A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
a HIV-fertőzött felnőttek betegútjáról az egészségügyi rendszerben: a kórkép felismerése, az antiretrovirális kezelésbe való bevonása és a betegek gondozásban tartása

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002193
Érvényesség időtartama:	a megjelenést követő 3 évig érvényes

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Infektológia Tagozat**
   Dr. Szlávik János infektológus, belgyógyászat, trópusi betegségek szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:
Dr. Hanuska Adrienn infektológus, társszerző
Dr. Lakatos Botond infektológus, trópusi betegségek szakorvosa, kapcsolattartó, társszerző
Dr. Osvald Ákos infektológus, belgyógyászat, trópusi betegségek szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Klinikai és járványügyi mikrobiológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kónya József molekuláris genetikai diagnosztika, orvosi laboratóriumi diagnosztika, orvosi mikrobiológia szakorvosa, elnök, véleményező
2. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János háziorvostan szakorvos, foglalkozás-orvostan szakorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Független szakértő(k):
Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	HIV-fertőzött felnőttek betegútja az egészségügyi rendszerben: a kórkép felismerése, az antiretrovirális kezelésbe való bevonása és a betegek gondozásban tartása
Ellátási folyamat szakasza(i):	szűrés, diagnosztika és kezelés
Érintett ellátottak köre:	Verifikált HIV-fertőzött személyek
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	1601 AIDS beteg ellátás 1602 HIV/AIDS szűrés (önkéntes és külön jogszabály alapján kötelező)
Ellátási forma:	J1 járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	II.-III. szint országos
Egyéb specifikáció:	nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

HIV: humán immundeficiencia vírus
AIDS: szerzett immunhiányos tünetegyüttes, mely HIV-fertőzés esetén fellépő indikátor betegség állapotát jelzi
cART: kombinált antiretrovirális terápia, a HIV-fertőzés jelenlegi korszerű és elfogadott kezelési formája

2. Rövidítések

AIDS: szerzett immunhiányos tünetegyüttes, mely HIV-fertőzés esetén fellépő indikátor betegség állapotát jelzi
cART: kombinált antiretrovirális terápia, a HIV-fertőzés jelenlegi korszerű és elfogadott kezelési formája
CMV: cytomegalovírus
HIV: humán immundeficiencia vírus
HSV: herpes simplex vírus
IRIS: immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma
NRTI: nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor
NNRTI: non-nukleozid reverz-transzkriptáz inhibitor
PI: proteáz inhibitor
INSTI: integráz inhibitor
PEP: poszt-expozíciós profilaxis
PrEP: pre-expozíciós profilaxis

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok besorolására használt rendszert a fejlesztőcsoport a Prenatal screening for and diagnos aneuploidy in twin pregnancies irányelvek alapján határozta meg. [19]:

I. szint
Az eredmények legalább egy randomizált, kontrollált tanulmányból származnak.
II-1. szint
Az eredmények/következtetések jól tervezett kontrollált, de nem randomizált tanulmányból származnak.
II-2. szint
Az eredmények jó minőségű kohorsz (prospektív vagy retrospektív) és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, inkább több centrum vagy kutatócsoport vizsgálataiból
II-3. szint
Az eredmények összehasonlító vizsgálatokból származnak, intervencióval vagy anélkül. Lényeges, áttörő eredmények önmagukban is ebbe a csoportba tartozhatnak.
III. szint
Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségeinek a személyes véleményein alapulnak.

Azokban az esetekben, amikor metaanalízisről, összefoglaló cikkről vagy tudományos társaságok álláspontjáról van szó vagy Level I. vagy Level III.-as besorolás történt. Amennyiben a cikk többnyire randomizált tanulmányokra épül akkor I-es, ha nem, akkor III-as besorolást kapott.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolásánál a New Zealand Guidelines Group (NZGG) irányelvében leírt besorolási rendszert alkalmazta a fejlesztőcsoport.[20]

Ajánlások erősségének betűjele	Ajánlások erősségének meghatározása
A	**Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá** (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)
B	**Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá** (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)
C	**Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá** (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)
D	**Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá** (Tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat" meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai véleményen alapul.)

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Négy évtizeddel a szerzett immunhiányos szindróma (acquired immundeficiency syndrome, AIDS) első eseteinek leírását és a humán immundeficiencia vírus (HIV) azonosítását követően a pandémiát okozó fertőzés globális megközelítése, a terápiás lehetőségek és a kórkép prognózisa napjainkra drámaian megváltozott.

A Földön megközelítőleg 38 millió HIV-fertőzött ember él, jelentős részük a fejlődő országokban; szub-szaharai Afrikában és Délkelet-Ázsiában. 2020-ban 1.5 millió új fertőzöttet regisztráltak és közel 700.000 AIDS-hez társuló halálesetet. Az utóbbi évek intenzív prevenciós stratégiáinak kiterjesztése és hatékonyabb megvalósítása eredményeként a fertőzöttek száma nem növekedett tovább. Magyarországon az első HIV-fertőzéseket 1985-ben diagnosztizálták, és 2020 végére kumulatív több mint 4000 esetet regisztráltak. Ennek alapján hazánk az alacsony HIV prevalenciájú országok közé tartozik. A fertőzöttek többsége (80-85%) a homoszexuális rizikócsoportba tartozik. Második leggyakoribb transzmissziós (átviteli) út a heteroszexuális terjedés, hazánkban az intravénás droghasználók és prostituáltak között egyelőre ritkán fordul elő HIV-fertőzés. Az elmúlt évtizedben néhány vertikális transzmissziót (anyáról magzatra történő fertőzés) regisztráltak.

2. Felhasználói célcsoport

HIV-fertőzött betegek ellátásával foglalkozó infektológus szakorvosok, valamint az ellátásban konzultatív módon együttműködő társszakmák.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzményei:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:
Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	–
Tudományos szervezet:	Eureopean AIDS Clinical Society
Cím:	EACS Guidelines 2020
Elérhetőség:	https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_30032021_1.pdf

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Ajánlás1

A HIV szerológiai vizsgálat elvégzésének ellenjavallata nincs, minden a fertőzésre rizikóval rendelkező személy számára a szűrő vizsgálat felajánlandó, akár tünetmentes esetben is. (A)

A HIV-fertőzött személyek vére, ondó-, illetve hüvelyváladéka tartalmaz fertőző mennyiségű viriont, illetve fertőzött perifériás mononukleáris fehérvérsejtet. A HIV-fertőzés átviteli módjait az alábbiak alapján csoportosíthatjuk: leggyakoribb a szexuális átvitel, amely mellett ritkán parenterális úton (pl. intravénás kábítószer-használat) vagy vertikálisan történhet a fertőződés.

HIV-fertőzöttségre vonatkozó laboratóriumi szűrővizsgálat elvégzését rendelő orvos felelős azért, hogy a vizsgált személy a saját helyzete által indokolt szinten megértse a laboratóriumi eredmény értelmezését és az esetlegesen szükségessé váló további teendőket, további vizsgálatokat. A HIV laboratóriumi szűrővizsgálatot rendelő orvos felelős továbbá telefonos elérhetőségét biztosítani a szűrő és további vizsgálatokat végző laboratórium(ok) személyzete számára.

HIV-fertőzöttségre vonatkozó laboratóriumi szűrővizsgálatot orvosi rendelés alapján bármely magyarországi orvosi mikrobiológiai működési engedéllyel rendelkező laboratórium elvégezhet a vizsgálatra vonatkozó belső és külső minőségellenőrzési követelmények betartása mellett és validálás után negatív eredményt kiadhat vagy a vizsgálat végezhetőségére vonatkozó megállapítást közölhet. HIV-fertőzöttségre vonatkozó laboratóriumi szűrővizsgálatot végző laboratórium felelőssége, hogy amennyiben a laboratóriumi szűrővizsgálat alapján nem zárható ki a HIV-fertőzöttség gyanúja, akkor a vizsgálati mintát az erre a célra kijelölt laboratóriumba továbbítsa verifikálás, megerősítés céljából és a laboratóriumi vizsgálatot rendelő orvos tájékoztatást kapjon arról, ha a verifikáláshoz szükséges további teendői keletkeztek a szűrővizsgálat alapján. HIV-fertőzöttségre vonatkozó laboratóriumi szűrővizsgálatot végző laboratórium további felelőssége meggyőződni arról, hogy a más laboratóriumba továbbított vizsgálati minták validált HIV eredményéről a laboratóriumi vizsgálatot rendelő orvos tájékoztatása megtörtént.

Ajánlás2

A leggyakoribb HIV indikátor betegségek felismerésében, ennek alapján a HIV szerológiai vizsgálat iniciálásában a társszakmáknak (pl. pulmonológia, hematológia, szemészet, intenzív terápia, bőrgyógyászat stb.) jelentős szerepe van. (B)

A HIV-fertőzés hatására kialakult immunhiányos állapotban számos súlyos, az életet veszélyeztető infekciós és daganatos szövődmény társulhat a HIV-betegséghez. Opportunista infekciók a HIV-betegség előrehaladott, immundeficiens stádiumában (AIDS) jelentkeznek, és súlyos, a beteg életét közvetlenül veszélyeztető formában zajlanak. A kórokozókra jellemző, hogy immunkompetens személyekben csupán enyhe, vagy szubklinikus formában zajlanak, vagy nem is okoznak fertőzést. Az AIDS-stádiumban új infekció (pl. *Salmonella* speciesek, *Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii* stb.) vagy korábban lezajlott fertőzés reaktivációjából (CMV, HSV, *Toxoplasma gondii* stb.) alakulhat ki opportunista fertőzés.

Hazánkban leggyakoribb opportunista infekciók a P. jirovecii pneumonia, a CMV chorioretinitis, a candida esophagitis, míg a leggyakoribb HIV-hez társuló malignitások a Kaposi sarcoma, illetve a non-Hodgkin lymphomák és a méhnyakrák.

A jelen ajánlási pontban említett, HIV-fertőzöttségre vonatkozó diagnosztikai vagy differenciáldiagnosztikai célú vizsgálatokra is érvényesek az Ajánlás1 alatt részletezett kezelőorvosi és laboratóriumi felelősségek és kompetenciák.

Ajánlás3

Verifikált HIV-fertőzött személy mielőbbi (a stádiumtól függetlenül, a felismeréstől számított néhány héten belül ideális esetben két héten belül, sürgős esetben azonnal), a vonatkozó jogszabályban meghatározott HIV centrumban való gondozásba vétele és a személyre szabott antiretrovirális kezelés elkezdése szükséges. (A)

A gyógyszerkezdés optimális idejét kutató prospektív klinikai vizsgálatok eredményeinek köszönhetően 2016 óta a kezelési ajánlások világviszonylatban egységessé váltak. A kombinált antiretrovirális terápia (cART) mielőbbi elindítása a CD4 sejtszámtól függetlenül minden fertőzöttnek javasolt. Kivételt képez két opportunista infekció kapcsán felismert HIV-fertőzés: a tuberkulózis, és a Cryptococcus meningitis. Ezekben az esetekben a gyógyszerinterakciók és az immunrekonstituciós szindróma (IRIS) veszélye miatt később javasolt kezdeni. A megfelelően személyre szabott kombináció megválasztása és adott esetben módosítása jártasságot megkövetelő tevékenység, melynek során számos szempontot kell figyelembe venni. Hazánkban alacsony a HIV primorezisztencia mértéke (5% alatti), ezért az anti-retrovirális kezelés megkezdésének nem feltétele a gyógyszerrezisztencia vizsgálat elvégzése.

Ajánlás4

A tudomány jelen állása szerint élethosszig tartó gyógyszerszedéssel kapcsolatos információkat és felvilágosítást a HIV centrumban rendelkezésre kell bocsájtani. (A)

Az antiretrovirális kezelés megkezdése előtt 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 éhgyomorra történő alkalmazása, együttszedhetőség más gyógyszerekkel stb.), illetve a gyógyszerek kihagyásának, végleges vagy átmeneti abbahagyásának esetleges káros hatásairól.

Ajánlás5

A gondozás folyamatában a HIV-fertőzött személyeknek az előírt időpontban szükséges a rendelésen megjelenni, ellenőrző vizsgálatra és a további gyógyszerekkel való ellátottság céljából. (B)

A kezelés céljait valójában csak a kiváló gyógyszer-adherenciával rendelkező betegnél lehet elérni, ezért a gyógyszerszedésben való együttműködés és elszántság a kezelés kulcsa. A rendszeresen szedett gyógyszer (=hatékonykombináltantiretrovirálisterápia)hatásáraavérbenavírusmennyiségméréshatáralá(általában20kópia/ml) csökken (így a vírusátvitel esélye minimalizálódik), a mutációs ráta elhanyagolható (a gyógyszerrezisztencia is minimalizálódik), a CD4+ limfociták száma emelkedik (az izolált celluláris immunhiány regenerálódik).

Ajánlás6

Az antiretrovirális kezelés klinikai célja az élet meghosszabbítása, a fertőzőképesség megszüntetése, virológiai célja a vérben a keringő vírusmennyiség méréshatár alá csökkentése, immunológiai célja pedig az immunrendszer rekonstrukciója. (A)

Mai ismereteink szerint nem rendelkezünk egyetlen olyan gyógyszerrel, mellyel tökéletesen és tartósan gátolni lehetne a HIV replikációját, valamint az is tény, hogy a HIV-fertőzés korai időszakában hosszú élettartamú memória sejtek is fertőződnek, így a vírus eradikációja a tudomány mai állása szerint nem lehetséges (a fehérvérsejt kemokin receptor 5 (CCR5) delta 32-es mutációja természetes védelmet nyújt a HIV ellen, ezért extrém ritka esetekben, csontvelőátültetés során végleges gyógyulást jelenthet).

A kezelés klinikai célja az élet meghosszabbítása mellett a jó életminőség elérése és fenntartása, valamint a fertőzőképesség megszüntetése. Ez nem csupán az AIDS szövődményeinek, opportunista fertőzéseknek, daganatoknak a megelőzését jelenti, hanem az antiretrovirális kezelés okozta rövid és hosszú távú mellékhatások megelőzését és gyógyítását is magába foglalja.

A kezelés virológiai célja, a vírusmennyiség lehető legnagyobb, és tartós csökkentése, lehetőség szerint a méréshatár alá. Ennek eredményeként megáll a betegség progressziója és segít megelőzni, vagy késleltetni a rezisztencia kialakulását.

Immunológiai célja az immunrendszer quantitativ (normál CD4+ sejtszám) és qualitativ (kórokozó-specifikus immunválasz) rekonstrukciója.

A kezelés terápiás célja a gyógyszerek racionális kombinálása, szükség szerinti cseréje annak érdekében, hogy a fenti kezelési célok minél tökéletesebben elérhetők legyenek, továbbá, hogy megmaradjanak további kezelési lehetőségek, csökkenjen a gyógyszerek toxicitása, mellékhatása, és maximalizálható legyen a kezelési együttműködés.

Epidemiológiai cél a HIV-fertőzés átvitelének csökkentése, illetve megszüntetése.

Ajánlás7

HIV/AIDS betegek vírusellenes kezelése során a kezdő antiretrovirális terápiának mindig személyre szólónak kell lennie, hogy a leghatékonyabb legyen, figyelembe véve a beteg toleranciáját, kezelési együttműködését, korát, alapbetegségeit, az esetleges koinfekciókat (HBV, HCV, tuberculosis stb.), minimalizálva a hosszú távú mellékhatásokat és elkerülve az esetleges gyógyszer kölcsönhatásokat. (B)

Az antiretrovirális kezelést a tudomány mai álláspontja szerint élethosszig kell alkalmazni, ami a vírusszaporodás gátlása révén az immunrendszer megerősödését, jó életminőségű, egészséges életet biztosít, míg a rezisztencia kialakulásának valószínűségét csökkenti, és a transzmissziót gátolja. A kezelés hatékonysága a vírusmennyiség csökkenésével mérhető, mely szerint lehetőleg három, de legkésőbb hat hónap alatt a vírusmennyiségnek 20-40 kópia/ml alá kell csökkennie, és tartósan ilyen alacsony szinten kell maradnia.

Minden esetben az egyes betegek különböző sajátosságaihoz, társbetegségeihez, életviteléhez, krónikusan szedett gyógyszereihez és a betegség stádiumához kell igazítani az individualizált terápiát. Fontos szempont a kezdő kombináció kiválasztásánál, hogy a beteg informált legyen a kombinációk előnyeiről, esetleges kedvezőtlen mellékhatásairól. A választásnál a beteg és a gyógyszer adottságait, tulajdonságait kell alaposan mérlegelni. A páciens oldaláról figyelembe kell venni a beteg korát, nemét, aktuális CD4+ limfocitaszámát és vírusmennyiségét, belgyógyászati státuszát, különös tekintettel az esetleges vesebetegségre, lipidprofil eltérésekre, kardiovaszkuláris kockázatokra, cukorbetegségre, vagy annak hajlamára, továbbá központi idegrendszeri betegséget, pszichiátriai vonatkozásokat, koinfekciókat (HBV, HCV, tuberculosis). Tekintetbe kell venni a beteg által szedett gyógyszereket, egyes genetikai faktorokat (pl. HLA- B*5701), tervezett terhességet. A gyógyszer vonatkozásában annak hatékonyságát, tolerálhatóságát, rövid és hosszú távú mellékhatás profilját, a lehetséges gyógyszer interakciókat, farmako-kinetikai tulajdonságokat, a gyógyszerszedés gyakoriságát és a költségeket kell mérlegelni. Mindezek ismeretében, a gyógyszerszedésre megfelelően felkészült beteggel együtt javasolt döntést hozni.

A két NRTI váz

Az elmúlt két évtized kutatásai alapján a mai napig a kettős nukleozid analóg a leggyakoribb összetevője a kezdő kART-nak, melyet nukleoz(t)id váznak is neveznek, melyhez egy harmadik, hatékony antiretrovirális gyógyszer kerül. Ez a kombináció biztosítja a tartós, maximális vírus replikáció gátlást. Az ajánlott kombinációk a lamivudin + tenofovir, lamivudin + abacavir, lamivudin + zidovudin, tenofovir + emtriticabin. Ezek közül a legtöbb, hazánkban fix kombinációban is elérhető. Abacavir adása csak a súlyos, életet veszélyeztető hyperszenzitív reakció valószínűségét jelentősen csökkentő negatív HLA-B*5701 eredmény, vagy negatív in vitro ABC-HSR esetén ajánlott.

Két NRTI + egy NNRTI kombinációja

Rilpivirin, doravirin, efavirenz és nevirapin egyaránt ajánlott kezdő kombinációban, bár a protokollok többsége a két utóbbi NNRTI-t már csak alternatívaként ajánlja. A rilpivirin számos kedvező tulajdonsága miatt kedvelt, kART naiv betegnek adható gyógyszer, de alkalmazását a szérum vírusmennyiség behatárolja (100.000 kópia/ml felett alkalmazása nem ajánlott).

A rilpivirin és doravirin előnyös lipidprofilja, a ritkábban jelentkező allergiás reakciók és a csak elvétve jelentkező központi idegrendszeri mellékhatások (szédülés, alvászavarok) miatt népszerű. Az efavirenz hátránya a kezdeti dysphoria, rémálmok, hangulatváltozás, álmatlanság – melyek általában átmenetiek, és az esetek többségében nem kell a kezelést felfüggeszteni –, valamint két hét elteltével jelentkező allergiás bőrkiütések, valamint a hyperlipidaemiát és májkárosodást okozó hatása. A nevirapinnál az allergiás reakciók, a bevezető kezelés szükségessége (két hétig csak a napi dózis fele javasolt) és a lehetséges májkárosodás (különösen magas CD4+ sejtszám esetén) miatti ellenőrzések korlátozzák alkalmazhatóságát.

Az efavirenz állatkísérletekben teratogénnek bizonyult, ugyanakkor humán összehasonlító vizsgálatokban a WHO álláspontja alapján nem volt szignifikánsan nagyobb terhességmegszakadási arány, vagy kóros magzati fejlődés. Ennek ellenére a terhesség első trimszterében, illetve szülőképes nőknek való adása nem javasolt. Az etravirin nagyon kevés mellékhatással rendelkezik és rezisztencia profilja is kiváló.

Két NRTI + egy PI kombinációja

A PI-k bevezetése az antiretrovirális kezelésbe drámaian csökkentette mind a betegség progresszióját, mind a halálozást. A kezelés tartósan javította a klinikai és laboratóriumi jellemzőket. A korábbi PI tartalmú kombinációkat részben a háromszori adagolás, részben a viszonylag nagyszámú kapszula (6-18) jellemezte. A kis dózisú, booster hatású ritonavir (általában 1-2×100 mg) fokozta több más PI hatékonyságát, részben azok felszívódásának elősegítésével (saquinavir, lopinavir) részben a CYP 3A4 enzim gátlásán keresztül azok lebomlásának gátlásával

(indinavir, amprenavir, saquinavir, lopinavir, darunavir, tipranavir). Ezzel lehetővé vált a PI-k hagyományos adagjának csökkentése és kétszeri, illetve egyszeri adagolásuk. Az ilyen kis dózisú RTV-t tartalmazó kombináció jelzésére a PI/r használatos. A„boosted"PI/r-t tartalmazó kombinációk közül a darunavir/r, az atanazavir/r az elsőként választható kombinációk része. A lopinavir/r előnyös fix kombinációs formulációja a gasztrointesztinális mellékhatások (hasmenés, hányinger, hányás) és a kedvezőtlen metabolikus hatásai miatt felnőttek esetén kikerült az első választandó csoportból. Az újabb PI-kat tartalmazó kombinációk hosszú távú mellékhatásai a hyperlipidaemia és a lipodystrophia vonatkozásában is kedvezőbbek az elődeiknél. Az atazanavirral önállóan is hatékony plazma koncentráció érhető el, melynek előnye, hogy nem alakul ki hyperlipidaemia, hátránya a gyakran kezelési korlátot jelentő, de klinikailag ártatlan hyperbilirubinaemia okozta sárgaság. Hátránya a vese-, illetve epekövesség kialakulását elősegítő kockázati tényező. A cobicistattal boosterolt PI-k mellékhatásprofilja aránylag kedvező, így a klinikai gyakorlatban darunavirral kombinálva a protokollok része maradt.

Két NRTI + egy INSTI kombinációja

A napi két alkalommal adandó raltegravir és a napi egyszeri adagolású, jelentősen hosszabb felezési idővel rendelkező dolutegravir egyaránt hatékony és biztonságos választás a nuleoz(t)id váz mellett individualizált terápia keretei között. A jelenleg elérhető gyógyszercsoportok közül az integráz inhibitorok rendelkeznek a legjobb mellékhatás profillal és a legkevesebb gyógyszerinterakciókkal. A dolutegravir, a szokásos napi dózis duplájában adagolva, hatékony lehet a raltegravir-rezisztens törzsek ellen is. Az elvitegravir és a bictegravir kényelmes, napi egy tablettás kombináció részeként terjedt el.

Dual terápiák

Az utóbbi években több kontrollált, randomizált kutatást indítottak a kettős kezelési stratégiák rövid és hosszú távú hatékonyságának megítélése céljából. A dolutegravir/lamivudin kombináció megfelelő vírusellenes hatással és kíváló mellékhatás spektrummal rendelkezik, így bekerült a terápiás protokollokba mind kezdő, mind gyógyszerváltó kezelés részeként. A dolutegravir/rilpivirin dual kombináció második vonalbeli kezeléseknél megfelelő terápiás- és mellékhatásspektrummal rendelkezik megfelelően kiválasztott páciensek nél.

Ajánlás8

Kielégítő immunrendszerrel és méréshatár alatti HIV-RNS-el rendelkező várandósok a hatékony gyógyszeres terápia folytatása mellett szinte 100%-ban egészséges, HIV-negatív újszülöttet hoznak a világra, míg, ha a vírusfertőzöttség a várandósság ideje alatt derül ki, a várandósság második trimeszterétől javasolt a kombinált vírusellenes kezelés. (A)

A fertőzött nőknek tisztában kell lenniük azzal, hogy a HIV egy olyan vírus, mely többnyire szexuális úton és injekciós kábítószer használattal terjed, kezelés nélkül az AIDS stádiumhoz vezet és a terhesség ideje alatt és a szoptatás alkalmával a vírus átjuthat a magzatba, illetve az újszülöttbe. A vírussal sokszor rizikócsoportba nem tartozó nők is megfertőződhetnek, gyakran úgy, hogy nem is tudnak róla. Miután hatékony kombinált kezeléssel (újonnan felismert fertőződés esetén emtricitabin/tenofovir/raltegravir vagy emtricitabin/tenofovir/dolutegravir kombnáció a várandósság második trimeszterétől) rendelkezünk a magzati fertőzés megelőzésére, és felnőtteknél a betegség morbiditásának és mortalitásának csökkentésére, HIV-teszt ajánlott minden nőnek, akiknél fennáll a HIV-fertőzés kockázata. A terhességgel, gyógyszerszedéssel, egyéb beavatkozásokkal kapcsolatos döntéseket, megfelelő információk birtokában, a terhes nőnek kell meghozni, és ezeket a döntéseket az orvosoknak, szakdolgozóknak tiszteletben kell tartaniuk! Az antiretrovirális gyógyszerek teratogén hatása még nem kellően meghatározott, ezért alkalmazásuk az organogenezis időszakában, a 10–14. hétig rendkívül meggondolandó, ha a terhes addig HIV-ellenes gyógyszert nem szedett. Mindazonáltal a döntést a terápia megkezdéséről a kezelőorvosnak és a terhesnek együtt kell meghoznia és, amennyiben a klinikai, immunológiai és virológiai paraméterek alapján a kezelés megkezdése indokolt lenne (AIDS stádium!), az azonnali antivirális terápiát mérlegelni kell, függetlenül a gesztációs kortól. Bizonyos esetekben a terhesség felismerésekor a HIV-fertőzött már szed antivirális gyógyszereket, ilyenkor a gyógyszerszedés folytatása ajánlott, hiszen a terápia megszakítása elméletileg fokozza a vírus transzmisszióját a magzatra és a terhesnél a betegség progresszióját válthatja ki. Lehetőleg kerülni kell a terheseknél az efavirenzt tartalmazó kombináció indítását (ha már korábban szedte, folytatható), valamint didanozint vagy d4T-t (laktát acidózis veszélye) tartalmazó ART adását. Az ilyen gyógyszereket tartalmazó kombinációkat más gyógyszerekkel kell helyettesíteni, és a kombináció lehetőleg tartalmazzon zidovudinet, mivel ennek hatásosságával kapcsolatban rendelkezünk klinikai vizsgálati eredményekkel. Az újszülöttnek a végleges HIV diagnózisig még mindig ajánlott 4×2 mg/kg orális zidovudin szirupot adni 4-6 héten át.

Ajánlás9

HIV-fertőzött vérrel szennyezett sérülések, vágás, tűsérülés stb. esetén a primer sebellátást követően minél előbb (ideális 4 órán belül, de már nem javasolt 72 óra elteltével) posztexpozíciós gyógyszeres proflaxist (PEP) kell alkalmazni. (B)

Magyarországon, a jelen epidemiológiai helyzetben csak tudottan, vagy újonnan felismert (azonnali gyorsteszt elvégzését követően) HIV-fertőzöttek vérével történt sérülés esetén javasolt, a rizikócsoport önmagában nem jelenti a PEP javallatát (társadalmiztosítási támogatás nélkül egyéni mérlegelésen múlik a gyógyszeres kezelés indikációja). Napjainkban a legkevesebb mellékhatással és megfelelő hatékonysággal bíró emtricitabin/tenofovir + raltegravir vagy dolutegravir adása javasolt teljes adagban négy héten át, rendszeres klinikai és laboratóriumi monitorozás (HIV-teszt elvégzése a 2. és 4. hónapban ajánlott) mellett. Egészségügyi és egészségügyben dolgozóknak a 0. időpontban is ajánlott levenni a vért.

Posztexpozíciós profilaxis ismert vagy újonnan felfedezett olyan HIV-fertőzött személlyel létesített védekezés nélküli szexuális kapcsolat után is javasolt, aki nem részesült kART kezelésben, vagy a kezelés hatékonysága nem megfelelő (ilyenkor figyelembe kell venni az illető által szedett anti-retrovirális gyógyszereket is).

Ajánlás10

Rizikócsoportba tartozó, HIV-negatív személyeknél gyógyszeres preexpozíciós profilaxis (PrEP) alkalmazható az esetleges HIV-fertőzés megakadályozása céljából. (B)

2015-ben, prospektív kutatásokra alapozva, mind az Európai AIDS Klinikai Társaság, mind a WHO irányelvébe foglalta a rizikócsoportba tartozó HIV-negatív személyek preexpozíciós profilaxisát. A PrEP elkezdését megelőzően hepatitis B szerológiai vizsgálat szükséges és hepatitis C szerológiai vizsgálata is javasolt, továbbá rendszeres STD-szűrés és tanácsadás. Az irányelv hangsúlyozza, hogy a gyógyszeres beavatkozás, bár a rizikót csökkenti, nem nyújt teljes körű védelmet a HIV ellen, illetve egyéb nemi betegségektől sem véd, így egyéb védekezési módszerek együttes használatával együtt javasolja, beleértve az óvszert is. A PrEP rövid és hosszú távú mellékhatásairól a személyt informálni kell. Az emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát javallatának kiterjesztését az egészségügyi hatóságok jóvá hagyták PrEP-re a biztonságos szex gyakorlatával kombinálva a HIV-1 fertőződés rizikó csökkentése céljából.

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák):

Algoritmus nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. **Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban**

   1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licenc, akkreditáció, stb), kapacitása

   Hazánkban a HIV-fertőzött betegek ellátása 1986-ban kezdődött az első beteg megjelenésével, Közép-Európában az első centrum Budapesten a Szent László Kórházban alakult meg. A nagy szakmai tapasztalattal és nemzetközi kapcsolatrendszerrel rendelkező központ az elmúlt években dinamikus fejlődést élt meg. Hazánkban 1998 óta miniszteri rendelet a Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Szent László Kórház (DPC-OHII) telephelyét jelölte ki a fertőzöttek kezelésére. 2015-ben három új, vidéki ambuláns ellátó hely kezdte meg működését (Debrecen, Miskolc, Pécs), a megfelelő feltételek kialakítását követően.

   A HIV-fertőzöttek orvosi gondozását, a betegség progressziójának monitorozását, az antiretrovirális kezelést, az opportunista betegségek menedzselését a HIV-betegség gyógyításában jártas, nagy tapasztalattal rendelkező infektológus szakorvosoknak kell végezni. Licensz vizsgát a DPC OHII HIV Ambulancián/Osztályon szerzett gyakorlati munkát követően lehet tenni infektológus szakorvosok számára.

   1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

   Adatok anonimitásának biztosítása mind papíralapú, mind pedig elektronikus egészségügyi rendszerek segítségével.

   Diagnosztikai feltételek: megfelelő laboratóriumi felkészültség és háttér.

   Gyógyszer terápiás elérhetőségek folyamatos biztosítása.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Kockázatos életmódot folytató személyek számára rendszeres szűrési lehetőségek biztosítása szükséges. Igazolt HIV-pozitivitás esetén az ellátó centrumba való haladéktalan irányítás a diagnózist felállító egészségügyi személyzet feladata.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Az ellátóhelyeken betegtájékoztató és oktatási anyagok rendelkezésre állnak.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

Nem készültek.

2.5. Algoritmusok

Nem készültek.

2.6. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Ajánlás5 – B

1. Kontrollvizsgálatokon történő megjelenési arány:

$$\text{Megjelenési arány} = \frac{\text{egy adott időszakban a gondozáson megjelentek száma}}{\text{egy adott időszakban a gondozásra berendeltek száma}} \text{X100}$$

Ajánlás3 – A

2. A HIV-fertőzött betegek a betegségük verifikálásától a HIV-centrumban való gondozásba vételig eltelt átlagos idő.

$$\text{Gondozásba vételig eltelt átlagos idő} = \frac{\text{egy adott időszakban a HIV-betegséggel verifikáltakak gondozásba vételéig eltelt munkanapok száma összesen}}{\text{egy adott időszakban a gondozásba vett betegek száma}}$$

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Infektológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában résztvevő fejlesztőcsoport-tagokfolyamatosankövetikaszakirodalombanmegjelenőpublikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

[1.] European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe, EACS, 2023; Version 12.0. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf

[2.] Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[3.] Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[4.] Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf
[5.] HIVBook 2023/2024 Ed.: Hoffmann C, Rockstroh JK, Medizin Focus Verlag 2023. hivbook.com
[6.] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015;373:795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
[7.] Szlávik J, Bánhegyi D, Lakatos B: Antiretrovirális kezelés és opportunista infekciók primer és szekunder profilaxisa. Hazai protokoll. http://www.hivinfo.hu/img/app/HIVAIDS_Protokoll_2017v1.pdf
[8.] British HIV Association Guideline: https://www.bhiva.org/guidelines
[9.] UNAIDS Report 2023: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-unaids-global-aids-update-summary_en.pdf
[10.] Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases (Ninth Edition) ISBN: 9780323482554. 2020.
[11.] Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med 2016; 375:830-839. DOI:10.1056/NEJMoa1600693
[12.] Tordoff DM et al. Lessons learned from community engagement regarding phylodynamic research with molecular HIV surveillance data Journal of the International AIDS Society 2023,26(S1):e26111. https://doi.org/10.1002/jia2.26111
[13.] https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/who-hiv-policy-adoption-in-countries_2023.pdf?sfvrsn=e2720212_1
[14.] Brault MA, Spiegelman D, Hargreaves J, Nash D, Vermund SH. Treatment as prevention: concepts and challenges for reducing HIV incidence. J Acquir Immune Defic Syndr. (2019) 82(Suppl 2(2)):S104–12. doi: 10.1097/QAI.0000000000002168
[15.] Bouabida K, Chaves BG and Anane E (2023) Challenges and barriers to HIV care engagement and care cascade: viewpoint. Front. Reprod. Health 5:1201087. doi: 10.3389/frph.2023.1201087
[16.] https://www.ncid.sg/About-NCID/OurDepartments/Documents/NHIVP%20Primary%20Care%20Recommendations%20for%20PLHIV_final_271123.pdf
[17.] Liu AY, Buchbinder SP. CROI 2023: Epidemiologic Trends and Prevention for HIV and Other Sexually Transmitted Infections. Top Antivir Med. 2023 May;31(3):468-492. PMID: 37315512; PMCID: PMC10266866.
[18.] https://www.natap.org/2023/HIV/NYSDOH-AI-Addressing-the-Needs-of-Older-Patients-in-HIV-Care_5-5-2023_HG.pdf
[19.] François Audibert, MD, Alain Gagnon, MD, et al, Prenatal screening for and diagnos aneuploidy in twin pregnancies, https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)34963-5/pdf
[20.] http://guidelines-registry.org/uploadfile/2016/0914/20160914115041197.pdf /// NZGG (New Zeeland Guidelines Group) Guidelines Handbook (http://www.nzgg.org.nz)

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. **Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja**

Jelen egészségügyi szakmai irányelv az „Az antiretrovirális kezelésről és az opportunista betegségek primer és szekunder profilaxisáról" című érvényességét vesztett protokoll felhasználásával készült. A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium Infektológiai Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. A fejlesztőcsoportban való részvételre felkérést azon szakemberek kaptak, akik már az előző protokoll írásokban részt vettek. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat. A fejlesztési folyamat során többszöri konzultáció, közös, illetve egyéni munka során készítették el a jelen egészségügyi szakmai irányelvet. Ezt követően az elkészült javaslatot az Infektológiai Tagozat véleményezte és javította.

2. **Irodalomkeresés, szelekció**

A szakirodalom-kutatás során a fejlesztőcsoport a nemzetközi szakirodalom szisztematikus áttekintése érdekében a „PubMed", UpToDate, az OVID „MEDLINE" és „PsycInfo" adatbázisokban folytatott le kereséseket, illetve a legelterjedtebb, adaptálható nemzetközi irányelvek kerültek összevetésre. A fejlesztőcsoprot tagjai megegyeztek,

hogy az EACS protokoll ajánlásai kerüljenek hazai adaptálásra, figyelembe véve a hazai viszonyokat, a centralizált ellátórendszer sajátosságait. Az irodalomkutatás 2023. augusztus 1-jével zárult le.

3. **Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**
   A bizonyítékok szintjét a nemzetközi besorolások [19] közül választotta ki a fejlesztőcsoport. A bizonyítékokat kritikus áttekintés után, figyelembe véve a hazai populációt, határozta meg a fejlesztőcsoport az ajánlások szintjét.

4. **Ajánlások kialakításának módszere**
   A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi irányleveket és a nagy esetszámú közlemények eredményeit alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. A vonatkozó nemzetközi irányelvek részleges hazai adaptációja történt.

5. **Véleményezés módszere**
   Az érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozata a visszaérkező javaslatokat és véleményeket összesítette, majd a javasolt módosításokat visszaküldte a fejlesztőcsoportnak. Az elfogadott módosítások beépítésre kerültek.

6. **Független szakértői véleményezés módszere**
   Független szakmai szekértői véleményezés nem történt.

XI. MELLÉKLET

1. **Alkalmazást segítő dokumentumok**
   - **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**
     Az ellátóhelyeken betegtájékoztató és oktatási anyagok rendelkezésre állnak, külön betegtájékoztató és oktatási anyag nem készült.
   - **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**
     Nem készült.
   - **1.3. Táblázatok**
     Nem készült.
   - **1.4. Algoritmusok**
     Nem készültek.
   - **1.5. Egyéb dokumentumok**
     Nem készült.