

Onemocnění HIV/AIDS

Přehled

- Etiologie, způsoby přenosu HIV
- Bezpečnostní pravidla
- Epidemiologie, význam pandemie
 - Ve světě
 - V ČR
 - HIV+ děti
- Klinické a laboratorní kategorie
 - Klinické projevy HIV
- Diagnostika
- Terapie

r. 1981

- **San Francisco, New York**
 - Kaposiho sarkom
 - Pneumocystová pneumonie
 - Hluboký imunodeficit
- **GRID** (Gay-Related Immune Deficiency)

Postižené skupiny

- Intravenózní uživatelé drog (IUD)
- Narkomani
- Hemofilici
- Příjemci krevních derivátů
- Dospělí z centrální Afriky
- Děti nemocných žen

r. 1982 - AIDS

- **A**cquired
- **I**mmuno
- **D**eficiency
- **S**yndrome

Syndrom získaného imunodeficitu

HIV – čeleď *Retroviridae*

□ 1983

- Francie – LAV (lymphadenopathy virus)
- USA – HTLV III (Human T-lymphocyte virus)

□ 1986

- Mezinárodní komise pro nemonklaturu virů
 - LAV-1, HTLV III.....**HIV-typ 1**
 - LAV-2.....**HIV-typ 2**

Způsob přenosu HIV

- Vysoká koncentrace viru
v tělesných tekutinách
 - **Sperma**
 - **Krev**
 - **Cervikovaginální sekret**

Způsob přenosu HIV

- Akceptované možnosti způsobu přenosu:
 1. **Sexuálně**
 2. **Parenterálně**
 3. **Vertikálně**

1. Sexuální přenos

- Nechráněným sexuálním stykem s HIV+ osobou
- Celosvětově nejvýznamnější způsob přenosu (> 95% HIV infikovaných)
- **Heterosexuální styk**
 - Hlavní způsob přenosu HIV celosvětově (90%)
- **Homosexuální styk**
 - Hlavní způsob přenosu HIV v záp. Evropě (v ČR), Sev. Americe, Austrálii

2. Parenterální přenos

- **Intravenózní uživatelé drog**
- **Příjemci krve a krevních derivátů**
 - Screeningové testování od r. 1987
 - Dárců krve
 - Krevních a plazmatických produktů
 - ↓ přenosu HIV
 - Nové technologie výroby

3. Vertikální přenos

□ Z HIV+ matky na dítě

Během:

- Těhotenství (in utero)
- Porodu (nejrizikovější)
- Kojení

□ S intervenčním přístupem

- matka - cART, SC, zákaz kojení, profylaxe dítěte
- Pravděpodobnost přenosu HIV na dítě < 5%

Virulence HIV

□ HIV

- **Velmi citlivý**
- Vitální tělesné tekutiny
- Ve vnějším prostředí ihned zahyne
- V zaschlých tělesných tekutinách – neinfekční
- Neproniká intaktním kožním krytem

Bezpečnostní pravidla

- **Obecně platné zásady bezpečnosti práce**
 - Fyzikální vyšetření
 - Žádné ochranné pomůcky
 - Odběr biologického materiálu
 - Rukavice
 - Invazivní zákrok
 - Rukavice, rouška se štítem, zástěra...

Dekontaminace

!!! Podle obecně platných zásad ve zdravotnických zařízeních !!!

- **Obvyklé dezinfekční prostředky**
- **Obvyklé mechanické ošetření**

HIV/AIDS

**- epidemiologie,
význam pandemie**

WHO

- Na celém světě **žije > 35 mil. HIV+**
 - 3 mil. dětí < 15 let věku
- Každoročně
téměř 3 mil. nově infikovaných HIV
- Od začátku pandemie **zemřelo > 25 mil. HIV+**
- Počet reálně infikovaných a reálně zemřelých daleko vyšší

Incidence HIV

- Sub-saharská Afrika 22,5 mil.
 - >68% HIV+ (celosvětově)
- J a JV Asie 4,0 mil.
- Latinská Amerika 1,6 mil

Západní a střední Evropa

- Žijící HIV+ 700 000 – 1 200 000
- Nejvyšší incidence:
 - Španělsko > 230 000 HIV+
 - Itálie > 220 000 HIV+
 - Francie > 200 000 HIV+

Počet HIV+ v ČR k 31.7.2012

- Občané ČR 1796
- Cizinci 354
- Celkem **2150**
- Zemřelo 256
- Absolutní počet HIV+ stále narůstá

HIV/AIDS

**klinické a laboratorní
kategorie,
diagnostika**

HIV infikuje

- **Lymfocyty T**

- s transmembránovým glykoproteinem (receptorem) CD4

- = **Th lymfocyty** (CD4+ lymfocyty, buněčná imunita)

- Makrofágy

- Mozková mikroglie

- Dendritické buňky v kůži a v lymfatických uzlinách

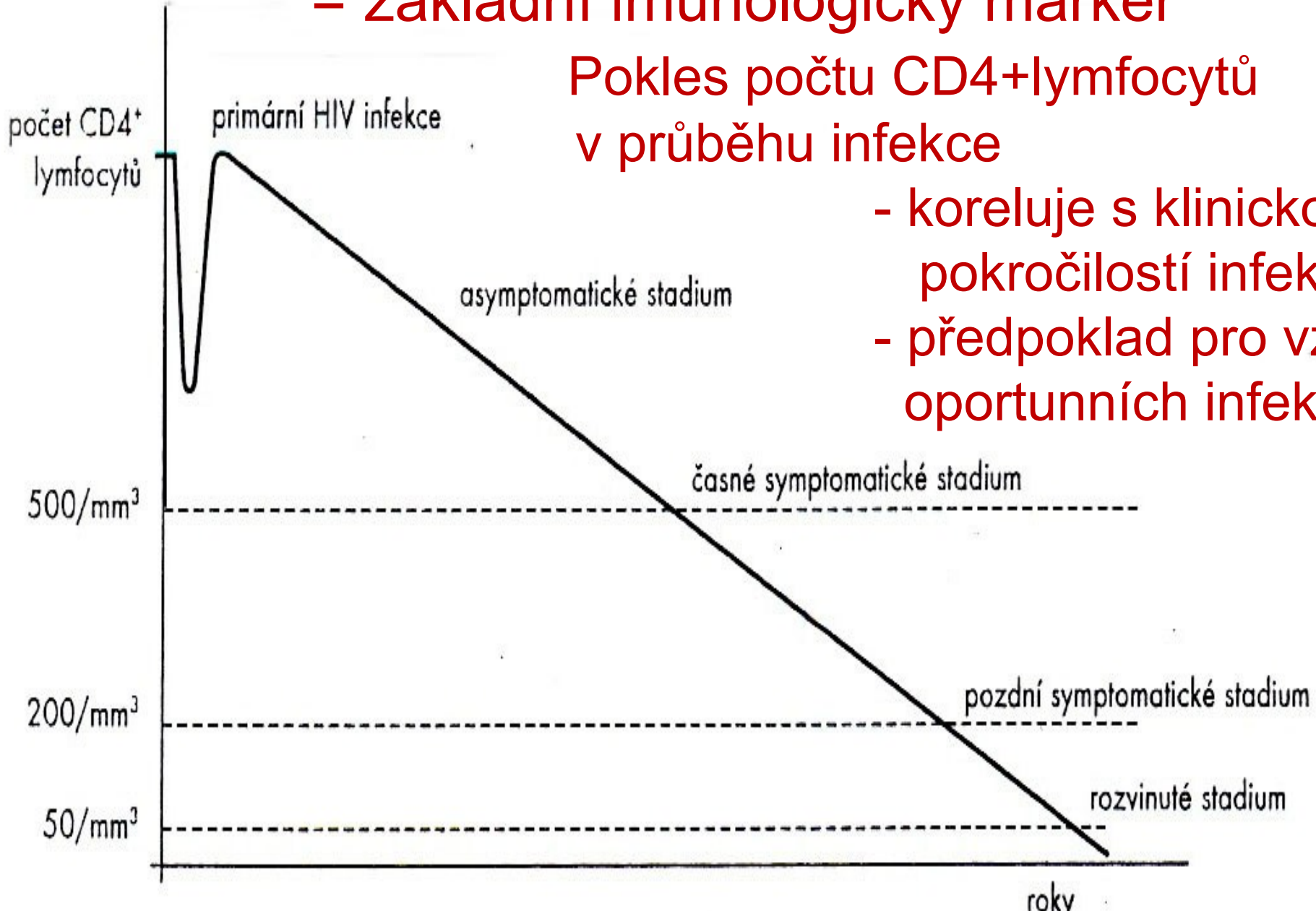
- Bb. střevní sliznice

- Bb. bez CD4 receptoru

Absolutní počet CD4+ lymfocytů

= základní imunologický marker

Pokles počtu CD4+lymfocytů
v průběhu infekce



Klasifikace HIV infekce podle CDC r. 1993

Laboratorní kategorie

| Laboratorní kategorie | Absolutní počet CD4+ lymfocytů | % CD4+ lymf. z celkového počtu lymfocytů |
|-----------------------|--------------------------------|--|
| 1 | ≥ 500 | ≥ 29 |
| 2 | 499 – 200 | 29 – 14 |
| 3 | < 200 | ≤ 14 |

Klasifikace HIV infekce podle CDC r. 1993

Klinické kategorie

- ▣ **A**...asymptomatický průběh
persistující generalizovaná lymfadenopatie
primární HIV infekce
- ▣ **B**...“malé“ oportunní infekce
a nespecifické stavy
- ▣ **C**...“velké“ oportunní infekce, nádory
a jiné stavy definující AIDS

Primoinfekce

- 2 - 6 týdnů po expozici
- Akutní retrovirový syndrom, primární HIV infekce, syndrom infekční mononukleozy („mononucleosis-like syndrom“)
- U 50 – 70% infikovaných

Primoinfekce

- Horečka, lymfadenopatie, faryngitida...
- Exantém (často prchavý, morbiliformní)
- Myalgie, artralgie, průjem, cefalgie...
- Nauzea, zvracení, hepatosplenomegalie...
- Soor...
- Neurologická symptomatologie (serózní meningoencefalitida)...
- Aftózní stomatitida...

Primoinfekce

- Laboratorně:
 - Leukopenie
 - Negativní protilátky anti-HIV
 - Pokles CD4+ lymfocytů
 - Pozitivní antigen p24
- Prognóza – akutní fáze spontánně odezní
- Terapie - symptomatická

Klinická kategorie B

- Orofaryngeální kandidová infekce
- Vulvovaginální kandidová infekce (chronická nebo obtížně léčitelná)
- Herpes zoster recidivující nebo postihující více dermatomů
- Listerióza
- Lymfoidní intersticiální pneumonitida
- „vlasatá“ leukoplakie
- Trombocytopenie, periferní neuropatie...

Klinická kategorie C = AIDS

- „velké“ oportunní infekce
 - Nádory
 - HIV-encefalopatie
 - Wasting syndrom
-
- CD4+ lymfocyty ≤ 200 buněk/mm³

AIDS = „velké“ oportunní infekce

- Pneumocystová pneumonie
- Toxoplazmová encefalitida
- Ezofageální, tracheální, bronchiální nebo plicní kandidóza
- Chronický anální herpes simplex nebo herpetická bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida
- CMV retinitida
- Generalizovaná CMV infekce
- TBC, atypická mykobakteriόza...

AIDS = nádory

- Kaposiho sarkom
- Systémový non-hodgkinský lymfom
- Primární lymfom mozku

Onemocnění HIV/AIDS

- Klinické projevy
velmi polymorfní a nespecifické
- Podmínka diagnózy = exaktní průkaz
specifických protilátek anti-HIV (ELISA)
- Bez přítomnosti protilátek anti-HIV
není přítomna HIV infekce

Diagnostika HIV infekce

1. **Sérologicky**

- Detekce specifických protilátek
- Metody nepřímé diagnostiky

2. **Virologicky**

- Detekce viru nebo jeho částí
- Metody přímé diagnostiky
 - Technicky obtížné
 - Nebezpečné pro personál
 - Drahé

Detekce specifických protilátek

□ **Anti-HIV**

- Specifická protilátka proti transmembránovému glykoproteinu v zevním obalu viru
 - ELISA
 - Western blot (WB)
 - specifičtější, méně sensitivní

□ **Anti-p24**

- Specifická protilátka proti antigenu p24 (protein tvořící kapsidu viru)

Detekce viru nebo jeho částí

- **Vlastní HIV**
 - EM nebo kultivací (experimentálně)
- **Antigen p24**
 - Protein tvořící kapsidu viru
- **Virová RNA** (virový genom)
 - Počet replik kopií RNA HIV /ml plazmy metodou PCR (virová nálož RNA HIV)
- **Provirová DNA HIV**
 - Z buněk periferní krve

Závěr ⁽¹⁾

- **Neexistuje žádný specifický klinický projev onemocnění HIV/AIDS**
- Klinické projevy jsou stejné jako u celé řady nejrůznějších nemocí
- S HIV infekcí se můžeme setkat v kterémkoli medicínském oboru (kdekoli, kdykoli)

Závěr ⁽²⁾

- Při dodržení standardních základních pravidel bezpečnosti práce ve zdravotnických zařízeních není na místě žádná obava z přenosu HIV infekce
- Reálně připadá v úvahu v našich podmínkách pouze přenos
nechráněným sexuálním stykem

TERAPIE ONEMOCNĚNÍ HIV/AIDS

26 látek s AR aktivitou

1. **NRTI**

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

2. **NNRTI**

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

3. **PI** proteázové inhibitory

4. **II** integrázové inhibitory

5. **EI** inhibitory vstupu

- Inhibitory fúze
- Inhibitory koreceptorů CCR5

Cílová vazebná místa AR léčiv

- **Enzymy kódované virem** (intracelulárně)
 - Reverzní transkriptáza
 - Integráza
 - Proteáza
- **Receptory hostitelské buňky** (extracelulárně)
 - Diferenciační povrchové glykoproteiny CD4
 - Chemokinové koreceptory CCR5

NRTI

- Vazebné místo – RT
- Virová RNA → DNA
- Přirozené nukleové báze – nositelé informace
 - Purinové – adenin, guanin
 - Pyrimidinové - thymin, cytosin
- **„falešné báze“ – léčivo**
- Blokáda syntézy DNA

NRTI

| Generický název | Obchodní název |
|---|--------------------|
| Zidovudine (ZDV), azidothymidine (AZT) | Retrovir, Azitidin |
| Didanosine (ddl) | Videx, Videx EC |
| Zalcitabine (ddC) | Hivid |
| Stavudine (d4T) | Zerit |
| Lamivudine (3TC) | Epivir |
| Abacavir (ABC) | Ziagen |
| Emtricitabine (FTC) | Emtriva |
| Tenofovir (TDF) | Viread |

NRTI

| Generický název | Obchodní název |
|------------------|----------------|
| ZDV + 3TC | Combivir |
| ZDV + 3TC + ABC | Trizivir |
| 3TC + ABC | Kivexa |
| FTC + TDF | Truvada |

NNRTI

- Vazebné místo – RT
- **Vazba (RT + NNRTI)**
- Blokáda syntézy DNA (Virová RNA → DNA)

NNRTI

| Generický název | Obchodní název |
|------------------------|-------------------------|
| Nevirapine (NVP) | Viramune |
| Delavirdine (DLV) | Rescriptor |
| Efavirenz (EFV) | Stocrin, Sustiva |
| Etravirine (ETV) | Intelence |

PI

- Vazebné místo – virová proteáza
- V konečné fázi syntézy nového virionu
- Polyproteinový konglomerát
 - Aktivace virové proteázy
- Infekční virová partikule
- **Blokáda vzniku zralého infekčního virionu**

PI – proteázové inhibitory

| Generický název | Obchodní název |
|----------------------|----------------|
| Saquinavir (SQV-hgc) | Invirase |
| Saquinavir (SQV-sgc) | Fortovase |
| Ritonavir (RTV) | Norvir |
| Indinavir (IDV) | Crixivan |
| Nelfinavir (NFV) | Viravept |
| Amprenavir (APV) | Agenerase |
| Fosamprenavir (FPV) | Telzir |
| Tipranavir (TPV) | Aptivus |

PI – proteázové inhibitory

| Generický název | Obchodní název |
|--------------------------------------|----------------|
| Lopinavir/ritonavir (LPV) | Kaletra |
| Atazavir (ATV) | Reyataz |
| Darunavir (DRV) | Prezista |



- Vazebné místo – virová integráza
 - Katalytická aktivita integrázy
 - ⇒ kovalentní inserce nebo integrace virové DNA do genomu hostitelské buňky
- II ⇒ **ztráta katalytické aktivity virové integrázy,**
neporušená hostitelská DNA

II – integrázové inhibitory

| Generický název | Obchodní název |
|--------------------------|------------------|
| Raltegravir (RAL) | Isentress |

EI – inhibitory vstupu

FI – inhibitory fúze

| Generický název | Obchodní název |
|-------------------|----------------|
| Enfuvirtide (ENF) | Fuzeon |

Inhibitory koreceptorů CCR5

| Generický název | Obchodní název |
|-------------------|----------------|
| Maravirocum (MVC) | Celsentri |

Současná reálná perspektiva léčby

**Onemocnění HIV/AIDS
nadále zůstává onemocněním
nevléčitelným, ale léčitelným...**