

Postępowanie po kontakcie z HIV

profilaktyka poekspozycyjna

Dorota Rogowska-Szadkowska

aktualizacja: marzec 2007 r.

Postępowanie po kontakcie z HIV

– profilaktyka poekspozycyjna

- 1.** Co należy zrobić bezpośrednio po zakłuciu (skaleczeniu) ostrym narzędziem zanieczyszczonym zakażoną HIV krwią?
Co to jest profilaktyka poekspozycyjna?
- 2.** Uzasadnienie stosowania profilaktyki poekspozycyjnej
- 3.** Badanie osoby, od której pochodziła krew lub zakaźny płyn ustrojowy
- 4.** Wskazania do stosowania profilaktyki poekspozycyjnej
- 5.** Kiedy należy rozpocząć profilaktykę poekspozycyjną i jak długo ją stosować
- 6.** Leki stosowane w profilaktyce poekspozycyjnej, wybór i dawkowanie
- 7.** Badanie ekspozowanego na HIV pracownika służby zdrowia
- 8.** Działania uboczne leków antyretrowirusowych stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej
- 9.** Profilaktyka po kontakcie z HIV nie związanym z pracą w służbie zdrowia
- 10.** Zawodowe zakażenia HIV na świecie
- 11.** W jakich sytuacjach dochodziło do zakażeń związanych z wykonywaniem pracy w służbie zdrowia?
- 12.** Zakażenia HIV a służba zdrowia
- 13.** Znane przypadki nieskuteczności profilaktyki poekspozycyjnej
- 14.** Ryzyko zakażenia pracowników służby zdrowia wyjeżdżających do pracy w krajach o dużej częstości zakażeń HIV

1. Co należy zrobić bezpośrednio po zakłuciu (skaleczeniu) ostrym narzędziem zanieczyszczonym zakażoną HIV krwią?

Co to jest profilaktyka poekspozycyjna?

Zakłucia, skaleczenia ostrymi przedmiotami, igłami do iniekcji i do szycia ran zdarzają się dość często podczas wykonywania pracy w służbie zdrowia. Amerykańskie *Centers for Disease Control and Prevention* szacują iż co roku dochodzi w szpitalach do ponad 380 000 zakłuczeń igłami, przy czym około 61% - igłami zawierającymi światło; zakłucia zdarzają się także w laboratoriach, więc dokładna liczba takich wypadków przy pracy jest prawdopodobnie znacznie wyższa, choć niemożliwa do oszacowania¹.

Bezpośrednio po wypadku przy pracy, który spowodować mógł kontakt parenteralny lub błon śluzowych z materiałem zakaźnym wskazane jest, by:

- miejsce **zakłucia** igłą do iniekcji lub **skaleczenia** ostrym narzędziem wymyć dużą ilością wody z mydłem,
- krew rozprysniętą na **skórę**, do **nosa** lub **jamy ustnej** wypłukać wodą,
- **oko** przepłukać czystą wodą lub roztworem fizjologicznym soli.

Nie udowodniono dotąd, by używanie środków antyseptycznych zmniejszało ryzyko zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew, ale ich stosowanie nie jest przeciwwskazane².

Ekspertki niemieckie i austriackie zalecają wymuszenie krwawienia z miejsca zakłucia poprzez ucisk i masowanie okolicznych tkanek powyżej zranienia przez ok. 1 minutę³. Takiego postępowania nie polecają eksperci amerykańscy (teoretycznie zbyt silny ucisk spowodować może uszkodzenie tkanek ułatwiające wniknięcie wirusa)². Ekspertki niemieckie sugerują też, by po wyciśnięciu krwi ze skaleczonego miejsca położyć na nim wacik nasączony wirusobójczym środkiem antyseptycznym, który powinien być wilgotny przez około 10 minut. Nie zalecają takiego postępowania inni eksperci.

Ryzyko zakażenia poprzez kontakt zakażonej krwi z błonami śluzowymi jest niewielkie, wskazane jest więc zachowanie w takiej sytuacji spokoju i rozsądku - w literaturze medycznej opisano przypadek, gdy po przysięgnięciu zakażonej krwi do oka lekarza pielęgniarka podała mu do przepłukania spirytus. Można sobie wyobrazić konsekwencje takiego zdarzenia, choć nie mają one żadnego związku z HIV.

Poza HIV rozważyć należy również ryzyko zakażenia wirusami zapalenia wątroby B i C, a także innymi chorobami zakaźnymi.

Zakażenie HIV związane z wykonywaniem pracy zawodowej w służbie zdrowia udokumentowano jedynie po kontaktach z krwią lub płynami ustrojowymi zawierającymi widoczną domieszkę krwi.

Zakaźne są również nasienie oraz wydzielina pochwy.

Potencjalnie zakaźne (choć ryzyko zakażenia związane z ekspozycją nie zostało dotąd ustalone) są płyny: mózgowo-rdzeniowy, stawowy, opłucnowy, otrzewnowy, osierdziowy, owodniowy.

HIV izolowano także z płynu uzyskiwanego podczas dializy otrzewnowej zakażonych HIV pacjentów⁴.

Materiałem zakaźnym **nie są**:

- ślina,
- łzy,
- pot,
- mocz,
- kał osoby zakażonej HIV – chyba że znajduje się w nich domieszka krwi, ale wówczas to krew jest materiałem zakaźnym .

¹ Gerberding JL. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med* 2003;348:826-33.

² CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001;50(RR-11):1-42.

³ Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. 2002 (www.rki.de).

• Lorenzen T, Graefe K. Post-exposure prophylaxis (PEP). W: HIV Medizin 2005. Red. Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. Flying Publisher, www.hivmedizin.com.

⁴ Breyer JA, Harbison MA. Isolation of human immunodeficiency virus from peritoneal dialysate. *Am J Kidney Dis* 1993;21:23-5.

Prawdopodobieństwo zakażenia HIV zależy od wielu czynników. Tak jak w przypadku innych chorób zakaźnych jednym z ważniejszych jest ilość wirusa: niebezpieczeństwo zakażenia jest tym większe, z im większą liczbą zakaźnych cząstek wirusa miał miejsce kontakt. Wiadomo już, iż najwięcej ich jest krótko po zakażeniu, jeszcze przed pojawieniem się przeciwciał anty-HIV, a później w stadium AIDS. Innymi istotnymi czynnikami są zakaźność (wirulencja) szczepu wirusa, przeniesienie nie tylko wolnego wirusa, ale także komórek zakażonych HIV oraz stan układu immunologicznego osoby narażonej na zakażenie. Niekiedy wystarczy może pojedynczy kontakt z HIV, czasem zaś liczne ekspozycje mogą nie mieć żadnych następstw (→ dalej).

**Średnie ryzyko zakażenia w następstwie skałeczenia (zakłucia) narzędziem zanieczyszczonym zakażoną HIV krwią wynosi 0,32%,
a wskutek kontaktu błon śluzowych z zakażoną krwią 0,03%.**

W grudniu 1995 r. opublikowano wyniki retrospektywnych badań, przeprowadzonych we Francji, Wielkiej Brytanii i w Stanach Zjednoczonych⁵, w których porównano podobne sytuacje ekspozycji zawodowej pracowników służby zdrowia, u których potwierdzono zawodowe zakażenie HIV z pracownikami, którzy nie ulegli zakażeniu. Dzięki nim określono czynniki wpływające na ryzyko zakażenia związanych z wykonywaniem pracy zawodowej, co przedstawiono w tabeli 1.I.

Tabela 1.I. Czynniki wpływające na ryzyko zakażenia po parenteralnej zawodowej ekspozycji na HIV⁵.

Czynnik	Ryzyko zakażenia HIV (średnia: 0,3%)
Głębokie zakłucie igłą o szerokim świetle	16- krotnie większe
Widoczna krew na kalcącym narzędziu	5- krotnie większe
Pacjent w zaawansowanym stadium AIDS	6- krotnie większe
Profilaktyczne przyjmowanie zydowudyny (AZT, Retrovir) przez pracownika służby zdrowia	79- krotnie mniejsze

Stosowanie barier mechanicznych, ograniczających kontakt pracownika służby zdrowia z zakaźnymi płynami ustrojowymi, zmniejsza ryzyko nabycia zakażenia. Dzięki używaniu rękawic lateksowych zmniejsza się ilość krwi, która dostanie się do miejsca zakłutego igłą do iniekcji o 46 - 63%, a w przypadku zakłucia igłą chirurgiczną nawet o 86%⁶.

Stosowanie rękawic jest ważne także podczas pielęgnacji pacjentów zakażonych HIV. W roku 2003 opisano przypadek równoczesnego zakażenia HCV i HIV pracownika domu opieki, którego – jak ustalono w *Centers for Disease Control* w USA – jedynym czynnikiem ryzyka był kontakt z wymiocinami, moczem i stolcem chorego cierpiącego na demencję związaną z AIDS, bez stosowania rękawic ochronnych, za to często z popękana, poobcierana skórą dłoni⁷.

W sytuacjach, kiedy rozprysnięcie się krwi jest wysoce prawdopodobne wskazane jest używanie ochronnych okularów.

Ryzyko zakażenia HIV w wyniku kontaktu **błon śluzowych i skóry** z zawierającą go krwią zależy także od objętości krwi i stadium infekcji HIV pacjenta (czyli od liczby cząstek wirusa w jego krwi). Ryzyko zakażenia jest prawdopodobnie większe, gdy kontakt ze skórą jest długi, obejmuje rozległe jej obszary lub miejsca, w których jej integralność naruszona jest w widoczny sposób (to znaczy kiedy widoczne są otarcia, pęknięcia, zmiany zapalne lub otwarte rany).

Istnieją dowody, iż układ odpornościowy pracownika służby zdrowia wpływa również na ryzyko zakażenia HIV. W badaniach osób, które miały kontakt z HIV, a nie uległy zakażeniu oraz osób, które nie nabyły zakażenia mimo wielokrotnych wysoce ryzykownych ekspozycji seksualnych na HIV wykazano, iż cytotoksyczne limfocyty T tych osób „pamiętają” kontakt z wirusem (reagują na stymulację antygenami HIV)⁸. Podobną odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T obserwowano także u

⁵ CDC. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood – France, United Kingdom, and United States, January 1988 – August 1994. *MMWR* 1995;44:929-33.

⁶ Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during stimulated needlestick injury. *J Infect Dis* 1993;168:1589-92.

⁷ Beltrami EM, Kozak A, Williams IT i wsp. Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. *Am J Infect Control*. 2003;31:168-75.

⁸ Bernard NF, Yannakis CM, Lee JS, Tsoukas CM. Human immunodeficiency virus (HIV)- specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons. *J Infect Dis* 1999;179:538-7.

- Clerici M., Levin JM, Kessler H i wsp. HIV-specific T-helper activity in seronegative health care workers exposed to contaminated blood. *JAMA* 1994;271:42-6.
- Paxton WA, Martin SR, Tse D i wsp. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. *Nat Medicine* 1996;2:412-7.
- Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA i wsp. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV contaminated blood. *Am J Med* 1997(Suppl. 5B):21-4.

niezakażonych partnerów seksualnych osób HIV (+)⁹, a także u niezakażonych osób uzależnionych od środków psychoaktywnych, używających wspólnie z osobami HIV(+) sprzętu do iniekcji¹⁰.

Wiedza pracownika służby zdrowia o zakażeniu pacjenta HIV nie zmniejsza częstości ekspozycji zawodowej na jego krew, co przemawia przeciwko wykonywaniu testów w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV przed zabiegami operacyjnymi lub inwazyjnymi procedurami diagnostycznymi (np. przed koronarografią). Wykazano, iż częstość zakłuć, skaleczeń podczas operacji zwiększa się u lekarzy starających się bardziej niż zwykle, by się nie skaleczyć, ze względu na świadomość zakażenia HIV operowanego pacjenta¹¹.

Wykonanie testu miałoby uzasadnienie tylko wtedy, gdyby istniała możliwość zmiany sposobu leczenia. Rzadko jest to możliwe w sytuacji pilnego zabiegu operacyjnego lub niezbędnych dla dalszego leczenia badań diagnostycznych. Natomiast wiedza, iż pacjent nie ma przeciwciał anti-HIV dać może fałszywe poczucie bezpieczeństwa: pacjent może być zakażony, ale nie wytworzył jeszcze dostatecznej ilości przeciwciał przeciwko wirusowi, by mogły być wychwycone w przesiewowych testach diagnostycznych, natomiast HIV jest obecny w jego krwi („okienko serologiczne”) i krew pacjenta może stwarzać ryzyko zakażenia personelu medycznego. Rozmowa z pacjentem mogłaby bardziej pomóc w ocenie prawdopodobieństwa zakażenia HIV, niż samo wykonywanie testów.

Wśród polskich pracowników służby zdrowia panuje przekonanie, iż wśród zawodów medycznych chirurdzy są grupą najbardziej narażoną na zakażenie HIV poprzez bezpośredni kontakt z krwią operowanych pacjentów, stąd postulat wykonywania testów w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV u chorych przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi¹². Przeczą temu informacje o zakażeniach zawodowych pracowników służby zdrowia na świecie, z których wynika, iż najbardziej narażone na zakażenie HIV są pielęgniarki i osoby mające do czynienia ze sprzętem do iniekcji (→ dalej).

Natomiast na pewno słusznym jest, by pacjenta z rozpoznanym lub podejrzanym o zakażenie HIV operował najbardziej doświadczony chirurg z zespołu¹³.

Profilaktyka poekspozycyjna to przyjmowanie leków antyretrowirusowych w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV - w dalszych rozdziałach zostanie szczegółowo omówiona.

2. Uzasadnienie stosowania profilaktyki poekspozycyjnej

W pierwszych latach epidemii AIDS nie były znane sposoby zmniejszania ryzyka zakażenia, poza stosowaniem ogólnych zasad higieny, antyseptyki i sterylizacji. Nie do końca znane były też drogi przenoszenia się poznanego kilka lat później wirusa, zaś do szpitali trafiali przede wszystkim pacjenci w zaawansowanym stadium AIDS.

Od roku 1988 coraz bardziej powszechne stawało się stosowanie zydowudyny (ZDV, Retrovir) przez pracowników służby zdrowia w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia zawodowego HIV¹³. Podstawę dla takiego postępowania stanowiły zarówno wyniki doświadczeń na zwierzętach, jak i rozważania teoretyczne, sugerujące iż podawanie ZDV po kontakcie z HIV może zmniejszyć ryzyko zakażenia.

Informacje o pierwotnej infekcji HIV wskazują, iż bezpośrednio po zakażeniu infekcja dotyka komórek dendrytycznych w miejscu wnikięcia wirusa, zaś komórki te w ciągu pierwszych 24 – 48 godzin wędrują do okolicznych węzłów chłonnych¹⁴, co

⁹ Kelker HC, Seidlin M, Vogler M, Valentine FT. Lymphocytes from some long-term seronegative heterosexual partners of HIV-infected individuals proliferate in response to HIV antigens. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8:1355-9.

¹⁰ Beretta A, Weiss SH, Pappociolo G i wsp. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)- seronegative injection drug users at risk for HIV exposure have antibodies to HLA class I antigens and T cells specific for HIV envelope. *J Infect Dis* 1996;173:472-6.

¹¹ Gerberding JL, Littell C, Tarkington A i wsp. Risk of exposure of surgical personnel to patients' blood during surgery at San Francisco General Hospital. *N Engl J Med* 1990;332:1788-93.

• Gerberding JL. Does knowledge of human immunodeficiency virus infection decrease the frequency of occupational exposure to blood? *Am J Med* 1991 91(3B):308S-311S.

¹² Staszkiwicz W, Opertowski A, Antepowicz W. Podstawowe zasady postępowania w czasie operacji chorych i nosicieli wirusa HIV. *Pol Przegl Chir* 1996;4:405-8.

¹³ Henderson DK, Gerberding JL. Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis. *J Infect Dis* 1989;160:321-7.

¹⁴ Spira AI, Marx PA, Patterson BK i wsp. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996;183:215-25.

sugeruje, iż istnieje krótki okres, kiedy interwencja poekspozycyjna przy użyciu leków antyretrowirusowych może zmodyfikować lub zapobiec replikacji HIV.

Jednakże doniesienia o skuteczności profilaktyki poekspozycyjnej w szybko wykrytych sytuacjach przetoczenia lub podania dożylnie mniejszej ilości zakażonej HIV krwi nie są jednoznaczne.

Rozpoczęcie podawania ZVD (zmienionej później na ddI i interferon α) po 45 minutach od omyłkowego podania pacjentowi 5 ml znakowanych ¹¹¹In krwinek białych chorego w terminalnym stadium AIDS nie zapobiegło zakażeniu¹⁵.

Z kolei podanie trzech leków antyretrowirusowych (ZVD, 3TC i indinawiru, zamienionego najpierw na ritonawir, a następnie na nelfinawir) 13-letniemu pacjentowi, który otrzymał krew pochodzącą od dawcy, u którego krótko później rozpoznano ostrą infekcję retrowirusową, zapobiegło infekcji¹⁶.

Nie doszło również do zakażenia 22-letniego mężczyzny, który wstrzyknął sobie w celach samobójczych 2 ml krwi zakażonego HIV przyjaciela. Przyjaciół był zakażony HIV od przynajmniej 11 lat, leczony (d4T, 3TC i nevirapina), poziom wirerii był niższy od 50 kopii RNA HIV/ml, a liczba komórek CD4 wynosiła 300/ μ l. Po 22 godzinach mężczyzna otrzymał profilaktykę poekspozycyjną, składającą się z 5 leków przez pierwszy tydzień, przez 3 następne tygodnie – z czterech leków. Dzień po wstrzyknięciu krwi wykryto u mężczyzny obecność przeciwciał anti-HIV, których miano zmniejszało się w następnych dniach, stając się niewykrywalne po 43 dniach. Testy w kierunku obecności HIV RNA były ujemne przez cały okres obserwacji. Obecność przeciwciał anti-HIV dzień po wstrzyknięciu zakażonej krwi była spowodowana ich podaniem wraz zakażoną HIV krwią¹⁷.

W profilaktyce poekspozycyjnej u zwierząt próbowano stosować wiele leków antyretrowirusowych. W badaniach nad ZDV wielokrotnie wykazywano, iż ekspozycja na dużą ilość wirusa, opóźnienie podawania leków antyretrowirusowych, skrócenie czasu ich stosowania i zmniejszanie dawek leków zmniejszają skuteczność profilaktyki poekspozycyjnej¹⁸.

W badaniach nad PMPA (tenofowir) wykazano, iż podanie go podskórnie, w dawce 30mg/kg/dobę, 48 godzin przed, 4 lub 24 godziny po dożylnym podaniu wirusa małpom należącym do makaków i później przez 4 tygodnie zapobiegało zakażeniu u wszystkich leczonych zwierząt¹⁹. W kolejnych badaniach tych samych autorów lek okazał się skuteczny w zapobieganiu infekcji, jeśli stosowany był w ciągu 24 godzin od podania dożylnie makakom dawki SIV powodującej zawsze zakażenie u nieleczonych małp; ochrona nie była jednak całkowita, jeśli stosowanie tenofowiru rozpoczynano po 48 – 72 godzinach od ekspozycji, lub skracano leczenie do 3 – 10 dni²⁰. Wykazano także, iż podanie jednej lub dwóch dawek tenofowiru podskórnie może chronić noworodki makaków przed doustnym zakażeniem SIV²¹. Skuteczność tenofowiru w zapobieganiu zakażeniu HIV-2 po dopochwowym podaniu wirusa makakom zależała od czasu rozpoczęcia profilaktyki poekspozycyjnej – infekcji układowej nie wykazano u zwierząt, u których podawanie leku rozpoczęto 24 do 36 godzin po inokulacji wirusa, potwierdzono ją natomiast u zwierząt, których leczenie rozpoczęto dopiero po 72 godz. od inokulacji²².

Ze względów etycznych niemożliwe jest przeprowadzenie badań klinicznych z użyciem placebo, które mogłyby udowodnić skuteczność leków antyretrowirusowych w zapobieganiu poekspozycyjnemu zakażeniu HIV. (Firma produkująca zydowudynę, wówczas była to Burroughs Wellcome Company, próbowała przeprowadzić takie badania pod koniec lat

¹⁵ Palmer DL, Hjelle BL, Wiley CA i wsp. HIV-1 infection despite immediate combination antiviral therapy after infusion of contaminated white cells. *Am J Med* 1994;97:289-95.

¹⁶ Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H i wsp. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):31-4.

¹⁷ Aberle JH, Schmied B, Veller N, Puchhammer-Stockl E. Absence of human immunodeficiency virus infection after intentional injection of infected blood. *Clin Infect Dis* 2002;35:e26-8.

¹⁸ Falezny F, Hazeltine WA, Roger RF, Ruprecht RM. Postexposure chemoprophylaxis with ZDV or combined with interferon α : failure after inoculating rhesus monkeys with a high dose of SIV. *J AIDS* 1991;4:1093-7.

• Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF i wsp. Effect of initiation of 3'-azido-2'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993;168:825-35.

• Shih C-C, Kaneshima H, Rabin L i wsp. Postexposure prophylaxis with zidovudine suppresses human immunodeficiency virus type 1 infection in SCID-hu mice in a time dependent manner. *J Infect Dis* 1991;163:625-7.

¹⁹ Tsai CC, Follis KE, Sabo A i wsp. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science* 1995;270:1197-9.

²⁰ Tsai CC, Emau P, Follis KE i wsp. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4225-73.

²¹ Van Rompay KK, McChesney MB, Aguirre NL i wsp. Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2001;184:429-38.

²² Otten RA, Smith DK, Adams DR i wsp. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000;74:9771-5.

osiemdziesiątych. Nie udało się jednak zebrać dostatecznie licznej grupy pracowników służby zdrowia do przeprowadzenia randomizowanej, podwójnie ślepej próby: część rekrutowanych do badań nie akceptowała możliwości przyjmowania placebo, część nie godziła się na przyjmowanie zydowudyny, w związku z tym rekrutację do badań wstrzymano w czerwcu 1989 r.²³. We wstępnych wynikach tych badań, w których placebo lub ZDV stosowano w dawce 200mg co 4 godziny, przez 6 tygodni, wykazano, iż najczęstszymi objawami ubocznymi leku były nudności i wymioty, jednak żaden z uczestniczących w badaniu pracowników służby zdrowia nie przerwał przyjmowania ani leku, ani placebo, z powodu działań ubocznych. Mimo to jeszcze w początkach lat dziewięćdziesiątych pojawiały się głosy lekarzy sugerujących, iż stosowanie ZDV nie powinno być zalecane pracownikom służby zdrowia, między innymi z powodu jej toksyczności²⁴. Dopiero wyniki badań francusko-brytyjsko-amerykańskich dostarczyły informacji o skuteczności profilaktycznego podawania ZDV u ludzi²⁵. Analizy retrospektywne, prowadzone w wielu krajach, mają jednak swoje ograniczenia. Dobór badanych nie jest jednakowy, w różny sposób pracownicy służby zdrowia informowani są o wskazaniach do stosowania profilaktyki, zgłaszane i poddawane analizie są na ogół tylko poważne wypadki przy pracy, itd. Ponadto liczba osób, u których doszło do zakażenia była niewielka (31, w tym 23 z USA, 5 z Francji, 3 z Wielkiej Brytanii). Mimo wszystkich ograniczeń badania te wykazały, iż profilaktyczne stosowanie ZDV zmniejsza ryzyko zakażenia 79-krotnie (→ Tabela 1.I.).

W pierwszych latach profilaktycznego stosowania zydowudyny ciąży stanowiła przeciwwskazanie dla przyjmowania leku, a kobietom nie będącym w ciąży, decydującym się na przyjmowanie leku zalecano stosowanie skutecznej antykoncepcji. W roku 1994 opublikowano wyniki podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, która wykazała, iż podawanie ZDV kobietom zakażonym HIV w czasie ciąży (od 14 tygodnia), także podczas porodu, a potem noworodkom przez pierwszych 6 tygodni życia zmniejsza o 67% częstość zakażeń okołoporodowych u dzieci, nie powodując u nich poważniejszych działań ubocznych²⁶. Jak wykazano później tylko część ochronnego działania ZDV tłumaczyć można zmniejszeniem ilości HIV we krwi matki, co sugeruje, iż wykazywane przez nią działanie ochronne powodowane jest także przez inny mechanizm²⁷.

Jak dotąd doświadczenia dotyczące potencjalnego wpływu leków antyretrowirusowych na rozwijający się płód i noworodka są niepełne.

Przy rozważaniu skuteczności profilaktyki poekspozycyjnej należy brać pod uwagę ograniczenia wszystkich przedstawionych wyżej badań. Nie wiadomo, jak dalece wyniki badań na zwierzętach przenosić można na człowieka, a droga zakażenia matka - dziecko nie jest podobna do ekspozycji zawodowej.

3. Badanie osoby, od której pochodziła krew lub zakaźny płyn ustrojowy

Jeśli wiadomo, że krew lub potencjalnie zakaźne płyny ustrojowe pochodziły od pacjenta zakażonego HIV, wówczas dostępne informacje o stadium infekcji (bezobjawowe, AIDS, liczba komórek CD4, wiremia, wcześniejsze i obecne leczenie antyretrowirusowe) powinny zostać włączone do rozważań o wyborze właściwego zestawu leków antyretrowirusowych. Jeśli informacje te nie są dostępne natychmiast, **rozpoczęcie profilaktyki poekspozycyjnej, jeśli jest ona wskazana, powinno być zaczęte możliwie szybko. Ewentualne zmiany mogą być dokonane później.**

Ekspertcy amerykańscy nie zalecają wykonywania pacjentom, od których pochodziła krew, testów poszukujących wirusa bezpośrednio: antygeny p24 czy HIV RNA. Pomiar poziomu wirerii informuje tylko o ilości wolnego wirusa (nie związanego z zakażonymi komórkami) we krwi obwodowej, zaś latentnie zakażone komórki mogą przenosić wirus nawet przy niewykrywalnej

²³ Jeffries DJ. Zidovudine after occupational exposure to HIV. *Brit Med J* 1991;302:1349-51.

• LaFon SW, Mooney BD, McMullen JP i wsp. A double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Retrovir® (zidovudine, ZDV) as chemoprophylactic agent in health care workers exposed to HIV. 30th ICAAC, Atlanta 1990. Absrr. 489.

²⁴ Robinson EN. Arguments against the chemoprophylactic use of zidovudine following occupational exposure to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;16:357-60.

²⁵ CDC. Case-control study of HIV seroconversion in Health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood – France, United Kingdom, and United States, January 1988 – August 1994. *MMWR* 1995;44:929-33.

• Cardo DM, Culver DH, Ciesielski A i wsp. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-92.

²⁶ Connor E, Sperling RS, Gelber R i wsp. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.

²⁷ Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW i wsp. Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.

wiremii. Wprawdzie niski jej poziom (np. < 1 500 kopii RNA HIV/ml, lub jeszcze niższy) wskazuje na prawdopodobnie niskie miano wirusa, jednakże nie wyklucza prawdopodobieństwa przeniesienia zakażenia. Nie określono dotąd poziomu wiremii, poniżej którego nie dochodziłoby do przeniesienia HIV z matki na dziecko²⁸.

Jeśli status serologiczny pacjenta nie jest znany, wówczas powinna zostać dokonana ocena prawdopodobieństwa zakażenia HIV. Informacje z historii choroby (np. wyniki badań laboratoryjnych, rozpoznanie wstępne, dane z wywiadu) lub informacje od pacjenta mogą sugerować lub wykluczać możliwość zakażenia HIV. Informacje, które należy uwzględnić to: wyniki ewentualnie wykonywanych wcześniej testów anty-HIV lub wyniki badań immunologicznych (np. liczba komórek CD4), objawy kliniczne (np. ostre objawy sugerujące pierwotną infekcję HIV), wcześniejsze ryzyko ekspozycji na HIV (np. przyjmowanie dożylnie środków psychoaktywnych, kontakty seksualne z partnerem HIV(+), powrót z krajów o dużej częstości zakażeń HIV, etc). Jeżeli na podstawie uzyskanych danych nie da się wykluczyć możliwości zakażenia HIV wówczas należy poinformować pacjenta o wypadku i **po uzyskaniu jego zgody** wykonać test w kierunku obecności przeciwciał anty-HIV. Wykonywanie testów w kierunku obecności przeciwciał anty-HIV bez uzyskania zgody pacjenta uważane jest za nieetyczne i nie jest dozwolone między innymi w Niemczech²⁹ i Kanadzie³⁰.

W podsumowaniu europejskich zaleceń dotyczących wykonywania testów w kierunku obecności przeciwciał anty-HIV również podkreśla się konieczność uzyskania świadomej zgody pacjenta na wykonanie badania. Jedynym, jeśli w ogóle, wyjątkiem jest sytuacja, gdy pacjent jest nieprzytomny, a wiedza o jego statusie serologicznym uważana jest za niezbędną dla ochrony jego (pacjenta!) życia lub zdrowia³¹.

Świadoma zgoda pacjenta na wykonanie testu wymaga właściwie przeprowadzonej rozmowy z pacjentem. W jednym ze szpitali w Vancouver (Kanada), w którym dokładnie tłumaczono pacjentom powody wykonania testu anty-HIV, tylko 2 z 1 700 proszonych nie wyraziło zgody na badanie, co stanowi 0,1%².

W dwóch stanach USA istnieje prawny nakaz badania pacjenta, który był źródłem ekspozycji zawodowej: w Wirginii od roku 1989 i na Florydzie od roku 1998. Kilka innych stanów, np. Kalifornia, zezwala na dokonanie testów z krwi pobranej od pacjenta-źródła do innych celów diagnostycznych. Brak jest w literaturze medycznej informacji o doświadczeniach tych stanów związanych z wprowadzeniem takich uregulowań prawnych.

Jeśli pacjent nie wyrazi zgody na badanie, a istnieje prawdopodobieństwo, iż jest zakażony HIV, zaleca się rozpoczęcie profilaktyki poekspozycyjnej, jeśli istnieją po temu wskazania.

W każdej sytuacji test należy wykonać tak, by informacja o statusie serologicznym pacjenta nie mogła zostać upowszechniona (np. badanie na hasło znane tylko lekarzowi zajmującemu się eksponowanym pracownikiem służby zdrowia).

Jeśli decyzja o badaniu pacjenta zostanie podjęta, wówczas test powinien być wykonany tak szybko, jak tylko to możliwe. Wskazane jest użycie szybkiego testu (pozwalającego na uzyskanie wyniku w ciągu 20 - 30 minut). Powtarzalnie dodatni (przynajmniej 2 razy) wynik testu szybkiego lub EIA (ELISA) powinien być uważany za sugerujący zakażenie, wynik ujemny dowodzi braku obecności przeciwciał anty-HIV (ale nie musi być równoznaczny z brakiem zakażenia: pacjent może się znajdować w „okienku serologicznym”). Potwierdzenie dodatniego wyniku testem Western blot nie jest konieczne dla podejmowania decyzji profilaktycznych, powinno być jednak dokonane celem dokończenia procesu diagnostycznego.

Jeśli test anty-HIV da wynik ujemny i nie ma klinicznych objawów zespołu nabytego upośledzenia odporności lub objawów ostrej infekcji HIV nie ma wskazań do dalszego badania pacjenta. Nie do końca jest jasne, czy celowe są dalsze badania pacjenta, który jest HIV(-) w momencie wypadku, ale w ciągu ostatnich 3 miesięcy dokonywał zachowań stwarzających ryzyko zakażenia HIV. Jeśli doszłoby do zakażenia pracownika służby zdrowia serokonwersja nastąpiłaby wcześniej, niż przeprowadzono by kolejne badanie pacjenta. Podjęcie decyzji w takiej sytuacji wymaga starannego rozważenia możliwych do uzyskania korzyści i ryzyka związanego z profilaktyką poekspozycyjną.

²⁸ Cao Y, Krogstad P, Korber BT i wsp. *the Ariel Projects Investigators. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Nat Med 1997;3:549-52.*

• *The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. AIDS 1997;13:1377-85.*

²⁹ *Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. 2002 (www.rki.de).*

³⁰ *Moloughney BW. Transmission and postexposure management of bloodborne virus infections in the health care setting: where are we now? Can Med Ass J 2001;165:445-51.*

³¹ *Thorvaldsen J. European guidelines for testing for HIV infection. Int J STD AIDS 2001;12(Suppl 3):7-13.*

Gdy nie jest znany pacjent, od którego pochodziła krew lub potencjalnie zakaźny płyn ustrojowy, wówczas wskazana jest ocena okoliczności, w jakich nastąpiła ekspozycja. Pewne sytuacje, jak i rodzaj ekspozycji sugerować mogą większe lub mniejsze ryzyko. Ważną jest ocena częstości występowania zakażeń HIV w populacji, z której pochodził potencjalnie zakaźny materiał. Jeśli ekspozycja nastąpiła na przykład na obszarze, gdzie jest wiele osób stosujących dożylnie środki odurzające lub na oddziale, gdzie hospitalizowani są pacjenci z AIDS ryzyko jest większe, niż w domu opieki dla ludzi starszych, gdzie nie ma osób HIV(+).

Badanie igieł lub innych ostrych narzędzi, które były powodem ekspozycji zawodowej, niezależnie od tego, czy pacjent „źródło” był znany, czy nie, nie jest zalecane. Zarówno niezawodność, jak i interpretacja wyników uzyskiwanych w takich okolicznościach nie są znane, a badania mogą stwarzać dodatkowe ryzyko dla osób je wykonujących³².

Jeśli nie są dostępne informacje o zakażeniu pacjenta, a istnieją wskazania do stosowania profilaktyki poekspozycyjnej, nie należy opóźniać jej rozpoczęcia. Zawsze przecież możliwe jest przerwanie stosowania leków, kiedy sytuacja się wyjaśni.

Decyzje o postępowaniu poekspozycyjnym powinny być podejmowane zawsze na podstawie indywidualnej oceny ryzyka. Dobrze byłoby, by w ocenie ryzyka poszczególnych sytuacji pracownikowi służby zdrowia mógł pomóc lekarz mający doświadczenie i wiedzę w tym zakresie. W naszych warunkach **dobrze byłoby, żeby eksponowany na HIV pracownik służby zdrowia jak najszybciej skontaktował się z lekarzem zajmującym się terapią osób zakażonych HIV, który pomoże w oszacowaniu ryzyka, a także w podjęciu decyzji o ewentualnym zastosowaniu leków antyretrowirusowych.**

4. Wskazania do stosowania profilaktyki poekspozycyjnej

Wskazania do profilaktycznego stosowania leków antyretrowirusowych zależą od rodzaju ekspozycji na HIV.

W tabelach 4.I i 4.II przedstawiono zalecenia amerykańskie dotyczące profilaktyki poekspozycyjnej w przypadku kontaktu z HIV parenteralnego lub błon śluzowych.

Tabela 4.I. Zalecenia dotyczące profilaktyki po ekspozycji na HIV wskutek zakłucia (skaleczenia) ostrym narzędziem¹.

Rodzaj ekspozycji	Stadium infekcji pacjenta „źródła”				HIV (-)
	HIV (+) – klasa 1*	HIV (+) – klasa 2**	Status nieznan [#]	Źródło nieznan [@]	
Mniej poważny ¹	Wskazana profilaktyka podstawowa – 2 leki	Wskazana profilaktyka rozszerzona – ≥ 3 leki	Generalnie profilaktyka nie uzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy „źródło” wykazywało znane czynniki ryzyka ^{&} .	Generalnie profilaktyka nie uzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy istnieje prawdopodobieństwo kontaktu z osobą zakażoną HIV.	Profilaktyka nie uzasadniona
Bardziej poważny ²	Wskazana profilaktyka rozszerzona – ≥ 3 leki	Wskazana profilaktyka rozszerzona – ≥ 3 leki	Generalnie profilaktyka nie uzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy „źródło” wykazywało znane czynniki ryzyka ^{&} .	Generalnie profilaktyka nie uzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy istnieje prawdopodobieństwo kontaktu z osobą zakażoną HIV.	Profilaktyka nie uzasadniona

* HIV (+) - klasa 1 - bezobjawowa infekcja HIV lub znany niski poziom wirerii (np. < 1 500 kopii RNA HIV/ml).
 ** HIV (+) – klasa 2 – objawowa infekcja HIV, AIDS, ostra serokonwersja³³ lub znany wysoki poziom wirerii.

Jeśli istnieje prawdopodobieństwo oporności na leki szczepu HIV pacjenta, wówczas wskazane jest zasięgnięcie konsultacji eksperta, jednak rozpoczęcie profilaktyki nie powinno być opóźnione z tego powodu.
[#] - np. pacjent nie żyje i brak dostępnych próbek krwi do wykonania testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV.
[@] - nieznanne źródło – np. używana igła znajdująca się w pojemniku.

¹ – **mniej poważny** – np. pełna igła (chirurgiczna), powierzchowne uszkodzenie.
² – **bardziej poważny** – np. gruba igła do iniekcji, głębokie zakłucie, widoczna krew na narzędziu, igła niedawno używana do nakłucia żyły lub tętnicy pacjenta.
[&] - jeśli profilaktyka poekspozycyjna zostanie rozpoczęta, a pacjent w późniejszych badaniach okaże się niezakażony, należy przerwać jej przyjmowanie.

³² CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2005;54(RR-9):1-17.

³³ Serokonwersja – pojawienie się przeciwciał, np. anti-HIV, u osoby, u której dotąd ich nie wykazywano.

Tabela 4.II. Zalecenia dotyczące profilaktyki po kontakcie z HIV błon śluzowych i uszkodzonej skóry³⁴.

Rodzaj ekspozycji	Stadium infekcji pacjenta „źródła”				
	HIV (+) – klasa 1**	HIV (+) – klasa 2 ***	Status nieznan [#]	Źródło nieznan [@]	HIV (-)
Mała objętość (np. kilka kropli).	Wskazana profilaktyka podstawowa – 2 leki	Wskazana profilaktyka podstawowa – 2 leki	Generalnie: profilaktyka nie uzasadniona;	Generalnie: profilaktyka nie uzasadniona;	Profilaktyka nie uzasadniona
Duża objętość (np. duże rozprysnięcie krwi).	Wskazana profilaktyka podstawowa – 2 leki	Wskazana profilaktyka rozszerzona – ≥ 3 leki	Generalnie profilaktyka nie uzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy „źródło” wykazywało znane czynniki ryzyka ^{&} .	Generalnie profilaktyka nie uzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy prawdopodobna jest ekspozycja na krew osoby zakażonej HIV.	Profilaktyka nie uzasadniona
<p>* przy ekspozycji skóry dalsza obserwacja wskazana jest tylko wówczas, gdy jest w widoczny sposób uszkodzona (np. zmiany zapalne (dermatitis), zdrapanie, otwarta rana).</p> <p>** HIV (+) – klasa 1 – bezobjawowa infekcja HIV lub znany niski poziom wirerii (np. < 1 500 kopii RNA HIV/ml).</p> <p>*** HIV (+) – klasa 2 – objawowa infekcja HIV, AIDS, ostra serokonwersja lub znany wysoki poziom wirerii.</p> <p>Jeśli istnieje prawdopodobieństwo oporności na leki szczepu HIV pacjenta, wówczas wskazane jest zasięgnięcie konsultacji eksperta, jednak rozpoczęcie profilaktyki nie powinno być opóźnione z tego powodu.</p> <p>[#] - np. pacjent nie żyje i brak dostępnych próbek krwi do wykonania testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV.</p> <p>[@] - źródło nieznanne (np. rozprysnięcie się niewłaściwie przechowywanej krwi),</p> <p>^{&} - jeśli profilaktyka poekspozycyjna zostanie rozpoczęta, a pacjent w późniejszych badaniach okaże się niezakażony, należy przerwać jej przyjmowanie.</p>					

W roku 2004 opublikowano europejskie rekomendacje dotyczące profilaktyki poekspozycyjnej w służbie zdrowia³⁵.

Podkreśla się w nich znaczenie edukacji pracowników służby zdrowia dotyczącej ryzyka zakażenia HIV podczas wykonywania obowiązków zawodowych, znaczenia szybkiej konsultacji po jakiegokolwiek ekspozycji, wiedzy o skuteczności i toksyczności leków stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej, a także korzyści z szybkiego włączenia profilaktyki poekspozycyjnej. W zaleceniach tych rozróżnia się rodzaj ekspozycji i rodzaj materiału zakaźnego, z którym miał miejsce kontakt, co przedstawiono poniżej, uwzględnia się także status serologiczny pacjenta, od którego pochodził materiał zakaźny (Tabela 4.III.).

Tabela 4.III. Europejskie zalecenia dotyczące profilaktyki poekspozycyjnej pracowników służby zdrowia uwzględniające rodzaj ekspozycji, materiału zakaźnego i statusu serologicznego pacjenta².

RODZAJ EKSPOZYCJI	PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA
kontakt przeskórny (skaleczenie, zranienie)	zalecana
kontakt błon śluzowych lub uszkodzonej skóry	do rozważenia
kontakt z nieuszkodzoną skórą	odradzana
RODZAJ MATERIAŁU ZAKAŹNEGO	PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA
krew, wszystkie materiały biologiczne zawierające widoczną domieszkę krwi, płyn mózgowo-rdzeniowy, stężony wirus w laboratorium badawczym	zalecana
nasienie, wydzielina z pochwy, płyn stawowy, opłucnowy, otrzewnowy, osierdziowy, wody płodowe, tkanki	do rozważenia
mocz, wymiociny, ślina, kał, łzy, pot, płwocina	odradzana
STATUS SEROLOGICZNY PACJENTA, OD KTÓREGO POCHODZIŁ POTENCJALNIE ZAKAŹNY MATERIAŁ	PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA
wiadomo, iż pacjent jest zakażony HIV	zalecana
nieznany status serologiczny pacjenta, odmowa zgody na wykonanie testu, pacjent niedostępny	do rozważenia
pacjent niezakażony HIV	odradzana

5. Kiedy należy rozpocząć profilaktykę poekspozycyjną i jak długo ją stosować?

Wszyscy eksperci zajmujący się profilaktyką poekspozycyjną sugerują, iż **profilaktykę poekspozycyjną należy rozpocząć tak szybko, jak tylko to możliwe, najlepiej w ciągu 1 – 2 godzin od kontaktu z HIV.**

W rekomendacjach amerykańskich za uzasadnione uznawano rozpoczęcie profilaktyki najpóźniej 72 godziny od wypadku³⁶.

³⁴ CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2005;54(RR-9):1-17.

³⁵ Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldani F, Ippolito G, on behalf of the European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. Eurosurveillance 2005;9:40-3.

Autorzy niemieccy³⁷ uważają, iż powinna być ona rozpoczęta w ciągu 24 godzin od wypadku. Również w zaleceniach europejskich podkreśla się, iż profilaktyka poekspozycyjna powinna być rozpoczęta tak szybko, jak tylko to możliwe, nie powinna być stosowana, jeśli od wypadku minęło więcej, niż 72 godziny³⁸.

Jeśli istnieją wątpliwości, jakich i ilu leków użyć, lepiej jest rozpocząć przyjmowanie zydowudyny i lamiwudyny (lub innych dwóch leków z tej grupy), niż odwlekać przyjmowanie leków. **Stracony czas jest nie do odrobienia.**

**Profilaktyka (przyjmowanie leków antyretrowirusowych)
powinna być prowadzona przez 28 dni.**

6. Leki stosowane w profilaktyce poekspozycyjnej, wybór i dawkowanie

Obecnie dostępnych (zarejestrowanych w USA i w Europie, także w Polsce) jest ponad 20 leków stosowanych w leczeniu osób zakażonych HIV. Leki należą do trzech głównych grup: inhibitorów odwrotnej transkryptazy (dzielonych dalej na nukleozydowe, nukleotydowe i nienukleozydowe), inhibitory proteazy HIV oraz inhibitory fuzji wirusa z wrażliwymi na zakażenie komórkami.

Odwrotna transkryptaza jest enzymem niezbędnym na początku cyklu replikacyjnego HIV. Dzięki niej informacje o genomie wirusa przepisywane są z jego RNA na DNA, który zostaje włączony do genomu komórki człowieka, co umożliwia produkowanie kolejnych cząstek wirusa HIV przez zakażoną komórkę.

Proteaza HIV jest enzymem niezbędnym w końcowym etapie replikacji wirusa. Gdyby udało się całkowicie zahamować jej aktywność, wówczas powstawałyby wprawdzie nowe cząstki wirusa, ale niezdolne do zakażenia kolejnych komórek. Niestety, dostępne obecnie leki antyretrowirusowe nie hamują replikacji wirusa całkowicie, niemożliwe jest przy ich pomocy usunięcie (eradykacja) wirusa z organizmu osoby zakażonej. Jednak ich stosowanie pozwala na znaczne zmniejszenie szybkości namnażania się HIV w organizmie człowieka, dzięki czemu zwalnia się postęp infekcji HIV do AIDS i śmierci.

Nową grupę leków stanowią inhibitory wnikania wirusa do wrażliwych na zakażenie komórek. Jak dotąd zarejestrowany jest tylko jeden lek z tej grupy, wymagający przyjmowania 2 razy dziennie, w iniekcjach podskórnych. Dostępne obecnie leki przedstawiono w tabeli 6.I.

Przy wyborze leków antyretrowirusowych stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej należy pamiętać o ich potencjalnych działaniach ubocznych, a także możliwościach wchodzenia w interakcje z lekami przyjmowanymi z innych przyczyn przez pracownika służby zdrowia.

Przed rozpoczęciem stosowania profilaktyki wskazane byłoby zasięgnięcie opinii lekarza mającego doświadczenie w leczeniu osób zakażonych HIV. Jeśli jest to niemożliwe, a ryzyko zakażenia rzeczywiście istnieje, nie powinno to opóźniać przyjmowania leków.

Jeśli pracownik służby zdrowia zakażony jest przewlekle wirusami zapalenia wątroby typu B lub C wskazane jest wybranie leków rzadziej powodujących hepatotoksyczność.

Tabela 6.I. Dostępne obecnie leki antyretrowirusowe (w nawiasach data rejestracji leku w USA; rejestracja w Europie i w Polsce jest zwykle o kilka miesięcy późniejsza – wyjątek stanowi delawirydyna zarejestrowana dotąd tylko w USA) – stan: marzec 2007r.

NAZWA RODZAJOWA	UŻYWANE SKRÓTY	NAZWA HANDLOWA	DATA REJESTRACJI (USA)	PRODUCENT
NUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY				
zydowudyna	AZT, ZDV	Retrovir	19.03.1987	GlaxoSmithKline
didanozyna	ddI	Videx Videx EC	9.10.1991 31.10.2000	Bristol-Myers Squibb
zalcytabina	ddC	Hivid	19.06.1992	Hoffmann-La Roche
stawudyna	d4T	Zerit	17.11.1994	Bristol-Myers Squibb
lamiwudyna	3TC	3TC, Epivir	17.11.1995	GlaxoSmithKline
abakawir	ABC	Ziagen	17.12.1998	GlaxoSmithKline

³⁶ CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2005;54(RR-9):1-17.

³⁷ Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. 2002 (www.rki.de).

³⁸ Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldani F, Ippolito G, on behalf of the European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. Eurosurveillance 2005;9:40-3.

emtricytabina	FTC	Emtriva	2.06.2003	Gilead Sciences
NUKLEOTYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY				
tenofovir DF	TDF	Viread	26.10.2001	Gilead Sciences
NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY				
delawirydyna	DLV	Rescriptor	4.04.1997	Pfizer (dawniej Agouron)
efawirenz	EFV	Stocrin, Sustiva	17.09.1998	Merck, Bristol-Myers Squibb
newirapina	NVP	Viramune	21.06.1996	Boehringer Ingelheim
INHIBITORY PROTEAZY HIV				
sakwinawir	SQV	Invirase Fortovase*	7.12.1995 7.11.1997	Hoffmann-La Roche
indinawir	IDV	Crixivan	14.03.1996	Merck
ritonawir	RTV	Norvir	1.03.1996	Abbott
nelfinawir	NFV	Viracept	14.03.1997	Agouron
amprenawir	APV	Agenerase*	15.04.1999	GlaxoSmithKline
lopinawir/ritonawir	LPV/r	Kaletra	15.09.2000	Abbott
atazanawir	ATV	Reyataz	20.06.2003	Bristol-Myers Squibb
fosamprenawir	FPV	Lexiva	20.10.2003	GlaxoSmithKline
tipranawir	TPV	Aptivus	22.06.2005	Boehringer Ingelheim
darunawir	DRV (TMC 114)	Prezista	26.06.2006	Gilead Sciences
INHIBITORY FUZJI				
enfuwirzyd	T-20	Fuzeon	13.03.2003	Hoffmann-La Roche
* - leki wycofane przez producentów.				

Inhibitory proteazy i nie nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy wchodzi w interakcje między innymi z lekami antykoncepcyjnymi, przy ich stosowaniu należy więc użyć dodatkowych lub alternatywnych sposobów antykoncepcji. Pewne leki przeciwhistaminowe, nasercowe i psychotropowe nie powinny być stosowane równocześnie z antyretrowirusowymi, zaś stężenia w surowicy leków zmniejszających krzepliwość krwi i niektórych leków przeciwdrgawkowych zmniejszać może ritonawir.

Tabela 6.II. Leki, które nie powinny być stosowane równocześnie z inhibitorami proteazy HIV ze względu na możliwość wystąpienia interakcji¹.

LEK	POTENCJALNE INTERAKCJE
<ul style="list-style-type: none"> Benzodiazepiny: midazolam, triazolam 	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe poważne lub zagrażające życiu objawy, jak na przykład przedłużona lub nasilona sedacja lub depresja układu oddechowego.
<ul style="list-style-type: none"> Cisapride 	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe poważne lub zagrażające życiu objawy, jak na przykład zaburzenia rytmu serca.
<ul style="list-style-type: none"> Ergotamina i jej preparaty 	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe poważne lub zagrażające życiu objawy, jak na przykład ostra toksyczność charakteryzująca się skurczem naczyń obwodowych i niedokrwienie kończyn i innych tkanek.
<ul style="list-style-type: none"> Neuroleptyki: pimozyd 	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe poważne lub zagrażające życiu objawy, jak na przykład zaburzenia rytmu serca.
<ul style="list-style-type: none"> Rifampina 	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejsza stężenia w surowicy większości inhibitorów proteazy o ok. 90%, co może powodować utratę działania terapeutycznego i rozwój oporności na leki.
<ul style="list-style-type: none"> Statyny: lowastatyna, simwastatyna 	<ul style="list-style-type: none"> Możliwość poważnych reakcji (p. miopatia, rhabdomyoliza).
<ul style="list-style-type: none"> Sterydy do inhalacji: flutikazon 	<ul style="list-style-type: none"> Równoczesne stosowanie ze wzmacnianymi ritonawirem inhibitorami proteazy nie jest zalecane, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przeważają nad ryzykiem układowych działań ubocznych kortykosteroidów.
<ul style="list-style-type: none"> Zioła: dziurawiec, czosnek 	<ul style="list-style-type: none"> Może obniżać stężenia w surowicy inhibitorów proteazy, co może powodować utratę działania terapeutycznego i rozwój oporności na leki. Czosnek może obniżać stężenie sakwinawiru.
Lista ta nie obejmuje wszystkich leków mogących wchodzić w interakcje z inhibitorami proteazy.	

Baza aktualizowanych informacji dotyczących interakcji leków antyretrowirusowych dostępna jest na stronie internetowej <http://hivinsite.ucsf.edu>.

Zydowudyna (należąca do nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy) jest jedynym lekiem, dla którego wykazano skuteczność w zapobieganiu zakażeniu HIV u ludzi. Mimo istnienia teoretycznych przesłanek, iż wzrost częstości występowania oporności na ZDV może zmniejszyć użyteczność leku w profilaktyce poekspozycyjnej, brak jest dotąd danych potwierdzających kliniczne znaczenie oporności. Z kolei dane z badań nad zapobieganiem przenoszenia zakażenia z matki na dziecko dowodzą, iż mimo genotypowych dowodów oporności matczynego wirusa na ZDV lek zapobiegał okolo porodowemu zakażeniu dzieci.

Brak jest dotąd danych bezpośrednio uzasadniających korzyści dodania innych leków antyretrowirusowych do ZDV dla zwiększenia skuteczności działania profilaktycznego. Jednakże u pacjentów zakażonych HIV leczenie skojarzone (składające się

przynajmniej z trzech leków należących do dwóch różnych grup) okazało się bardziej skuteczne od monoterapii (stosowania jednego leku) w zmniejszaniu ilości wirusa we krwi. Skojarzenie leków działających hamująco na różne stadia replikacji wirusa (np. nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy z inhibitorami proteazy) powinno więc wywierać dodatkowe działanie ochronne także w profilaktyce poekspozycyjnej, szczególnie w sytuacjach, w których ryzyko zakażenia jest duże.

Zgodnie z obecnymi zaleceniami w leczeniu infekcji HIV stosowane powinny być 3 leki (zwykle 2 nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy i 1 inhibitor proteazy). Jednak rutynowe stosowanie 3 leków dla wszystkich ekspozycji zawodowych na HIV nie wydaje się być uzasadnione, zdaniem ekspertów amerykańskich³⁹. Stosowanie silnie hamującego replikację wirusa połączenia 3 leków może być uzasadnione dla ekspozycji stwarzających duże ryzyko zakażenia. Narażanie pracownika służby zdrowia na potencjalne dodatkowe działania uboczne trzeciego leku nie wydaje się być uzasadnione w przypadkach ekspozycji o mniejszym ryzyku zakażenia. Dlatego w zaleceniach amerykańskich poleca się stosowanie dwóch (schemat podstawowy) lub trzech (schemat rozszerzony) leków antyretrowirusowych w zależności od ryzyka zakażenia HIV w poszczególnych sytuacjach.

Eksperti europejscy zalecają natomiast w każdej sytuacji przyjmowanie trzech leków antyretrowirusowych⁴⁰. Dwa NRTI traktowane są jako opcja na przykład u kobiet będących w ciąży.

Schemat podstawowy, zgodnie z zaleceniami amerykańskimi, stanowią dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), zaś schemat rozszerzony – 2 NRTI + inhibitor proteazy HIV lub nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NNRTI).

Dodanie inhibitora proteazy jako trzeciego leku w profilaktyce po ekspozycji niosącej duże ryzyko zakażenia wskazane jest ze względu na to, iż lek w innym miejscu cyklu replikacji hamuje namnażanie HIV, wykazano także skuteczności takiego połączenia w zmniejszaniu ilości wirusa we krwi zakażonych HIV.

Od 1996 r. zalecanym inhibitorem proteazy był indinawir (Crixivan). Lek ten lepiej się wchłania po podaniu doustnym, niż sakwinawir, powoduje mniej działań ubocznych, niż ritonawir, praktycznie nie używany obecnie jako jedyny lek z tej grupy.

Drugim inhibitorem proteazy zalecanym w profilaktyce jest nelfinawir (Viracept).

Pojawienie się nowych leków z tej grupy spowodowało, iż preferowanym obecnie często inhibitorem proteazy jest lopinawir połączony w jednej tablecie z ritonawirem (Kaletra), a także atazanawir i fosamprenawir.

Jedynym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy zalecanym do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej jest efawirenz (Stocrin). Pozostałe leki z tej grupy (newirapina i delawirydyna⁴¹) nie są zalecane w stosowanych schematach profilaktyki poekspozycyjnej. Ich działania uboczne (→ dalej) i dostępność innych leków przemawiają przeciwko rutynowemu ich stosowaniu.

Poniżej przedstawiono zalecane obecnie połączenia nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy oraz zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej inhibitory proteazy.

Wybierając leki do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej warto też pamiętać, iż leki antyretrowirusowe dopuszczane są do powszechnego stosowania po relatywnie krótkim okresie badań klinicznych, niemożliwe jest też przebadanie wszystkich interakcji z innymi lekami. Najwięcej więc wiadomo o lekach najdłużej stosowanych w leczeniu osób zakażonych HIV.

³⁹ CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005;54 (No. RR-9): 1-17.

⁴⁰ Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldami F, Ippolito G, on behalf of the European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Eurosurveillance* 2004;9:40-3.

⁴¹ lek zarejestrowany tylko w USA.

Wybór i dawkowanie leków antyretrowirusowych stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej

■ NUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY STOSOWANE W PROFILAKTYCE POEKSPOZYCYJNEJ:

Schematy podstawowe:

Nazwa leku	Dawka
zydowudyna (ZDV, RETROVIR) + lamiwudyna (3TC)	250mg 2 x dziennie (lub 300mg 2 x dziennie) 150 mg 2 x dziennie lub 300 mg 1 x dziennie
Dostępne także jako COMBIVIR , zawierający w 1 tabletkę 300mg ZDV i 150mg 3TC.	

Nazwa leku	Dawka
zydowudyna (ZDV, RETROVIR) + emtricitabina (FTC, EMTRIVA)	250mg 2 x dziennie (lub 300mg 2 x dziennie) 200 mg 1 x dziennie

Nazwa leku	Dawka
tenofowir DF (TDF, VIREAD) + lamiwudyna (3TC)	300 mg 1 x dziennie 150 mg 2 x dziennie lub 300 mg 1 x dziennie

Nazwa leku	Dawka
tenofowir DF (TDF, VIREAD) + emtricitabina (FTC, EMTRIVA)	300 mg 1 x dziennie 200 mg 1 x dziennie
Dostępne także jako TRUVADA (ale jeszcze nie w Polsce), zawierająca w 1 tabletkę 300mg TDF i 200mg FTC.	

Alternatywne schematy podstawowe:

Nazwa leku	Dawka
lamiwudyna (3TC) + stawudyna (d4T, ZERIT)	150 mg 2 x dziennie lub 300 mg 1 x dziennie 40mg (jeśli waga ciała jest mniejsza od 60kg – 30mg) 2 x dziennie; możliwe jest przyjmowanie mniejszych dawek: 20 – 30mg 2 x dziennie, jeśli wystąpią objawy uboczne – mniejsze dawki są skutecznie, lecz mniej toksyczne u zakażonych HIV z neuropatią obwodową.

Nazwa leku	Dawka
emtricitabina (FTC, EMTRIVA) stawudyna (d4T, ZERIT)	200 mg 1 x dziennie 40mg 2 x dz. (jeśli waga ciała poniżej 60kg – 30mg 2 x dz.); możliwe jest przyjmowanie mniejszych dawek: 20 – 30mg 2 x dziennie, jeśli wystąpią objawy uboczne – mniejsze dawki są skutecznie, lecz mniej toksyczne u zakażonych HIV z neuropatią obwodową.

Nazwa leku	Dawka
lamiwudyna (3TC) didanozyna (ddI, VIDEX)	150 mg 2 x dziennie lub 300 mg 1 x dziennie 200 mg 2 x dz., lub 400 mg 1 x dz. (gdy waga ciała poniżej 60 kg – 125mg 2 x dz. lub 250 mg 1 x dz.)

Nazwa leku	Dawka
emtricitabina (FTC, EMTRIVA) didanozyna (ddI, VIDEX)	200 mg 1 x dziennie 200 mg 2 x dz., lub 400 mg 1 x dz. (gdy waga ciała poniżej 60 kg – 125mg 2 x dz. lub 250 mg 1 x dz.)

Schematy rozszerzone zawierają dodatkowo inhibitor proteazy HIV lub nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy.

■ INHIBITORY PROTEAZT HIV STOSOWANE W PROFILAKTYCE POEKSPOZYCYJNEJ

NAZWA LEKU	DAWKA
lopinawir/ritonawir (LPV/r, KALETRA)	400/100 mg 2 x dziennie (3 kapsułki 2 x dz.) – silny inhibitor replikacji HIV, zwykle dobrze tolerowany, powodujący jednak wiele interakcji z innymi lekami
albo	
atazanawir (ATV, REYATAZ) ± ritonawir (RTV, NORVIR)	ATV: 400 mg 1 x dz., jeśli nie łączony z TDF - wówczas powinien być wzmocniony RTV, preferowana dawka: ATV 300 mg + RTV 100 mg 1 x dz.
albo	
fosamprenawir (fAPV, LEXIVA, TELZIR)	fAPV: 1400 mg 2 x dz. (bez RTV) lub fAPV: 1400 mg 1 x dz. + RTV 200 mg 1 x dz., lub fAPV: 700 mg 2 x dz. + RTV 100 mg 2 x dz.
albo	
indinawir (IDV, CRIXIVAN)	IDV: 800 mg + RTV 100 mg 2 x dz., niezależnie od posiłków, <i>alternatywa:</i> IDV: 800 mg co 8 godzin, na pusty żołądek (ze względu na możliwość wystąpienia kamicy nerkowej wskazane wypijanie dodatkowo 1,0 – 1,5 litra – najlepiej niegazowanej wody mineralnej)
albo	
sakwinawir (SQV, INVIRASE)	SQV (INVIRASE !) 1000 mg (5 kapsulek) + RTV 100mg (1 kapsułka) 2 x dz.,
albo	
nelfinawir (NFV, VIRACEPT)	1 250 mg 2 x dziennie (2 tabl. a 625mg 2 x dz., lub 5 tabl. a 250mg 2 x dz.), z posiłkiem

▪ **NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY**

Nazwa leku	Dawka
Efawirenz (EFV, STOCRIN)	600mg 1 x dziennie, przed snem.

▪ **LEKI ANTYRETROWIRUSOWE DO STOSOWANIA W PROFILAKTYCE POEKSPOZYCYJNEJ TYLKO PO KONSULTACJI EKSPERTA:**

- enfuwirtyd (T-20, **FUZEON**) – wymaga przyjmowania 90 mg (1 ml) 2 x dz. w iniekcjach podskórnych.

LEKI NIE ZALECANE DO STOSOWANIA W PROFILAKTYCE POEKSPOZYCYJNEJ:

- **newirapina** (NVP, **VIRAMUNE**), ze względu na powodowane działania uboczne, o czym mowa będzie dalej,
- **abacawir** (ABC, **ZIAGEN**), ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań ubocznych,
- **zalcytabina** (ddC, **HIVID**), najslabszy lek antyretrowirusowy, wymagający dawkowania 3 x dziennie,
- **delawirydyna** (DLV, **RESCRIPTOR**) – nie zarejestrowana w Europie.

U kobiet będących w ciąży w profilaktyce poekspozycyjnej **NIE** powinno się stosować:

- **efawirenzu**, ze względu na obserwowane u naczelnych działania teratogenne leku,
- **połączenia d4T z ddI** ze względu na występującą częściej właśnie u ciężarnych leczonych takim połączeniem kwasie mleczanową,
- **indinawir** powodować może hiperbilirubinemię, nie powinien być więc stosowany krótko przed rozwiązaniem.

7. Badanie ekspozowanego na HIV pracownika służby zdrowia

Możliwie szybko po ekspozycji na HIV powinny być wykonane testy w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV (dla określenia wyjściowego statusu serologicznego, niezależnie od tego, czy profilaktyka poekspozycyjna będzie stosowana), jeśli istnieje ryzyko zakażenia wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV) wskazane jest również wykonanie badań w tym kierunku.

Dla ewentualnego dochodzenia epidemiologicznego bardzo ważne jest wykonanie testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV u ekspozowanego pracownika służby zdrowia bezpośrednio po wypadku lub najszybciej, jak tylko to możliwe.

Kolejne testy powinny być wykonane po 6 i 12 tygodniach oraz po 6 miesiącach od ekspozycji na HIV^{42,43}.

Brak jest zgodności, czy testy w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV powinny być wykonywane jeszcze później, niż po 6 miesiącach od ekspozycji. W opinii ekspertów amerykańskich niezwykła rzadkość występowania przypadków opóźnionej serokonwersji nie uzasadnia zwiększania poziomu strachu pracownika służby zdrowia poprzez wydłużanie obserwacji poekspozycyjnej. Jednakże w przypadku stosowania leków silnie hamujących replikację HIV teoretycznie istnieje możliwość, iż – mimo zakażenia – zwolnienie namnażania wirusa spowodowane przez leki doprowadzi do późniejszego pojawienia się przeciwciał anti-HIV, niż miałyby to miejsce u osoby nielezionej. Dłuższa obserwacja zalecana jest w przypadku równoczesnej ekspozycji na HIV i HCV lub u osób, których wywiad dotyczący stanu zdrowia sugerować może upośledzenie odpowiedzi humoralnej na ostre zakażenia⁴².

Do monitorowania serokonwersji u ekspozowanego na HIV pracownika służby zdrowia zalecane są testy poszukujące przeciwciał anti-HIV (EIA, ELISA). Nie są zalecane rutynowo badania w kierunku antygenu p24 lub wykrywanie RNA HIV. Wprawdzie bezpośrednie poszukiwania wirusa (antygen p24 lub HIV RNA) mogą wykryć infekcję HIV kilka dni wcześniej, niż EIA, jednak rzadkość serokonwersji u pracowników służby zdrowia i koszty tych badań nie uzasadniają, według ekspertów amerykańskich i europejskich, rutynowego ich stosowania. Badania wykrywające RNA HIV przeznaczone są do monitorowaniu

⁴² CDC. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005;54 (No. RR-9): 1-17.

⁴³ Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldami F, Ippolito G, on behalf of the European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Eurosurveillance* 2004;9:40-3.

istniejącej infekcji HIV, a ich przydatność w wykrywaniu bardzo wczesnych zakażeń nie została dotąd jednoznacznie określona, istnieją doniesienia o błędnych rozpoznaniach zakażenia HIV na podstawie pomiarów RNA HIV⁴⁴.

Testy w kierunku zakażenia wirusem HIV powinny zostać wykonane u każdej osoby ekspozowanej na HIV, u której wystąpiły objawy choroby sugerujące pierwotną infekcję HIV, niezależnie od czasu, jaki upłynął od ekspozycji.

Przed rozpoczęciem terapii wskazane jest wykonanie pełnej morfologii oraz testów czynnościowych wątroby i nerek. Pojawienie się działań ubocznych (lub istniejące wcześniej schorzenia) mogą nakazywać poszerzenie zestawu wykonywanych badań. Jeśli wśród podawanych leków znajduje się któryś z inhibitorów proteazy, wskazane jest monitorowanie także poziomu glukozy i parametrów gospodarki lipidowej (Tabela 7.I).

Tabela 7.I. Badania, które należy wykonać u pracownika służby zdrowia po ekspozycji na HIV.

<ul style="list-style-type: none"> • w dniu wypadku (lub niewiele później) wyjściowy test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV i, jeśli istnieje ryzyko zakażenia, badania w kierunku zakażeń wirusami hepatotropowymi - HBV, HCV.
<ul style="list-style-type: none"> • przed lub krótko po rozpoczęciu profilaktyki poekspozycyjnej: <ul style="list-style-type: none"> * morfologia * testy czynnościowe wątroby i nerek * inne badania – w zależności od stanu zdrowia pracownika służby zdrowia
<ul style="list-style-type: none"> • po 2 tygodniach stosowania profilaktyki poekspozycyjnej: <ul style="list-style-type: none"> * morfologia * testy czynnościowe wątroby i nerek * inne badania – w zależności od stanu zdrowia pracownika służby zdrowia i ewentualnego pojawienia się działań ubocznych.
<ul style="list-style-type: none"> • po 6 tygodniach od ekspozycji: <ul style="list-style-type: none"> * test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV.
<ul style="list-style-type: none"> • po 3 miesiącach od ekspozycji: <ul style="list-style-type: none"> * test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV.
<ul style="list-style-type: none"> • po 6 miesiącach od ekspozycji: <ul style="list-style-type: none"> * test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV.
<ul style="list-style-type: none"> • ewentualnie: badania w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV jeszcze po 9 i 12 miesiącach.

Pracownik służby zdrowia, podejmujący decyzję o przyjmowaniu leków antyretrowirusowych w profilaktyce poekspozycyjnej, powinien być poinformowany o istotności przyjmowania leków przez 28 dni. Powinien także mieć świadomość, iż leki antyretrowirusowe powodują również działania niepożądane (→ dalej).

Pracownik służby zdrowia po ekspozycji na HIV powinien zostać poinformowany o konieczności zachowania środków ostrożności w celu zapobieżenia przeniesienia ewentualnej infekcji na inne osoby, szczególnie przez pierwszych 6 - 12 tygodni (w tym czasie w większości przypadków zakażeń następuje serokonwersja).

Zalecane środki ostrożności to:

- abstynencja seksualna lub używanie prezerwatyw w celu uniknięcia ewentualnej transmisji zakażenia drogą seksualną,
- powstrzymanie się od oddawania krwi, plazmy, narządów, tkanek lub nasienia⁴⁵,
- w przypadku kobiet karmiących piersią zalecane jest zaniechanie karmienia, szczególnie po ekspozycjach niosących za sobą duże ryzyko zakażenia (możliwe jest przeniesienie zakażenia z mlekiem matki); jeśli zostanie podjęta decyzja o przyjmowaniu leków antyretrowirusowych powinno być rozważone przynajmniej okresowe przerwanie karmienia w celu chronienia niemowlęcia przed niepotrzebnym kontaktem z lekami antyretrowirusowymi.

Nie jest zalecana zmiana dotychczasowych obowiązków pracownika służby zdrowia w celu zapobieżenia przeniesieniu infekcji na pacjentów tylko z powodu ekspozycji na HIV.

Pracownik służby zdrowia powinien wiedzieć o konieczności przeprowadzenia badań lekarskich w przypadku jakiegokolwiek ostrej choroby, która wystąpi w okresie obserwacji. Choroba charakteryzująca się gorączką, wysypką, bólami mięśniowymi, złym samopoczuciem, zmęczeniem lub powiększeniem węzłów chłonnych może wskazywać na pierwotną infekcję HIV, może być także reakcją na leki antyretrowirusowe, może się jednak pojawić także z zupełnie innych przyczyn (→ dalej).

⁴⁴ Rich JJ, Merriman NA, Mylonakis E i wsp. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:37-9.

⁴⁵ Autorzy niemiecko-austriackich zaleceń poekspozycyjnych zalecają powstrzymanie się od oddawania krwi przez 12 miesięcy po kontakcie z HIV. *Deutsch-Osterreichische Empfehlungen. Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition. 2002.*

W przypadku ekspozycji na zakażenie, dla których profilaktyka poekspozycyjna uważana jest za uzasadnioną, pracownik służby zdrowia powinien zostać poinformowany o tym, że:

- wiedza o skuteczności leków stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej jest ograniczona,
- zaleca się skojarzenia leków ze względu na zwiększenie siły ich działania i możliwość zakażenia się szczepami wirusa opornymi na leki,
- dane dotyczące toksyczności leków antyretrowirusowych u osób niezakażonych HIV lub u kobiet w ciąży są ograniczone,
- chociaż krótkotrwała toksyczność leków antyretrowirusowych jest zwykle niewielka, to jednak u przyjmujących leki w ramach profilaktyki poekspozycyjnej obserwowano także poważne działania uboczne (→ dalej).

Pracownicy służby zdrowia, którzy doświadczyli ekspozycji na HIV nie uzasadniającej stosowania profilaktyki poekspozycyjnej, powinni być informowani, iż potencjalne działania uboczne leków i ich toksyczność przeważa nad niezwykle niewielkim ryzykiem transmisji związanym z tą ekspozycją.

Zakażenie po zawodowym kontakcie z HIV zdarza się rzadko, jednak emocjonalne znaczenie każdej ekspozycji na wirus jest ogromne. W dodatku pracownik służby zdrowia otrzymuje pozornie sprzeczne informacje. Z jednej strony uspokaja się go, że ryzyko zakażenia jest małe, z drugiej zaś zaleca 4-tygodniowe przyjmowanie leków antyretrowirusowych i zachowanie środków ostrożności w celu zapobieżenia ewentualnemu dalszemu przekazywaniu zakażenia. Dlatego też **możliwość kontaktu z osobami mającymi doświadczenie i wiedzę dotyczącą zawodowych zakażeń HIV i terapii antyretrowirusowej jest ważnym elementem postępowania poekspozycyjnego.**

8. Działania uboczne i interakcje leków antyretrowirusowych stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej

Jeśli, po dokładnym przeanalizowaniu sytuacji i rozważeniu ryzyka oraz możliwych do osiągnięcia korzyści, zostanie podjęta decyzja o przyjmowaniu leków antyretrowirusowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej, wówczas trzeba też zastanowić się nad możliwymi działaniami ubocznymi tych leków.

Trzeba przy tym pamiętać, iż by możliwe było osiągnięcie korzyści ze stosowania tych leków (czyli uniknięcie zakażenia HIV) powinny być przyjmowane przez 4 tygodnie. Skrócenie tego czasu może nie zapobiec przeniesieniu zakażenia.

Wszystkie leki wywołują objawy niepożądane, różny jest jednak ich rodzaj, częstość występowania, nasilenie i szybkość ustępowania po odstawieniu leczenia. Niektóre leki (szczególnie inhibitory proteazy HIV) wchodzi też w interakcje z innymi lekami, które pracownik służby zdrowia przyjmuje z innych powodów zdrowotnych. Dlatego przed rozpoczęciem przyjmowania leków antyretrowirusowych konieczne jest przeanalizowanie dotychczasowego stanu zdrowia i przyjmowanych innych leków przez osobę, która będzie przyjmowała leki antyretrowirusowe.

Warto też pamiętać, iż informacje o działaniach ubocznych powodowanych przez poszczególne leki antyretrowirusowych pochodzą przede wszystkim z obserwacji leczonych nimi osób zakażonych HIV, u których leki stosowane są nieporównanie dłużej, niż zalecane profilaktycznie 4 tygodnie. Dlatego informacje pochodzące od osób HIV(+) nie muszą odnosić się do osób niezakażonych.

Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powodują najczęściej tuż po rozpoczęciu ich przyjmowania objawy uboczne z przewodu pokarmowego, najczęściej nudności, ale także wymioty, biegunkę, bóle brzucha, a częstość ich występowania nie zwiększa się, gdy stosowane są w skojarzeniach (np. zydowudyna + lamiwudyna).

Wśród pracowników służby zdrowia przyjmujących profilaktycznie zydowudynę w jednej z amerykańskich placówek służby zdrowia w początkach lat dziewięćdziesiątych XX wieku (w dawkach 1000 - 1200 mg/dobę, 200mg co 4 godziny, a więc znacznie wyższych, niż zalecane obecnie) jeden lub więcej objawów ubocznych zgłaszało od 50 do 75% osób, a ok. 30% przerywało przyjmowanie leku z powodu dużego nasilenia objawów niepożądanych⁴⁶. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: nudności, wymioty, złe samopoczucie, poczucie zmęczenia, bóle głowy lub bezsenność. Obserwowano również niewielkie

⁴⁶ Swotinsky RB, Stegger KA, Sulis C, Synder S, Craven DC. Occupational exposure: experience at a tertiary care center. *J Occup Environ* 1998;40:1102-9.

zmniejszenie stężenia hemoglobiny i całkowitej liczby neutrofilii. Wszystkie objawy uboczne ustępowały po zakończeniu przyjmowania leku.

Mniejszy odsetek działań ubocznych po stosowaniu także dużych dawek zydowudyny obserwowali badacze włoscy. W prowadzonym we Włoszech krajowym rejestrze przypadków stosowania profilaktyki poekspozycyjnej do grudnia 1995 r. zebrano dane dotyczące 674 osób przyjmujących zydowudynę. W 556 przypadkach (82%) dawka dobową ZDV wynosiła 1000 mg/dobę, 72 osoby (11%) przyjmowały 1200 mg/dobę, a tylko trzy od 300 do 800 mg/dobę. Mimo tak dużych dawek ZDV niecała połowa (332 osoby) spośród obserwowanych pracowników służby zdrowia zgłosiła pojawienie się przynajmniej jednego działania ubocznego, a tylko 132 (20%) pracowników służby zdrowia przerwało przyjmowanie ZDV z powodu doświadczanych działań ubocznych. Najczęściej występowały dolegliwości z przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka), a także osłabienie, bóle głowy, w 10 przypadkach (3%) obserwowano spadek stężenia hemoglobiny do 9,5 – 11,0 g%, w 2 przypadkach – neutropenię, u 7 osób – przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz, przekraczający 3-krotnie górną granicę normy. Wszystkie objawy uboczne ustąpiły po odstawieniu ZDV. Mimo, iż tylko 132 osoby przerwały przyjmowanie ZDV z powodu działań ubocznych, to w sumie 351 pracowników służby zdrowia przerwało profilaktykę przed upływem zalecanego miesiąca. U jednego spośród obserwowanych pracowników służby zdrowia stwierdzono serokonwersję w następstwie kontaktu materiału zakaźnego z błonami śluzowymi⁴⁷.

Wzrosty aktywności aminotransferaz u przyjmujących dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy z lub bez inhibitora proteazy HIV są zwykle niewielkie do umiarkowanych i ustępują po odstawieniu leków, cięższe i częstsze objawy hepatotoksyczności obserwowano jedynie po nevirapinie⁴⁸.

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powodować mogą poważne reakcje skórne, łącznie z zespołem Stevens-Johnsona i toksyczną nekrolizą naskórka, jednak zalecany w profilaktyce poekspozycyjnej efawirenz najrzadziej spośród leków tej grupy wywołuje takie objawy niepożądane. Efawirenz powodować może objawy uboczne dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, jak zawroty głowy, senność, bezsenność, czy koszmarne sny.

W profilaktyce poekspozycyjnej nie powinna być stosowana nevirapina (NVP).

W styczniu 2001 roku ukazały się doniesienia o dwóch przypadkach wystąpienia zagrażających życiu działań ubocznych nevirapiny (NVP) stosowanej w profilaktyce po ekspozycji na HIV⁴⁹. W przypadku 43-letniej pracownicy służby zdrowia zaistniała konieczność przeszczepu wątroby z powodu piorunującego jej zapalenia i niewydolności, które wystąpiły podczas przyjmowania NVP, AZT i 3TC, po zakłuciu igłą do iniekcji. W drugim przypadku 38-letni lekarz był hospitalizowany z powodu zagrażającego życiu piorunującego zapalenia wątroby podczas przyjmowania takiego samego zestawu leków, w ramach profilaktyki po kontakcie krwi zawierającej wirus błonami śluzowymi.

1 lutego 2004r. producent NVP opublikował nowe informacje dotyczące ryzyka hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem leku (www.viramune.com):

- kobiety, których liczba komórek CD4 przewyższa 250/μl, w tym kobiety ciężarne leczone przewlekłe z powodu infekcji HIV, wykazują 12-krotnie większe ryzyko hepatotoksyczności, która w części przypadków może się skończyć śmiercią;
- największe ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie śmiertelnej niewydolności wątroby (często skojarzonej z wysypką) istnieje podczas pierwszych 6 tygodni leczenia NVP (jednakże może się utrzymywać przez pierwszych 18 tygodni leczenia);
- w niektórych przypadkach uszkodzenie wątroby postępuje mimo odstawienia leku.

Inhibitory proteazy powodować mogą hiperglikemię, cukrzycę, zaostrzenie istniejącej wcześniej cukrzycy, dyslipidemię (zaburzenia stężeń lipidów we krwi, polegające przede wszystkim na wzroście stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, a obniżeniu stężenia frakcji HDL cholesterolu. Przypadek przejściowego wzrostu stężeń lipidów w trakcie przyjmowania profilaktyki poekspozycyjnej złożonej z dwóch NRTI i jednego inhibitora proteazy opisali autorzy amerykańscy⁵⁰.

Najdłużej stosowanym inhibitorem proteazy HIV jest indinawir. Lek ten jest wprawdzie niewygodny w przyjmowaniu (trzeba go przyjmować dokładnie co 8 godzin, w dodatku na pusty żołądek), ale jeśli pamiętać się o konieczności wypijania w

⁴⁷ Ippolito G, Puro V, the Italian Registry of Antiretroviral Prophylaxis. Zidovudine toxicity in uninfected health care workers. *Am J Med* 1997;102(Suppl. 5B):58-62.

⁴⁸ Puro V, Soldami F, De Carli G i wsp., on behalf of the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2003;17:1988-90.

⁴⁹ Johnson S, Barabouits JG, Sha BE, Proia LA, Kessler HA. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. *JAMA* 2001;284:2722-3.

⁵⁰ Allan DA, Berman A. Lipid abnormalities in a healthcare worker receiving HIV prophylaxis. *Int J STD AIDS* 2001;12:532-4.

ciągu doby 1,0 - 1,5 litra niegazowanej wody mineralnej – praktycznie nie powoduje objawów niepożądanych przy tak krótkim przyjmowaniu. Woda mineralna zapobiega krystalizowaniu się leku w drogach moczowych, czyli wystąpieniu objawów kolki nerkowej.

Najczęstszym działaniem ubocznym nelfinawiru jest uporczywa biegunka, którą łagodzi skutecznie przyjmowanie leków zmniejszających perystaltykę jelit. W literaturze medycznej istnieje opis jednego przypadku wystąpienia uogólnionej, pokrzywkowatej wysypki, bez innych objawów układowych, która wystąpiła najpierw po indinawirze, a następnie – z większym nasileniem – po nelfinawirze, u kobiety która zakłuła się igłą nie posiadającą światła, na której znajdowała się widoczna krew pacjenta zakażonego HIV (wiremia pacjenta > 200 000 kopii RNA HIV/ml). Wysypka ustępowała po kilku dniach od odstawienia kolejnych inhibitorów proteazy, kontynuowano profilaktykę poekspozycyjną dwoma nukleozydowymi inhibitorami proteazy (AZT + 3TC) przez 4 tygodnie, a po 6 miesiącach we krwi pracownicy służby zdrowia nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-HIV⁵¹.

Opisano przypadki poważnej hepatotoksyczności po stosowaniu AZT + 3TC (Combivir) wraz z fosamprenawirem (700mg 2 x dziennie) wzmocnionym ritonawirem (2 x 100 mg 2 x dziennie), które ustąpiły po odstawieniu leków⁵².

Wszystkie zarejestrowane dotąd inhibitory proteazy HIV mogą wchodzić w potencjalnie niebezpieczne interakcje z innymi lekami. Przed rozpoczęciem ich stosowania konieczne jest przeanalizowanie leków, które pracownik służby zdrowia przyjmuje z innych powodów. Inhibitory proteazy i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy metabolizowane są przez układ cytochromu P450, co może powodować interakcje z wieloma innymi lekami (np. ze statynami, stosowanymi w terapii zaburzeń gospodarki tłuszczowej, czy z sildenafiliem, czyli Viagrą), także preparatami sprzedawanymi bez recepty, tak zwanymi lekami alternatywnymi, ziołami (np. dziurawiec), a także substancjami odurzającymi. Lista interakcji leków antyretrowirusowych z innymi lekami wydłuża się systematycznie, a nie wszystkie zostały dotąd przebadane.

Opisano między innymi przypadek hipercholesterolemii i wzrostu poziomu hormonów tyreotropowych u pracownika służby zdrowia przyjmującego równolegle z HAART hormony tarczycy. Zaburzenia te ustąpiły po odstawieniu leków antyretrowirusowych⁵³.

Kryzys nadciśnieniowy ze wzrostem ciśnienia do 220/120 mmHg obserwowano u 29-letniego pracownika służby zdrowia, przyjmującego równolegle z d4T, 3TC i indinawirem kupiony bez recepty preparat zawierający klemastynę i fenylpropanoloaminę. Autorzy doniesienia wiążą gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego z nasileniem działania fenylpropanoloaminy spowodowanym przez jeden lub więcej leków antyretrowirusowych⁵⁴.

Opisano przypadek wystąpienia poważnych zaburzeń hemodynamicznych i odwracalnej niewydolności wielonarządowej u 59-letniej pielęgniarki dzień po rozpoczęciu przyjmowania AZT/3TC (Combivir) i lopinawiru z ritonawirem (Kaletra), do których przyczynić się mogły interakcje z przyjmowanymi wcześniej lekami przyjmowanymi z powodu cukrzycy i nadciśnienia tętniczego⁵⁵. Pielęgniarka była hospitalizowana, także w oddziale intensywnej terapii, przez 6 tygodni, poddawana rehabilitacji neurologicznej przez kolejnych 5 tygodni, mimo to cierpiała nadal na zawroty głowy i trudności w koncentracji, a 6 miesięcy po wypadku przy pracy nie była jeszcze zdolna do podjęcia obowiązków zawodowych.

Również nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Opisano jak dotąd jeden przypadek dość szybkiego rozwoju otyłości brzusznej po stosowaniu profilaktyki po seksualnej ekspozycji na HIV⁵⁶. U 32-letniego mężczyzny, który z powodu powtarzalnego narażenia przyjmował dwukrotnie, z dziesięciodniową przerwą stawudynę (40 mg 2 x dziennie), lamiwudynę (150 mg 2 x dziennie) i efawirenz (150 mg 2 x dziennie) w ciągu 6 tygodni od przyjęcia po raz drugi leków powiększył się znacznie obwód brzucha (w porównaniu z okresem przed

⁵¹ Woolley I, Tapley N, Korman TM. Sequential cutaneous drug reactions to protease inhibitors in the context of occupational post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2003 ;17 :1709.

⁵² Pavel S, Burty C, Alcaraz I i wsp. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen. *AIDS* 2007;21:268-9.

⁵³ Nerard JL, Kessler HA. Hypercholesterolemia in a health care worker receiving thyroxine after postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1635-6.

⁵⁴ Khurana V, de la Fuente M, Bradley TP. Hypertensive crisis secondary to phenylpropanolamine interacting with triple-drug therapy for HIV prophylaxis. *Am J Med* 1999;106:118-9.

⁵⁵ Feldt T, Oette M, Goebels K i wsp. Haemodynamic crisis and reversible multiorgan failure caused by HIV post-exposure prophylaxis after needle-stick injury in health care worker. *HIV Med* 2004 ;5 :125-7.

⁵⁶ Mauss S, Berger F, Horst C, Schmutz G. Rapid development of central adiposity after postexposure prophylaxis with antiretroviral drugs: a proof of principle? *AIDS* 2003;17:944-5.

rozpoczęciem ich przyjmowania), czemu towarzyszyły wzdęcia i brak łaknienia. W tomografii komputerowej potwierdzono akumulację tłuszczu trzewnego i podskórnego. Nie wykazano zaburzeń w stężeniach lipidów, glukozy i peptydu C.

Oczywistym jest, iż im więcej leków przyjmuje osoba ekspozycja na zakażenie HIV, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych, czyli częściej występują one u osób przyjmujących trzy leki, niż u osób przyjmujących dwa leki. Potwierdziły to badania między innymi autorów amerykańskich⁵⁷.

W obserwacji ponad 2 200 pracowników służby zdrowia w Kolumbii Brytyjskiej (Kanada), prowadzonej do 1996 roku – w których w profilaktyce poekspozycyjnej stosowano d4T + 3TC, a w przypadkach ekspozycji o wysokim ryzyku dodawano nelfinawir – wykazano, iż działania uboczne występowały u 88% pracowników przyjmujących dwa leki i u 97% przyjmujących trzy. Najczęściej zgłaszanymi objawami ubocznymi były objawy z przewodu pokarmowego, występujące u 97% leczonych trzema i 65% leczonych dwoma lekami. Zaburzenia funkcji wątroby obserwowano u 7% osób przyjmujących dwa leki i u 33% - trzy. NNRTI nie były stosowane⁵⁸.

W badaniach nad tolerancją połączenia ZDV, 3TC z lopinawirem/ritonawirem (Kaletra) w profilaktyce poekspozycyjnej 23 spośród 121 pacjentów przerwało leczenie przed czasem z innych powodów, zaś wśród pozostałych 98 u 58 (59%) wystąpiły objawy uboczne, które w 20 przypadkach (20%) doprowadziły do przedwczesnego przerwania profilaktyki⁵⁹.

Interesującym jest, iż choć podobne odsetki działań ubocznych obserwowano wśród osób przyjmujących profilaktykę poekspozycyjną z powodu ryzykownego kontaktu seksualnego lub przyjęcia środków odurzających z używanej przez innych strzykawki, w ramach *San Francisco Post-Exposure Prevention-Project*, to ponad 80% z nich ukończyło 4-tygodniową terapię⁶⁰.

Kolejne interesujące spostrzeżenie przedstawili autorzy włoscy. Wykazali bowiem, iż działania uboczne u przyjmujących trzy leki antyretrowirusowe (ZDV, 3TC, indinawir) w ramach profilaktyki poekspozycyjnej pracowników służby zdrowia występują 6 razy częściej, niż u leczonych takimi samymi lekami zakażonych HIV pacjentów, a choć w zdecydowanej większości objawy niepożądane nie były poważne, to pracownicy służby zdrowia 8 razy częściej przerywali przyjmowanie leków antyretrowirusowych w porównaniu z zakażonymi HIV pacjentami⁶¹.

Zakażenie HIV ciągle budzi ogromne emocje. Pojawienie się nawet cienia ryzyka zakażenia, niezależnie od tego, czy ma związek z wykonywaniem pracy zawodowej, czy z życiem prywatnym, budzi po prostu strach. A to z kolei powoduje, iż decyzje o rozpoczęciu przyjmowania leków antyretrowirusowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej podejmowane są pod wpływem emocji, a nie rozsądnego wyważenia istniejącego ryzyka i możliwych do osiągnięcia korzyści.

Doświadczeni w zakresie terapii HIV/AIDS lekarze amerykańscy, prowadzący telefoniczne pogotowie dotyczące zawodowej profilaktyki poekspozycyjnej podawali, iż w odpowiedzi na ponad 4 000 telefonów w 58% przypadków zalecili wstrzymanie lub nierozpoczynanie w ogóle profilaktyki poekspozycyjnej, zaś 7% dzwoniących mówiło o rozpoczęciu przyjmowania leków po zdarzeniu, które nie było wcale narażeniem na zakażenie HIV⁶².

⁵⁷ Puro V, Soldami F, De Carli G i wsp., on behalf of the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2003;17:1988-90.

• Wang SA, Panillo AL, Doi PA i wsp. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:780-5.

⁵⁸ Braitstein P, Chan K, Beardsell A i wsp. Side effects associated with post-exposure prophylaxis in a population based setting. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2001. Abst. 153.

⁵⁹ Rabaud C, Burty C, Grandidier M i wsp. Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:303-5.

⁶⁰ Martin JN, Roland ME, Bamberger JD i wsp. Postexposure prophylaxis after sexual or drug exposure to HIV: final results from the San Francisco Post-Exposure Prevention (PEP) Project. 7th CROI, 2000.

⁶¹ Quirino T, Niero F, Ricci E i wsp. HAART tolerability: post-exposure prophylaxis in healthcare workers versus treatment in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2000;5:195-7.

⁶² Bangsberg D, Goldschmidt RH. Postexposure prophylaxis for occupational exposure. *JAMA* 1999;282:1623-5.

9. Profilaktyka po kontakcie z HIV nie związanym z pracą w służbie zdrowia

Profilaktyka po narażeniu na HIV w kontaktach seksualnych

Początkowo profilaktyka po ekspozycji na HIV rezerwowana była tylko dla pracowników służby zdrowia. Osobie niezakażonej HIV ze stałej pary, przestrzegającej zasad „bezpieczniejszego seksu”, a której mimo to zdarzyło się np. pęknięcie prezerwatywy, do niedawna zalecano jedynie czekanie i dokonywanie kolejnych testów w kierunku obecności przeciwciał anty-HIV oraz poradnictwo dotyczące zmniejszenia ryzyka zakażenia w przyszłości.

Dopiero w kwietniu 1997 r. podjęto szerszej zagadnienie profilaktyki poekspozycyjnej osób, którym ryzyko zakażenia HIV zdarzyło się wskutek kontaktów seksualnych⁶³.

Artykuł ten spowodował burzliwą dyskusję nad opłacalnością, etycznością i zasadnością takiego postępowania. Przeciwnicy uważali, iż dostępność takiej profilaktyki może skłaniać do ryzykownych kontaktów seksualnych ludzi, którzy będą uważali, iż rozpoczęcie terapii po ryzykownym kontakcie uchroni ich przed zakażeniem. Inni mogą angażować się w kolejne ryzykowne sytuacje podczas otrzymywania profilaktycznie leków antyretrowirusowych z powodu wcześniejszej ekspozycji. Ponieważ profilaktyka poekspozycyjna nie jest w 100% skuteczna, mogłoby to powodować zwiększenie transmisji HIV. Niebezpieczeństwo wzrostu ryzykownych zachowań spowodowanych dostępnością profilaktyki poekspozycyjnej może być jednak zmniejszone przez właściwe poradnictwo i staranne wyważanie informacji podawanych w środkach masowego przekazu.

Zwolennicy zwiększenia dostępu do profilaktyki poekspozycyjnej uważają, iż nie jest etycznym rezerwowanie jej tylko dla pracowników służby zdrowia. Etyczna zasada sprawiedliwości i uczciwości wymaga, by klinicznie identyczni pacjenci byli leczeni tak samo, niezależnie od rodzaju ekspozycji na HIV⁶⁴. Jest to ważne także dlatego, iż znacznie częściej zakażenie HIV przenosi się w wyniku kontaktów seksualnych (nie zawsze dobrowolnych), niż wskutek narażenia zawodowego podczas pracy w służbie zdrowia. Dyskusja ta spowodowała, iż w roku 1997 i 1998 wiele krajów opublikowało zalecenia dotyczące zapobieganiu zakażeniu HIV po ekspozycji na wirus poza pracą zawodową (między innymi USA⁶⁵, Niemcy i Austria⁶⁶, a także Francja⁶⁷).

Wbrew obawom przeciwników takiej profilaktyki częstość ryzykownych zachowań seksualnych nie zwiększa się dzięki możliwości otrzymania profilaktyki poekspozycyjnej. W obserwacjach z San Francisco (USA) dostępność leków antyretrowirusowych po seksualnej ekspozycji na HIV nie prowadziła do zwiększenia ryzykownych zachowań: po 12 miesiącach obserwacji 73% osób spośród 397 dorosłych zgłaszało zmniejszenie częstości angażowania się w ryzykowne kontakty seksualne. Osoby przyjmujące leki w czasie 4-tygodniowej terapii otrzymywały 5 konsultacji dotyczących zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV, co bez wątpienia przyczyniło się do zmian zachowań większości obserwowanych⁶⁸. Dalsze obserwacje z San Francisco potwierdziły, iż u znacznej większości osób korzystających z profilaktyki po seksualnej ekspozycji na HIV nie doszło do zwiększenia częstości dokonywania ryzykownych zachowań⁶⁹.

W roku 2002 przedstawiono dane z amerykańskiego rejestru dotyczącego profilaktyki poekspozycyjnej po ryzykownych kontaktach seksualnych: spośród 159 osób, u których zastosowano leki antyretrowirusowe 75% ukończyło 4-tygodniową kurację⁷⁰, znacznie więcej, niż obserwuje się zwykle wśród pracowników służby zdrowia.

Skuteczność profilaktyki po ekspozycji na HIV w następstwie kontaktów seksualnych w zmniejszaniu ryzyka zakażenia udowodniano wielokrotnie. W badaniach ofiar gwałtu w RPA spośród 480 kobiet, u których zastosowano zydowodunę i lamiwudynę serokonwersję stwierdzono tylko u jednej (kobieta rozpoczęła przyjmowanie leków po 96 godzinach od gwałtu)⁶⁵. W

⁶³ Katz MH, Gerberding JL: Postexposure treatment of people exposed to the human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug-use. *N Engl J Med* 1997;336:1097 - 1100.

⁶⁴ Lurie P, Miller S, Hecht F, Chesney C, Lo B: Postexposure prophylaxis after nonoccupational HIV exposure. *Clinical, ethical, and policy recommendation*. *JAMA* 1998;280:1769-73.

⁶⁵ CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Management of possible sexual, injecting drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. *Public Health Service Statement*. *MMWR* 1998;47(No.RR-17):1-14.

• CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services*. *MMWR* 2005;54 (No. RR-2):1-19.

⁶⁶ Deutsche-Österreichische Empfehlungen. Postexpositionelle Prophylaxe der HIV Infektion. 2002. www.rki.de.

⁶⁷ Rey D, Marimoutou C, Bouhnik A-D i wsp.: Knowledge of HIV postexposure prophylaxis in a population of HIV-positive outpatients: results of a French national survey. *J AIDS* 2004;35:393-400.

⁶⁸ Martin JN, Roland ME, Bamberger J i wsp.: Contrasting non-occupational from occupational exposures: initial findings from the San Francisco HIV Post-Exposure Prevention (PEP) Project. 6th CROI, 1999. *Abst.* 215.

⁶⁹ Martin JN, Roland ME, Neilands TB i wsp.: Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004;18:787-92.

⁷⁰ Groshkopf LA, Kunches LM, Robert LM i wsp.: Surveillance of post-exposure prophylaxis for non-occupational HIV exposures through the U.S. National Registry. XIV International AIDS Conference, 2002. *Abst.* MoOrD1107.

Brazylia wśród 200 homo- i biseksualnych mężczyzn stwierdzono 1 przypadek serokonwersji u przyjmujących profilaktycznie leki antyretrowirusowe i 11 u nie stosujących profilaktyki⁷¹. Także w Brazylii (Sao Paulo) ofiarom gwałtu, jeśli zgłosiły się do lekarza przed upływem 72 godzin włączano zydowudynę i lamiwudynę (jeśli nie było urazów błon śluzowych narządów płciowych) lub oba te leki + indinawir (jeśli istniały urazy błon śluzowych lub doszło do kontaktu analnego) na 28 dni. Wśród 180 leczonych nie doszło do serokonwersji, cztery zakażenia stwierdzono wśród 145 nieleczonych kobiet (2,7%)⁶⁵.

Jednakże profilaktyka poekspozycyjna nie stanowi 100% zabezpieczenia przed zakażeniem w następstwie kontaktów seksualnych. Przypadki nieskuteczności stosowania nawet trzech leków opisywane są w literaturze medycznej. W roku 2004 opisano przypadek transmisji zakażenia HIV na partnera zakażonego mężczyzny, mimo włączenia 3 leków antyretrowirusowych po nieco ponad 4 godzinach od kontaktu analnego bez zabezpieczenia⁷². Opisano także przypadek mężczyzny, u którego nastąpiła późna serokonwersja HIV (po 7 miesiącach od biernego kontaktu analnego z przypadkowym, zakażonym HIV partnerem; podczas kontaktu doszło do pęknięcia prezerwatywy), mimo włączenia profilaktyki poekspozycyjnej (AZT, 3TC, indinawir) po ok. 30 godzinach od kontaktu, przy równoczesnym zakażeniu także HCV⁷³. Często jednak niemożliwe jest odróżnienie, czy do serokonwersji doszło wskutek nieskuteczności profilaktyki poekspozycyjnej, czy z powodu kolejnej ekspozycji na HIV⁷⁴.

W analizie kosztów profilaktyki poekspozycyjnej stosowanej w następstwie narażenia na zakażenie w kontaktach seksualnych prowadzonej w 96 wielkomiejskich obszarach USA wykazano jej opłacalność w zapobieganiu nowym zakażeniom HIV⁷⁵.

Wskazania do profilaktyki po ryzykownym kontakcie seksualnym

W roku 2004 powstały europejskie propozycje dotyczące profilaktyki po ekspozycji na HIV w następstwie kontaktów seksualnych, użycia dożylnie środków odurzających i innych sytuacji powodujących narażenie na zakażenia (NONOPEP)⁷⁶. W jego opracowaniu brali udział eksperci z Austrii, Belgii, Danii, Francji, Grecji, Holandii, Irlandii, Niemiec, Portugalii, Słowenii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Włoch, zaś koordynacją zajmował się Ośrodek Studiów Epidemiologicznych nad AIDS w Katalonii (Hiszpania).

Argumentem dla zaproponowania standardu postępowania stały się wyniki badań francuskich, w których wykazano, iż istnienie krajowych zaleceń dotyczących profilaktyki poekspozycyjnej po ryzykownych kontaktach seksualnych, użyciu dożylnie środków odurzających lub w innych ryzykownych sytuacjach miało wpływ na postępowanie lekarzy, poprawiło ich zdolność akceptacji takich działań, nastawienie do nich, a także ocenę ryzyka⁷⁷.

Dodatkowym argumentem jest wspomniany już fakt, iż prawdopodobieństwo zakażenia HIV w następstwie pozazawodowych ekspozycji na HIV jest większe, niż w przypadku ekspozycji zawodowej. W sytuacji ekspozycji zawodowej możliwe jest wcześniejsze rozpoczęcie stosowania leków antyretrowirusowych, status serologiczny pacjenta jest zwykle znany, łatwiejsza jest obserwacja ekspozowanej osoby. Zupełnie odwrotnie rzecz ma się w przypadku ekspozycji pozazawodowych: mija zwykle więcej czasu do rozpoczęcia profilaktyki, znajomość statusu serologicznego osoby narażającej na zakażenie jest mniejsza, większy jest odsetek osób, które przestały dokonywać badań kontrolnych po ekspozycji.

Wszystkie przytoczone fakty dowodzą konieczności powstania zaleceń dla sytuacji dotyczących pozazawodowych ekspozycji na HIV. Projekt EURO-NONOPEP stanowi opracowanie takich zaleceń, w których uwzględniono także zalecenia amerykańskie (CDC), mające na celu standaryzację leczenia pozazawodowych ekspozycji na HIV, choć każdy kraj Unii Europejskiej ma prawo adaptować te zalecenia do własnej sytuacji epidemiologicznej i własnej polityki dotyczącej profilaktyki po

⁷¹ Harrison LH, Da Logo RF, Moreira RI, Mendelsohn AB, Schechter MI. Post-sexual-exposure chemoprophylaxis (PEP) for HIV: a prospective cohort study of behavioral impact. 8th CROI, 2001. Abst. 225.

⁷² Cordes C, Moll A, Kuecherer C, Marcus U. HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure. AIDS 2004;18:582-5.

⁷³ Terzi R, Niero F, Iemoli E i wsp. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. AIDS 2007;21:262-3.

⁷⁴ Roland ME, Neilands TB, Krone MR i wsp. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. Clin Infect Dis 2004;41:1507-13.

⁷⁵ Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME i wsp. Cost-effectiveness of HIV prophylaxis following sexual or injection drug exposure in 96 metropolitan areas in the United States. AIDS 2004;16:2054-73.

⁷⁶ Almeda J, Casabona J, Simon B i wsp., on behalf of the Euro-NONOPEP Project Group. Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposure in Europe. Euro Surveill 2004;9:35-40.

⁷⁷ Laporte A, Jordan N, Jouvet E i wsp. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. AIDS 2002;16:397-405.

pozazawodowej ekspozycji na HIV, szczególnie w sytuacjach, gdy autorzy projektu używają określenia, iż profilaktyka jest „rozważana” (Tabela 9.I.).

Tabela 9.I. Zalecenia europejskie dotyczące profilaktyki po ekspozycji na HIV w kontakcie seksualnym¹¹.

1. WIADOMO, IŻ OSOBA NARAŻAJĄCA NA INFEKCJĘ JEST ZAKAŻONA HIV	
RODZAJ KONTAKTU	PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA
analny (strona bierna)	zalecana
analny (strona czynna)	rozważana
waginalny (kobieta)	rozważana
waginalny (mężczyzna)	rozważana
oralny z wytryskiem nasienia w usta	rozważana
pryśnięcie nasienia w oko	rozważana
oralny bez wytrysku	odradzana
kobieta - kobieta	odradzana
W przypadku gwałtu lub istnienia jakiegokolwiek czynnika ryzyka (dla któregoś z partnerów), takich jak wysoki poziom wirerii, menstruacja, inne krwawienia podczas kontaktu seksualnego, owrzodzenia narządów płciowych, inne choroby przenoszone drogą płciową:	
analny (strona bierna)	zalecana
analny (strona czynna)	zalecana
waginalny (kobieta)	zalecana
waginalny (mężczyzna)	zalecana
oralny z wytryskiem nasienia w usta	zalecana
oralny kobiety z kobietą	rozważana
2. Nieznany status serologiczny osoby potencjalnie narażającej na zakażenie	
A – Osoba narażająca na zakażenie wykazuje zwiększone ryzyko zakażenia HIV lub pochodzi z obszaru dużej częstości zakażeń (przynajmniej 15%)	
analny (strona bierna)	zalecana
analny (strona czynna)	rozważana
waginalny (kobieta)	rozważana
waginalny (mężczyzna)	rozważana
oralny z wytryskiem nasienia w usta	rozważana
inne sytuacje	odradzana
W przypadku gwałtu lub istnienia jakiegokolwiek czynnika ryzyka (dla któregoś z partnerów), takich jak wysoki poziom wirerii, menstruacja, inne krwawienia podczas kontaktu seksualnego, owrzodzenia narządów płciowych, inne choroby przenoszone drogą płciową	
analny (strona bierna)	zalecana
waginalny (kobieta)	zalecana
waginalny (mężczyzna)	zalecana
oralny z wytryskiem nasienia w usta	zalecana
B – Osoba narażająca na zakażenie nie wykazuje zwiększonego ryzyka zakażenia HIV i nie pochodzi z obszaru o dużej częstości zakażeń HIV	
analny (strona bierna)	zalecana
inne sytuacje	odradzana
W przypadku gwałtu lub istnienia jakiegokolwiek czynnika ryzyka (dla obojga partnerów), takich jak wysoki poziom wirerii, menstruacja, inne krwawienia podczas kontaktu seksualnego, owrzodzenia narządów płciowych, inne choroby przenoszone drogą płciową	
analny (strona bierna)	rozważana
analny (strona czynna)	rozważana
waginalny (kobieta)	rozważana
waginalny (mężczyzna)	rozważana
oralny z wytryskiem nasienia w usta	rozważana
inne sytuacje	odradzana

Lekarz rozważający rozpoczęcie profilaktyki poekspozycyjnej po kontakcie seksualnym powinien uwzględnić następujące informacje:

1. status serologiczny i wywiad dotyczący ryzykownych zachowań osoby zgłaszanej jako źródło stwarzające narażenie na zakażenie HIV, lub – jeśli to możliwe – wykonać test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV,
2. ocena ryzyka zakażenia z uwzględnieniem rodzaju ekspozycji, jak również obecności czynników zwiększających to ryzyko (np. użycie lub nie prezerwatywy, szczegóły dotyczące rodzaju kontaktu seksualnego, istnienie owrzodzeń, zmian zapalnych narządów płciowych),
3. czas, który minął od ekspozycji do zgłoszenia się do lekarza – **profilaktyka powinna być zastosowana najpóźniej w czasie 72 godzin od ekspozycji.**

Wszyscy pacjenci eksponowani na HIV powinni zostać zbadani przez lekarza, włącznie z wykonaniem testu anti-HIV tuż po zdarzeniu, a potem okresowo, przynajmniej do 6 miesięcy po ekspozycji, powinny zostać także wykonane badania dotyczące innych chorób przenoszonych drogą płciową, także HBV.

Jeśli decyzja o rozpoczęciu podawania leków antyretrowirusowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej zostanie podjęta, **leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak tylko to możliwe**, powinno być także dokonywane monitorowanie ewentualnych działań ubocznych leków antyretrowirusowych (morfologia, testy czynności wątroby i nerek) do 6 miesiąca od ekspozycji.

Profilaktyka poekspozycyjna powinna być stosowana w przypadku gwałtów, kiedy niemożliwe jest wykluczenie, iż sprawca nie był zakażony HIV. Profilaktyka powinna być także stosowana w przypadkach gwałtów dokonywanych na osobach nastoletnich⁷⁸.

O tym, jak istotne jest wczesne rozpoczęcie profilaktyki poekspozycyjnej przekonuje przypadek przedstawiony na XII Światowej Konferencji AIDS w Genewie w 1998 roku⁷⁹. U 45-letniego mężczyzny wystąpiły objawy pierwotnej infekcji HIV 25 dni po kontakcie seksualnym z prostytutką w Etiopii, a jego wiramia w tym czasie wynosiła > 10⁶ kopii RNA HIV/ml. Pacjent podawał, iż w czasie 8 dni poprzedzających rozpoznanie utrzymywał z żoną kontakty seksualne bez zabezpieczenia, później używał prezerwatyw. Rozpoczęto terapię antyretrowirusową mężczyzny (zydowodyna, lamiwudyna i indinawir), 10 dni później leczenie tym samym zestawem leków rozpoczęła jego żona, która w tym momencie nie miała przeciwciał anti-HIV, ani wykrywalnego RNA HIV we krwi. Żona kontynuowała leczenie przez miesiąc, ale 3 tygodnie później w jej krwi wykazano obecność RNA HIV (14 kopii/ml). Analiza genetyczna potwierdziła zgodność sekwencji odwrotnej transkryptazy obojga małżonków. Tak więc profilaktyka rozpoczęta 10 – 18 dni po ryzykownym kontakcie seksualnym nie zapobiegło infekcji.

W przypadku narażonych na zakażenie w następstwie kontaktu seksualnego kobiet powinno się uwzględnić możliwość ciąży, a jeśli kobieta jest w ciąży, trzeba to uwzględnić przy wyborze stosowanych leków.

Osoba eksponowana na zakażenie powinna być poinformowana o sposobach zapobiegania kolejnym ekspozycjom, a także o konieczności przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowanymi lekami.

Profilaktyka poekspozycyjna nie powinna być stosowana rutynowo lub tylko ze względu na żądanie pacjenta.

Przy rozważaniu rozpoczęcia przyjmowania leków antyretrowirusowych pacjent powinien zostać poinformowany, iż jak dotąd jednoznacznie nie udowodniono skuteczności profilaktyki po tego rodzaju ekspozycji na HIV. Pacjent powinien wiedzieć także, iż:

- konieczne jest rozpoczęcie lub ponowne stosowanie zachowań zmniejszających ryzyko zakażenia,
- wiedza o skuteczności i działaniach ubocznych leków antyretrowirusowych stosowanych przy ekspozycji seksualnej na HIV jest na razie ograniczona,
- leki stosowane w profilaktyce poekspozycyjnej powodują różnego rodzaju działania uboczne, z których niektóre mogą być niebezpieczne dla zdrowia lub życia,
- dokładne stosowanie się do zaleceń podczas przyjmowania leków, jak przestrzeganie odstępów czasowych między poszczególnymi dawkami leku lub przyjmowanie na pusty żołądek, jeśli tego wymaga wchłanianie leku jest niezwykle ważne i ma na celu maksymalne zwiększenie skuteczności leczenia i zmniejszenie ryzyka nabycia zakażenia szczepem wirusa opornym na leki,
- wystąpienie objawów sugerujących wystąpienie ostrej infekcji HIV powinno skłonić do konsultacji z lekarzem mającym doświadczenie w prowadzeniu pacjentów HIV(+).

Osoby mające mniej, niż 18 lat w momencie ekspozycji na HIV powinny zostać, przed rozpoczęciem leczenia, zbadane przez pediatrę lub lekarza rodzinnego, mającego doświadczenie we właściwych dla wieku potrzebach medycznych, wymaganiach dotyczących wyrażania zgody itp.

Kobiety będące w ciąży (lub kobiety, które w wyniku kontaktu seksualnego mogły zajść w ciążę) powinny zostać zbadane przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej przez specjalistę ginekologa-położnika i skonsultowane z lekarzem

⁷⁸ Merchant RC, Keshavarz R, Low C. HIV post-exposure prophylaxis provided at an urban paediatric emergency department to female adolescents after sexual assault. *Emerg Med J* 2004;21:449-51.

• Crossley J. HIV post-exposure prophylaxis after sexually assault. *Emerg Med J* 2004;21:403.

⁷⁹ Perrin L, Balavoine J-F, Schockmel GA i wsp. Post-exposure prophylaxis and sexual HIV transmission between husband and wife. XII International Conference on AIDS, 1998. Abst. 33189.

mającym doświadczenie w terapii zakażenia HIV podczas ciąży celem określenia, jakie leki antyretrowirusowe wskazane są dla leczenia kobiety i płodu.

Nie jest zalecane przyjmowanie leków antyretrowirusowych w celu zapobiegania zakażeniu HIV kobiet podczas prób zajścia w ciążę z partnerem zakażonym HIV, gdyż znane są metody, dzięki którym możliwe jest bezpieczne posiadanie dziecka przez kobietę niezakażoną HIV z jej zakażonym partnerem.

Zdaniem ekspertów niemieckich stałe pary o różnym statusie serologicznym powinny być wcześniej przygotowane na możliwość wystąpienia ekspozycji na HIV niezakażonego dotąd partnera (partnerki) w następstwie kontaktu seksualnego, podczas którego zawiedzie używana prezerwatywa i mieć – na wszelki wypadek – pierwszą dawkę leków antyretrowirusowych stosowanych w profilaktyce poekspozycyjnej, lub wiedzieć, które z leków przyjmowanych przez zakażonego partnera mogą być zastosowane, mieć też numeru telefonu do lekarza leczącego (lub kliniki) zakażonego HIV partnera, jak również numeru telefonu do ekspertów zajmujących się HIV/AIDS, by móc zasięgnąć konsultacji.

Postępowanie po ekspozycji na HIV w konsekwencji kontaktu parenteralnego ze strzykawką i igłą zawierającą zakażoną HIV krew

Ryzyko zakażenia w następstwie użycia strzykawki i igły, w której znajdowała się krew osoby zakażonej HIV jest większe, niż pracownika służby zdrowia w następstwie zakłucia igłą do iniekcji. Między innymi dlatego, iż w strzykawce narkomana znajduje się zwykle większa ilość krwi, niż w samej tylko igle.

W zaleceniach wspomnianego już projektu Komisji Europejskiej (EURO-NONOPEP Project) profilaktyka poekspozycyjna zalecana jest wówczas, jeśli wiadomo, że osoba używająca tego samego sprzętu do iniekcji jest zakażona HIV, zaś rozważana w przypadku wymiany innych materiałów służących do przygotowywania wstrzykiwanego środka odurzającego, jak garnki, wata używana do filtrowania i tym podobne. Profilaktyka poekspozycyjna nie jest zalecana, gdy nie jest znany status serologiczny osoby używającej wcześniej narzędzi używanych do przygotowywania środka odurzającego do wstrzyknięcia, jednak jeśli częstość zakażeń HIV w danej populacji osób stosujących dożylnie środki odurzające przekracza 15% powinna być rozważana.

W przypadku zakłucia się porzuconą igłą lub zakłucia igłą do iniekcji dokonanego przez agresywną osobę autorzy projektu europejskiego odradzają stosowanie profilaktyki poekspozycyjnej, zaś rozważenie jej stosowania zalecają wówczas, gdy istnieją dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak znajdowanie się igły na obszarze wysokiego ryzyka (częstość infekcji HIV w lokalnej populacji osób uzależnionych od stosowania dożylnie środków odurzających > 15%), wstrzyknięcie krwi lub obecność świeżej krwi w strzykawce. Zalecenia europejskie przedstawiono w tabeli 9.II.

Tabela 9.II. Wskazania do zastosowania profilaktyki poekspozycyjnej u osoby przyjmującej środki odurzające w iniekcjach (zalecenia europejskie).

1. WIADOMO IŻ OSOBA NARAŻAJĄCA JEST ZAKAŻONA HIV	
RODZAJ KONTAKTU	PROFILAKTYKA POEKSPOZYCYJNA
wymiana (wspólne używanie) igieł lub strzykawek	zalecana
wymiana akcesoriów do przygotowywania substancji psychoaktywnych (naczynia, filtry, igły, strzykawki)	rozważana
2. Status serologiczny osoby narażającej nieznan	
wymiana igieł lub strzykawek	odradzana
wymiana akcesoriów do przygotowywania substancji psychoaktywnych (naczynia, filtry, igły, strzykawki)	odradzana
Profilaktyka powinna być rozważana tylko w sytuacjach gdy w populacji osób przyjmujących w iniekcjach środki odurzające częstość zakażeń HIV jest większa od 15%.	
3. Inne kontakty z igłami do iniekcji	
zakłucie porzuconą igłą	odradzana
agresja z użyciem igły do iniekcji	odradzana
W sytuacjach skrajnych, gdy igła używana była przez osobę, o której wiadomo, iż jest zakażona HIV lub na obszarach „dużego ryzyka” (częstość zakażeń HIV w populacji narkomanów > 15%), doszło do iniekcji krwi, głębokiego zakłucia, w strzykawce znajdowała się świeża krew – wskazane rozważenie profilaktyki poekspozycyjnej	

Również w najnowszych zaleceniach amerykańskich, dotyczących profilaktyki HIV/AIDS poza służbą zdrowia, zaleca się jej stosowanie u osób przyjmujących substancje odurzające w iniekcjach, które stosują się do zasad zmniejszania ryzyka (np. nie wymieniają strzykawek z innymi i używają nowych, sterylnych strzykawek do każdej iniekcji), a ekspozycja na HIV była zdarzeniem wyjątkowym.

Profilaktyka po narażeniu na zakażenie HIV w sytuacjach innych, niż praca zawodowa w służbie zdrowia, powinna być częściej stosowana. Wielokrotnie wykazywano, iż jej zastosowanie jest znacznie tańsze, niż późniejsze leczenie osoby zakażonej HIV⁸⁰.

Zalecane leki, czas przyjmowania, badania dodatkowe

W profilaktyce po ekspozycji na HIV poza służbą zdrowia leki wybiera się tak samo, jak dla pracowników służby zdrowia, ekspozowanych na zakażenie podczas wykonywania pracy zawodowej.

Terapia również powinna być prowadzona przez 28 dni.

Wszystkim osobom narażonym na zakażenie wskutek kontaktu seksualnego powinno się oferować wykonanie testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV bezpośrednio po zdarzeniu, a następnie po 6 tygodniach, 3 i 6 miesiącach. Wskazane jest również monitorowanie ewentualnego występowania działań ubocznych leków antyretrowirusowych.

Tak jak w przypadku profilaktyki po ekspozycji zawodowej pracowników służby zdrowia osoba przyjmująca leki antyretrowirusowe po narażeniu na zakażenie HIV przez pierwsze 3 miesiące od zdarzenia, do uzyskania ujemnego wyniku testu anti-HIV, powinna przestrzegać zaleceń zapobiegających ewentualnemu przeniesieniu zakażenia na inne osoby.

W Szwajcarii już w roku 1997 *AIDS-HILFE SCHWEIZ* i *Bundesamt für Gesundheit*⁸¹ wydały ulotkę informującą, iż jeśli zdarzyło się pęknięcie prezerwatywy lub gdy miał miejsce kontakt analny, waginalny lub oralny (z wytryskiem) z osobą zakażoną HIV albo nastąpiła wymiana sprzętu do iniekcji z osobą HIV(+), wówczas należy natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem lub ze szpitalem. Ulotka informuje także, co powinien zrobić w takiej sytuacji lekarz, podkreśla również, że profilaktyka poekspozycyjna nie zastępuje bezpiecznego seksu i bezpiecznego używania narkotyków. Wskazuje także na konieczność uwzględnienia ryzyka zakażenia wirusami zapalenia wątroby (B i C). Podaje adresy (i telefony) placówek, do których można się zgłosić w razie wątpliwości. W innych krajach europejskich, których istnieją protokoły postępowania po ekspozycji na HIV w kontaktach seksualnych informacje na ten temat dostępne są dla lekarzy pracujących we wszystkich szpitalach i innych placówkach służby zdrowia.

W Amsterdamie (Holandia) od maja 2004r. wprowadzono we wszystkich szpitalach protokoły postępowania profilaktycznego w przypadku narażenia na zakażenie poza placówkami służby zdrowia⁸². Umożliwia to szybkie rozpoczęcie profilaktyki, a także późniejszą obserwację osób narażonych na zakażenie zarówno w następstwie kontaktów seksualnych, jak i użycia igieł i strzykawek.

10. Zawodowe zakażenia HIV na świecie

W początkach epidemii AIDS wszystkie przypadki zakażeń HIV podczas wykonywania pracy w służbie zdrowia były szczegółowo opisywane w wiodących czasopismach medycznych, nowe przypadki zakażeń zawodowych nie są już tak szczegółowo przedstawiane w literaturze medycznej, są tylko włączane do zbiorczych danych ośrodków nadzorujących takie zakażenia w różnych krajach. Przypadki zakażeń zawodowych mogą być zgłaszane do krajowych ośrodków nadzoru często z opóźnieniem, czasem nie są zgłaszane w ogóle.

Przypadki zakażeń zawodowych definiowane są jako „pewne” lub udokumentowane oraz „prawdopodobne”. W przypadkach pewnych udokumentowana jest serokonwersja (pojawienie się przeciwciał anti-HIV u osoby, która ich wcześniej nie miała), mająca związek czasowy z wypadkiem w pracy. W przypadkach prawdopodobnych istnieją dane o potencjalnie ryzykownym kontakcie z materiałem zakaźnym podczas wykonywania pracy zawodowej w służbie zdrowia, w dochodzeniu epidemiologicznym nie wykazano istnienia innych czynników ryzyka dla nabycia zakażenia HIV, brak jednak udokumentowanej serokonwersji – najczęściej nie wykonano testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV w dniu wypadku przy pracy lub krótko po nim.

⁸⁰ Grulich AE. *Epidemiologically targeted post-exposure prophylaxis against HIV: an under utilized prevention technology. HIV Med* 2003;4:193-4.

⁸¹ Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für AIDS Fragen (EKAF). *Vorläufige Empfehlungen zur HIV-Postexpositionprophylaxe außerhalb des Medizinalbereichs. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit* 1997;50:4-8.

⁸² Sonder GJB, Regez RM, Brinkman K i wsp. *Prophylaxis and follow-up after possible exposure to HIV, hepatitis B virus and hepatitis C virus outside hospital: evaluation of policy 2000-3. Brit Med J* 2005;330:825-9.

W tabeli 10.I. przedstawiono liczby dotyczące zgłoszonych zawodowych zakażeń HIV pracowników służby zdrowia i szacunkową prevalencję HIV/AIDS w poszczególnych krajach.

Tabela 10.I. Zgłoszone przypadki zakażeń zawodowych pracowników służby zdrowia (stan do grudnia 2002 roku)⁸³.

REGION	Szacunkowa prevalencja HIV/AIDS ⁸⁴	ZAKAŻENIA ZAWODOWE		RAZEM
		udokumentowane	prawdopodobne	
EUROPA				
Francja	100 000	13	31	44
Hiszpania	130 000	5	-	5
Włochy	100 000	5	-	5
Niemcy	41 000	5	33	38
Wielka Brytania	49 500	5	14	19
Belgia	8 100	-	3	3
Szwajcaria	19 000	2	1	3
Holandia	17 000	-	2	2
Dania	3 800	-	1	1
RESZTA ŚWIATA				
Australia	12 000	6	-	6
Kanada	55 000	1	2	3
Republika Południowej Afryki	4 700 000	4	1	5
Argentyna	130 000	1	-	1
Zambia	1 000 000	1	-	1
Meksyk	150 000	-	9	9
Izrael	27 000	-	1	1
Brazylia	600 000	1	-	1
Trynidad - Tobago	17 000	-	1	1
USA	890 000	57	139	196
RAZEM		106	238	344

Jak wyraźnie widać w przedstawionej tabeli zdecydowana większość (94%) przypadków zakażeń zawodowych (325 na 344) pochodzi z krajów mających rozwinięte systemy zgłaszania, ale też względnie niską prevalencję zakażeń HIV. Do istniejącego w Wielkiej Brytanii Ośrodka Agencji Ochrony Zdrowia przez Zakażeniami (*Health Protection Agency Centre for Infection*) nie zgłoszono przypadków zakażeń zawodowych z Azji Południowo-Wschodniej, subkontynentu Indyjskiego, większości krajów Afryki. Nie znaleziono także doniesień w literaturze o zakażeniach zawodowych w tych częściach świata. Nie znaczy to przecież, że w tych regionach nie zdarzają się zakażenia zawodowe, dowodzi tylko nieistnienia sposobów rejestracji takich przypadków.

W przypadku kilkunastu pracowników służby zdrowia w Europie i USA do zakażenia HIV doszło najprawdopodobniej podczas wykonywania pracy w służbie zdrowia na obszarach o dużej częstości występowania zakażeń HIV, szczególnie w Afryce na południe od Sahary i w Indiach. W Wielkiej Brytanii wśród przypadków zakażeń zawodowych zgłoszonych do 1997 roku siedem stanowiły infekcje nabyte podczas wykonywania pracy zawodowej w Afryce, na południe od Sahary⁸⁵.

W tabeli 10.II. przedstawiono specjalności zawodowe pracowników służby zdrowia zakażonych HIV podczas wykonywania pracy w służbie zdrowia.

Tabela 10.II. Udokumentowane i prawdopodobne zakażenia HIV pracowników służby zdrowia (stan do grudnia 2002 roku).

SPECJALNOŚĆ ZAWODOWA	ZAKAŻENIA ZAWODOWE		RAZEM
	udokumentowane	prawdopodobne	
pielęgniarka/położna	56	72	128
lekarz/student medycyny	14	28	42
chirurg	1	17	18
dentysta/pracownik gabinetu dentysty	-	8	8
kliniczni pracownicy laboratoriów	17	22	39
pracownicy paramedyczni/ pogotowia	-	13	13
inni pracownicy laboratoriów	3	4	7
pracownicy prosektoriów	1	3	4
technicy chirurgiczni	2	3	5
technicy pracujący w ośrodkach dializ	1	3	4
terapeuci układu oddechowego	1	2	3

⁸³ *Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Occupational transmission of HIV-1. Summary of published reports. March 2005 edition, data to December 2002. <http://www.hpa.org.uk>.*

⁸⁴ *UNAIDS/WHO Report on HIV/AIDS Global Epidemic 2002 Update.*

⁸⁵ *Local Collaborators, PHLS AIDS and STD Centre, Scottish Centre for Infection and Environmental Health. Occupational acquisition of HIV infection among health care workers in the United Kingdom: data to June 1997. Communicable Dis Publ Health 1998;1:103-6.*

pomocnicy pielęgniarzek	2	19	21
pracownicy porządkowi	3	15	18
inni	5	29	34
RAZEM	106	238	344

Istnieją pewne różnice w przyporządkowywaniu pracowników służby zdrowia do poszczególnych kategorii zawodowych w różnych krajach świata. We Francji, we Włoszech i Hiszpanii, na przykład, iniekcje dożylnie, nakłucia żył wykonują pielęgniarki, natomiast w USA nakłucia żył wykonują pracownicy określani jako „phlebotomists”, zaliczani do pracowników laboratoriów.

Zakażenia zawodowe dotyczyły najczęściej pielęgniarzek i klinicznych pracowników laboratoriów: 69% przypadków udokumentowanych (73 spośród 106) i 39% przypadków prawdopodobnych (94 z 238) zawodowych zakażeń HIV. Lekarze i studenci medycyny (ale nie chirurdzy) stanowili 13% przypadków udokumentowanych (14 ze 106) i 12% prawdopodobnych (28 z 238), natomiast chirurdzy mniej, niż 1% przypadków udokumentowanych (1 na 106) i 7% prawdopodobnych (17 z 238), zaś pracownicy dentyści i dentyści 3% przypadków prawdopodobnych (8 na 238), w tych grupach zawodowych nie udokumentowano żadnego przypadku zakażenia HIV związanego z wykonywaniem pracy zawodowej.

Ryzyko zakażenia HIV istnieje także w **prosektorium**. Nie jest ono duże, jak dotąd opisano tylko jeden udokumentowany przypadek zakażenia w następstwie wykonywania sekcji⁸⁶. Nie mniej zjawisko „serofobii” pojawiło się w latach osiemdziesiątych i niekiedy trwa nadal wśród pracowników prosektorium⁸⁷. Danych dotyczących przeżywalności HIV w zwłokach jest niewiele. W badaniach autorów włoskich HIV izolowano z krwi i komórek jednojądrzastych po ponad 21 godzinach po zgonie⁸⁸. W Finlandii wykazano, iż HIV dawał się izolować z kości czaszki, mózgu, krwi, szpiku, śledziony, węzłów chłonnych i płynu mózgowo-rdzeniowego jeszcze 6 dni po zgonie, zaś pozytywny wynik hodowli uzyskano ze śledziony przechowywanej przez 14 dni po zgodnie w temperaturze 20°C⁸⁹. Autorzy niemieccy izolowali HIV w hodowlach przeprowadzanych z krwi zwłok do 36 godzin po zgonie⁹⁰, a nawet tydzień po zgonie⁹¹, natomiast badacze francuscy izolowali HIV z krwi pobranej 16,5 dnia po zgonie, z wysięku opłucnej pobranego po 13,8 dniach i z płynu osierdziowego pobranego 15,5 dnia po śmierci pacjenta⁹². Poziom wirerii HIV po śmierci zależy od wielu czynników, w tym od poziomu wirerii w momencie zgonu, szczepu wirusa, terapii antyretrowirusowej przed śmiercią, a także temperatury panującej w prosektorium⁴.

Przytoczone dane wskazują, iż ryzyko zakażenia HIV podczas wykonywania sekcji zwłok istnieje, choć nie jest większe, niż dla lekarzy-zabiegowców, dokonujących operacji u pacjentów zakażonych HIV (→ dalej). Z kolei nadmierne środki ostrożności, utrudniające niekiedy swobodę ruchów czy ograniczające pole widzenia, mogą przyczynić się do przeniesienia zakażenia.

W Polsce nie stwierdzono dotąd żadnego przypadku zakażenia HIV u pracownika służby zdrowia, który mógłby mieć związek z wykonywaniem pracy w służbie zdrowia.

11. W jakich sytuacjach dochodziło do zakażeń HIV związanych z wykonywaniem pracy w służbie zdrowia?

Zakażenia HIV związane z wykonywaniem pracy w służbie zdrowia dotyczą najczęściej pielęgniarzek oraz klinicznych pracowników laboratoriów, którzy pobierają krew do badań.

⁸⁶ Johnson MD, Schaffner W, Atkinson J i wsp. Autopsy risk and acquisition of human immunodeficiency virus infection. A case report and reappraisal. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:64-6.

⁸⁷ Burton JL. Health and safety at necropsy. *J Clin Pathol* 2003;56:254-60.

• Patel F. HIV serophobia in the mortuary: an algorithm system for handling high-risk forensic cases. *Med Sci Law* 1997;37:296-301.

⁸⁸ Bankowski MJ, Landay AL, Staes B i wsp. Postmortem recovery of human immunodeficiency virus type 1 from plasma and mononuclear cells. Implications for occupational exposure. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1124-7.

⁸⁹ Nyberg M, Suni J, Haltia M. Isolation of human immunodeficiency virus (HIV) at autopsy one to six days postmortem. *Am J Clin Pathol* 1990;94:422-5.

⁹⁰ Puschel K, Mohsenian F, Laufs R, Polywka S, Ermer M. Postmortem viability of the human immunodeficiency virus. *Int J Legal Med* 1991;104:109-10.

⁹¹ Penning R, Tutsch-Bauer E, Beer G, Gurtler L, Spann W. HIV infection in legal autopsies. *Beitr Gerichtl Med* 1989;47:23-9.

⁹² Douceron H, Deforges L, Gherardi R, Sobel A, Chariot P. Long-lasting postmortem viability of human immunodeficiency virus: a potential risk in forensic medicine practice. *Forensic Sci* 1993;60:61-6.

Spośród lekarzy najczęściej dotyczy ono tych, którzy nie wykonują specjalności zabiegowych, w USA nie potwierdzono dotąd zawodowego zakażenia HIV chirurga (6 infekcji chirurgów ma prawdopodobnie związek z pracą), ani stomatologa (choć zarejestrowano 6 prawdopodobnych przypadków).

W szacunkach Goldberga i wsp.⁹³, dotyczących ryzyka zakażenia HIV chirurga podczas wykonywania pracy zawodowej uwzględniono, iż prawdopodobieństwo to zależy od:

- 1) prawdopodobieństwa, iż skałeczenie narzędziem używanym u pacjenta HIV(+) spowoduje zakażenie,
- 2) liczby skałeczeń i
- 3) stosowania profilaktyki poekspozycyjnej.

Jeśli więc chirurg skałeczy się 3 razy w ciągu 12 miesięcy i nie będzie stosował profilaktyki poekspozycyjnej, roczne ryzyko zakażenia wahać się będzie od 1 : 2 000 000 dla procedur urologicznych / nefrologicznych do 1 : 200 000 dla chirurgów ogólnych, ginekologów. Stosowanie profilaktyki poekspozycyjnej po każdym skałeczeniu zmniejszy to prawdopodobieństwo do – odpowiednio – 1 : 10 000 000 i 1 : 1 000 000. Na podstawie tych wyliczeń autorzy uważają, iż ryzyko zawodowego zakażenia HIV chirurga w miejskich regionach Wielkiej Brytanii jest minimalne lub żadne.

Dane te przeczą stereotypom panującym w polskiej służbie zdrowia. Zarówno studenci Akademii Medycznych, jak i lekarze, przekonani są zwykle, iż ryzyko zakażenia HIV dotyczy przede wszystkim chirurgów, położników, stomatologów. Rzadko myśli się, iż tak naprawdę najbardziej narażone są pielęgniarki.

Większość sytuacji, w których dochodzi do ekspozycji na HIV, nie powinno się w ogóle zdarzyć, a jeśli do nich dochodzi, są wynikiem zamieszania, niepotrzebnego pośpiechu lub braku myślenia o konieczności przestrzegania podstawowych zasad bezpieczeństwa pracy. Tak było z pierwszym przypadkiem zakażenia zawodowego w Szwajcarii, które miało miejsce w 1994 roku⁹⁴: pielęgniarka wyrzucając używaną igłę do plastikowego pojemnika zakłuła się igłą, która już się tam znajdowała (pojemnik był pełny), a używanej wcześniej do pobrania krwi od pacjenta z AIDS. Po 3 miesiącach doszło do serokonwersji. Analiza materiału genetycznego wirusów potwierdziła, iż szczep HIV który zakażył pielęgniarkę pochodził od leżącego na oddziale pacjenta.

Z kolei w USA podczas akcji reanimowania pacjenta z AIDS dwaj pracownicy służby zdrowia zostali zakłuci igłami do iniekcji przez swoich kolegów uczestniczących w tej akcji: u obu doszło do serokonwersji⁹⁵. Zakażenia HIV zdarzały się także po zakłuciu igłą do iniekcji używaną do pobierania krwi od zakażonych HIV pacjentów wskutek zakładania na nią, już po użyciu, plastikowej osłonki⁹⁶. Ten sposób postępowania z igłami do iniekcji od dawna nie jest zalecany w większości krajów świata.

Pierwsze zakażenie zawodowe HIV chirurga w Europie (i jak dotąd jedyne przedstawione w literaturze medycznej) potwierdzono we Włoszech w 1994 r.: podczas przecinania ropnia odbytnicy pacjenta zakażonego HIV lekarz skałeczył się skalpelem w palec wskazujący dłoni lewej. Chirurg zgłosił wypadek przy pracy, ale odmówił przyjmowania zydowudyny. Serokonwersja nastąpiła 6 tygodni po wypadku, a w badaniach filogenetycznych wykazano pokrewieństwo między szczepem wirusa lekarza i pacjenta⁹⁷.

W Biuletynie Instytutu Roberta Kocha w połowie lat dziewięćdziesiątych przedstawiono niektóre z przypadków zakażeń HIV, które uznano za chorobę zawodową w Niemczech w 1995r.⁹⁸:

- 39-letni lekarz, pracujący w ramach pomocy krajom rozwijającym się w wiejskim szpitalu w Afryce (kraj o częstości zakażeń HIV 15 – 20%), na początku roku 1989 zakłuł się głęboko igłą-motyłkiem w palec wskazujący lewej dłoni podczas opieki nad dzieckiem chorym na AIDS. Po około 8 tygodniach wystąpiły objawy sugerujące ostrą infekcję HIV, a po kolejnych 4 miesiącach test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV okazał się dodatni. Żona lekarza nie była wówczas zakażona HIV. W roku 1995 uznano zakażenie HIV lekarza za chorobę zawodową.

⁹³ Goldberg D, Johnson J, Cameron S i wsp. Risk of HIV transmission from patients to surgeon in the era of post-exposure prophylaxis. *J Hosp Infect* 2000;14:99-105.

⁹⁴ Bundesamt für Gesundheitswesen (Schweiz). Berufsbedingte HIV-Infektion. Erster fall in der Schweiz. *BAG Bulletin* 1995;8:4.

⁹⁵ Fitch K, Perez L, De Andres Medina R, Morrono RN. Occupational transmission of HIV in health care workers. *Europ J Publ Health* 1995;5:175-186.

⁹⁶ Marcus R and the CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. Surveillance of health care workers exposed to blood from patients infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1988;319:118-23.

⁹⁷ Ippolito G, and The Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV (SIROH). Scalpel injury and HIV infection in a surgeon. *Lancet* 1996;347:1042.

⁹⁸ Jarke J. Berufsbedingte HIV-Infektionen bei medizinischen Personal. *InfFo Robert Koch Institut*, 1/1996; 13-15.

- 33-letnia doświadczona pielęgniarka oddziału dializ przeżyła na początku 1990 roku operację prawej dłoni. Krótko po powrocie do pracy, podczas manipulacji przy przetocze żylna-tętniczej krwi pacjenta o nieznanym statusie serologicznym popłynęła na jej przedramię, wpłynęła do rękawiczki zalewając nie zagojoną w pełni ranę dłoni. Jako stały dawca krwi pielęgniarka wykonywała test w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV 6 tygodni wcześniej, wynik był ujemny, jednak 11 tygodni po ekspozycji wystąpiła wysoka gorączka z uogólnioną wysypką plamisto-grudkową, a 10 miesięcy po wypadku pojawiły się przeciwciała anti-HIV. W tym samym czasie nastąpiła serokonwersja u męża pielęgniarki. W roku 1995 uznano jej zakażenie za chorobę zawodową.
- 36-letnia doświadczona pielęgniarka, pracująca w oddziale dla chorych na AIDS, pobierała krew z cewnika znajdującego się w żyłę centralnej pacjenta. Krew zamiast wypełnić probówkę rozprysnęła się na twarz pielęgniarki, dostając się do oczu, ust (kobieta poczuła smak krwi), warg, na których znajdowały się świeże zmiany opryszczkowe. 3 dni po zdarzeniu test anti-HIV pielęgniarki był ujemny. Około 30 dni później wystąpiły objawy ostrej infekcji HIV, a 42 dni później - serokonwersja. Wykluczono pozazawodowe możliwości infekcji. Mąż pielęgniarki nie był zakażony. W roku 1995 uznano zakażenie pielęgniarki za chorobę zawodową.
- 24-letnia studentka medycyny, pracująca w czasie studiów na nocnych dyżurach na oddziale hematologii-onkologii i chirurgii w latach 1986 – 1988, doznała wielu kontaktów z krwią pacjentów, a jej dłonie były często pokaleczone. W październiku 1988 stwierdzono serokonwersję, wykazano, iż pozazawodowe możliwości nabycia zakażenia były wysoce nieprawdopodobne, jej mąż nie był zakażony. Ubezpieczyciel odmówił uznania zakażenia za chorobę zawodową, w momencie publikacji doniesienia toczyło się postępowanie odwoławcze. Studentka opublikowała swoje doświadczenia w książce wydanej pod pseudonimem, zatytułowanej „*Jestem lekarzką i jestem zakażona HIV⁹⁹*”.

Analiza przypadków zawodowych zakażeń HIV, które zdarzyły się w Europie od roku 1984 do grudnia 1993 wykazała, że najbardziej „typowe” przypadki serokonwersji związanej z pracą zawodową w służbie zdrowia dotyczą pielęgniarek, które zakłuwają się głęboko igłą podczas pobierania krwi od pacjentów z AIDS¹⁰⁰. Mimo podkreślania niemal od początku epidemii AIDS, iż nakładanie plastikowej osłonki na używaną wcześniej igłę do iniekcji jest czynnością ryzykowną ciągle zdarzają się przypadki zakażeń personelu medycznego spowodowane takim postępowaniem.

W doniesieniach z Niemiec z końca lat dziewięćdziesiątych XX wieku wykazano istnienie 30 przypadków zakażeń zawodowych, z których 6 zostało sklasyfikowanych jako potwierdzone zakażenia zawodowe, 23 – jako prawdopodobnie związane z pracą w służbie zdrowia. Tylko w 9 z tych przypadków doszło do zakłucia igłą lub do parenteralnej ekspozycji na HIV, pozostałe miały być wynikiem ekspozycji błon śluzowych lub pracy z pacjentami zakażonymi HIV. W przypadkach tych, w przeciwieństwie do innych krajów, zakażenia częściej dotyczyły mężczyzn, co zdaniem ekspertów europejskich może sugerować iż niektóre z tych zakażeń zostały nabyte inną drogą¹⁰¹.

Kontakt z krwią pochodzącą od pacjenta znajdującego się w stadium AIDS może powodować również inne zakażenia pracowników służby zdrowia (AIDS definiują przeciwieście infekcje oportunistyczne występujące u zakażonych HIV).

Opisano przypadek gruźlicy palca po zakłuciu igłą podczas pracy w laboratorium¹⁰² i gruźlicy skóry u pielęgniarki, u której doszło do kontaktu zakażonej HIV krwi ze świeżo zadrapaną skórą¹⁰³. Znane są także przypadki przeniesienia zakażenia *Cryptococcus neoformans*¹⁰⁴ i wirusa B zapalenia wątroby (HBV) po zakłuciu igłą zawierającą krew pacjenta zakażonego HIV¹⁰⁵, a także HCV (w tym przypadku po ekspozycji na krew pacjenta zakażonego HIV i HCV u pracownika służby zdrowia udokumentowano zakażenie HCV metodą PCR, nie wykazano serokonwersji HIV, mimo iż od 2 do 6 tygodnia po wypadku pracownik leczony był α interferonem, od 5 do 9 tygodnia rybawiryną)¹⁰⁶.

⁹⁹ Auras A. Ich bin Ärztin und HIV-positiv. Herder Spectrum, Freiburg, 1994.

¹⁰⁰ Fitch K, Perez L, De Andres Medina R, Morrono RN. Occupational transmission of HIV in health care workers. *Europ J Publ Health* 1995;5:175-186.

¹⁰¹ Nonpercutaneous work-related HIV transmission high in Germany. *Eurosurveillance* 1999;4:37-8.

¹⁰² Genne D, Siegrist HH. Tuberculosis of the thumb following a needlestick injury. *Clin Infect Dis* 1998;26:210-11.

¹⁰³ Kramer F, Saase SA, Simms JC, Leedom JM. Primary cutaneous tuberculosis after a needlestick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis. *Ann Intern Med* 1993;119:594-595.

¹⁰⁴ Glaser JB, Garden A. Inoculation of cryptococcosis without transmission of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:266.

¹⁰⁵ Gerberding JL, Hopewell PC, Kaminsky LS, Sande MA. Transmission of hepatitis B without transmission of AIDS by accidental needlestick. *N Engl J Med* 1985;312:56-57.

¹⁰⁶ Morand P, Duterte N, Minazzi H I wsp. Lack of seroconversion in health care worker after polymerase chain reaction-documented hepatitis C resulted from needlestick injury. *Clin Infect Dis* 2001;33:727-9.

Natomiast w przypadku równoczesnego zakażenia pielęgniarki wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i HIV jej zgon spowodowany został niewydolnością wątroby, będącą konsekwencją zakażenia HCV¹⁰⁷.

W jednym z przypadków udało się zapobiec, dzięki zastosowanej profilaktyce poekspozycyjnej składającej się z trzech leków antyretrowirusowych, zakażeniu HIV pracownika służby zdrowia, który zakłuł się igłą do iniekcji, nie udało się jednak zapobiec zakażeniu HCV¹⁰⁸. Przypadków równoczesnego zakażenia HIV i HCV w następstwie zakłucia igłą do iniekcji pracownika służby zdrowia opisano w literaturze medycznej przynajmniej kilka¹⁰⁹.

Niezależnie od HIV zakłucia igłami do iniekcji, zawierającymi krew pacjentów, mogą powodować poważne choroby pracowników służby zdrowia, wywołane innymi drobnoustrojami. Streptokoki grupy A spowodowały martwicze zapalenie powięzi pracownika służby zdrowia¹¹⁰. W literaturze medycznej z 2004 roku znaleźć można opisy zachorowań, będących następstwem zakłucia igłą do iniekcji podczas wykonywania pracy zawodowej w służbie zdrowia – na malarię (w Paryżu)¹¹¹, i na dengę (w małym miasteczku na Węgrzech)¹¹². Nie tylko więc wobec pacjentów zakażonych HIV należy zachowywać szczególną ostrożność w sytuacjach, w których istnieje kontakt z krwią pacjenta.

Jak już wspomniano, nie każde zakażenie HIV, pozostające w czasowym związku z wypadkiem przy pracy w służbie zdrowia, jest konsekwencją wykonywania obowiązków zawodowych, co wykazano badaniami sekwencji DNA regionu C2V2 genu *env*, a w zbieranym później wywiadzie potwierdzono istnienie możliwości pozazawodowego zakażenia dwóch pracowników służby zdrowia¹¹³.

12. Możliwość przeniesienia zakażenia HIV z pracownika służby zdrowia na pacjenta

Ryzyko zakażenia HIV pracowników służby zdrowia podczas wykonywania obowiązków zawodowych jest bardzo niewielkie, choć – jak wiadomo – istnieje. Jednak pracownicy służby zdrowia mają też życie prywatne, w którym dokonywać mogą „ryzykownych zachowań”, niekiedy kończących się zakażeniem HIV. Ośrodki Kontroli Chorób (*Centers for Disease Control* [CDC], Atlanta, USA) podały, iż do 31.12.1989 roku AIDS rozpoznano u 4 802 osób zatrudnionych w służbie zdrowia, a 566 z nich było lekarzami. Nieformalnie szacowano w tym czasie, iż w USA ponad 5 000 lekarzy zakażonych jest HIV¹¹⁴. W roku 1990, w badaniach prowadzonych wśród pracowników służby zdrowia będących dawcami krwi wykazano, iż częstość zakażeń HIV w tej grupie zawodowej wynosiła 0,07%, zaś wśród osób, u których wykryto zakażenie w większości przypadków nie wiązało się ono z wykonywaniem pracy zawodowej¹¹⁵.

W Polsce, jak dotąd, nie stwierdzono zakażenia HIV związanego z wykonywaniem pracy zawodowej w służbie zdrowia.

Mimo zakażeń HIV stwierdzanych wśród pracowników służby zdrowia w żadnym z krajów rozwiniętych nie wprowadzono dla nich obowiązku wykonywania testów na HIV.

W początkach lat dziewięćdziesiątych XX wieku w *Centers for Disease Control and Prevention* (USA) dokonano szacunku prawdopodobieństwa, z jakim zakażony HIV chirurg może nim zakazić swojego pacjenta¹¹⁶. Wzięto pod uwagę następujące sytuacje:

- lekarz dozna skaleczenia podczas zabiegu,

¹⁰⁷ Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C i wsp. *Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury*. *N Engl J Med* 1997;336:919-22.

¹⁰⁸ Fabris P, Manfrin V, Rassa M i wsp. *Triple therapy prevents HIV but not HCV transmission after needlestick injury*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1990-1.

¹⁰⁹ Garces JM, Yazbeck H, Pi-Sunyer T i wsp. *Simultaneous human immunodeficiency virus and Hepatitis C infection following a needlestick injury*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:92-4.

• *AIDS Alert* 1996;11:114-5. *Needlestick infects nurse with two viruses*.

¹¹⁰ *Necrotizing fasciitis due to group A streptococcus after an accidental needle-stick injury*. *N Engl J Med* 1997;337:1699.

¹¹¹ Tarrant AP, Rackline AC, Kots C i wsp. *Occupational malaria following needlestick injury*. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1878-80.

¹¹² Nemes Z, Kiss G, Madarassi EP i wsp. *Nosocomial transmission of dengue*. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1880-1.

¹¹³ Jochimsen EM, Luo C-C, Beltrami JF i wsp. *Investigations of possible failures of postexposure prophylaxis following occupational exposures to human immunodeficiency virus*. *Arch Intern Med* 1999;159:261-3.

¹¹⁴ Gramelspacher GP, Miles SH, Cassel CK. *When the doctor has AIDS*. *J Infect Dis* 1990;162:534-7.

¹¹⁵ Chamberland ME, Petersen LR, Munn VP i wsp. *Human immunodeficiency virus infection among health care workers who donate blood*. *Ann Intern Med* 1994;121:269-73.

¹¹⁶ Chamberland ME, Bell DM. *HIV transmission from health care worker to patient: what is the risk?* *Ann Intern Med* 1992;116:871-73.

- kalejące ostre narzędzie, zanieczyszczone krwią chirurga, będzie miało kontakt z raną pacjenta,
- dojdzie do przeniesienia infekcji na pacjenta.

W dokonanych analizach statystycznych wykazano, iż ryzyko przeniesienia infekcji HIV z zakażonego wirusem chirurga na pacjenta waha się od 0,0024% (ok. 1 na 24 000 zabiegów) do 0,00024% (ok. 1 na 240 000 zabiegów). Przy użyciu tego samego modelu obliczono, iż szacunkowe ryzyko zakażenia pacjenta HBV przez chirurga mającego dodatni antygen HBe wirusa HBV jest znacznie większe i waha się od 0,24% (1 na 240 zabiegów) do 0,024% (1 na 2 400 zabiegów). Podobne szacunki przedstawili także inni autorzy, według których prawdopodobieństwo przeniesienia HIV z chirurga na operowanego pacjenta wynosi od 1 na 100 000 do 1 : 1 000 000 procedur¹¹⁷ lub 1 na 83 000 godzin operacji¹¹⁸.

W literaturze medycznej opisano dotąd trzy przypadki prawdopodobnego przeniesienia HIV z lekarza na pacjenta.

W roku 1990 na Florydzie (USA) rozpoznano AIDS u młodej kobiety, która nie dokonywała wcześniej żadnych ryzykownych zachowań. Podczas rutynowego wywiadu epidemiologicznego podała nazwisko stomatologa, który 2 lata wcześniej usunął jej 2 zęby trzonowe. Kobieta wiedziała, że lekarz na coś chorował. Jego nazwisko znaleziono w rejestrze chorych na AIDS stanu Floryda¹¹⁹.

Stomatolog, cierpiący na objawowe zakażenie HIV od końca 1986 roku, wystosował dramatyczny list otwarty do swoich pacjentów, w którym informował o tym co się stało, zapewniał, iż dopóki pracował przestrzegał zaleceń dotyczących zapobiegania przenoszeniu chorób zakaźnych, jednak mimo to prosił, by leczeni przez niego pacjenci wykonali badania w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV. Stomatolog zmarł na AIDS 3 września 1990 roku¹²⁰, przez 5 lat wykonywał zawód wiedząc o swoim zakażeniu. W prowadzonych na szeroką skalę badaniach infekcję HIV potwierdzono jeszcze u 5 jego pacjentów, w tym 62-letniej kobiety, u których nie wykazano istnienia innych czynników ryzyka, niż kontakt ze stomatologiem. Przez następnych kilka lat prowadzono intensywne badania próbujące wyjaśnić, czy rzeczywiście stomatolog był źródłem zakażenia swoich pacjentów i jak mogło dojść do przeniesienia infekcji. Dokonywane analizy sekwencji DNA wirusów lekarza i pacjentów, jak również badania epidemiologiczne prowadziły badaczy do różnych wniosków: jedni nie wykazywali pokrewieństwa między badanymi szczepami wirusów¹²¹, twierdzili, iż pacjenci nabyli zakażenie od stomatologa¹²². Badania zakończyły się stwierdzeniem, iż wprawdzie nie wiadomo, w jaki sposób zakażenie mogło zostać przeniesione z lekarza na jego pacjentów, to dane epidemiologiczne wskazują, iż bardziej prawdopodobne jest iż zakażeni HIV pacjenci stomatologa właśnie taką drogę nabyli zakażenie, niż że miało miejsce przeniesienie zakażenia z pacjenta na pacjenta¹²³.

W późniejszych badaniach pacjentów innych dentystów zakażonych HIV nie wykazano, by doszło do zakażenia HIV leczonych przez nich pacjentów¹²⁴.

Do roku 1995 przebadano w USA przynajmniej 22 759 pacjentów leczonych przez 53 lekarzy zakażonych HIV (w tym 29 stomatologów oraz 15 chirurgów i położników)¹²⁵. Spośród 113 pacjentów, u których potwierdzono zakażenie HIV, 28 wiedziało o nim przed kontaktem z zakażonym pracownikiem służby zdrowia, u 77 wykazano inne znane czynniki ryzyka zakażenia, 3 pozostawało w trakcie badań w momencie publikacji doniesienia. Pozostałych 5 nie podawało żadnego ryzyka nabycia zakażenia HIV. Izolaty wirusa trzech z pięciu par: pacjent nie podający istnienia ryzyka zakażenia – pracownik służby zdrowia nie wykazały pokrewieństwa wirusów na podstawie analizy sekwencji DNA szczepów HIV.

¹¹⁷ Rhame FS. *The HIV-infected surgeon*. JAMA 1990;264:507-8.

¹¹⁸ Lowenfels A, Wormser G. *Risk of transmission of HIV from surgeon to patient*. N Engl J Med 1991;325:888-9.

¹¹⁹ CDC. *Possible transmission of human immunodeficiency virus to a patient during invasive dental procedure*. MMWR 1990; 39: 489-92.

¹²⁰ Breo DL. *Meet Kimberly Bergalis – the patient in the “dental AIDS case”*. JAMA 1990;264:2018-9.

¹²¹ Dickinson GM, Morhart RE, Klimas NG i wsp. *Absence of HIV transmission from an infected dentist to his patients. An epidemiologic and DNA sequence analysis*. JAMA 1993;269:1802-06.

• DeBry R, Abele LG, Weiss SH i wsp. *Dental HIV transmission?* Nature 1993;361:691.

¹²² Hillis DM, Huelsenbeck JP. *Support for dental HIV transmission*. Nature, 1994; 369: 24-25.

• Ou C-Y, Ciesielski CA, Myers G i wsp. *Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice*. Science 1992; 256:1165-71.

• Myers G. *Molecular investigation of HIV transmission*. Ann Intern Med 1994;121:889-90.

• Mills DM, Huelsenbeck JP. *Support for dental HIV transmission*. Nature 1994;369:24-5.

¹²³ Ciesielski C, Marianos D, Ou CY i wsp. *Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice*. Ann Intern Med 1992;116:798-805.

• Palca J. *CDC closes the case of the Florida dentist*. Science 1992;256:1130-1.

¹²⁴ Dickinson GM, Morhart RE, Klimas NG i wsp. *Absence of HIV transmission from an HIV infected dentists to his patients*. JAMA 1993;269:1802-6.

• Jaffe HW, McCurdy JM, Kalish ML i wsp. *Lack of HIV transmission in the practice of a dentist with AIDS*. Ann Intern Med 1992;121:855-9.

• Longfield JN, Brundage J, Badger G i wsp. *Look-back investigation after human immunodeficiency virus seroconversion in a pediatric dentist*. J Infect Dis 1994;169:1-8.

¹²⁵ Robert LM, Chamberland ME, Cleveland JL i wsp. *Investigations of patients of health care workers identified with HIV. The Centers for Disease Control and Prevention database*. Ann Intern Med 1995;122:653-7.

W styczniu 1999 ukazało się doniesienie z Francji opisujące pierwszy przypadek zakażenia HIV pacjenta przez chirurga podczas wykonywania zabiegu operacyjnego¹²⁶. Historia tego przypadku była następująca: w czerwcu 1995 roku jedno z czasopism medycznych doniosło, iż ortopeda pracujący w publicznym szpitalu na przedmieściach Paryża zakaził się HIV podczas pracy zawodowej 12 lat temu. We wrześniu 1995 lekarz poprosił dyrektora szpitala o przebadanie operowanych przez siebie pacjentów i o poinformowanie prasy o tej prośbie. W październiku 1995 francuskie Ministerstwo Zdrowia zaoferowało testy na HIV pacjentom operowanym przez ortopeda, których zidentyfikowano z dokumentacji dotyczącej procedur inwazyjnych. W tym samym miesiącu otwarto w szpitalu bezpłatną linię telefoniczną, gdzie udzielano informacji, przyjmowano zgłoszenia pacjentów mających ryzyko zakażenia HIV i przekazywano ich do dalszych konsultacji i wykonywania testów na HIV, do pozostałych pacjentów operowanych przez lekarza wysłano list informujący o sytuacji, niewielkich rozmiarach ryzyka nabycia zakażenia HIV podczas operacji i sugerujący kontakt z lekarzem lub bezpłatną linią informacyjną. W przypadku listów, które wróciły do nadawcy podjęto starania o uzyskanie aktualnego adresu. Do wszystkich, którzy nie odpowiedzieli, wysłano listy ponownie. Zidentyfikowano jednego zakażonego HIV pacjenta: kobietę operowaną przez chirurga w roku 1992, której wykonano wszczepienie protezy stawu biodrowego z przeszczepem kości – operacja trwała 10 godzin; w następnym roku lekarz wykonywał jeszcze inne drobniejsze zabiegi u tej samej pacjentki. Dawca kości nie był zakażony HIV.

Lekarz - ortopeda nabył zakażenie wskutek zranienia podczas zabiegu operacyjnego w 1983 roku, nie zgłosił wówczas wypadku przy pracy. Mimo iż testy serologiczne nie dokumentują zakażenia zawodowego, chirurg nie wykazywał innych czynników ryzyka, zaś pacjent, od którego najprawdopodobniej nabył zakażenie otrzymał wiele transfuzji krwi i produktów krwiopochodnych, które nie były badane w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV, a lekarz krótko po tym wypadku przebył chorobę sugerującą ostry zespół retrowirusowy. Przeszedł wykonywać zawód w październiku 1993 r z powodu depresji – nie wykonywał wtedy testów na HIV. W marcu 1994 roku rozpoznano u niego AIDS.

Analizy sekwencji genetycznych izolatów HIV lekarza i operowanej przezeń pacjentki potwierdziły związek epidemiologiczny – zakażenie zostało przeniesione z lekarza na pacjentkę.¹²⁷

W styczniu 2006 roku opublikowano doniesienie z Madrytu o przeniesieniu zakażenia HIV z lekarza na pacjentkę podczas wykonywania cesarskiego cięcia¹²⁸. Lekarz, w tym czasie nieświadomy swojego zakażenia HIV, doznał zakłucia igłą do iniekcji podczas wykonywania operacji. Jego 32-letnia pacjentka wykonywała czasie ciąży testy w kierunku HIV, których wyniki były ujemne, ciąża i zabieg przebiegały bez powikłań, na świat przyszła zdrowa dziewczynka.

Dwa tygodnie po zabiegu pacjentka zaczęła gorączkować, wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych oraz uogólniona wysypka. Krew pobrana po 10 tygodniach od cesarskiego cięcia wykazała zakażenie HIV pacjentki: poziom wirerii wynosił 1 400 kopii RNA HIV/ml, liczba komórek CD4 – 607/μl. Dziecko i partner kobiety okazali się niezakażeni.

7 miesięcy po zabiegu wykonano testy u operującego lekarza, który okazał się zakażony HIV, jego poziom wirerii wynosił w tym czasie 1 500 kopii RNA HIV/ml, liczba komórek CD4 – 720/μl.

W wykonanych badaniach genetycznych potwierdzono podobieństwo szczepów wirusa pacjentki i lekarza. Ponieważ partner życiowy pacjentki, jak i jej dziecko nie są zakażeni HIV autorzy doniesienia sugerują, iż źródłem jej infekcji był lekarz.

Przedstawione przypadki infekcji pacjentów związanych z pracą stomatologa, ortopedy i ginekologa są jedynymi jak dotąd na świecie sytuacjami, w których dopuszczano możliwość przeniesienia zakażenia HIV z lekarzy na ich pacjentów.

W marcu 2000 r. ukazało się doniesienie, w którym opisano przypadek 61-letniej kobiety, w marcu 1996 roku hospitalizowanej w celu wykonania zabiegu chirurgicznego w szpitalu na przedmieściach Paryża¹²⁹, u której kilka tygodni później wystąpiły objawy infekcji pierwotnej, z zapaleniem wątroby i znaczną utratą wagi ciała, potwierdzono też zakażenie HIV z wysoką wirerią. W dochodzeniach epidemiologicznych nie zidentyfikowano żadnych czynników ryzyka dla nabycia zakażenia HIV przez pacjentkę. W zespole chirurgicznym, operującym pacjentkę, nie było żadnej osoby zakażonej HIV, natomiast zakażenie HIV wykazano u dwóch pielęgniarek opiekujących się nią podczas nocnych dyżurów. W wykonanych badaniach filogenetycznych potwierdzono, iż źródłem zakażenia była jedna z pielęgniarek, wówczas nieświadoma swej infekcji, którą

¹²⁶ Lot F, Seguiet JC, Feguex S i wsp. Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med* 1999;130:1-6.

¹²⁷ Blanchard A, Ferris S, Chamaret S i wsp. Molecular evidence for nosocomial transmission of human immunodeficiency virus from a surgeon to one of his patients. *J Virol* 1998;72:4537-40.

¹²⁸ Mallolas J, Arnedo M, Pumarola T i wsp. Transmission of HIV-1 from an obstetrician to a patient during a caesarean section. *AIDS* 2006;20:285-7.

¹²⁹ Goujon CP, Schneider VM, Grofti J i wsp. Phylogenetic analyses indicate an atypical nurse-to-patient transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2000;74:2525-32.

miesiąc później hospitalizowano z powodu niewydolności wątroby i rozpoznano zakażenie HCV i HIV – z wysoką wiremią i niską liczbą komórek CD4 (94/μl). Autorzy doniesienia nie podali, w jakich okolicznościach mogło dojść do zakażenia pacjentki.

Mimo, iż przeniesienie zakażenia HIV z pracownika służby zdrowia na pacjenta jest bardzo mało prawdopodobne i zdarza się niezwykle rzadko, to ciągle podanie do publicznej wiadomości informacji o zakażeniu zwłaszcza znanego lekarza budzi ogromny strach. W roku 2003 w Kanadzie wybuchło duże zamieszanie po upublicznieniu informacji o śmierci na AIDS 48-letniej lekarki, będącej chirurgiem dziecięcym. Szpital zaoferował wykonanie testów w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV wszystkim operowanym przez nią dzieciom. Zbadano 2 175 spośród nich, u żadnego nie stwierdzono obecności tych przeciwciał. Nie wykonano badań u 15% leczonych przez nią dzieci z powodu albo niemożności ich odnalezienia, albo z powodu braku zgody rodziców na przeprowadzenie testów¹³⁰.

Znacznie częściej zdarza się przeniesienie zakażeń HBV i HCV z pracownika służby zdrowia na pacjenta. Od wprowadzenia testów serologicznych w latach siedemdziesiątych XX wieku do roku 2003 istniało ponad 45 doniesień o przeniesieniu zakażenia HBV z pracowników służby zdrowia na ponad 400 pacjentów i 6 doniesień o przeniesieniu HCV z pracowników służby zdrowia na 14 pacjentów¹³¹.

Przeniesienie zakażenia HIV podczas kontaktów ze służbą zdrowia

Poza niezwykle rzadkimi przypadkami przeniesienia zakażenia HIV z pracownika służby zdrowia na pacjenta znacznie częściej, niestety, zdarzało się przeniesienie zakażenia HIV na pacjentów podczas kontaktów ze służbą zdrowia. Przypadki takie zdarzały się zarówno w krajach rozwijających się, jak i rozwiniętych.

Podanie, przez pomyłkę, zakażonej HIV krwi hospitalizowanym pacjentom podczas przygotowywania ich do badań diagnostycznych z użyciem izotopów zdarzyło się w Holandii (jeden przypadek – 58-letni pacjent otrzymał przypadkowo iniekcję 100 – 200 μl krwi męzczyzny zakażonego HIV, który zmarł kilka dni później – pomyłkę wykryto po kilku minutach, w ciągu 45 minut rozpoczęto podawanie ZDV w dawkach większych, niż zalecane obecnie dawki terapeutyczne, mimo to po 41 dniach nastąpiła serokonwersja¹³²) i USA (dwa przypadki, w których również doszło do przeniesienia zakażenia mimo szybkiego rozpoczęcia stosowania profilaktyki poekspozycyjnej¹³³). W konsekwencji *Centers for Disease Control* opublikowały w roku 1992 zalecenia mające zmniejszyć możliwości pomyłek w takich sytuacjach¹³⁴.

Prawdopodobne przeniesienie infekcji z dziecka zakażonego HIV na niezakażone zdarzyło się w nowojorskim szpitalu pediatrycznym¹³⁵. Nie ustalono, w jaki sposób do tego doszło.

Z kolei w duńskim szpitalu jedynym wytłumaczeniem nabycia zakażenia przez dziecko leczone w oddziale onkologicznym była niezauważona przez personel wizyta u innego, zakażonego HIV dziecka. W każdej z jednoosobowych sal, w zasięgu dzieci, znajdowały się kolorowe pojemniki na używane strzykawki i igły. Najprawdopodobniej zabawa takim pojemnikiem spowodowała przeniesienie zakażenia HIV¹³⁶.

Australijski chirurg przyjmując pacjenta (który niedługo później zmarł na AIDS), a następnie innych pacjentów, używał podczas wykonywania drobnych zabiegów tych samych, niedostatecznie wysterylizowanych narzędzi, co spowodowało przeniesienie infekcji na 4 kobiety w średnim wieku¹³⁷. Interesujące jest orzeczenie Trybunału Medycznego Nowej Południowej Walii w tej sprawie, który przyznał, iż doktor jest odpowiedzialny za zakażenie czterech kobiet, jednakże ze względu na wiek,

¹³⁰ Editorial. Doctor on trial. *Lancet Infect Dis* 2004;4:259.

¹³¹ Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M i wsp., European Consensus Group. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213-30.

¹³² Lange JMA, Boucher CAB, Hollak CEM i wsp. Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV. *N Engl J Med* 1990;19:1375-7.

¹³³ Davis LE, Hjelle BL, Miller VE i wsp. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992;42:1736-9.

• Polder JA, Bell DM, Rutheford GW i wsp. Investigation of inadvertent injections of HIV-contaminated material during nuclear medicine procedures. VII International AIDS Conference, Florence 1991:379.

• Palmer DL, Hjelle BL, Willey CA i wsp. HIV-1 infection despite immediate combination antiretroviral therapy after infusion of contaminated white cells. *Am J Med* 1994;97:289-95.

¹³⁴ CDC: Patient exposures to HIV during nuclear medicine procedures. *MMWR* 1992;41:575-8.

¹³⁵ Blank S, Simonds RJ, Wesfuge I i wsp. Possible nosocomial transmission of HIV. *Lancet*, 1994; 344: 512-514.

¹³⁶ Nielsen H, Rosthoj S, Machuca R i wsp. Nosocomial child-to-child transmission of HIV. *Lancet* 1998;352:1520.

¹³⁷ Chant K, Lowe D, Rubin G. Patient-to-patient transmission of HIV in private surgical consulting rooms. *Lancet* 1993;342:1548-9.

pozycję, nienaganną reputację i wspinałą dotychczasową praktykę niewłaściwym byłoby zmuszanie go do zapłacenia grzywny lub karania w jakikolwiek inny sposób; zaproponowano więc jedynie udzielenie nagany¹³⁸.

W roku 1999 opisano przeniesienie zakażenia HIV z seropozytywnego pacjenta na innego chorego, leczonego z powodu deficytu odporności humoralnej, co potwierdzono badaniami epidemiologicznymi i filogenetycznymi¹³⁹. Co ciekawe, u pacjenta zakażonego HIV podczas podawanych w przychodni iniekcji dożylnych immunoglobulin, stwierdzono przejściowy wzrost produkcji immunoglobulin G i M, który zmniejszył się po włączeniu leków antyretrowirusowych. Jedyna możliwość przeniesienia zakażenia wiązała się z używaniem u obu pacjentów tego samego leku, pobieranego z tej samej fiolki. Pacjent – „źródło” w czasie prawdopodobnego przeniesienia zakażenia miał bardzo wysoką wiramię (10⁵ kopii RNA HIV/ml).

Zdarzały się również przypadki zakażenia HIV kobiet poddawanych zabiegom sztucznego zapłodnienia. Jeden z pierwszych opisów dotyczy 4 kobiet z Nowej Południowej Walii w Australii, które nabyły infekcję wskutek zapłodnienia nasieniem dawcy, co zdarzyło się przed wprowadzeniem obowiązkowych dla dawców spermy testów w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV¹⁴⁰. Podobne przypadki zakażeń opisywano również w USA¹⁴¹. Autorzy amerykańskiego doniesienia sugerowali nawet wówczas, iż w przypadku kobiet, u których potwierdzono zakażenie HIV, a nie zidentyfikowano czynnika ryzyka nabycia tej infekcji, należy pytać o dokonywane wcześniej zabiegi sztucznego zapłodnienia.

Jednakże nawet obowiązek badań dawców nasienia nie dawał dawniej pełnych gwarancji bezpieczeństwa. W latach dziewięćdziesiątych u 35-letniej pracownicy niemieckiej służby zdrowia pojawiły się objawy ostrej infekcji HIV trzy tygodnie po próbie sztucznego zapłodnienia przy użyciu świeżego nasienia dawcy¹⁴². Trzy tygodnie później potwierdzono obecność w jej krwi przeciwciał anti-HIV (EIA i Western blot). W ponownym badaniu dawcy nasienia stwierdzono serokonwersję, a analiza wirusowego RNA dawcy i kobiety wykazała niemal 100% identyczność szczepów wirusa. Reszta nasienia tego samego dawcy została poddana krioprecypitacji, a następnie podana 12 innym kobietom. U żadnej z nich nie stwierdzono serokonwersji w okresie obserwacji trwającej 3 miesiące po próbie zapłodnienia¹⁴³. Autorzy tych doniesień przestrzegają lekarzy zajmujących się sztucznym zapłodnieniem przed stosowaniem świeżego nasienia i sugerują, iż tak długo jak kwarantanna oddawanego anonimowo nasienia nie jest obowiązkowa (jak na przykład w Niemczech), tak długo sztuczne zapłodnienie powinno być rozważane jako źródło zakażenia HIV.

W Polsce dawców nasienia obowiązuje przeprowadzenie dwukrotnego badania serologicznego w kierunku zakażenia HIV, to jest w dniu pobrania nasienia i po 6- miesięcznym okresie karencji nasienia. Pobrane nasienie można zastosować po uzyskaniu badań przesiewowych, stwierdzających brak przeciwciał anti-HIV u dawcy w obu tych badaniach¹⁴⁴.

Istnieje także doniesienie o skutecznej profilaktyce poekspozycyjnej u kobiety, której podano nasienie męczyzny znajdującego się w trakcie serokonwersji. Po 10 dniach od podania nasienia rozpoczęto podawanie leków antyretrowirusowych, doszło do zapłodnienia, kobieta urodziła zdrowego chłopca i nie nabyła zakażenia HIV¹⁴⁵.

Zakażenia HIV w placówkach służby zdrowia krajów rozwijających się

Przenoszenie HIV, ale też i innych drobnoustrojów występujących we krwi, przez niedostatecznie sterylne sprzęt do iniekcji, zdarza się ciągle w wielu krajach rozwijających się. Według szacunków WHO pracownicy służby zdrowia i tradycyjni uzdrowiacze używali wielokrotnie niesterylizowanych strzykawek do ponad 6,6 miliardów iniekcji (na ponad 16,7 miliardów dokonywanych iniekcji w krajach rozwijających się), co spowodowało przeniesienie HBV na 21 mln pacjentów, HCV na 2 mln, a HIV na 260 000 osób¹⁴⁶.

¹³⁸ Ragg M. Patient-to-patient transmission trial. *Lancet* 1994;344:1695.

¹³⁹ Katzenstein TL, Jorgensen LB, Permin H i wsp. Nosocomial HIV-transmission in an outpatient clinic detected by epidemiological and phylogenetic analyses. *AIDS* 1999;13:1737-44.

¹⁴⁰ Morgan J, Nolan J. Risk of AIDS with artificial insemination. *N Engl J Med* 1986;314:386.

¹⁴¹ Araneta MRG, Mascola L, Eller A i wsp. HIV transmission through donor artificial insemination. *JAMA* 1995; 273: 854.

¹⁴² Matz B, Kupfer Y, Ko P. i wsp. HIV-1 infection by artificial insemination. *Lancet*, 1998;351:728.

¹⁴³ Ross R, Elgas M, Roggendorf M. HIV-1 transmission through artificial insemination. *Lancet* 1998;351:1812-3.

¹⁴⁴ Wołczyński S. Zasady postępowania w ośrodkach leczących nieplodność technikami rozrodu wspomaganego medycznie. W: Ministerstwo Zdrowia. Postępowanie zapobiegawcze i diagnostyczne w przypadku zakażenia HIV i zachorowania na AIDS. KC ds. AIDS, Warszawa, 2003.

¹⁴⁵ Bloch M, Carr A, Vasak E, Cunningham P, Smith D. The use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis after successful artificial insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:760-1.

¹⁴⁶ Gisselquist D. Unexplained high HIV-1 incidence in a cohort of Malawi men. *Sex Transm Dis* 2003;30:183-4.

Jedne z pierwszych doniesień o udziale służby zdrowia w przenoszeniu infekcji pochodziły z terenów byłego Związku Radzieckiego. 265 dzieci poniżej 15 roku życia i 23 dorosłe kobiety uległy zakażeniu wirusem HIV-1 w 13 szpitalach południowej Rosji (Elista, Wołgograd, Stawropol, Grozny, Astrachań, Rostów nad Donem) od maja 1988 do sierpnia 1989. Wszystkie dzieci i 1 kobieta uległy zakażeniu wskutek niedostatecznych technik sterylizacji, pozostałe kobiety miały nabyć infekcję w konsekwencji karmienia piersią zakażonych HIV dzieci. Źródłem infekcji okazało się dziecko zakażonych HIV rodziców (mężczyzna nabył zakażenie podczas służby wojskowej w Angoli, a po powrocie zakaził żonę), które zostało przyjęte do szpitala w Eliście w maju 1988¹⁴⁷. W roku 2003 podano, iż w szpitalach południowej Rosji zakażeniu HIV uległo 274 dzieci, spośród nich żyje 140, obecnie leczonych HAART¹⁴⁸.

Problemy Rumunii (duża częstość zakażeń HIV wśród dzieci) i Chin (zakażenia HIV w następstwie sprzedawania plazmy w komercyjnych bankach krwi) przedstawiono w osobnych rozdziałach (HIV/AIDS na świecie). Zakażenia HIV wśród sprzedających plazmę zdarzały się również w innych krajach, jak Indie¹⁴⁹, Hiszpania^{150,151}, Meksyk¹⁵², jednak były to tylko sporadyczne przypadki. Zakażenia HIV w konsekwencji pobierania krwi do badań odnotowano w Malawi¹⁵³.

Zupełnie osobnym przypadkiem jest sytuacja pracowników służby zdrowia w Libii. W końcu lat dziewięćdziesiątych doszło do zakażenia HIV (w wielu przypadkach także HCV i HBV) ponad 400 dzieci w szpitalu w Bengazi (Libia). Za zakażenie dzieci uczyniono odpowiedzialnymi pracowników bułgarskich – 1 lekarza i 5 pielęgniarek oraz palestyńskiego lekarza – pracujących w Libii. W roku 1999 rozpoczął się ich proces przed sądem w Bengali. Zostali oskarżeni o świadome, zamierzone zakażenie dzieci, na rozkaz CIA i Izraela w celu destabilizacji państwa libijskiego, za co grozi im kara śmierci¹⁵⁴. Proszeni przez rząd libijski o opinie profesor Luc Montagnier (Francja, współodkrywcą wirusa HIV) i profesor Vittorio Collizzi (Włochy) stwierdzili, iż do zakażeń dzieci doszło w następstwie zaniedbań higienicznych w szpitalach w Bengazi, jeszcze przed przyjazdem bułgarskich pracowników¹⁵⁵, czego jednak nie uwzględniono w postępowaniu sądowym. 6 maja 2004 r. ogłoszono wyrok: bułgarskiego lekarza skazano na 4 lata więzienia, palestyńskiego lekarza i pielęgniarki na śmierć przez rozstrzelanie. Pracownicy służby zdrowia pozostają w dalszym ciągu w areszcie domowym. Libia domaga się odszkodowania od władz Bułgarii dla rodzin zakażonych dzieci w wysokości porównywalnej z odszkodowaniami wypłaconymi przez Libię rodzinom ofiar katastrofy samolotu nad szkockim miasteczkiem Lockerby, wysadzonego przez libijskich terrorystów (zginęło wówczas 259 pasażerów samolotu PanAm i 11 mieszkańców miasteczka). 19 grudnia 2006r. libijski sąd utrzymał karę śmierci przez rozstrzelanie, po tym, jak sędzia odmówił rozpatrzenia naukowych dowodów oczyszczających pracowników służby zdrowia¹⁵⁶. Rokowania nad sposobem rozwiązania sytuacji trwają w dalszym ciągu.

Do zwiększenia ryzyka zakażenia HIV dochodzić może także w sytuacjach, które – zwłaszcza w erze AIDS – nie powinny się zdarzyć, ale wszystko tak naprawdę zależy od ludzi.

16 kwietnia 1999r. stan Kalifornia W USA zelektryzowała wiadomość, iż w małym laboratorium w Palo Alto, będącym własnością firmy SmithKline Beecham, pracownica pobierała krew do badań używając wielokrotnie tej samej igły do iniekcji, płuczac ją tylko pod bieżącą wodą¹⁵⁷. 17 kwietnia wysłano listy do 3 600 pacjentów, którzy wykonywali badania w tym laboratorium w czasie, kiedy była tam zatrudniona wspomniana pracownica, to znaczy od czerwca 1997r¹⁵⁸. Zaoferowano im wykonanie bezpłatnych testów w kierunku zakażenia HIV i wirusami zapalenia wątroby. Okazało się przy tym, iż w Kalifornii uprawnienia do pobierania krwi pacjentów uzyskać można było po 10 godzinach szkolenia teoretycznego i 3 skutecznych wkłuciach do żyły pacjenta. Takie zasady wprowadzono w roku 1971, kiedy krew pobierały zwykle doświadczone pielęgniarki, dla których takie szkolenie było tylko przypomnieniem wiadomości. Wspomniana wyżej pracownica laboratorium miała > 50 lat, 10-

¹⁴⁷ Pokrovsky VV. Localization of nosocomial outbreak of HIV infection in southern Russia in 1988 -1989. *Int. Conf. AIDS, Amsterdam 1992, (Abstract PoC 4138).*

¹⁴⁸ Uliukin I, Vedemed E, Voronin E. Quality of life of mothers having nosocomially HIV-infected children in Russia. *Disabil Rehabil 2003;25:1147-52.*

¹⁴⁹ Bannerjee K, Rodrigues J, Israel Z i wsp. Outbreak of HIV seropositivity among commercial plasma donors in Pune, India. *Lancet 1989 ii:166.*

¹⁵⁰ Kohlhof S, Flessenkämper S. Tenth case of HIV transmission after plasma donation. *Lancet 1988;ii:965.*

¹⁵¹ Navarro V, Roig P, Nieto A i wsp. A small outbreak of HIV infection among commercial plasma donors. *Lancet 1988;2: 42.*

¹⁵² Avila C, Steller HC, Sepulveda J i wsp. The epidemiology of HIV transmission among paid plasma donors, Mexico City, Mexico. *AIDS 1989;3:631-3.*

¹⁵³ Gisselquist D. Unexplained high HIV-1 incidence in a cohort of Malawi men. *Sex Transm Dis 2003;30:183-4.*

¹⁵⁴ Yerly S, Quadri R, Negro F i wsp. Nosocomial outbreak of multiple bloodborne viral infections. *J Infect Dis 2001;184:369-72.*

¹⁵⁵ Krosner K. Libyan government lets AIDS experts comment on hospital deaths. *Brit Med J 2003;327:360.*

¹⁵⁶ Bonn D. Outrage as Libyan court throws out vital scientific evidence. *Lancet Infect Dis 2007;7:85.*

¹⁵⁷ Russel S, Lee HK, Fernandez L: *San Francisco Chronicle - April 17, 1999*

¹⁵⁸ *Associated Press, April 21, 1999*

godzinne szkolenie odbyła w roku 1994, przedtem pracowała poza służbą zdrowia. Przypadek ten skłonił władze do przeanalizowania sposobu szkolenia osób pobierających krew do badań laboratoryjnych.

W Polsce prawdopodobne przeniesienie zakażenia HIV zdarzyło się podczas przewlekłego dializowania pacjenta w Legnicy¹⁵⁹. Do 4 przypadków zakażenia HIV dzieci doszło w początku lat dziewięćdziesiątych w jednym ze szpitali na Śląsku, jednego w Łodzi. Rodzice kilkorga dzieci wystąpili o odszkodowania, które zostały im przyznane, wraz z dożywotnimi rentami dla zakażonych dzieci. Ministerstwo Zdrowia nie złożyło odwołania od wyroku. Nie ustalono w jaki sposób mogło dojść do zakażenia dzieci w placówce służby zdrowia¹⁶⁰.

I na zakończenie historia jak z kiego kryminału. W styczniu 1995 roku stwierdzono zakażenie HIV u pielęgniarki pracującej w jednym ze szpitali w okręgu Lafayette (Luizjana, USA). Dochodzenie epidemiologiczne wykazało, iż w latach 1984 – 1995 utrzymywała kontakty seksualne z kilkoma mężczyznami – żaden z nich (badania wykonywano w latach 1995 – 1998) nie był zakażony HIV. Podczas wykonywania pracy zawodowej nie doznała żadnych zakłuć ostrymi narzędziami, była natomiast dawczynią krwi w jednym z lokalnych banków krwi, a ostatni ujemny test na HIV pochodził z kwietnia 1994r. Pielęgniarka oskarżyła jednego ze swoich partnerów, lekarza gastroenterologa, iż 4 sierpnia 2004r. zakaził ją poprzez wykonanie iniekcji domięśniowej, zawierającej zakażoną HIV krew (jakiś czas wcześniej zerwała trwający wiele lat związek, ale lekarz dalej robił jej zastrzyki – feralnego dnia też była przekonana, iż wstrzyknął jej witaminę B₁₂). W dalszych badaniach zidentyfikowano zakażonego HIV pacjenta, od którego lekarz pobrał krew 4 sierpnia 1994r. – jego nazwisko było jednym z ostatnich zapisanych przez lekarza w rzekomo zaginionym, ale odnalezionym w śledztwie, laptopie, a zapis o pobraniu krwi różnił się od zapisów innych procedur dokonywanych w gabinecie lekarza. W przeprowadzonych badaniach filogenetycznych potwierdzono ścisłe pokrewieństwo szczepów wirusa HIV pacjenta i pielęgniarki, co pozwoliło – po raz pierwszy w USA – na oskarżenie lekarza o usiłowanie dokonania zabójstwa drugiego stopnia¹⁶¹. W pierwszej instancji skazany został na 50 lat pozbawienia wolności¹⁶², wnoszone apelacje odrzucił ostatecznie Sąd Najwyższy USA w marcu 2002 roku⁴².

13. Znane przypadki nieskuteczności profilaktyki poekspozycyjnej

Profilaktyczne stosowanie leków antyretrowirusowych zmniejsza ryzyko zakażenia HIV, nie daje jednak absolutnej ochrony.

Do grudnia 2002 roku znane były 24 przypadki nieskuteczności profilaktyki po zawodowej ekspozycji na HIV¹⁶³. W 17 przypadkach stosowano tylko AZT, w dwóch – dwa leki, w 5 – trzy lub cztery leki antyretrowirusowe. W 14 przypadkach pacjent, od którego pochodził zakaźny materiał był leczony lekami antyretrowirusowymi, w 3 nie podano takich informacji. Brak jest jednak danych w ilu przypadkach profilaktyka antyretrowirusowa była skuteczna. Należy sądzić, iż przy dużym rozpowszechnieniu stosowania profilaktyki poekspozycyjnej, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, przypadki nieskuteczności stanowią tylko niewielki odsetek wśród przypadków skutecznego zapobiegania zakażeniu. Potwierdzają to autorzy amerykańscy: na 57 udokumentowanych do roku 2001 przypadków zakażeń zawodowych tylko 3 zdarzyły się po roku 1996, w jednym przypadku miała miejsce nieskuteczność profilaktyki poekspozycyjnej, pozostałych dwóch pracowników służby zdrowia nie przyjmowało leków antyretrowirusowych¹⁶⁴.

W opisanych przez Jochimsena 11 przypadkach nieskuteczności profilaktyki poekspozycyjnej u pracowników służby zdrowia dziesięć ekspozycji spowodowanych było zakłuciem lub skaleczeniem: w 8 przypadkach igłą zawierającą światło, w 1 – ostrzem, w 1 – pękniętą probówką, jeden przypadek był wynikiem kontaktu zakażonej HIV krwi z błonami śluzowymi. Podawanie ZDV rozpoczynano od 30 minut do 8 dni po wypadku (średnio po 1,5 dnia) w dawkach od 600 do 1200 mg/dobę (średnio 1000

¹⁵⁹ Chudziak W. *Wirus strachu. Polityka 1999, 26 sierpnia.*

¹⁶⁰ Jałoszewski M. *Odszkodowania dla dzieci zarażonych wirusem HIV. Gazeta Wyborcza, 19 kwietnia 2006; archiwum Gazety Wyborczej: www.gazeta.pl.*

¹⁶¹ Metzger ML, Mindell DP, Liu XM i wsp. *Molecular evidence of HIV-1 transmission in a criminal case. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 14292-7.*

¹⁶² *Physician gets 50-years term for using HIV to poison his lover. AIDS Policy Law 1999;14:10.*

¹⁶³ *Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Occupational transmission of HIV1. Summary of published reports. March 2005 edition, data to December 2002. http://www.hpa.org.uk.*

¹⁶⁴ *Do AN, Ciesielski CA, Metler RP i wsp. Occupationally acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:86-96.*

mg/dobę) przez 8 do 54 dni (średnio 21 dni). Tylko 1 pracownik służby zdrowia otrzymał inny lek antyretrowirusowy (ddI) w połączeniu z ZDV. 10 z 11 eksponowanych pracowników służby zdrowia miało ostrą infekcję HIV między 13 a 75 dniem od ekspozycji (średnio po 22 dniach). Średni czas do serokonwersji wynosił 53 dni od wypadku, u 8 osób przeciwciała anti-HIV pojawiły się w ciągu 12 tygodni, u wszystkich serokonwersja nastąpiła w ciągu 6 miesięcy. U 2 pracowników służby zdrowia serologiczne cechy serokonwersji pojawiły się podczas przyjmowania ZDV¹⁶⁵.

Bardziej szczegółowo opisano w literaturze medycznej kilka przypadków nieskutecznej profilaktyki poekspozycyjnej:

- pracownik służby zdrowia zakłuł się głęboko igłą po pobraniu krwi od pacjenta w stadium AIDS, leczonego wcześniej przez wiele miesięcy ZDV; punkcikowata rana krwawiła, została przemyta alkoholem, a po 6 godzinach rozpoczęto profilaktykę przy użyciu ZDV (250 mg co 6 godzin - dawka wyższa od zalecanej obecnie) - mimo to 5 tygodni po wypadku wystąpiły objawy grypopodobne i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, a tydzień później nastąpiła serokonwersja w teście ELISA, 2 tygodnie później Western blot był również dodatni¹⁶⁶.
- 29-letniemu technikowi laboratoryjnemu podczas otwierania (bez zastosowania się do istniejących zaleceń) wyjętej z wirówki próbówki kropelka surowicy prysnęła do oka; nie wypłukał oka, mimo iż noszone przez niego szkła kontaktowe spowodowały w tym czasie zapalenie spojówek, nie zgłosił też wypadku przy pracy; w niewielkim szpitalu, w którym pracował hospitalizowano w tym czasie tylko jednego pacjenta zakażonego HIV - Tajkę, która nie była świadoma swego zakażenia przez trafieniem do szpitala z powodu obrażeń doznanych w wypadku komunikacyjnym, nie była leczona lekami antretrowirusowymi, jej liczba komórek CD4 wynosiła 318/μl, poziom wirerii wynosił 40 kopii RNA HIV/ml; dokonana analiza sekwencji kwasów nukleinowych regionu C2V3 genu *env* wirusa pochodzącego od pacjentki i technika, potwierdzono, iż zakaził się on szczepem typu E, występującym w Tajlandii, pochodzącym od pacjentki¹⁶⁷.
- w laboratorium pracownik służby zdrowia spowodował rozprysnięcie się krwi (pochodzącej z dużym prawdopodobieństwem od osoby zakażonej HIV), której ok. 0,5 ml trafiło do jego worka spojówkowego, po 3 godzinach rozpoczęto podawanie ZDV (1000 mg/dobę przez 4 tygodnie), mimo to po 29 dniach od wypadku wystąpiły objawy ostrej choroby HIV, 53 dni po wypadku pojawiły się przeciwciała anti-HIV, a po 3 miesiącach przeciwciała anti-HCV¹⁶⁸.

Przypadki nieskuteczności profilaktyki poekspozycyjnej miały też miejsce u osób nie będących pracownikami służby zdrowia:

- 41-kobieta w celach samobójczych wstrzyknęła sobie ok. 3 ml krwi swojego przyjaciela będącego w terminalnym stadium AIDS; 2 godziny później, w panice, zgłosiła się do lekarza - natychmiast rozpoczęto podawanie ZDV (250 mg 4 x dziennie), mimo to po 3 miesiącach nastąpiła serokonwersja¹⁶⁹,
- strażnik więzienny został ukłuty w pośladek igłą używaną do iniekcji podskórnych, zawierającą krew zakażonego HIV więźnia; 4 godziny po wypadku rozpoczęto kontynuowane przez 6 tygodni podawanie ZDV (1 000 mg/dobę): po 3 tygodniach po wypadku wystąpiły objawy ostrej choroby HIV, a po 4 - serokonwersja¹⁷⁰,
- pacjent przez pomyłkę otrzymał iniekcję ok. 100 – 200/μl krwi chorego w terminalnym stadium AIDS; pomyłkę wykryto szybko, w ciągu 45 minut od wypadku rozpoczęto podawanie ZDV (500 mg co 6 godzin, doustnie, przez pierwsze 2 dni, następnie dożylnie 2,5 mg/kg wagi ciała od 3 do 20 dnia i ponownie doustnie od 21 do 37 dnia, po czym przez 2 miesiące 250 mg co 6 godzin), jednak po 41 dniach nastąpiła serokonwersja¹⁷¹,
- pacjent otrzymał omyłkowo 5 ml znakowanych ¹¹¹In krwinek białych chorego w terminalnym stadium AIDS; pomyłkę stwierdzono po 15 minutach, po 45 minutach rozpoczęto podawanie ZDV (200 mg doustnie co 6 godzin), które zmieniono na ddI (250 mg co 12 godzin) i interferon α (30 mln jednostek śródskórnie 3 x w tygodniu) ze względu na podejrzenie

¹⁶⁵ Jochimsen EM, Luo CC, Beltrami JF i wsp. Investigations of possible failures of postexposure prophylaxis following occupational exposures to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1999;159:261-3.

¹⁶⁶ Looke DFM, Grove DI. Failed prophylactic zidovudine after needlestick injury. *Lancet* 1990;335:1280.

¹⁶⁷ Eberle J, Haberman J, Gürtler L. HIV-1 infection transmitted by serum droplets into the eye: a case report. *AIDS* 1999;14: 206.

¹⁶⁸ Ippolito G, Puro V, Petrosillo N i wsp. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA* 1998;280:28.

¹⁶⁹ Durand E, Le Jeunne C, Hugues F-C. Failure of prophylactic zidovudine after suicidal self-inoculation of HIV-infected blood. *N Engl J Med* 1991 324 1062.

¹⁷⁰ Jones PD. HIV transmission by stabbing despite zidovudine prophylaxis. *Lancet* 1991;338 884.

¹⁷¹ Lange MA, Boucher CAB, Hollar CEM i wsp. Failure of zidovudine prophylaxis after accidental exposure to HIV-1. *N Engl J Med* 1990;32:1375-77.

oporności szczepów wirusa na ZDV. Pacjent zmarł z powodu choroby zasadniczej 15 dni po ekspozycji. W autopsji wykonanej dobę po zgonie wykryto HIV-1 w wątrobie, śledzionie i mózgu pacjenta¹⁷²,

- 51-letni pracownik służby zdrowia zakłuł się igłą do iniekcji w maju 1998r., podczas pobierania krwi od narkomana zakażonego HIV i HCV. Po 40 minutach od wypadku rozpoczęto podawanie 4 leków (ZDV + 3TC + indinawir + ddi), kontynuowane przez 6 tygodni. W momencie rozpoczynania leczenia nie wykazano obecności przeciwciał anti-HIV we krwi pracownika, jednak 4 tygodnie po zakończeniu przyjmowania leków wystąpiły objawy ostrej choroby HIV, wiremia w tym czasie wynosiła > 750 000 kopii RNA HIV/ml krwi, stwierdzono też obecność przeciwciał anti-HCV, a 13 dni później potwierdzono serokonwersję. Rozpoczęto leczenie antyretrowirusowe pracownika, na które składały się ritonawir + sakwinawir + ddi + stawudyna (d4T) + hydroksymocznik. Po 43 dniach terapii poziom wiremii obniżył się do 4 470 kopii RNA/ml. Pacjent, od którego pochodziła krew zakażony był HIV od 1989 roku, leczony d4T + 3TC od 1996 do marca 1997 r., później ZDV + 3TC i znajdował się w bezobjawowym stadium zakażenia HIV. W dniu wypadku jego liczba CD4 wynosiła 480/μl (nigdy nie była niższa od 475/μl), a poziom wiremii wynosił 11 540 kopii RNA HIV/ml. Autorzy doniesienia brak skuteczności profilaktyki poekspozycyjnej tłumaczą prawdopodobną opornością szczepu wirusa na ZDV lub równoczesnym zakażeniem HCV¹⁷³.

Przedstawione przykłady wskazują, iż nawet wczesne rozpoczęcie profilaktyki, w ciągu 2 godzin od ekspozycji, nie zawsze może zapobiec zakażeniu HIV i podkreślają znaczenie przestrzegania podstawowych środków ostrożności.

Nie każde zakażenie HIV, pozostające w czasowym związku z wypadkiem przy pracy w służbie zdrowia, jest konsekwencją wykonywania obowiązków zawodowych. Jochimsen i wsp. przedstawili doniesienie, iż w dwóch przypadkach pozornej nieskuteczności profilaktyki poekspozycyjnej badania sekwencji DNA regionu C2V2 genu *env*, wykonane w *Centers for Disease Control* w Atlancie (USA), wykazały, iż wirus pacjentów – źródeł i zakażonych pracowników służby zdrowia różnią się znacząco, a w zbieranym później wywiadzie potwierdzono możliwość pozazawodowego zakażenia tych pracowników służby zdrowia¹⁷⁴.

14. Ryzyko zakażenia pracowników służby zdrowia wyjeżdżających do pracy w krajach o dużej częstotliwości zakażeń HIV

Wielu polskich lekarzy i pielęgniarek wyjeżdża do pracy w krajach, gdzie częstość zakażeń HIV jest nieporównanie większa, niż w Polsce (Afryka, Azja, obie Ameryki), powinni więc być świadomi istnienia ryzyka zakażenia HIV podczas wykonywania pracy zawodowej. Nie jest ono wprawdzie duże, gdyż znacznie częściej zdarza się uczestniczyć pracownikom służby w wypadkach komunikacyjnych, mających poważne konsekwencje zdrowotne, niż nabyć zakażenie HIV podczas wykonywania obowiązków zawodowych¹⁷⁵, ale istnieje.

W Afryce, na południe od Sahary, główną drogę przenoszenia zakażenia HIV stanowią kontakty heteroseksualne, a szacunkowa ilość przypadków AIDS w krajach tam leżących do końca 2003 roku wynosiła 25,0 – 28,2 mln¹⁷⁶, przy czym 3,2 mln osób nabyło zakażenie, a około 2,3 mln osób zmarło z powodu HIV w roku 2003. Na południu Afryki mieszka 30% spośród zakażonych HIV na świecie, podczas gdy ludność tej części Afryki stanowi tylko 2% populacji świata. Częstość zakażeń HIV różni się w poszczególnych krajach, wahając się od <1% w Mauretanii do > 40% w Bostwanie i Swazilandzie. W krajach południa Afryki zakażenie HIV w grupie osób młodych, od 15 do 24 roku życia dotyczy 2,5 raza częściej kobiet, niż mężczyzn, a 1 na 5 kobiet ciężarnych jest zakażona HIV.

W początkach lat dwutysięcznych pojawiły się doniesienia, iż poglądy o w większości heteroseksualnej drodze przenoszenia HIV w Afryce mijają się z prawdą, gdyż negują znaczący udział praktyk medycznych w rozprzestrzenianiu infekcji

¹⁷² Palmer DL, Hjelle BL, Willey CA i wsp. HIV-1 infection despite immediate combination antiviral therapy after infusion of contaminated white cells. *Am J Med* 1994;97:289-295.

¹⁷³ Perdue B, Wolde-Rufael D, Mellors J i wsp. HIV-1 infection by a needle-stick injury despite rapid initiation of four-drug postexposure prophylaxis. *Abst. 210. 6th CROI, Chicago, 1999.*

¹⁷⁴ Jochimsen EM. Failures of zidovudine postexposure prophylaxis. *Am J Med* 1997;102(5B):52 - 5.

¹⁷⁵ Gilks CF, Wilkinson D. Reducing the risk of nosocomial HIV infection in British health workers working overseas: role of post-exposure prophylaxis. *Brit Med J* 1998;316:1158-1160.

¹⁷⁶ dane z AIDS epidemic update, December 2003. UNAIDS. WHO.

HIV, a przede wszystkim iniekcji dokonywanych niesterylnym sprzętem^{177,178}. Przemawiałaby za takim poglądem duża częstość zakażeń HIV u dzieci w wieku 2 – 14 lat w Republice Południowej Afryki, wynosząca 5,8% (nie różniąc się u dziewcząt i chłopców, zaś nadużycia seksualne częściej dotyczą dziewczynek), a także wykazana w badaniach obejmujących 9 000 mieszkańców RPA częstość zakażeń HIV wśród białej populacji kraju – 6,2%¹⁷⁹. Jednakże eksperci WHO i nie tylko polemizują z tymi poglądami¹⁸⁰.

Pierwsze doniesienie o zakażeniu HIV podczas wykonywania obowiązków zawodowych w służbie zdrowia dotyczyło lekarza pracującego w Afryce i zostało opublikowane w grudniu 1984 roku¹⁸¹. Był to także pierwszy opis infekcji pierwotnej.

Gilks i Wilkinson pracujący w jednym ze szpitali na wiejskim obszarze południowej Afryki podawali, iż częstość zakażeń HIV u kobiet w położu wynosiła w tym regionie 25%¹. Większość pracującej tam ekipy medycznej stanowili względnie młodzi lekarze z Europy, przez 1 rok lub dłużej wykonujący wszelkie rodzaje działalności lekarskiej, z chirurgią i położnictwem włącznie, mający regularne kontakty z krwią i innymi płynami ustrojowymi. W okresie 10 miesięcy 5 z 8 lekarzy zakłuło się igłami do iniekcji podczas sprawowania opieki nad zakażonymi HIV. Wszyscy stosowali profilaktykę poekspozycyjną i u żadnego nie doszło do serokonwersji.

Z kolei w grupie holenderskich lekarzy pracujących w Afryce w ciągu roku zdarzało się 5 przypadków zakłuć¹⁸², zaś w szpitalu w Zambii szacowano, iż każdy chirurg doznaje 3 parenteralnych ekspozycji na HIV rocznie, a ryzyko nabycia HIV podczas pracy w tym kraju oceniono na 1,5% w ciągu 5 lat (w szpitalach krajów rozwiniętych – 0,1%), sugerując, iż 15-krotnie większe ryzyko zakażenia HIV podczas wykonywania pracy zawodowej w Zambii wiąże się z dużą częstością zakażeń HIV wśród pacjentów tamtejszych szpitali, wynoszącą 22,3%¹⁸³. Szacunki te mogą być zaniżone, gdyż zakłucia i inne ekspozycje na płyny ustrojowe nie zawsze są zgłaszane, a ich częstość jest większa u mniej doświadczonego personelu.

Opisany wcześniej przypadek niemieckiego chirurga, który nabył zakażenie HIV podczas pracy w Afryce, podkreśla istnienie ryzyka związane z pracą w regionach o dużej częstości zakażeń HIV w populacji ogólnej¹⁸⁴.

W badaniach prowadzonych wśród personelu szpitala w Kinszasie (wówczas Zair, obecnie Republika Demokratyczna Kongo) wykazano, iż częstość zakażeń HIV wśród miejscowych pracowników wzrosła z 6,4% w roku 1984 do 8,7% w roku 1986, przy czym większa była u kobiet (16,9%), niż mężczyzn (9,3%), większa wśród osób < 30 roku życia i dotyczyła w podobnym stopniu lekarzy (5,6%), pracowników laboratoriów (2,9%), jak i duchownych (7,9%). Największą częstość zakażeń HIV stwierdzono wśród pielęgniarek (11,4%), jednak - zdaniem autorów – mimo istnienia dużego ryzyka zakażeń zawodowych, wynikającego z braku rękawic ochronnych, masek, sprzętu do iniekcji, a nawet wody i mydła, duża częstość zakażeń HIV wśród pracowników szpitala spowodowana była ryzykownymi zachowaniami dokonywanymi w życiu prywatnym (częstość zakażeń wśród pracowników szpitala była podobna do częstości stwierdzanej w populacji ogólnej)¹⁸⁵.

W wielu krajach rozwijających się panuje wiara, iż leki podawane w iniekcjach są bardziej skuteczne. W doniesieniach z Ghany, Ugandy i Indonezji pojawiają się informacje, iż 80 do 90% pacjentów odwiedzających ośrodki medyczne otrzymuje przynajmniej jedną iniekcję. Niewłaściwe metody sterylizacji sprzętu do iniekcji wiązały się z wybuchami zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu B, gorączkę Lassa i Ebola, a także tężec¹⁸⁶.

Ryzyko zakażeń pracowników służby zdrowia zwiększa też brak rękawic, masek i okularów ochronnych, chroniących przed kontaktem z krwią. W doniesieniu z Tanzanii pojawiła się niedawno informacja, iż odbierający porody chronią ręce plastikowymi torbami, gdyż rękawice nie są dostępne¹⁸⁶.

¹⁷⁷ Gisselquist D, Potterat JJ, Brody S, Vachon F. Let be sexual: how health care transmission of AIDS in America was ignored. *Int J STD AIDS* 2003;14:148-61.

¹⁷⁸ Brewer DD, Brody S, Drucker E i wsp. Mounting anomalies in the epidemiology of HIV in Africa: cry the bellowed paradigm. *Int J STD AIDS* 2003;14:144-7.

¹⁷⁹ Sidley P. HIV infection rate among South African children found to be 5,8%. *Brit Med J* 2002;325:1380.

¹⁸⁰ Schmid GP, Buvé A, Muguyeni P i wsp. Transmission of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa and effect of elimination of unsafe infections. *Lancet* 2004;363:482-6.

¹⁸¹ Anonymous. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984;2:1376-7.

¹⁸² Veeken H, Verbeck J, Houweling H, Cobelens F. Occupational HIV infection and health care workers in the tropics. *Trop Doct* 1992;21:28-31.

¹⁸³ Consten ECJ, van Lanschot JB, Henny P i wsp. A prospective study on the risk of exposure to HIV during major surgery in Zambia. *AIDS* 1995;9:585-588.

¹⁸⁴ Jarke J: Berufsbedingte HIV-Infektionen bei medizinischen Personal. *InfFo Robert Koch Institut*, I/1996; 13-15.

¹⁸⁵ N'Galy B, Ryder RW, Bila K i wsp. Human immunodeficiency virus infection among employees in an African hospital. *N Engl J Med* 1988;319:1123-7.

¹⁸⁶ Sadge-Moses C, Pearson RD, Perry J, Jagger J. Risk to health care workers in developing countries. *N Engl J Med* 2001;345:538-1.

Nie tylko Afryka stanowi obszar szybko rozprzestrzeniającej się liczby zakażonych HIV. Zastraszające informacje docierają z subkontynentu indyjskiego. Szacunki UNAIDS mówią, iż 300 000 osób zakażyło się HIV w roku 2000, a liczba zakażonych waha się między 3,0 a 6,0 mln osób. Przed czterema laty podawano, iż 6 000 zakażonych HIV osób znajduje się w armii indyjskiej, a w ciągu najbliższych kilku lat liczba ta może wzrosnąć do 20 000. Liczba zakażeń w armii tego kraju rośnie bardzo szybko: w roku 1990 infekcję HIV stwierdzono tylko u 18 żołnierzy. Spośród zakażonych 85% nabyło infekcję w konsekwencji kontaktów z prostytutkami, 10% z następstw przed- i pozamałżeńskich kontaktów seksualnych, a 5% z powodu transfuzji krwi w cywilnych szpitalach¹⁸⁷. Bieda, niedożywienie, rozwój miast, a szczególnie przedmieść wielkich miast, niski status społeczny kobiet przyczyniają się do szybkiego rozprzestrzeniania zakażeń HIV w Indiach i innych krajach azjatyckich.

Doniesienia o zawodowych zakażeniach HIV pracowników służby zdrowia z krajów rozwijających się są zdecydowanie niepełne. Ponad 70% zakażonych HIV żyje w Afryce, na południe od Sahary, ale tylko 4% zakażeń zawodowych na światowej liście zgłoszonych jest z tego obszaru świata. W USA i Europie żyje 4% zakażonych HIV, a 90% zawodowych zakażeń HIV zgłoszono właśnie z tych części globu. W przypadku 13 pracowników służby zdrowia (6 chirurgów, 2 lekarzy, 2 położnych i 1 pielęgniarki), zakażonych HIV w Europie, głównym zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka była praca w Afryce¹⁸⁸.

Niemieckie i Austriackie Towarzystwa Naukowe AIDS w zaleceniach dotyczących profilaktyki poekspozycyjnej poświęcają akapit pracownikom służby zdrowia wyjeżdżającym do krajów o dużej częstości zakażeń HIV. Podkreślają w nim konieczność informowania wszystkich pracujących w służbie zdrowia (ale także w innych zawodach) o ryzyku zakażenia i możliwościach zapobiegania, wskazują także na konieczność wyposażenia pracowników w leki, które w razie zakłucia, skażenia stwarzającego ryzyko zakażenia będą mogły być przez nich przyjmowane i wystarczą przynajmniej na tydzień, a także w informacje, gdzie w razie zaistnienia ryzyka zasięgać konsultacji, przez telefon lub pocztę elektroniczną. Eksperti polecają jako zestaw leków stosowanych w takich sytuacjach zydowudynę + lamiwudynę (Combivir) 2 x dziennie + jednorazową dawkę newirapiny – 200mg¹⁸⁹ (jednorazowa dawka newirapiny na początku stosowania profilaktyki pierwotnej zalecana jest z powodu szybszego rozpoczynania działania, niż analogów nukleozydów, wymagających wewnątrzkomórkowej fosforylacji dla rozpoczęcia działania, brak jest także danych o występowaniu działań ubocznych po przyjęciu jednej dawki leku).

Decydując się na pracę poza granicami kraju warto poznać, jeśli dostępne są takie dane, sytuację epidemiologiczną dotyczącą HIV (a także innych chorób zakaźnych). Warto też sprawdzić, czy władze kraju, do którego się wybieramy, wymagają przedstawienia wyniku testu w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV, a jeśli tak, to czy honorują wyniki badań wykonywanych w innych krajach. Warto także zorientować się co do możliwości stosowania profilaktyki poekspozycyjnej w razie narażenia zawodowego, a także możliwości konsultacji z ekspertem w Polsce.

No i warto pamiętać o przykładzie 5 bułgarskich pielęgniarek i palestyńskiego lekarza, którzy od prawie 9 lat przebywają w więzieniu w Libii, oskarżeni o świadome zakażenie HIV dzieci. Więcej informacji na ten temat znaleźć można w rozdziale HIV/AIDS na świecie – Libia.

¹⁸⁷ *News in brief. AIDS in Indian army. Lancet 1999;353:1508.*

¹⁸⁸ *Ippolito G, Puro V, Heptonstall J i wsp. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through september 1997. Clin Infect Dis 2000;28:365-83.*

¹⁸⁹ *Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Postexpositionelle prophylaxe der HIV-Infektion. Deutsch-Österreichische Empfehlungen. August 2004. www.rki.de.*