

TVEGAN SPOLNI STIK:

Priporočila za zunajbolnišnično po-ekspozicijsko kemoprofilakso (zPEP) proti okužbi s HIV in ostalo ukrepanje na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC Ljubljana

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Tomaž Vovko, dr. med., Blaž Pečavar, dr. med., Gabriele Turel, dr. med., Manja Maver, dr. med., mag. Sergeja Gregorčič, dr. med., prof. dr. Mojca Matičič, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Protiretrovirusna zdravila (PRZ) se lahko uporabljajo kot po-ekspozicijska kemoprofilaksa v zdravstvenih ustanovah (PEP) oz. zunaj zdravstvenih ustanov (zPEP) za preprečevanje okužbe s HIV v primerih izpostavitve neokužene osebe okužbi s HIV. Za PEP in zPEP privzemamo aktualna priporočila Evropskega kliničnega združenja za aids (European AIDS Clinical Society, EACS; www.eacsociety.org). V slovenskem programu cepljenja in zaščite z zdravili se lahko izda zaščita z zdravili zaradi zdravstvenih ali epidemioloških indikacij tudi proti HIV/aidsu; na temelju ocene tveganja izvajanje programa zaščite z zdravili svetuje in predpiše infektolog (www.nijz.si). Ob epidemiološki indikaciji se zaščita z zdravili finančno krije iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zato takšna oseba potrebuje napotnico (osebni zdravnik ali zdravnik na splošni nujni medicinski pomoči – SNMP ali v urgentnih centrih). **Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKCL (KIBVS) izvajamo PEP in zPEP vsi zdravniki specialisti (ali specializanti pod strokovnim nadzorom specialista).** Indikacije za PEP in zPEP, povzete po EACS, so prikazane v Tabeli 1, režimi PEP in zPEP pa v Tabeli 2.

Tabela 1. Indikacije za po-ekspozicijsko profilakso HIV (povzeto po European AIDS Clinical Society, EACS).

Vir okužbe	Način izpostavitve	PEP se priporoča v primeru določenih značilnosti »indeks osebe« ¹ :
spolni izločki (nezaščiteni spolni odnos)	nezaščiteni analni ali vaginalni spolni odnosi	okužba s HIV in hkrati zaznavna HIV-viremija; neznani status glede HIV pri skupini z velikim tveganjem ²
		če je na ART, je treba začeti s PEP in ponoviti HIV-viremijo in če je nezaznavna, lahko ukinemo PEP
	receptivni oralni spolni odnos z ejakulacijo	okužba s HIV in hkrati zaznavna HIV-viremija
souporaba igel (IUD)	izmenjava brizg, igel ter pribora za pripravo in injiciranje drog	okužba s HIV
kri	perkutana poškodba z ostrim predmetom (lanceta), i.m. ali s.c. iglo ali »šivalnikom«; stik: >15 min. s sluznico ali poškodovano kožo	okužba s HIV
	subkutani ali intramuskularni vbod z i.v. ali i.m. iglo ali znotraj žilno napravo	okužba s HIV ali neznani status glede HIV pri skupini z velikim tveganjem ²

¹»indeks oseba«: oseba, ki je potencialni vir okužbe; ²v Sloveniji so to: moški, ki ima spolne odnose z moškimi (MSM); tujec iz države z veliko prevalenco okužbe s HIV; intravenski uporabnik drog; oseba, katere spolni partner ima znano okužbo s HIV; oseba, ki prejema plačilo za spolne usluge;; PEP = po-ekspozicijska profilaksa; HIV-viremija = > 40 kopij HIV-RNA/mL plazme; IUD = intravenski uporabniki drog; i.m. = intramuskularno; s.c. = podkožno; i.v. = intravensko.

ZUNAJBOLNIŠNIČNA PO-EKSPOZICIJSKA KEMOPROFILAKSA (zPEP)

Glede na epidemiološke okoliščine (Tabela 1) je treba »izpostavljeno osebo« čim prej testirati na okužbo s HIV, okužbo z virusoma hepatitisa B (HBV) in C (HCV) in sifilis. Zaradi možnih neželenih učinkov PRZ, ki jih uporabljamo za zPEP, je treba opraviti tudi določene biokemične preiskave krvi.

Zelo pomemben ukrep za nadaljnje vodenje »izpostavljene osebe« je testiranje »indeks osebe« na okužbo s HIV, HBV, HCV in sifilis. Gre tudi za zelo pomemben epidemiološki ukrep!

Pregled in uvedba zPEP

»Izpostavljena oseba« mora izpolniti vprašalnik, ki nam skupaj s pogovorom (anamnezo) pomaga pri odločitvi o indikaciji za uvedbo zPEP (glej Prilogo 1). zPEP je treba uvesti čim prej, najbolj je učinkovita znotraj 4 ur, uvedemo pa jo lahko v obdobju do 72 ur po izpostavitvi. Tudi če indikacija za uvedbi zPEP nima trdnih temeljev (npr. na voljo ni vseh potrebnih podatkov, »indeks oseba« ni dosegljiva ipd.), je treba uvesti prve odmerke zPEP čim prej in se nato v naslednjih 12 do 24 urah odločiti o nadaljevanju profilakse.

PRZ napišemo na recept (po eno škatlo) in so dostopna v lekarni bolnice Petra Držaja (BPD). Trajanje zPEP je 28 dni. Začetni odmerek zdravil damo na KIBVS v urgentni ambulanti, kjer so zdravila vedno na voljo. Lekarna BPD (šifra: 12343) obratuje ob delovnikih od 8.00 do 19.00 in ob sobotah od 8.00 do 13.00.

V nočnem času od 24:00 do 7:00 lahko izjemoma, zaradi hude obremenjenosti dežurnega zdravnika, na temelju izpolnjenega vprašalnika in telefonske odobritve dežurnega zdravnika, izda prve odmerke zdravil tudi dežurna medicinska sestra. **Zdravnik, ki je odobril prvi odmerek zPEP, je odgovoren za nadaljnjo obravnavo izpostavljene osebe.**

»Izpostavljena oseba« mora pred pregledom na KIBVS pridobiti »napotnico pod nujno« za infektologa v urgentni zdravstveni službi (SNMP, urgentni centri) in se z njo javiti v sprejemni ambulanti KIBVS (izjemoma jo lahko prinese tudi po prejemu prvega odmerka zPEP). V nadaljnjih 24 urah mora nato »izpostavljena oseba« pri svojem družinskem zdravniku dobiti napotnico za KIBVS za obdobje 4 mesecev, v primeru, da je potrebno testirati tudi na HBV in/ali HCV pa za obdobje 6 mesecev.

HIV SOS TELEFON za zPEP

Pri nevladni organizaciji Legebitra deluje »HIV SOS telefon«, kjer svetujejo osebam, ki menijo, da so se izpostavile okužbi s HIV. Če ocenijo, da gre za tvegano izpostavitve, osebi svetujejo, da naj gre v urgentno zdravstveno službo in nato na KIBVS.

Tabela 2: Zdravila, ki jih uporabljamo za zunaj bolnišnično po-ekspozicijsko profilakso (zPEP).

¹emtricitabin /tenofovir DF: <u>1 tbl (245mg/200mg) /d</u>	+	raltegravir (<u>Isentress</u>[®]): <u>1 tbl (400mg) /12 ur</u> ali ²darunavir: <u>1 tbl (800mg) /d</u> + ritonavir (<u>Norvir</u>[®]): <u>1 tbl (100mg) /d</u> ali dolutegravir (<u>Tivicay</u>[®]): <u>1 tbl (50mg) /d</u>
--	----------	--

tbl = tableta; ¹na voljo imamo generični zdravili: Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka[®] in Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva[®]; ²na voljo imamo generični zdravili: Darunavir Krka[®] in Darunavir Mylan[®]

STOPENJSKA OBRAVNAVA PRI INFEKTOLOGU

1. Ob dogodku:

- **Indeks oseba** (v kolikor je poznana in privoli v testiranje): klinični pregled, presejalni testi na HIV (anti-HIV), HBV (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), HCV (anti-HCV) in sifilis (RPR, TPHA)

- **Izpostavljena oseba**: klinični pregled, presejalni testi na HIV (anti-HIV), HBV (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), HCV (anti-HCV) in sifilis (RPR, TPHA); dodatno še: elektroliti, dušični retenti, hepatogram, kompletna krvna slika, seč, test nosečnosti pri ženskah v rodnem obdobju. Vedno je potreben tudi »poduk o zgodnjih simptomih/znakih teh okužb« in v primeru pojava le-teh takoj kontrolni pregled. Izpostavljeno osebo je treba napotiti v ambulanto za spolno prenosljive okužbe (SPO) bodisi takoj, bodisi ob kontrolnem pregledu,

odvisno od epidemioloških in organizacijskih okoliščin. Svetujemo zaščitene spolne odnose, o trajanju zaščite se pogovorimo na kontrolnih pregledih.

2. V 24 urah po izpostavitvi:

klinični pregled, ob katerem glede na izvide presejalnih in ostalih testov ter glede na epidemiološko situacijo razmislimo o smiselnosti nadaljevanja zPEP in ostalih ukrepov.

2.1. Ukrepi glede na izvide presejalnih/potrditvenih testov in ostalih podatkov:

- ***Indeks oseba je okužena s HIV in ima zaznavno HIV-viremijo ali jo nismo uspeli testirati, pripada pa skupini z velikim tveganjem (glej Tabelo 1):*** nadaljujemo z zPEP in kontrolnimi pregledi; obdobje sledenja je odvisno od tveganja glede hepatitisov (samo HIV: 4 mesece, sicer 6 mesecev). Osebo je treba opozoriti na neželene učinke PRZ, ki so zelo redki – npr. siljenje na bruhanje, nelagodje v trebuhu.

- ***Indeks oseba je okužena s HIV, se zdravi s PRZ in ima nezaznavno HIV-viremijo (glej Tabelo 1):*** zPEP lahko ukinemo.

- ***Indeks oseba ima nereaktivne presejalne teste na HIV*** in anamnestično ni v obdobju »diagnostičnega okna«: zPEP ukinemo in nadaljnje sledenje ni potrebno.

Poekspozicijsko cepljenje proti hepatitisu B je obvezno za osebe, ki še niso bile cepljene proti hepatitisu B ali so bile cepljene nepopolno ali ni dokazov o cepljenju, bile pa so izpostavljene okužbi z virusom hepatitisa B in sicer preko kože ali sluznice.

- ***Indeks oseba ima nereaktivne presejalne teste na HBV in HCV*** in anamnestično ni v obdobju »diagnostičnega okna«: testiranje na okužbi s HBV in HCV ni več potrebno.

Če izpostavljena oseba ni bila cepljena proti hepatitisu B in še ni bila okužena s HBV (negativen anti-HBc), ji svetujemo cepljenje v pristojni območni enoti NIJZ.

Če je izpostavljena oseba bila cepljena proti hepatitisu B in je bila znano odzivna na cepljenje ter ima ob izpostavitvi anti-HBs pod 10 IU/mL, ji svetujemo en spodbujevalni odmerek cepiva.

Če je izpostavljena oseba bila cepljena proti hepatitisu B in ne ve za svojo odzivnost na cepljenje ter ima ob incidentu nezaznavno koncentracijo anti-HBs, ji svetujemo en spodbujevalni odmerek cepiva in preverjanje odzivnosti 1 mesec po cepljenju – v primeru negativnega izvida svetujemo cepljenje po shemi za neodzivne osebe.

- ***Indeks oseba ima pozitivni HBsAg:***

Če je izpostavljena oseba bila cepljena proti hepatitisu B (vsi, rojeni po letu 1992; ostali individualno) in ima ustrezno koncentracijo anti-HBs (≥ 10 IU/mL), ukrepanje ni potrebno. Če izpostavljena oseba ni bila cepljena proti hepatitisu B in še ni bila izpostavljena HBV (anti-

HBc negativen), prejme HBIG in prvi odmerek cepiva proti hepatitisu B. Nadaljnje odmerke prejme v pristojni območni enoti NIJZ.

Če je izpostavljena oseba bila cepljena proti hepatitisu B in je bila znano odzivna na cepljenje ter ima ob incidentu anti-HBs pod 10 IU/mL, prejme en spodbujevalni odmerek cepiva.

Če je izpostavljena oseba bila cepljena proti hepatitisu B in ne ve za svojo odzivnost na cepljenje ter ima ob incidentu nezaznavno koncentracijo anti-HBs, prejme HBIG in en odmerek cepiva ter preverjanje odzivnosti 2 meseca po cepljenju – v primeru negativnega izvida svetujemo cepljenje po shemi za neodzivne osebe.

Če je izpostavljena oseba že predhodno bila okužena s HBV (anti-HBc pozitivno), in ima pozitiven HBsAg, gre za aktualno okužbo (potrebna ustrezna nadaljnja obravnava!); če ima pozitiven anti-HBs, je okužbo prebolela v preteklosti (ni potrebno nobeno dodatno ukrepanje!).

- **Indeks oseba: ne poznamo stanja glede okužbe s HBV.** Veljajo zgoraj navedena priporočila v primeru pozitivnega HBsAg-pozitivne indeks osebe.

- **Indeks oseba ima pozitivni presejalni test anti-HCV:** opravimo še HCV RNA.

Če je indeks oseba HCV RNA negativna, ukrepanje ni potrebno.

Če je indeks oseba HCV RNA pozitivna, je potrebno ukrepanje v primeru, ko je izpostavljena oseba anti-HCV negativna. Potreben je redni virološki nadzor po predvideni časovni shemi in v primeru pozitivnega HCV RNA napotitev k infektologu, ki obravnava bolnike z virusnim hepatitisom, za uvedbo protivirusnih zdravil.

- **Indeks oseba: ne poznamo stanja glede okužbe s HCV.**

Pri izpostavljeni osebi nadaljujemo s presejalnim testiranjem na HCV po predvideni časovni shemi in v primeru pozitivnega HCV RNA napotitev k infektologu, ki obravnava bolnike z virusnim hepatitisom, za uvedbo protivirusnih zdravil.

- **Indeks oseba ima pozitivne teste na sifilis (RPR, TPHA):** izpostavljena oseba prejme en odmerek benzatin penicilina i.m. Nadalje jo sledimo klinično in serološko.

2.2. Ukrepanje glede ostalih SPO:

Izpostavljeno osebo glede na epidemiološke okoliščine napotimo v ambulanto za SPO na KIBVS za kompleksno obravnavo. Če so prisotni akutni klinični znaki/simptomi katerekoli SPO (izcedek, razjeda, dizurija, povečane področne bezgavke ipd.), nujni pregled na SPO opravi isti ali naslednji dan zdravnik iz Ambulante za SPO KIBVS. Če simptomi ali znaki za SPO niso prisotni, se izpostavljeno osebo napoti v Ambulanto za SPO na KIBVS, a ne prej kot 14 dni po izpostavitvi (inkubacijska doba!). V primeru dokazane prisotnosti SPO le-to obravnava zdravnik iz Ambulante za SPO.

3. Po 6 tednih:

klinični pregled, presejalni testi na HIV (anti-HIV), HBV (anti-HBc; v primeru pozitivnega izvida donaročiti HBsAg), HCV (HCV RNA) in sifilis (RPR, TPHA), elektroliti, dušični retenti, hepatogram, kompletna krvna slika, amilaza, lipaza.

4. Po 4 mesecih:

klinični pregled, presejalni testi na HIV (anti-HIV), HBV (anti-HBc; v primeru pozitivnega izvida donaročiti HBsAg) in HCV (HCV RNA).

5. Po 6 mesecih:

klinični pregled, presejalni testi na HIV (anti-HIV), HBV (anti-HBc; v primeru pozitivnega izvida donaročiti HBsAg) in HCV (HCV RNA).

*Če so 6 mesecev po izpostavljenosti pri izpostavljeni osebi vsi presejalni testi na okužbo s HIV in HCV **negativni** in smo dosegli dokazano zaščito proti hepatitisu B (anti-HBs \geq 10 IU/mL) je obravnava zaključena. V kolikor je postopek cepljenja proti hepatitisu B v teku, planiramo zadnji kontrolni pregled 1-2 meseca po zaključenem cepljenju.*

Če je 6 mesecev po izpostavitvi pozitiven katerikoli od presejalnih testov na okužbo z virusi HIV (anti-HIV) /HBV(HBsAg) /HCV(HCV RNA) pozitiven, je izpostavljena osebo potrebno za nadaljnjo obravnavo takoj napotiti k ustreznemu infektologu, ki obravnava bolnike s HIV/aidsom oz. virusnimi hepatitisu.

Vprašalnik za oceno indikacije za uvedbo zPEP

Datum: ____-____-____, ura: ____:____

Mala nalepka:

Oseba prihaja z napotnico brez napotnice

Dosedanje (kronične) bolezni:

Redna zdravila:

Alergije na zdravila:

Način tveganega spolnega odnosa:

- nezaščiten delno nezaščiten (npr. počen kondom) zaščiten
 oralni receptivni vaginalni receptivni analni receptivni
 oralni insertivni vaginalni insertivni analni insertivni

Ejakulacija: da ne

Število ur od tveganega odnosa: 0 do 4h 4 do 24h 24 do 48h 48 do 72h nad 72h

Ali ste bili že kdaj testirani na HIV?: ne da....kdaj nazadnje: _____._____

Ali ste kdaj že prejeli HIV PEP? ne dakolikokrat: ____, kdaj nazadnje: _____._____

»Indeks oseba«: moški ženska trans ♀ trans ♂; **Izvor:** Slovenija _____ Evropa
 države z visoko prevalenco HIV (npr. Afrika) neznano

Stanje »indeks osebe« glede HIV: HIV-pozitiven* HIV-negativen neznano

*protiretrovirusno zdravljenje: da ne neznano

* zadnji izvid HIV RNA: <40 kp/mL ≥40 kp/mL neznano

Stanje »indeks osebe« glede HBV: HBsAg-pozitiven HBsAg-negativen neznano

Stanje »indeks osebe« glede HCV: HCV RNA-pozitiven HCV RNA-negativen neznano

»Indeks oseba« že imela SPO: ne da....Katero? _____;Kdaj? ____ neznano

Zdravnik:

Medicinska sestra:

Zdravnik odobril zdravilo po telefonu: da ne

*Izdana zdravila (režim za 1. dan):

¹Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat[®] + Isentress[®] Tivicay[®] ²darunavir+ Norvir[®]

drugo: _____

¹na voljo imamo generični zdravili: Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Krka[®] in Emtricitabin/dizoproksiltenofovirat Teva[®];

²na voljo imamo generični zdravili: Darunavir Krka[®] in Darunavir Mylan[®]