenia; PT birth weight; * suspension 50 mg/5 ml

SLEDENJE OTROKA S TVEGANJEM ZA OKUŽBO S HIV, KI PREJEMA KEMOPROFILAKSO

Do dokončnega diagnosticiranja okužbe pri otroku materi odsvetujemo dojenje (5, 7). Pri otroku z majhnim tveganjem za okužbo s HIV opravimo pregled krvi za krvno sliko in PCR HIV DNA v prvih 14–21 dneh življenja. PCR HIV DNA v krvi ponovimo pri 1–2 mesecih in pri 4–6 mesecih življenja. Pri otroku z velikim tveganjem za okužbo s HIV opravimo pre-

gled krvi za krvno sliko, jonogram in hepatogram ter PCR HIV DNA takoj po rojstvu. Okužba s HIV lahko z veliko verjetnostjo izključimo, če je rezultat PCR HIV DNA v krvi otroka dvakrat zapored negativen (prvič v starosti 14 dni in drugič v starosti ≥1 mesec). Okužba s HIV je izključena, če je rezultat PCR HIV DNA v krvi dvakrat zapored negativen (prvič v starosti ≥1 mesec in drugič v starosti ≥4 mesece) in je rezultat serumskih specifičnih protiteles pri otroku v starosti ≥18 mesecev negativen. Okužbo s HIV potrdimo, če je rezultat PCR HIV DNA v krvi dvakrat pozitiven. Pri otrocih s potrjeno okužbo svetujemo genotipizacijo in/ali fenotipizacijo HIV, odpornost virusa na protiretrovirusna zdravila ter serološko testiranje na druge povzročitelje infektivnih bolezni (človeški citomegalovirus, virus herpes simpleks, virus hepatitisa C, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*) in *Mycobacterium tuberculosis* (7). Takoj uvedemo protiretrovirusno zdravljenje, in sicer ne glede na klinična, imunološka in virološka merila (2). V starosti 4–6 tednov začnemo s preventivnim zdravljenjem proti pljučnici, povzročeni s *Pneumocystis jirovecii* (5, 7).

Kemoprofilaksa perinatalne okužbe s HIV ni povsem brez nevarnosti. Pri 23–27 % otrok na kemoprofilaksi se pojavi anemija. Zidovudin (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) sam ali v kombinaciji z nevirapinom (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) povzroči pri 15 % otrok na kemoprofilaksi srednje hudo do hudo nevtropenijo. Nevirapin lahko povzroči tudi kožno alergijo in okvaro jeter. Vse otroke, pri katerih se med kemoprofilakso pojavi nepojasnjena huda okvara osrednjega živčevja ali srca, moramo pregledati na prirojene mitohondrijske bolezni (7).

Vse otroke, ki so bili v maternici in/ali po rojstvu izpostavljeni protiretrovirusnim zdravilom, moramo zaradi morebitnih poznih neugodnih učinkov zdravil (kancerogenost) spremljati do odraslosti.

LITERATURA

1. Matičič M, Gregorčič S, Vovko T, Tomažič J. Pogoste indikacije za protivirusno kemoprofilakso. V: Beović B, Strle F, Tomažič J editors. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Infektološki simpozij 2012, 2012 mar; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za protimikrobno zdravljenje, 2012; 235-48.
2. Smith S. Infectious diseases. HIV and AIDS. V: Marcante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, eds. Nelson essentials of pediatrics. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2011; 457-62.
3. Zakon o nalezljivih boleznih /ZNB/. Ur. l. RS, št. 69/1995.
4. Klaus I, Kustec T, Kastelic Z. Okužba s HIV v Sloveniji v letu 2010. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 2011. Dostopno na: <http://www.ivz.si/hiv>
5. Arnež M. Novosti v pediatrični infektologiji. V: Beović B, Strle F, Čížman M editors. Okužbe pri transplantirancih. Novosti v infektologiji. Infektološki simpozij 2005; 2005 mar; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za kemoterapijo, 2005; 65-91.
6. Tomažič J, Poljak M. Cepivo proti HIV. V: Beović B, Strle F, Tomažič J editors. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Infektološki simpozij 2012, 2012 mar; Ljubljana. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za protimikrobno zdravljenje, 2012; 165-9.
7. CDC. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2011. Dostopno na: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Kontaktna oseba / Contact person:

Izr. prof. dr. Maja Arnež, dr. med., specialistka pediatrije in infektologije

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Japljeva 2

1525 Ljubljana

Tel.: 015222110

Fax: 015222456

Elektronski naslov: maja.arnez@kclj.si

Prispelo / Received: 28.6.2012

Sprejeto / Accepted: 15.9.2012