



## Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV

---

### Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně

**Autoři:** Snopková S<sup>1</sup>, Rozsypal H<sup>2</sup>, Aster V<sup>2</sup>, Sedláček D<sup>3</sup>, Dlouhý P<sup>4</sup>, Kapla J<sup>5</sup>, Jilich D<sup>6</sup>, Veselý D<sup>6</sup>, Jerhotová Z<sup>7</sup>, Olbrechtová L<sup>8</sup>, Zjevíková A<sup>8</sup>, Zlámal M<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, pracoviště Bohunice, Jihlavská 25, Brno, 625 00

<sup>2</sup> Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, Praha 8, 180 81

<sup>3</sup> Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň, pracoviště Bory, Dr. Beneše 13, Plzeň, 305 99

<sup>4</sup> Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Ústí nad Labem, 401 13

<sup>5</sup> Klinika infekčních nemocí, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, Hradec Králové, 500 05

<sup>6</sup> Klinika infekčních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, Praha 8, 180 81

<sup>7</sup> Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s. B. Němcové 54, České Budějovice, 370 01

<sup>8</sup> Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. Listopadu 1790, Ostrava-Poruba, 708 52

<sup>9</sup> Klinika infekčních nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Ústřední vojenská nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6, 169 02

**Schváleno:** výborem Společnosti infekčního lékařství 25. 6. 2019

**Datum vydání:** 25. 6. 2019

**Verze:** 1

---

## Souhrn

Antiretrovirová terapie představuje základ léčby a prevence infekce lidským virem imunodeficiency (HIV). Fatální onemocnění mění na léčitelný chronický stav a účinně brání přenosu infekce na jiného jedince. Nové vědecké poznatky o biologických vlastnostech viru a jeho chování v lidském organismu, vývoj nových léčiv, výsledky klinických studií a zkušenosti z reálné praxe modifikují léčebné strategie a doporučené postupy. Aktualizovaná verze českého doporučeného postupu vychází z doporučení prestižních světových institucí a v souladu s respektovanými autoritami uvádí základní postupy a principy diagnostické a léčebné péče o dospělé osoby infikované HIV. V určitých bodech je konkrétnější, než doporučené postupy z let minulých. Přesněji jsou definovány některé specifické klinické a laboratorní stavy, jasněji jsou formulována kritéria pro indikaci některých antiretrovirotik a také úskalí, spojená s jednotlivými účinnými látkami a s celoživotní antiretrovirovou léčbou. Předkládaný dokument je výsledkem všeobecného konsensu infektologů zabývajících se léčbou pacientů s infekcí HIV v České republice. Klade si za cíl být základním orientačním zdrojem pro klinické lékaře indikující léčbu pacientů s infekcí HIV a být oporou pro jednání odborné společnosti se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

## Klíčová slova

infekce HIV – lidský virus imunodeficiency (HIV) – antiretrovirová terapie (ART) – antiretrovirotika – plazmatická viremie – postexpoziční profylaxe (PEP)

## Summary

Antiretroviral therapy represents essential element in the approach to treatment and prevention of human immunodeficiency virus. It has changed fatal disease to a manageable chronic condition and is the most effective prevention of its interhuman transmission. Knowledge regarding biological characteristics of the virus, its behaviour in human host and our understanding of these phenomena have been extended by clinical experience, new clinical data and recent scientific progress. The development of new drugs becomes a modifier for existing therapeutic strategy and preference. Certain points are more specific than in the previous guidelines. Definitions of certain clinical and laboratory conditions have been specified more accurately. The indications of specific antiretroviral agents and the pitfalls of the said agents in lifelong antiretroviral treatment are also described more in detail. Presented document is a result of general consensus between infectious diseases specialists working with HIV patients in the Czech Republic. Its purpose is to be an elementary instrument for clinicians indicating treatment of HIV infection and a foundation for the expert society in further dealings with both state authorities and health care payers.

## Key words

HIV infection – Human Immunodeficiency Virus (HIV) – antiretroviral therapy (ART) – antiretroviral drugs – viraemia – post exposure prophylaxis (PEP)

---

## Obsah

1. Úvod
2. Náplň vstupního a kontrolních vyšetření
3. Iničiální zhodnocení a doporučení
4. Antiretroviróvé léky
5. Indikace AR léčby
  - 5.1. Cíle AR léčby
  - 5.2. Podmínky zahájení AR léčby
  - 5.3. Akceptovatelná prodleva
6. Hodnocení antiretroviróvé terapie
  - 6.1. Hodnocení efektu léčby a adherence
  - 6.2. Hodnocení nežádoucích účinků antiretroviróvé terapie
7. Volba antiretroviróvych léků
  - 7.1. Základní princip antiretroviróvé terapie
  - 7.3. Změna antiretroviróvého režimu při virologické supresi
  - 7.4. Změna antiretroviróvého režimu při virologickém selhání
  - 7.5. Nedoporučené léčebné režimy a kombinace antiretrovirótk
8. Antiretroviróvá terapie za specifických okolností
  - 8.1. Těhotenství
  - 8.2. Virové hepatitidy
  - 8.3. Onemocnění ledvin
  - 8.4. Dyslipidemie
  - 8.5. Jiné komorbidity a koinfekce
  - 8.6. Chirurgický pacient s infekcí HIV
9. Hygienicko-epidemiologické zásady péče o pacienty s HIV infekcí
10. Postexpoziční profylaxe infekce HIV
  - 10.1. Profesionální expozice a akcidentální neprofesionální poranění s kontaminací HIV
  - 10.2. Koitální expozice

Zkratky

Literatura

## Seznam tabulek

- 1: Laboratorní testy, pomocná a konziliární vyšetření
- 2a: Přehled nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy
- 2b: Přehled nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy
- 2c: Přehled inhibitorů proteinázy
- 2d: Přehled inhibitorů integrázy
- 2e: Přehled inhibitorů vstupu - inhibitor fúze, antagonist CCR5 a inhibitor připevnění
- 3: Fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě

- 4: Klinické situace ovlivňující výběr AR režimu
  - 5: Úprava dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin
  - 6: Použití hypolipidemik u pacientů léčených antiretrovirotiky
  - 7: Přehled interakcí na úrovni jaterních cytochromových enzymů
  - 8: Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při indikaci PEP
- 

## 1. Úvod

Antiretroviróvá terapie (antiretroviral therapy, ART) je základem léčby a prevence infekce lidským virem imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV). ART vedená v intencích moderní farmakoterapie změnila fatální onemocnění na léčitelný chronický stav a je účinnou metodou prevence přenosu infekce na jiného jedince [1,2,3,4]. Rychlým tempem přibývajících vědeckých poznatků o biologických vlastnostech HIV a jeho chování v lidském organismu, vývoj nových léčiv, výsledky klinických studií a zkušenosti z reálné praxe ovlivňují a mění stávající léčebné strategie a preference. Tyto skutečnosti nás vedly k aktualizaci českých doporučených postupů z roku 2016 a jsou výsledkem všeobecného konsensu odborníků zabývajících se léčbou pacientů s infekcí HIV v České republice.

Autoři vycházejí z doporučených postupů prestižních světových institucí, které zdůrazňují, že složení antiretroviróvého (antiretroviral, AR) režimu pro konkrétního pacienta musí být přísně individuální a respektovat charakteristiky daného jedince, komorbidity, předchozí léčbu a její toleranci, možné nežádoucí účinky a interakce s jinou souběžně užívanou léčbou a možná úskalí celoživotní ART [1,5]. Předkládaná doporučení nemohou postihnout vyčerpávajícím způsobem všechny eventuální klinické situace. V souladu s doporučením světových autorit uvádí základní postupy a principy, vycházející ze závěrů medicíny založené na důkazech, ale také klinického pozorování a praxe.

O pacienty s HIV infekcí pečují v České republice vysoce specializovaná HIV centra ustavená rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví ČR při vybraných infekčních klinikách a odděleních. Poskytují ambulantní i lůžkovou péči, spolupracují s konziliáři dalších oborů a s praktickými lékaři pro dospělé, u nichž jsou HIV pozitivní osoby registrovány. Potřebnou zdravotní péči je povinen osobě s HIV infekcí poskytnout každý zdravotnický pracovník a každý poskytovatel zdravotních služeb v plném rozsahu a bez jakékoliv diskriminace. Také poskytovatelé sociální péče nesmějí u osob s HIV infekcí jakkoliv omezit dostupnost a rozsah služeb; o HIV pozitivitě smějí být informováni pouze se souhlasem pacienta.

Zaměstnavatel, popř. vedení školy, nejsou o HIV-pozitivitě příslušné osoby informováni. Lékař, který vypisuje u nemocné osoby s HIV infekcí potvrzení o pracovní neschopnost či jiný tiskopis, který je používán mimo zdravotnictví a kde se uvádí diagnóza, používá k jejímu označení číselného znaku nebo slovní diagnózy, která odpovídá některému z příznaků onemocnění [6].

---

## 2. Náplň vstupního a kontrolních vyšetření

Odpovídá komplexnímu internímu vyšetření. Jeho nedílnou součástí je **kompletní anamnéza** se zvláštním důrazem na

- pravděpodobný způsob přenosu, poslední negativní test na přítomnost protilátek anti-HIV, známky možné primoinfekce
- rizikové sexuální chování, užívání drog
- prodělané pohlavně přenosné nemoci a virové hepatitidy
- psychické problémy (úzkost, depresi, suicidální myšlenky)
- prodělaná očkování

**Objektivní vyšetření** obsahuje celkový fyzikální nález včetně antropometrických parametrů (výška, váha, body mass index) a změření krevního tlaku, tepové frekvence a teploty [7].

Základní rozsah a frekvenci **laboratorních a pomocných vyšetření** stejně jako navrhovanou frekvenci vyšetření přízvanými specialisty uvádí **tabulka 1**. Další laboratorní a klinická vyšetření a jejich frekvence jsou indikována na základě klinického stavu pacienta (markery nutriční, screening metabolických onemocnění včetně kostní denzitometrie, onkologický screening, nefrologické, kardiologické, neurologické, psychiatrické vyšetření atd.).

**Tabulka 1:** Laboratorní testy, pomocná a konziliární vyšetření

Wyšetření	Frekvence	Podmínka, poznámka
krevní obraz a diferenciál	1x/ 3-6 měsíců*	
základní biochemické vyšetření séra (plazmy): natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, LDH, laktát, amylasa, CRP, glykémie, frakce krevních lipidů, B2M	1x/ 3-6 měsíců*	
moč chemicky + sediment	1x/ 3-6 měsíců*	
cystatin C	vstupně a výběrově	při předpokládané preexistující nefropatii (např. hypertenze, diabetes mellitus, věk >50 let) nebo při léčbě nefrotoxickými léky
CK	1x/ 3-6 měsíců*	při léčbě statiny
Ca <sup>++</sup> , PO <sub>4</sub> , vitamin D, PTH	1x/ rok	při dlouhodobém užívání ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy***
denzitometrie	výběrově**	při dlouhodobém užívání ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy***
imunologické vyšetření absolutního počtu CD4+ lymfocytů	1x/ 3-6 měsíců*	1x/ rok lze připustit při dlouhodobé virové supresi a počtu CD4+ lymfocytů >350 bb/μl [1, 3]
počet kopií RNA HIV-1 v plazmě (plazmatická viremie, virová nálož) metodou PCR	1x/ 3-6 měsíců*	zamrazit k případnému vyšetření rezistence
test rezistence HIV	vstupně a výběrově	
sérologie VHA, VHB, VHC, event. VHE	vstupně a výběrově**	
sérologické markery jaterní fibrózy; elastografie jater (např. FibroScan)	1x/ rok při cirhóze, jinak 1x/2 roky, není-li přítomen jiný rizikový faktor	při hepatopatii
USG jater	1x/ 6 měsíců při cirhóze nebo při fibróze F3, 1x/ rok při hepatopatii a koinfekci HCV	při hepatopatii
sérologie syfilidy – screening: RPR, TPHA	1x/ rok, při pozitivitě individuálně	
sérologie toxoplasmózy	1x/ rok	vstupně u všech, dále u negativních
sérologie cytomegaloviru (CMV)	výběrově	CD4+ <100 bb/μl
onkomarkery (AFP, CEA, Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 72-4, Ca 125, PSA, stolice na okultní krvácení, screening lymfoproliferativních onemocnění atd.)	výběrově	zejména při hlubokém imunodeficitu, chronické VHC a věku >50 let
protilátky ke kontrole vakcinace	výběrově**	
haplotyp HLA B*57:01	vstupně	
tropismus R5	výběrově**	pokud je plánována léčba CCR5 antagonisty

stolice na okultní krvácení	1×/ 2 roky	>50 r.
elektrokardiogram (EKG)	vstupně a výběrově**	
skiagram plic	vstupně a výběrově**	dle uvážení lze opakovaná vyšetření vynechat
těhotenský test	vstupně	ženy ve fertilním věku - před zahájením a modifikací ART [1]
gynekologické (+ onkologická cytologie)	1×/ rok	
mamografie	1×/ 2 roky	ženy >45 r.
venerologické	výběrově**	
stomatologické	1×/ rok	
oftalmologické (oční pozadí)	1×/ rok	CD4+ <100 bb/μl
psychiatrické a psychologické	výběrově**	
kardiologické	výběrově**	
nefrologické	výběrově**	

\* delší interval je přípustný u pacientů léčených ART, kteří v posledních 2 letech udržují konstantně hlubokou virovou supresi pod hladinou detekovatelnosti, nemají žádné signifikantní známky sekundárních nežádoucích jevů spojených s užíváním ART a nemají žádné jiné závažné onemocnění

\*\* výběrová a další vyšetření a jejich frekvenci indikuje ošetřující lékař na základě klinického či laboratorního nálezu nebo možných klinických či epidemiologických souvislostí

\*\*\* postmenopauzální ženy, astenický habitus, hypogonadismus, užívání steroidů, zlomenina krčku femuru či snadná zlomenina v anamnéze, kouření, konzumace alkoholu

### 3. Iniciální zhodnocení a doporučení

Výsledkem vyšetření je zhodnocení celkového stavu, stupně imunodeficitu, naléhavosti antiretrovirové léčby a profylaxe oportunních infekcí a dalších postupů. V dokumentaci musí být uvedeno, že byl pacient informován o stavu, možnostech léčby a potřebě protiepidemických opatření. Musí být vyzván k vyšetření sexuálního partnera/partnerky. Po první návštěvě se posílá hlášení Národní referenční laboratoři pro HIV/AIDS. Přesná formulace diagnostického závěru a doporučení slouží k sdělení výstižné a spolehlivé informace ostatním lékařům a přispívá k racionálnímu vedení léčby [7].

**Diagnostický závěr** musí obsahovat upřesňující údaje o

- trvání positivity HIV – alespoň rok diagnózy (např. „diagnostikovaná II/07“)
- klinickém a laboratorním stadiu dle CDC 1993, popř. dle WHO 2007, u AIDS definující diagnózu (např. „A3“ nebo „C3 pro pneumocystovou pneumonii IX/08“)
- vývoji počtu CD4+ lymfocytů (iniciální – [nadir –] poslední: např. „CD4+ 55..20..170 bb/μl“)
- aktuální virové náloži HIV (např. „VL HIV 38 000 kopií/ml“)
- dosavadní léčbě (např. „ART od ...“ nebo „bez ART“), případně stručné zhodnocení adherence (např. „užívá nespolehlivě, opakovaně svévolně přerušil léčbu“)
- aktuální komplikaci (např. „orofaryngeální kandidóza“)
- důležité komorbidity (např. „syphilis latens recens“, „chronická hepatitida C“, „dyslipidemie“)
- dalších stavech ovlivňujících prognózu, výběr léčby apod. (např. „alergie na ...“, „syndrom závislosti na pervitinu“) [7, 8].

V **doporučení** je nutné vyjádřit se k

- antiretrovirové léčbě
- profylaxi oportunních infekcí (např. „profylaxe oportunních infekcí není indikovaná“)

- vakcinaci, kterou je nutné doplnit, naléhavě doporučit, výhledově doplnit podle kompletního vakcinačního schématu pro HIV-pozitivní dospělé a dospívající [Chmelař J, Chlábek R, Kosina P, Boštík P. Očkování pacientů s infekcí HIV. *Vakcinologie* 2018;12(3):99-102]
- životospráve – abstinenci alkoholu, drog apod.
- poučení o bezpečnějším sexu, o významu adherence, o režimových omezeních atd.

Je třeba explicitně uvést „Poučení podepsal(a), hlášení odesláno“, aby se předešlo nedorozuměním a následným duplicitním krokům.

Při předávání pacienta do péče jiného HIV centra se uvádí mj. zejména

- předchozí použitá antiretrovirovika a vyšetření rezistence
- nesnášenlivost či alergie na použitá léčiva
- předchozí léčba interferonem
- předchozí léčba syfilidy
- případná neefektivní vakcinace proti hepatitidám (non-responder)
- zjištěný haplotyp HLA B\*57:01,

aby se zbytečně neopakovala vyšetření a léčebné postupy [7].

## 4. Antiretrovirové léky

Antiretrovirové léky jsou účinné proti HIV (který patří do čeledě Retroviridae) a jsou základem léčby infekce HIV. Arzenál antiretrovirových léků zahrnuje více než 20 léků, které se řadí podle mechanismu účinku a chemického složení do několika skupin:

- nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NtRTI)
- nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI)
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)
- inhibitory proteinázy (protease inhibitors, PI)
- inhibitory integrázy (integrase strand transfer inhibitors, InSTI)
- inhibitory vstupu (entry inhibitors, EI), tj. inhibitory fúze, antagonisté koreceptoru CCR5 a inhibitory připevnění.

Vlastnosti, dávky a důležité nežádoucí účinky jednotlivých antiretrovirotik shrnují **tabulky 2a-2e**.

Moderní léčba se opírá o použití kombinovaných léčivých přípravků (koformulací), které obsahují dvě až tři účinné látky, popř. ještě nezbytnou pomocnou složku (booster). Nejvyšším stupněm zjednodušení je spojení všech tří složek léčby, která se podává jednou denně (jednotabletové režimy, single-tablet regimen, STR). Přehled kombinací uvádí **tabulka 3**.

**Tabulka 2a:** Přehled nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název, zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
<b>tenofovir disoproxil</b> , TDF Viread	1 × 300 mg/d	nauzea, zvracení, průjem renální insuficience, pokles kostní denzity KI: adefovir	užívat s jídly kontroly renálních funkcí; u pacientů s koinfekcí HBV/HIV při ukončení léčby tenofovirem může nastat těžká akutní exacerbace hepatitidy
<b>tenofovir alafenamid</b> , TAF Vemlidy	1 × 25 mg/d nebo 1 × 10 mg/d s cobicistatem nebo ritonavirem	nauzea, průjem, renální insuficience, pokles kostní denzity (méně pravděpodobně než u TDF)	kontroly renálních funkcí, nedoporučeno při CrCl < 30 ml/min; u pacientů s koinfekcí HBV/HIV při ukončení léčby tenofovirem může nastat těžká akutní exacerbace hepatitidy
<b>abacavir</b> , ABC Ziagen	2 × 300mg/d nebo 1 × 600 mg/d	hypersenzitivní reakce (5 %)	nebezpečí hypersenzitivní reakce, lze anticipovat po průkazu haplotypu HLA- B*57:01, opětovně zahájení léčby může být život ohrožující
<b>zidovudin</b> (azidothymidin), ZDV (AZT) Retrovir	2 × 250-300 mg/d	anémie, méně neutropenie nauzea xerostomie, pigmentace nehtů myopatie KI: ribavirin	kontroly krevního obrazu; v ekonomicky vyspělých zemích již není lékem první volby
<b>emtricitabin</b> , FTC Emtriva	1 × 200 mg/d	minimálně toxický průjem, nauzea cefalalgie hyperpigmentace dlaní, plosek a nehtů	relativně snadný vznik rezistence
<b>lamivudin</b> , 3TC Epivir	2 × 150 mg/d nebo 1 × 300 mg/d	minimálně toxický, výjimečně cefalalgie, únava	relativně snadný vznik rezistence

Pozn.: Didanosin a stavudin již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV

**Tabulka 2b:** Přehled nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název, zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
<b>efavirenz</b> , EFV Stocrin	1 × 600 mg/d (večer)	vertigo, nespavost, „živé“ sny, zmatenost exantém KI: vorikonazol, triazolam, p.o. midazolam, boceprevir, simeprevir, třezalka	užívat nalačno a před spaním kontraindikován v graviditě neúčinný proti subtypu O a HIV typu 2
<b>etravirin</b> , ETV Intelence	2 × 200 mg/d	exantém hypersenzitivní syndrom DRESS syndrom	užívat s jídly, léčba infekce HIV-2 se nedoporučuje

		KI: carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, simeprevir, třezalka	
<b>rilpivirin</b> , RPV Edurant	1 × 25 mg/d	exantém deprese, nespavost, bolest hlavy hepatotoxicita prodloužení intervalu QTc na EKG KI: PPI, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin, třezalka	užívat s jídly, neúčinný proti subtypu O a HIV-2
<b>doravirin</b> , DOR Pifeltro	1 × 100 mg/d	poruchy spánku, závratě, deprese KI: carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka	neúčinný proti HIV typu 2

Pozn.: Nevirapin již není doporučován k léčbě infekce HIV

**Tabulka 2c:** Přehled inhibitorů proteinázy

<b>Generický název, zkratka Originální obchodní název</b>	<b>Dávkování</b> (s RTV = potencování malou dávkou RTV)	<b>Hlavní nežádoucí účinek</b>	<b>Poznámka</b>
<b>lopinavir/ritonavir</b> , LPV/r Kaletra	2 × 400/100 mg/d (2 × 2 tabl/d) s EFV či NVP: 2 × 600/150 mg/d (2 × 3 tabl/d)	průjem hyperlipidémie elevace aminotransferas KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	
<b>darunavir</b> , DRV Prezista <b>darunavir/cobicistat</b> , DRV/c Rezolsta	s RTV: 1 × 800/100 mg/d (u naivních pacientů), 2 × 600/100 mg/d (u předléčených pacientů) s cobi: 1 × 800/150 mg/d	exantém, průjem, nauzea KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly, odlišný profil rezistence; DRV/c nezahajovat léčbu během těhotenství – nízká expozice léku během 2. a 3. trimestru těhotenství
<b>atazanavir</b> , ATV Reyataz <b>atazanavir/cobicistat</b> , ATV/c Evotaz	1 × 400 mg/d, s RTV: 1 × 300/100 mg/d s cobi: 1 × 300/150 mg/d	nepřímá hyperbilirubínémie až viditelný ikterus prodloužení PR na EKG KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly nepodávat současně s H2 inhibitory a inhibitory protonové pumpy
<b>fosamprenavir</b> , FPV Telzir	2 × 1400 mg/d, s RTV: 2 × 700/100 mg/d nebo 1 × 1400/200mg/d	exantém průjmy KI: warfarin, amiodaron, flekainid, propafenon, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	

Pozn.: Saquinavir, nelfinavir, indinavir a tipranavir již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV



**Tabulka 2d:** Přehled inhibitorů integrázy

Generický název, zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
<b>raltegravir</b> , RAL Isentress <b>raltegravir HD</b> , RAL HD Isentress HD	2 × 400 mg/d 1 × 1200 mg/d (2 tbl à 600 mg) u ART-naivních nebo virologicky suprimovaných na předchozím režimu s RAL 2 × 400 mg/d; s rifampicinem 2 × 800 mg/d	hypersenzitivní reakce průjem, nauzea bolest hlavy, horečka svalová slabost, elevace CK	nejdelší zkušenost s bezpečností, minimum lékových interakcí; Al-Mg antacida nepodávat současně či během 2 hod, lze podávat CaCO <sub>3</sub> antacida, nejsou interakce CYP3A4; teratogenní vliv podobný účinku dolutegraviru není definitivně vyloučen; nedoporučeno s rifampicinem
<b>dolutegravir</b> , DTG Tivicay	1 × 50 mg/d, u dříve léčených InSTI s prokázanou či suspektní rezistencí k InSTI 2 × 50 mg/d	hypersenzitivní reakce hepatopatie nespavost, bolesti hlavy KI: carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, ETV, třezalka, zvýšení plazmatické koncentrace metforminu	2 hod před nebo 6 hod po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitaminy, doplňky stravy; defekt neurální trubice u dětí, které byly počaty v době, kdy jejich matky užívaly dolutegravir; není jasné, zda má tento fenomén souvislost s celou skupinou InSTI
<b>elvitegravir</b> , EVG Vitekta	s cobi: 1 × 150 mg/d	nauzea, průjem nefropatie KI: rifabutin, rifampicin, triazolam, midazolam, methylprednisolon, ergotamin, prednisolon, triamcinolon, boveprevir, simeprevir, lovastatin, simvastatin, sildenafil, jiná AR léčiva, třezalka	vyžaduje farmakologický booster cobicistat, kterému je přisuzována četnost lékových interakcí a zvýšení sérového kreatininu inhibicí jeho tubulární sekrece; 2 hod před nebo 6 hod po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitaminy, doplňky stravy; teratogenní vliv podobný účinku dolutegraviru není definitivně vyloučen
<b>bictegravir</b> , BIC jen v kombinaci s TAF a FTC Biktarvy	1 × 50 mg/d pouze jako koformulace BIC/TAF/FTC	průjem nauzea bolest hlavy; nedoporučuje se při CrCl <30 ml/min	nízké riziko vzniku rezistence a virologického selhání, zvyšuje hladinu sérového kreatininu inhibicí jeho tubulární sekrece, méně dlouhodobých zkušeností než u ostatních InSTI, relativně málo lékových interakcí; 2 hod před nebo 6 hod po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca,

			Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitaminy, doplňky stravy; teratogenní vliv podobný účinku dolutegraviru není definitivně vyloučen; KI: rifampicin
--	--	--	---

**Tabulka 2e:** Přehled inhibitorů vstupu - inhibitor fúze, antagonist CCR5 a inhibitor připevnění

Generický název, zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
<b>enfuvirtid</b> , T-20 Fuzeon	2 × 90 mg/1ml/d s.c.	kožní iritace v místě vpichu – bolest a zarudnutí po aplikaci periferní neuropatie (2 %) záněty horních dýchacích cest až pneumonie	náročná příprava (ředění) a vlastní aplikace
<b>maraviroc</b> , MVC Celsentri	2 × 300 mg/d, s inhibitory CYP3A4: 2 × 150 mg/d, s induktory CYP3A4: 2 × 600 mg/d *)	bolesti břicha kašel slabost až ortostatická hypotenze KI: rifampicin, telaprevir, třezalka	vyžaduje vyšetření tropismu ke koreceptoru CCR5 (tropotypu C5)
<b>ibalizumab</b> , IBA Trogarzo	iniciální dávka 2000 mg i.v., následná udržovací dávka 800 mg i.v. à 2 týdny	možnost vzniku IRIS, průjem, exantém	pouze pro pacienty s multirezistentním HIV a virologickým selháním po více AR režimech

\*) přehled léčiv potenciálně ovlivňujících hladinu maravirocu je uveden v **tabulce 7**.

**Tabulka 3:** Fixní kombinace více léčiv v jedné tableti

Složení	Originální obchodní název	Dávkování	Užívání
ABV/3TC	Kivexa	1 × (600/300) mg/d	nezávisle na jídle
TDF/FTC	Truvada	1 × (300/200) mg/d	nezávisle na jídle
TAF/FTC	Descovy	1 × (25/200) mg/d, resp. 1 × (10/200) mg/d	nezávisle na jídle
ZDV/3TC	Combivir	2 × (300/150) mg/d	nezávisle na jídle
ZDV/3TC/ABV	Trizivir	2 × (300/150/300) mg/d	nezávisle na jídle
LPV/r	Kaletra	2 × (400/100) mg/d nebo 1 × (800/200) mg/d	nezávisle na jídle
DRV/c	Rezolsta	1 × (800/150) mg/d	s jídlem
TAF/FTC/DRV/c	Symtuza	1 × (10/200/800/150) mg/d	s jídlem
ATV/c	Evotaz	1 × (300/150) mg/d	s jídlem
TDF/FTC/EFV	Atripla	1 × (300/200/600) mg/d	s jídlem
TDF/FTC/RPV	Eviplera	1 × (300/200/25) mg/d	s jídlem
TAF/FTC/RPV	Odefsey	1 × (25/200/25) mg/d	s jídlem

TDF/3TC/DOR	Delstrigo	1 × (300/300/100) mg/d	nezávisle na jídle
TAF/FTC/BIC	Biktarvy	1 × (25/200/50) mg/d	nezávisle na jídle
ABC/3TC/DTG	Triumeq	1 × (600/300/50) mg/d	nezávisle na jídle
TDF/FTC/EVG/c	Stribild	1 × (300/200/150/150) mg/d	s jídlem
TAF/FTC/EVG/c	Genvoya	1 × (10/200/150/150) mg/d	s jídlem
DTG/RPV	Juluca	1 × (50/25) mg/d	s jídlem

## 5. Indikace AR léčby

Antiretrovirová léčba je doporučena pro všechny osoby infikované HIV ke snížení rizika progresu nemoci a k prevenci dalšího přenosu infekce HIV. **ART by měla být zahájena u všech co nejdříve** po zjištění diagnózy HIV-pozitivity bez ohledu na aktuální počet CD4+ lymfocytů, včetně pacientů s primární infekcí HIV [1-4]. Neléčená infekce HIV s nekontrolovanou viremii nekompromisně vede k fatální fázi syndromu získané imunodeficiency (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) a vysokému riziku přenosu infekce HIV na jiné jedince.

### 5.1. Cíle AR léčby

**Primárním cílem ART** je snížení vysoké morbiditativy a mortality následkem infekce HIV. Maximální inhibice replikace HIV a dosažení konstantní virové suprese (počet kopií RNA HIV-1 pod limitem možné kvantifikace komerčně dostupných testů) vede k regeneraci imunologických funkcí, zlepšení kvality života, prodloužení života a signifikantně nižšímu riziku vzniku AIDS-definujících, ale také neinfekčních tzv. non-AIDS nemocí [9]. Tato poměrně rozsáhlá skupina neinfekčních chorob, která zahrnuje kardiovaskulární (KV) nemoci, metabolický syndrom, endokrinní poruchy, osteoporózu, neurokognitivní onemocnění, některé nádory, chronická onemocnění jater a ledvin a další, u HIV-negativní všeobecné populace provází podstatně vyšší věk a stárnutí [10,11].

**Sekundárním cílem ART** je snížení rizika přenosu HIV na jiného jedince, jelikož vysoký počet kopií RNA HIV-1 (plazmatická viremie) je hlavní rizikový faktor přenosu infekce HIV [1].

Míra regenerace imunitního systému a počtu CD4+ lymfocytů je v přímé korelaci s počtem CD4+ lymfocytů v době zahájení ART. Vysoký počet infikovaných, u kterých je zahájena ART při počtu CD4+ lymfocytů <350 bb/μl, ani po několika letech léčby nedosáhne počtu >500 bb/μl [1]. Kromě toho časnější zahájení ART zvyšuje pravděpodobnost restaurace nejen normálního počtu CD4+ lymfocytů, ale také normální hodnoty poměru CD4+/CD8+ lymfocytů a zvyšuje pravděpodobnost nižší míry perzistující imunitní aktivity a zánětu [1,12], které jsou považovány za klíčový faktor předčasného vzniku neinfekčních non-AIDS onemocnění [1,13]. Na druhé straně je třeba vzít v úvahu, že vedlejší účinky ART při dlouhodobém (celoživotním) užívání léčiv nejsou dostatečně definované a nemáme zatím k dispozici náležitě množství relevantních údajů, které by exaktně vysvětlovaly dlouhodobý efekt ART na lidský organismus [1,3,8].

### 5.2. Podmínky zahájení AR léčby

**Obecné podmínky** pro zahájení léčby:

Před zahájením ART je nutné

- vyšetřit absolutní počet CD4+ lymfocytů a počet kopií RNA HIV-1 /ml plazmy, nehrozí-li nebezpečí z prodlení, je vhodné provést konfirmační vyšetření s odstupem několika týdnů odstupem k přesnějšímu posouzení imunologického stavu a následné odpovědi na ART
- vyšetřit rezistenci k antiretrovirotikům
- zahájit profylaxi oportunních infekcí u pacientů s těžkým imunodeficitem (absolutní počet CD4+ lymfocytů <200 bb/μl)
- vysvětlit důležitost léčby a význam adherence.

### Speciální podmínky pro zahájení léčby:

Před zahájením ART konkrétními léčivými a u pacientů s významnou komorbiditou musí být splněna některá další kritéria. Musí být k dispozici

- vyšetření HLA B\*57:01 při volbě ABC
- vyšetření HIV-1 R5 tropismu při volbě MVC
- případná antituberkulózní léčba podávaná
  - při absolutním počtu CD4+ lymfocytů  $\leq 100$  bb/ $\mu$ l: >2 týdny
  - při absolutním počtu CD4+ lymfocytů 100-350 bb/ $\mu$ l: >8 týdnů(vzhledem k možné progresi manifestní či reaktivaci latentní tuberkulózy v rámci syndromu imunitní obnovy [IRIS])
- myelosupresi způsobující léčiva užívaná u oportunních infekcí (mohou imitovat různé typy dřevňových útlumů coby důsledku pokročilé HIV infekce) [7].

### 5.3. Akceptovatelná prodleva

ART se zahajuje co nejdříve po splnění výše uvedených podmínek.

#### Urgentní zahájení ART

Za určitých okolností je třeba zahájit léčbu co nejrychleji po stanovení diagnózy HIV-pozitivity a není nutné čekat na obdržení výsledků všech vstupních vyšetření. ART by měla být zahájena léčivými s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence - DRV/r, DRV/c, DTG, BIC [1,3,4] nebo obecně PI/c nebo PI/r [3] v kombinaci s TDF nebo TAF a FTC. V případě potřeby kombinaci ART upravit podle výsledku testu rezistence. V AR kombinacích by neměly být NNRTI pro možnou rezistenci a ABC bez výsledku HLA-B\*57:01 [1,3,4]. Mezi takové situace může patřit:

- akutní primární infekce HIV
- závažná nebo prolongovaná symptomatologie
- neurologická onemocnění
- těhotenství
- AIDS
- akutní oportunní infekce
- HIV-nefropatie.

Antiretrovirotika podaná z indikace postexpoziční profylaxe a při pozdním záchytu infekce HIV před porodem se musí podat ihned, bez jakéhokoli prodlení, odklad zahájení léčby řádově v hodinách významně snižuje účinnost profylaxe [7,8].

#### Odložené zahájení ART

Odložit zahájení ART je nutné tehdy, jestliže:

- pacient s léčbou nesouhlasí
- syndrom imunitní obnovy (IRIS) by způsobil závažné komplikace v případě přítomnosti některých oportunních infekcí (tuberkulózy, kryptokokózy CNS).

U malého počtu HIV-pozitivních jedinců zůstává plazmatická viremie HIV pod hladinou detekovatelnosti, aniž by užívali ART. Přesto obvykle vykazují známky abnormální imunitní aktivity a aterosklerózy, které akcelerují riziko vzniku non-AIDS onemocnění [1,15]. Observační studie ukazují, že tyto jedinci jsou častěji hospitalizováni z důvodů KV a respiračních nemocí než všeobecná HIV-negativní populace nebo HIV-pozitivní léčení ART [1,16]. Názory na zahájení ART u těchto pacientů nejsou zcela jednotné. Nicméně po zahájení ART u nich dochází k poklesu známek imunitní aktivity, která má robustní asociaci s non-AIDS chorobami. Z toho vyplývá, že z dlouhodobého hlediska má zahájení ART teoretické opodstatnění. Pokud ART zahájena není, měl by být u nich velmi pečlivě sledován počet CD4+ lymfocytů, počet kopií RNA HIV-1, a také vznik možných komplikací infekce HIV [1].

## 6. Hodnocení antiretrovirové terapie

### 6.1. Hodnocení efektu léčby a adherence

Za nejdůležitější parametr, hodnotící odpověď na ART a efekt ART, je v současné době považována plazmatická viremie (počet kopií HIV-1 RNA/ml) a dosažení konstantní virové suprese [1-5,8].

Cílem efektivní ART je dosažení:

- za 3 měsíce po zahájení ART - počet kopií HIV-1 RNA <400 kopií/ml
- za 6 měsíců po zahájení ART - počet kopií HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti [7,8].

U jedinců s velmi vysokou plazmatickou viremíí, kdy je počet kopií RNA HIV-1 >100 000 kopií/ml, může dosažení virové suprese trvat déle než 6 měsíců [3].

V hodnocení virologické odpovědi se explicitně rozlišují následující stavy:

1. **Virová suprese** je definována jako počet kopií RNA HIV-1 <20-75 kopií/ml v závislosti na použitých testech [1]. V klinických studiích je virová suprese definována jako počet kopií RNA HIV-1 <50 kopií/ml po dobu nejméně 6 měsíců [3].
2. **Virologické selhání** je neschopnost dosáhnout suprese virové replikace vyjádřené počtem kopií HIV-1 RNA <200 kopií/ml plazmy. Perzistující plazmatická viremie >200 kopií/ml je velmi často provázena zřetelnou virovou evolucí a akumulací rezistentních mutant. Proto je perzistující plazmatická viremie s počtem HIV-1 RNA ≥200 kopií/ml považována za virologické selhání.
3. **Nekompletní virologickou odpovědí** se rozumí zachycení hodnot dvou po sobě následujících vyšetření počtu kopií HIV-1 RNA ≥200 kopií/ml plazmy, které jsou zjištěny po 24 týdnech užívání ART. Výchozí plazmatická viremie (počet kopií HIV-1 RNA), při níž je zahájena ART, může ovlivnit dobu, potřebnou k navození virologické odpovědi. Některé režimy jsou schopny navodit virovou supresi rychleji než jiné.
4. **Virologický „rebound“** je laboratorně potvrzený počet kopií HIV-1 RNA ≥200 kopií/ml plazmy následující po virologické supresi.
5. **Virologický „blip“** je izolovaná detekce RNA HIV-1 v plazmě po virologické supresi, která je následována spontánním návratem k virologické supresi. Tranzientní virologický „blip“ není považován za prediktivní známku virologického selhání.
6. **Nízká viremie** je potvrzený nízký, ale kvantifikovatelný počet kopií RNA HIV-1 <200 kopií/ml. Názory na prediktivní sílu takové hodnoty jsou kontroverzní. Nelze ji proto považovat za virologický „rebound“, ani za virologické selhání [1].

Informace o počtu CD4+ lymfocytů má zásadní význam v době zahájení pravidelného sledování pacienta k určení naléhavosti ART a profylaxe oportunních infekcí. Po nasazení ART monitoring CD4+ lymfocytů indikuje vhodnou dobu přerušování a ukončení profylaxe oportunních infekcí. U stabilizovaných pacientů význam pravidelného sledování absolutního počtu CD4+ lymfocytů ustupuje do pozadí a jak je uvedeno v tabulce 1 je přípustný delší interval sledování [1,3,8].

### 6.2. Hodnocení nežádoucích účinků antiretrovirové terapie

Samozřejmě je velmi pečlivé sledování účinku nejen z hlediska virové suprese, ale také možných sekundárních nežádoucích jevů konkrétní léčebné kombinace.

**Časné nežádoucí účinky**, tj. do 4-6 týdnů, se zhodnotí na základě: anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních testů: KO+dif, natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, cystatin C, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, amyláza, glykémie, známky hypersenzitivního syndromu při léčbě ABC.

**Pozdní nežádoucí účinky**, tj. za >6 týdnů, se projeví v klinickém nálezu a odběrech za 3, 6 a více měsíců: laboratorní testy: KO+dif, natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, cystatin C, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, amyláza, glykémie, CRP, frakce krevních lipidů, B2M, LDH, laktát. Morfologické a/nebo antropometrické známky lipodystrofie. Ukončení léčby ATV je indikováno při opakovaném zvýšení aminotransferáz nebo bilirubinemie >90 μmol/l [7].

## 7. Volba antiretrovirových léků

### 7.1. Základní princip antiretrovirové terapie

ART je jednoznačně chápána a akceptována jako **léčba celoživotní**. Ukončení nebo krátké přerušení léčby může vést k rychlému nárůstu počtu kopií RNA HIV-1, poklesu počtu CD4+ lymfocytů a vysokému riziku progresse infekce HIV. Nové AR režimy jsou efektivnější, bezpečnější a jsou podstatně lépe tolerovány, než režimy starší [1-5].

AR režim spočívá v kombinaci nejméně tří virostatik s AR aktivitou nejméně ze dvou různých skupin. Skupiny antiretrovirotik a jednotlivá léčiva jsou uvedeny v **tabulkách 2a-2e**. Obvyklý AR režim lze vyjádřit vzorcem:

[(1 NRTI + 1 NtRTI) nebo 2 NRTI] + (InSTI nebo InSTI/c nebo NNRTI nebo PI/r nebo PI/c nebo EI).

Při výběru léků se zohledňuje:

- předpokládaná dobrá tolerance
- dávkování (preferované jsou fixní kombinace více léčiv v 1 tabletě a simplifikované režimy s nižším počtem tablet; přehled dostupných léčiv uvádí **tabulka 3**)
- neuroprotektivní efekt (sekundární prevence neurokognitivní poruchy vázané na infekci HIV [HIV-associated neurocognitive disorders, HAND]: z tohoto pohledu je vhodný dostatečný podíl AR léků s penetrací do CNS - dobrou [ABV, FTC, ZDV, NVP, LPV/r] nebo alespoň uspokojivou [3TC, EFV, DRV, ATV, FPV])
- psychické poruchy (nevhodný EFV, RPV, DTG)
- ischemická choroba srdeční a poruchy tukového metabolismu (nevhodné ritonavirem nebo cobicistatem potencionované režimy PI, EFV, EVG/c)
- prodloužený interval QTc na EKG (nevhodný EFV, RPV)
- hepatopatie (nevhodný NVP, méně vhodné PI)
- nefropatie (nevhodný TDF, ATV a léčiva potencionovaná cobicistatem)
- nefrolitiáza nebo cholelitiáza (nevhodný ATV)
- anémie nebo současné podání hematotoxických léků (nevhodný ZDV)
- alergie na sulfonamidy (nevhodný TPV) atd.

### 7.2. Iniciální léčebné režimy

ART by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy HIV-pozitivity a obdržení výsledku testu rezistence [1,3,4]. Vysoká efektivita, excelentní bezpečnostní profil a velmi dobrá tolerance InSTI jednoznačně vedly k tomu, že tyto režimy zaujaly prioritní pozici v léčbě infekce HIV. Výběr konkrétního režimu a InSTI je založen na individuálním zhodnocení potenciálních nežádoucích účinků, možných lékových interakcí, komorbidit a dalších pacientových charakteristik. Obecně je doporučeno, je-li to možné, preferovat jako iniciální režim kombinaci AR léčiv s nepotencionovaným InSTI [4]. RAL a DTG nemají žádné signifikantní interakce na enzymatickém systému CYP 3A4, což je činí vysoce bezpečnými i při bohaté souběžně podávané léčbě jiných onemocnění [1,4]. DTG a podle nejnovějších studií také BIC, se kterým je ale zatím nejméně dlouhodobějších zkušeností z hlediska bezpečnosti i efektivity, jsou pro svůj vysoký genetický práh pro vznik rezistence vhodná antiretrovirotika pro pacienty s ne zcela optimální adherencí a compliancí [3,4]. Některé klinické stavy ovlivňující výběr léčiv jsou uvedeny v **tabulce 4**.

**Režimy s InSTI** (InSTI v abecedním pořadí)

- BIC/TAF/FTC
- DTG/ABC/3TC
- DTG + (TAF nebo TDF)/FTC
- EVG/c/TAF/FTC
- RAL + (TAF nebo TDF)/FTC
  - RAL v dávce 400 mg 2× denně (tbl à 400 mg), nebo 1200 mg 1× denně (tbl à 600 mg)
- RAL + ABC/3TC
  - pokud je HLA B\*57:01 negativní a počet kopií RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml
  - RAL v dávce 400 mg 2× denně (tbl à 400 mg), nebo 1200 mg 1× denně (tbl à 600 mg).

Hlavní výhoda TAF a TDF před ABC je jejich paralelní účinnost proti HBV a není třeba předchozího testování na přítomnost alely HLA-B\*57:01. Ve studiích TAF vykazoval nižší riziko kostní toxicity a nefrotoxicity, ale vyšší

elevaci LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů. Poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol zůstal beze změn [1]. V souvislosti s užíváním ABC bylo některými observačními studii poukázáno na možnost vyššího rizika KV onemocnění. Jiné studie, včetně metaanalýzy 26 randomizovaných klinických studií, však tuto souvislost zpochybnily [17]. DTG není doporučeno pro ženy ve fertilním věku. Pokud je nezbytné u ženy ve fertilním věku zahájit léčbu DTG, musí být zavedena účinná kontracepce. Vzhledem k velmi podobné chemické struktuře BIC s DTG a nedostatku dat o bezpečnostním profilu BIC, u žen ve fertilním věku je třeba zvážit i podávání BIC [1].

#### Režimy s NNRTI (v abecedním pořadí)

- DOR/TDF/3TC nebo DOR + TAF/FTC
- EFV/TDF/FTC nebo EFV + (TAF nebo TDF)/FTC
- RPV/(TAF nebo TDF)/FTC
  - pokud je počet kopií RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml a CD4+ >200 bb/μl.

#### Režimy s PI (v abecedním pořadí)

- (ATV/c nebo ATV/r) + (TAF nebo TDF)/FTC
- (ATV/c nebo ATV/r) + ABC/3TC
  - pokud je HLA B\*57:01 negativní a počet kopií RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml
- DRV/c/TAF/FTC
- (DRV/c nebo DRV/r) + (TAF nebo TDF)/FTC
- (DRV/c nebo DRV/r) + ABC/3TC
  - pokud je HLA B\*57:01 negativní.

Potencovaný DRV je obecně preferovaný před potencovaným ATV. DRV potencovaný RTV má vysokou genetickou rezistenční bariéru a je doporučován pro pacienty, u kterých je nebezpečí nižší adherence [1]. Podle observačních studií má ATV více nežádoucích účinků a nefrotoxický potenciál. Proto je kontraindikován při chronickém onemocnění ledvin a CrCl <60 ml/min [1,3].

#### Iniciální režimy, kdy nelze použít ABC, TAF, TDF nebo tato léčiva nejsou optimální

Iniciální režimy, kdy nelze použít ABC, TAF, TDF nebo tato léčiva nejsou optimální V některých případech nelze podávat TAF nebo TDF ani ABC. To platí zejména u pacientů s preexistujícím renálním postižením, s pozitivní alelou HLA B\*57:01, s vysokým KV rizikem atd. Účinnost a efektivita těchto kombinací zejména z dlouhodobého hlediska není zatím podepřena dostatečným počtem validních klinických studií. Měly by být určeny jako iniciální léčba výhradně pro pacienty, u nichž jsou zásadní kontraindikace podání ABC, TDF i TAF [1,3,4].

- DRV/c (800/150 1 tbl 1× denně) + RAL 400 mg 2× denně [3]
- DRV (800 1 tbl 1× denně) + RTV 100 mg 1 tbl 1× denně + RAL 400 mg 2× denně [1,3]
  - pokud je počet kopií RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml a CD4+ lymfocytů >200 bb/μl [1]
- DRV/r (1× denně) + 3TC nebo FTC (1× denně) [1]
- DTG (50 mg 1 tbl 1× denně) + 3TC (300 mg 1 tbl 1× denně)
  - pokud je počet kopií RNA HIV-1 <500 000 kopií/ml [3]
- LPV/r (2× denně) + 3TC nebo FTC (1× denně) [1].

**Tabulka 4:** Klinické situace ovlivňující výběr AR režimu

Faktory dané pacientem nebo AR režimem	Klinická situace	Doporučení	Poznámka
výchozí faktory	CD4+ lymfocyty <200 bb/μl	nedoporučeny režimy: - s RPV - DRV/r + RAL	vyšší míra virologického selhání při nižším počtu CD4+ lymfocytů před zahájením léčby
	RNA HIV-1 >100 000 kopií/ml	nedoporučeny režimy: - s RPV - ABC/3TC + EFV nebo ATV/r - DRV/r + RAL	vyšší míra virologického selhání při nižším počtu CD4+ lymfocytů před zahájením léčby
	HLA B*57:01 pozitivní	nedoporučeny režimy obsahující ABC	vysoká pravděpodobnost hypersensitivní reakce a potenciálně fatální reakce při pozitivitě alely HLA B*57:01
	nezbytnost urgentního zahájení léčby před provedením testu rezistence	nedoporučeny režimy s NNRTI; doporučené AR režimy - (DRV/r nebo DRV/c) + tenofovir/FTC - DTG + tenofovir/FTC	přítomnost rezistentní mutace k NNRTI je pravděpodobnější, než k PI nebo InSTI + DRV + DTG mají vysokou rezistenční bariéru
typ AR režimu	požadavek 1 tableta 1× denně	možnosti: - BIC/TAF/FTC - DTG/ABC/3TC - DOR/TDF/3TC - EFV/TDF/FTC - EVG/c/TDF/FTC - EVG/c/TAF/FTC - RPV/TDF/FTC (jestliže počet kopií RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml a počet CD4+ lymfocytů >200 bb/μl) - DRV/c/TAF/FTC	fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě
	efekt jídla	nejsou závislé na jídle: - ABC - 3TC - FTC - ZDV - RAL - DTG - BIC - DOR - LPV/r (tbl.) - FPV - MVC	biologická dostupnost těchto AR není signifikantně ovlivněna jídlem; platí i pro tyto kombinace: Triumeq, Kivexa, Trizivir, Truvada, Descovy, Combivir, Kaletra
		užívat s jídlem: - TDF - RPV - ETR - EVG/c - ATV,ATV+r, ATV/c - DRV+r, DRV/c	jídlo zlepšuje absorpci uvedených režimů platí i pro tyto kombinace: Eviplera, Odefsey, Stribild, Genvoya, Juluca, Symtuza, Evotaz, Rezolsta
		režimy, které je třeba užívat nalačno: - režimy s EFV	jídlo zvyšuje absorpci EFV a může tím zvýšit vedlejší nežádoucí účinky na CNS
koinfekce	infekce HBV	preferovat TDF/FTC nebo TDF + 3TC, pokud je TDF kontraindikován:	TDF, TAF, FTC a 3TC jsou aktivní proti HIV i HBV; Když jsou v léčbě užity pouze 3TC nebo FTC, mohou



		- FTC nebo 3TC s entecavirem a supresivním AR režimem	se rychle objevit mutace HBV; v případě výskytu 3TC rezistentní mutanty existuje riziko zkřížené rezistence s entecavirem, z toho vyplývající nutnost dávek 1 mg/d a kontroly viremie HBV à 3 měsíce
	infekce HCV	léčba koinfikovaných HCV/HIV je stejná, jako HIV-negativních	léčbu je třeba zahájit co nejdříve, protože hrozí rychlá progresse nemoci do jaterní cirhózy nebo HCC
	tuberkulóza	pokud je podáván rifampicin: - režimy s EFV mají nejméně lékových interakcí - u režimů s RAL je třeba zvýšit dávku RAL na 800 mg 2× denně - DTG 50 mg 2× denně pouze v případě, kdy nejsou přítomny rezistentní mutace k InSTI - nepodávat BIC (nelze ani nahradit rifabutinem)	rifampicin - je silný induktor enzymů CYP3A4 a UGT1A1, způsobujících signifikantní snížení koncentrace PI, InSTI a RPV - má méně signifikantní efekt na koncentraci EFV než na jiné NNRTI, PI a InSTI
		pokud je podáván režim s PI, je třeba rifampicin nahradit rifabutinem	rifabutin - je slabší induktor a má dobrý efekt, pokud jsou užívány ART režimy jiné, než s EFV
jiné stavy	chronické onemocnění ledvin (GF < 60 ml/min); TAF je možné podávat při CrCl > 30 ml/min	korekce dávek AR léčiv při nedostatečnosti ledvin podle <b>tabulky 5</b>	
		vyhnout se TDF TAF je možné podávat při CrCl >30 ml/min	TDF je spojen s renální tubulopatií
		nepodávat při GF <70 ml/min: - EVG/c/TDF/FTC - ATV/c s TDF - DRV/c s TDF - ATV	TDF v režimu s RTV - vyšší míra renální dysfunkce; ATV - spojován s chronickým onemocněním ledvin
		možnost: ABC/3TC při negativitě HLA B*57:01: - nepodávat ABC/3TC s EFV nebo ATV/r při RNA HIV-1 >100 000 kopií/ml - nepodávat ABC/3TC při CrCl < 50 ml/min, pro 3TC je třeba korekce dávky	
		jiné možnosti: - DRV/r + RAL (jestliže RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml a CD4+ lymfocyty >200 bb/μl) - LPV/r + 3TC	
	osteoporóza	nepodávat - TDF podávat - ABC/3TC, pokud je HLA B*57:01 negativní - ABC/3TC + (EFV nebo ATV/r), pokud je RNA HIV-1 <100 000 kopií/ml	TDF je spojen s větším úbytkem minerální kostní denzity, s renální tubulopatií, s úbytkem fosfátů a osteomalácií
	psychiatrická onemocnění	vyhnout se - režimům s EFV nebo RPV pacienti s preexistujícími	EFV a RPV může způsobit exacerbaci psychiatrických symptomů a může vést k suicidii

		psychiatrickým onemocněním, kteří užívají InSTI, musí být pečlivě sledováni	v některých retrospektivních studiích se ukázaly nežádoucí neuropsychiatrické vlivy InSTI, zejména DTG
	HIV-demence (HAD)	vyhnout se pokud možno - režimům s EFV upřednostnit - režim s DRV nebo DTG	neuropsychiatrický efekt EFV může překrýt symptomy HAD penetrace DTG a DRV do CNS je teoretická výhoda
	opiátová substituční léčba	pokud užívá metadon - vyhnout se režimům s EFV pokud užívá EFV - je nezbytné zvýšit dávku metadonu	EFV snižuje koncentraci metadonu a může vést k abstinčním symptomům
	vysoké kardiiovaskulární riziko	preferovány jsou režimy s BIC, DOR, DTG, RAL nebo RPV vyhnout se režimům s ABC a LPV/r	
	dyslipidemie (hyperlipidemie)	pokud možno nahradit léčiva, která mají potenciál k alteraci krevních lipidů: - PI/r a PI/c - ABC - EFV - EVG/c	BIC, DOR, DTG, RAL a RPV mají malý vliv na lipidové spektrum TDF má menší vliv na lipidové spektrum než ABC nebo TAF

### 7.3. Změna antiretrovirového režimu při virologické supresi

Při konstantně udržované hluboké supresi replikace HIV s počtem kopií HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti je vznik rezistentních mutací velmi málo pravděpodobný nebo minimální. Změnu kombinace ART lze provést při virologické supresi trvající nejméně 6 měsíců.

Indikace ke změně léčebné kombinace ART:

- toxicita stávajících léčiv
- potenciál k závažným lékovým interakcím
- zahájení léčby HCV
- nežádoucí účinky
- plánování těhotenství
- prevence dlouhodobé toxicity (tzv. pre-emptive switch)
- abnormality lipidového spektra
- stárnutí a/nebo komorbidita s možným negativním vlivem stávajících léčiv (KV onemocnění, změny metabolických parametrů a další)
- simplifikace AR režimu
- dosavadní režim není dále doporučován.

Pokud je starší režim pacientem dobře tolerován a nejsou žádné známky toxicity, změna tohoto režimu není nutná [1,3,4].

Absolutní podmínkou je udržení (zachování) virové suprese. Změna AR režimu při virové supresi je obecně bezpečná, pokud známe a bereme v úvahu předchozí léčbu a rezistenční profil.

- Lze měnit starší léčiva za nové generace v rámci stejné skupiny: např. EFV na RPV, TDF na TAF, PI/r na PI/c atd.
- Změna skupiny léčiv: např. potencovaný PI na RPV; NNRTI nebo potencovaný PI na InSTI nebo MVC. V případě změny na MVC jsou nutné vždy plně aktivní 2 NRTI [1].
- Jestliže měníme AR režim s potencovaným PI (což je režim s vysokou rezistenční bariérou) na režim s nižší rezistenční bariérou, je nutná plně aktivní kombinace 2 NRTI nebo 1 NRTI + 1 NtRTI [1,3].

- U koinfikovaných HIV/HBV musí být také v novém režimu zastoupena léčiva s účinností proti HBV nebo přidán entecavir. Přerušení léčby léčivy aktivními proti HBV může být příčinou život ohrožující exacerbace hepatitidy B [1].
- Za žádných okolností se nedoporučuje monoterapie PI nebo InSTI – v několika studiích vedla k neakceptovatelné míře virologického selhání [1,3,4]. Monoterapie DRV/r připadá v úvahu jen za zcela výjimečných okolností pro jedince, kteří nemohou mít ani duální antiretrovirovou léčbu [3].
- Jsou k dispozici výsledky studií, podle kterých lze u virologicky suprimovaných jedinců použít dvojkombinace léčiv. Tuto strategii lze akceptovat u osob s dobrou adharencí, počtem CD4+ lymfocytů >200 bb/μl, v lit. Je také, že virová suprese musí trvat alespoň 1 rok, pokud nebylo u pacienta v minulosti zaznamenáno virologické selhání nebo zjištěna rezistence a pokud nemá hepatitidu B. Dvojkombinační režim vyžaduje velmi pečlivé monitorování eventuálního virologického selhání [1,4]. Za výše uvedených podmínek lze volit kombinace:
  - potencovaný PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r) + FTC nebo 3TC (pokud není např. vhodný ABC ani TDF nebo TAF)
  - DTG + RPV [1,3,4]
  - DRV/r + DTG [1,3,4]
  - DTG + 3TC [1]
- U virologicky suprimovaných pacientů, kteří užívají režim s DRV a mají rezistence k nejméně 2 skupinám léčiv, ale ne k InSTI, je přípustná kombinace
  - EVG/c/TAF/FTC + DRV, která významně sníží počet nutných tablet na 2 tbl denně [1].

Po změně kombinace ART nadále musí být zachována virová suprese. Za 4-6 týdnů po změně je třeba provést vyšetření počtu kopií RNA HIV-1 a laboratorně i klinicky pacienta po určitý čas velmi pečlivě sledovat [1,3,4].

#### 7.4. Změna antiretrovirového režimu při virologickém selhání

Pacienti s detekovatelným počtem kopií RNA HIV-1 představují heterogenní skupinu jedinců s různou délkou léčby, různou mírou rezistence, různou délkou trvání virologického selhání a různým počtem kopií RNA HIV-1. Vezmeme-li v úvahu pouze počet kopií RNA HIV-1, mohou nastat následující situace:

a) Počet kopií RNA HIV-1 kvantifikovatelný, ale <200 kopií/ml (tzv. „blip“). Předpokládá se, že riziko rezistence je v takovém případě nízké a tato hodnota není považována za virologické selhání. Změna stávajícího léčebného režimu není doporučena, ale pravidelné sledování by mělo být v intervalech 3 měsíců.

b) Počet kopií  $\geq 200$  a <1000 kopií/ml je již považován za virologické selhání. Na místě je provedení aktuálního testu rezistence. Pokud tento není technicky možný (pro nižší počet kopií RNA HIV-1), mělo by se postupovat individuálně případ od případu a zvážit empiricky změnu na kombinaci, od které by se dalo očekávat navození úplné suprese [18]. Cílem nového režimu je dosažení počtu kopií RNA HIV-1 <50 kopií/ml během 6 měsíců [3].

c) Počet kopií RNA HIV  $\geq 1000$  kopií/ml. Po vyloučení non-adherence, vytvoření přehledu dosavadní léčby a obdržení výsledku testování rezistence následuje změna léčby co nejdříve [1,3,4]. Má zabránit progresivní akumulaci rezistentních virových mutant. Některé studie ukazují, že virologická odpověď na nové AR režimy je lepší u jedinců, kteří mají v době změny režimu nižší plazmatickou viremii HIV-1 RNA a vyšší počet CD4+ lymfocytů.

- Ve stávajícím režimu je podle výsledku rezistence třeba nahradit minimálně dva léky (lépe tři, eventuálně více) novými plně aktivními léčivy, ideálně z nových skupin antiretrovirotik nebo léčiv, která dosud nebyla užívána (např. T-20, MVC, ETV apod.) [3].
  - U jedinců, kteří mají problém s adharencí, je vhodné zvážit dle výsledků vyšetření rezistence možnost režimu s DTG nebo potencovaným DRV (vzhledem k vysoké genetické bariéře těchto léčiv pro vznik rezistence) [3,4,18].
- Při částečné rezistenci, pokud nejsou k dispozici léčiva plně aktivní, je třeba volit více léčiv částečně aktivních [1].
  - Při virologickém selhání iniciálního režimu s NNRTI lze doporučit DTG + 2 NRTI, kdy minimálně u jednoho NRTI by měla být genotypově prokázána plná aktivita.
  - Při virologickém selhání iniciálního režimu s InSTI lze doporučit potencovaný PI + 2 NRTI, kdy nejméně 1 NRTI by měl mít zachovány plnou aktivitu.
  - V případě virologického selhání při zjištěné rezistenci k RAL nebo EVG lze doporučit DTG + nejméně jedno plně aktivní léčivo. DTG v takových případech musí být podáván 2× denně.
  - V případě zjištění mutace k NRTI, není doporučena změna z potencovaného PI na režim, který obsahuje léčiva s nižší genetickou bariérou ke vzniku rezistence (např. NNRTI nebo RAL) [4].

- U některých pacientů s rozsáhlou multirezistencí nemusí být úplná virologická suprese dosažitelná. V takovém případě by se mělo pokračovat režimem, ve kterém by byla minimalizována toxicita a dokázal by zachovat stávající počet CD4+ lymfocytů a zabránit rychlé klinické progresi. Ukončení nebo přerušování léčby není ani v takovém případě doporučeno [3,18].
- Při změně AR režimu u pacienta s koinfekcí HIV/HBV by měla být léčiva aktivní proti HIV i HBV nadále součástí nového režimu. Přerušování této léčby by mohlo způsobit závažné hepatocelulární poškození v důsledku reaktivace HBV.

Smyslem a cílem změny kombinace ART je maximální snaha o dosažení virové suprese. Za 4-6 týdnů po změně ART je třeba provést kontrolu počtu kopií RNA HIV-1 (zda nedochází k dalšímu nárůstu) a laboratorně i klinicky pacienta po určitý čas velmi pečlivě sledovat [1,3,4,18].

Rezistence, částečná rezistence, toxicita, intolerance či jiné nežádoucí účinky mohou významně zúžit počet možných a vhodných léčiv do AR režimů. V takových situacích je lékař někdy nucen volit nekonvenční kombinace, které nelze vždy predikovat a jejichž efektivitu nelze vždy opřít o exaktní klinické studie u pacientů naivních či již léčených.

## 7.5. Nedoporučené léčebné režimy a kombinace antiretrovirotik

Za žádných okolností není doporučena monoterapie jakýmkoli AR léčivem vzhledem k vyššímu riziku virologického selhání a vzniku rezistence [1,18].

Antivirotika didanosin, stavudin, delavirdin, nelfinavir, indinavir, saquinavir a tipranavir již nejsou k léčbě infekce HIV v ekonomicky vyspělých zemích doporučována.

Enfuvirtid je třeba podávat subkutánně ve dvou denních dávkách. Pro tuto nevýhodnou formu aplikace platí v současné době všeobecný konsensus nahradit enfuvirtid v léčebných režimech jiným léčivem, které má komfortnější způsob podání [8].

Některé kombinace se zásadně nedoporučují:

- dvojkombinace NRTI, trojkombinace NRTI, dvojkombinace NNRTI.
- ETV + PI (nepotencovaný RTV), ETV + FPV/r
- nepotencovaný DRV
- současně podávaný cobicistat + RTV jako farmakologický booster [18]
- 1 NRTI + 1 NNRTI, 1 NRTI + 1 nepotencovaný PI, 1 NRTI + RAL, RAL + MVC, potencovaný PI + MVC, potencovaný ATV + RAL [3,18]

---

## 8. Antiretrovirová terapie za specifických okolností

### 8.1. Těhotenství

#### Indikace

Těhotenství u léčené HIV pozitivní ženy nutí pokračovat v ART a u ženy s čerstvě diagnostikovanou infekcí HIV je důvodem pro zahájení ART. Léčba se nabízí všem ženám, včetně těch s nízkou viremíí HIV. Hlavním cílem ART v těhotenství je vedle léčby ženy snížení rizika vertikálního přenosu HIV. V zájmu dosažení nedetekovatelné nálože HIV v době porodu je žádoucí zahájit léčbu brzy po diagnóze a potřebných vyšetřeních v kterémkoli stupni gravidity.

Podle doby stanovení diagnózy infekce HIV ve vztahu ke graviditě může nastat několik situací:

- před otěhotněním:
  - volí se obvyklý režim, žena ve fertilním věku nemá dostat EFV
- screeninem v prvním trimestru:
  - ART se zahájí po provedení potřebných vyšetření režimem popsanými níže, nejlépe v průběhu 2. trimestru

- druhém nebo třetím trimestru:  
ART se zahájí co nejdříve, do kombinace se zařadí InSTI (RAL), které vedou k nejrychlejšímu snížení viremie HIV
- v průběhu porodu nebo až u novorozence:  
novorozenci se zahájí ART okamžitě, alespoň ZDV v sirupu.

### Volba režimu

Při volbě ART u gravidních je vedle účinnosti důležitým kritériem bezpečnost pro ženu, plod a dítě. Za potenciálně škodlivé byly označeny nejpoužívanější ZDV (srdeční vady), EFV (defekty neurální trubice u pokusných zvířat), již nedoporučovaný ddl a IDV (malformace hlavy a krku), ATV (kožní a muskuloskeletální defekty) a DTG (riziko defektu neurální trubice). Význam nižší kostní denzity novorozenců prenatálně vystavených působení tenofoviru nebyl definitivně zhodnocen, aby byl znám význam pro další vývoj dítěte.

Vzhledem k přednostem a nedostatkům jednotlivých léčiv pro těhotné jsou režimy

- preferované:
  - základ kombinace - NtRTI+NRTI, resp. 2 NRTI: TDF/FTC, ABV/3TC
  - třetí složka trojkombinace:
    - PI: LPV/r
    - NNRTI: RPV
    - InSTI: RAL
- méně vhodné, akceptovatelné:
  - NRTI: ZDV/3TC (dříve používané a prověřené, anemie u ženy a novorozence, možné riziko srdečné vady)
  - PI: DRV/c - zvýšené riziko selhání léčby a přenosu infekce HIV na dítě
- nedoporučované až nevhodné:
  - PI:
    - ATV/r - určité nejasnosti v bezpečnosti, možná retardace intrauterinního růstu, poruchy vývoje řeči
    - ostatní PI - obecně více nedostatků a nežádoucích účinků
  - NNRTI:
    - ETV - málo informací
    - EFV v prvním trimestru – teratogenita: defekty neurální trubice u zvířat\*
  - InSTI:
    - EVG/c - riziko selhání léčby pro nižší sérové hladiny u těhotných žen
- kontraindikované:
  - NRTI: ddl + d4T – laktátová acidóza (mitochondriální toxicita) u gravidní ženy, navíc možnost malformace hlavy a krku
  - NNRTI:
    - NVP, zejména pokud je počet CD4+ >250 bb/μl (kožní reakce, Stevensův-Johnsonův syndrom).
  - InSTI: DTG - riziko defektu neurální trubice; není jasné, zda nejde o nežádoucí účinek celé skupiny InSTI [19,20,21]

\* Defekty neurální trubice po expozici efavirenzu pozorované v pokusech na zvířatech se u člověka týkají prvních osmi gestačních týdnů, kdy dochází k organogenezi. Z toho důvodu nemá smysl vysazovat již podávaný efavirenz při zjištění gravidity a stačí soustředit se na vyloučení poškození plodu při ultrazvukovém vyšetření v 18-20 týdnu.

Pokud není ve třetím trimestru a zejména před termínem porodu dosaženo nedetekovatelné viremie HIV, je vhodné zvážit přidání InSTI (RAL) s přihlédnutím k výsledku stanovení rezistence HIV *in vitro*.

### Úprava dávkování

V graviditě se upravují dávky PI:

- LPV/r: 2 × (600/150) mg/d
- DRV/r: 2 × (800/100) mg/d
- ATV/r: 1 × (400/100) mg/d

SQV, NFV a FPV standardní dávkování, pro TPV chybí údaje.

## Sledování v graviditě

Kontroly v graviditě provádí

- praktický gynekolog: podle harmonogramu dispenzárních kontrol v těhotenství
- gynekolog-porodník: nejméně 34.-36. týden k určení způsobu a termínu porodu
- infektolog HIV centra: obvykle 1x/ 2 měsíce.

Invazivní vyšetření (odběr choriových klků, amniocentéza) jsou v indikovaných případech přípustné při nedetekovatelné viremii HIV.

## Porod

Porod HIV pozitivní ženy

- se má uskutečnit na pracovišti schopném péče o HIV pozitivní rodičku (nejlépe porodním sále Kliniky infekčních nemocí Nemocnice Na Bulovce v Praze, resp. na Gynekologicko-porodnické klinice Nemocnice Na Bulovce v Praze, popř. jiném připraveném pracovišti)
- při VL HIV >50-100 kopií/ml se podá infuze zidovudinu
- při VL HIV <50-100 kopií/ml lze vést vaginální porod (pokud nejsou jiné, např. porodnické důvody), při VL HIV >50-100 kopií/ml se vede císařským řezem
- provádí se odběr pupečnickové krve za účelem vyloučení přítomnosti viru molekulárně genetickými metodami.

Po porodu se zastavuje laktace (antagonisty prolaktinu, obvykle carbegolinem), aby dítě nebylo kojeno.

## Novorozenec HIV pozitivní matky

Vedle rutinní péče o novorozence se poskytuje

- antiretrovirotikum profylakticky - zidovudin v sirupu 8 mg/kg.d (2-4x/d), zahájí se za 6-12 hod. po narození, za 14 dní se dávka zvýší na 12 mg/kg.d, podává se po dobu 4 týdnů, při neúplné prenatální profylaxi 6 týdnů; nedonošenému gestačního stáří <35 a ≥30 týdnů 4 mg/kg.d (2x/d) p.o. nebo 3 mg/kg.d (2x/d) i.v., za 14 dní 6 mg/kg.d p.o.; nedonošenému gestačního stáří <30 týdnů počáteční dávky stejné, po 4 týdnech zvýšení na 6 mg/kg.d p.o.;
- umělá výživa.

Odběry materiálu se provádí ke kontrole nežádoucích účinků profylaxe a stanovení časně diagnózy případné infekce HIV (VL HIV z pupečnickové krve, krevní obraz). V dalším vývoji je dítě perinatálně exponované infekci matky sledováno až do vyloučení nákazy na základě negativního výsledku přímého průkazu viru z odběrů v 1, 3, popř. 6 měsících a séronegativity protilátek anti-HIV v 18 měsících.

## 8.2. Virové hepatitidy

Vzhledem k rychlejší progresi jaterní nemoci je léčba virových hepatitid u HIV/HBV a HIV/HCV koinfikovaných osob preferována oproti HBV a HCV monoinfikované populaci. Infekce HIV je jednoznačným faktorem, který je asociován s progresí jaterního postižení. Podle nových doporučení se léčebné postupy u virových hepatitid HIV infikovaných osob v zásadě neliší od postupů užívaných u běžné populace.

### Průběh a léčba koinfekce HIV/HBV

Antiretrovirotika ze skupiny NtRTI a NRTI - TDF, TAF, 3TC a FTC - mají duální účinek proti VHB i HIV. Antiretrovirový režim u pacientů s HBV/HIV koinfekcí by měl obsahovat tenofovir (TDF nebo TAF). Pokud to není možné, pak by měl být kompletní antiretrovirový režim neobsahující tenofovir doplněn entecavirem. Entecavir v monoterapii (tedy bez ART) je pro koinfikované HIV/HBV zcela nevhodný vzhledem k jeho částečnému antiretrovirovému účinku a z toho vyplývajícímu riziku selekce rezistentních mutantů HIV. V případě výskytu 3TC rezistentní mutanty HIV existuje riziko zkřížené rezistence s entecavirem, proto je nutné zvýšení dávek 1 mg/d a kontroly viremie HBV à.

Při změně ART a vysazení tenofoviru hrozí život ohrožující akutní exacerbace chronické hepatitidy B. Té je třeba předejít přidáním entecaviru k novému režimu a pečlivě monitorovat virémii HBV DNA.

Další informace jsou obsaženy v aktuálním Doporučeném postupu diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B [22].

### Průběh a léčba koinfekce HIV/HCV

U jedinců koinfikovaných HIV/HCV dochází k exacerbaci zánětlivých procesů a ve srovnání s monoinfikovanými k rychlejší progresi jaterního onemocnění [24]. Akcelerace jaterní fibrózy, vyšší pravděpodobnost jaterního selhání či úmrtí [25], stejně jako rozvoj HCC jsou pozorovány u koinfikovaných v mladším věku [26].

Základem současné léčby VHC je podání přímo působících antivirotik (*directly acting antivirals*, DAA). Před zahájením terapie HCV je mnohdy potřeba upravit antiretrovirový režim:

- inhibitory proteinázy by měl obsahovat jen jeden léčebný režim (buď antiretrovirový nebo anti-HCV) kvůli lékovým interakcím;
- výhodné jsou kombinace s inhibitory integrázy, které mají nízký interakční potenciál (zejména RAL, DTG, zřejmě BIC);
- tenofovir je nevhodné kombinovat se sofosbuvirem vzhledem ke vzájemné potenciaci nefrotoxicity, proto při zahájení léčby touto kombinací je nezbytný pečlivý monitoring renálních funkcí a močového nálezu. Kombinace je zvláště nevhodná pro osoby s preexistujícím renálním postižením.

Lékové interakce je třeba vždy prověřit např. v on-line aplikaci *Hepatitis Drug Interaction Checker* na webových stránkách University of Liverpool [www.hepdruginteractions.org](http://www.hepdruginteractions.org) a ve složitějších situacích se konzultuje klinický farmaceut.

U pacientů s koinfekcí HCV/HBV/HIV může dojít po léčbě HCV k reaktivaci HBV se závažným průběhem. Tito nemocní mají být léčeni antiretrovirovým režimem obsahujícím tenofovir, pokud to není možné, pak ART s přidáním entecaviru. V tom je nutné pokračovat minimálně 6 měsíců po skončení léčby hepatitidy C vzhledem k přetrvávajícímu riziku reaktivity HBV. V individuálních případech je nutno počítat s možností reaktivity infekce HBV i u pacientů s dříve prodělanou infekcí HBV, tedy s negativní virémií a HBs antigenémií. Během anti-HCV léčby i po jejím skončení je vhodný pečlivý monitoring jaterních testů, HBsAg a HBV viremie.

Rychlý vývoj protivirových preparátů a velmi dynamická situace v možnostech léčby chronické VHC vyžaduje průběžné ověřování aktuálních možností léčby. Nerovnoměrné zavádění a dostupnost nových DAA v jednotlivých zemích do rutinní praxe může zásadně měnit léčebnou strategii a může být limitujícím faktorem užití optimálního postupu. Léčebná schémata pro léčbu virové hepatitidy C vycházejí z doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) a z doporučení České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP [22,27,28].

### Zásady vakcinace proti HBV

Na základě observačních studií je patrné, že pacienti s HIV infekcí po vakcinaci proti HBV méně pravděpodobně vytvoří protektivní titr protilátek anti-HBs nebo u nich dochází k rychlejšímu poklesu hladiny protilátek navozených vakcinací. Podle americké ASL by měli být pacienti s nízkým počtem CD4+ lymfocytů i přesto očkováni [1]. S vakcinací u pacientů, u kterých se zahajuje ART, je vhodné počkat na dosažení počtu CD4+ lymfocytů >200 bb/μl. Titr protilátek po vakcinaci se sleduje za 1-2 měsíce po vakcinaci. Pokud není dostatečný, je třeba provést revakcinaci [23].

## 8.3. Onemocnění ledvin

Renální onemocnění vyžadují zodpovědný výběr léků a případně úpravu jejich dávkování. Úpravu dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin uvádí **tabulka 5**.

**Tabulka 5:** Úprava dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin

Léčivo	eGFR (mL/min)				HD
	≥50	30-49	10-29	<10	
TDF	300 mg/ 24 hod	300 mg/ 48 hod	nedoporučuje se, není-li alternativa: 300 mg/ 72-96 hod	nedoporučuje se, není-li alternativa: 300 mg/ 7 dní	300 mg/ 7 dní po HD
TAF	25 mg/ 24 hod	25 mg/24 hod při CrCl >30 ml/min	nedoporučeno		25 mg ve dnech HD po HD
ABV	300 mg/ 12 hod				
ZDV	300 mg/ 12 hod			100 mg/ 8 hod	
FTC	200 mg/ 24 hod	200 mg/ 48 hod	200 mg/ 72 hod	200 mg/ 96 hod	200 mg/ 96 hod
TDF/FTC	300/200 mg/ 24 hod	300/200 mg/ 48 hod	nedoporučeno		
TAF/FTC	25/200 mg/ 24 hod		nedoporučeno		
3TC	300 mg/ 24 hod	150 mg/ 24 hod	100 mg/ 24 hod	25-50 mg/ 24 hod	25-50 mg/ 24 hod po HD
ETV	200 mg/ 12 hod				
EFV	600 mg/ 24 hod				
DOR	100 mg/ 24 hod, ale studie při renální insuficienci nebo HD nejsou k dispozici				
RPV	25 mg/ 24 hod				
TDF/FTC/RPV	nedoporučeno při CrCl < 50 ml/min, preferovat individuální léčiva a korigovat dávku TDF a FTC				
TAF/FTC/RPV	10/250/25 mg/ 24 hod		nedoporučeno		
LPV/r	400/100 mg/ 12 hod				
DRV + r	800/100 mg/ 24 hod nebo 600/100 mg/ 12 hod				
DRV/c	800/150 mg/ 24 hod				
ATV + r	nedoporučuje se, není-li alternativa: 300/100 mg/ 24 hod				
ATV/c	nedoporučuje se				
FPV + r	700/100 mg/ 12 hod, resp. 500/200 mg/ 12 hod				
DTG	50 mg/ 24 hod nebo 50 mg/ 12 hod				
ABC/3TC/DTG	600/300/50 mg/ 24 hod	nepodávat koformulaci, ale jednotlivá léčiva			
RAL	400 mg/ 12 hod, popř. RAL HD 2 × 600 mg/ 24 hod				400 mg/ 12 hod po HD
TDF/FTC/EVG/c	nezahajovat při CrCl < 50 ml/min	nedoporučeno			
TAF/FTC/EVG/c	10/250/150/150 mg/ 24 hod		nedoporučeno		
TAF/FTC/BIC	20/250/75 mg/ 24 hod		nedoporučeno		
MVC	bez inhibitorů CYP3A4: 300 mg/ 12 hod s inhibitory CYP3A4: při eGFR <80 ml/min redukce dávky				



T20	90 mg/ 12 hod s.c.
IBA	iniciální dávka 2000 mg i.v., následná udržovací dávka 800 mg i.v. á 2 týdny

## 8.4. Dyslipidemie

HIV pozitivní populace je ve zvýšeném riziku klinické manifestace kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v nižším věku. Příčina je patrně multifaktoriální, jistý potenciál k alteraci lipidového spektra mají i některá AR léčiva. K ovlivnění dyslipidemie se doporučuje:

- změna životního stylu (dieta, fyzické cvičení, snížení hmotnosti, snížení konzumace alkoholu, zanechání kouření)
- modifikace stávajícího AR režimu na takový, který má menší potenciál k negativnímu ovlivnění metabolických parametrů
- farmakoterapie hypolipidemiky.

Elevace **LDL-cholesterolu** je signifikantním prediktivním faktorem zvýšeného rizika KVO. Za optimální a terapeutický cíl je považována hodnota LDL-cholesterolu  $\leq 2$  mmol/l, za standardní hodnota LDL-cholesterolu  $\leq 3$  mmol/l [3]. Nepříznivé konsekvence (včetně rizika pankreatitidy) má elevace **triglyceridů**, kde za optimální je považována hodnota  $\leq 4$  mmol/l. Hypertriglyceridémie má etiologický vztah k jaterní steatóze a nealkoholovému postižení jater tukem (nonalcoholic fatty liver, NAFLD) [29,30], u něhož je prokázáno, že u všeobecné populace zvyšuje riziko KVO a mortality [29].

Jako hypolipidemia první volby jsou doporučovány statiny. Míra snížení hodnoty LDL-cholesterolu se u jednotlivých léčiv liší. Při léčbě atorvastatinem a rosuvastatinem lze očekávat snížení hodnoty LDL-cholesterolu o 1,5-2,5 mmol/l, při léčbě fluvastatinem a pravastatinem snížení o 0,8-1,5 mmol/l a ezetimib je schopen dosáhnout redukce o 0,2-0,5 mmol/l. Obecně je doporučováno zahájení terapie dávkou nižší, až při eventuálním nedostatečném efektu dávku zvýšit. Při léčbě hypolipidemiky a ART je třeba brát v úvahu možné lékové interakce na úrovni cytochromových enzymů, což zvyšuje riziko rhabdomyolýzy, event. renální insuficience. Simvastatin je při terapii ART s PI kontraindikován, zatímco u ezetimibu nejsou žádné lékové interakce dosud známé [3]. Terapeutická intervence by měla být zahájena u pacientů s rizikovými faktory, s cévním onemocněním, diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem atd. Důležité je sledování klinického stavu a kontrola CK, LDH, myoglobinu a jaterních aminotransferáz. Pacienti nedostatečně reagující na terapeutická opatření včetně intervenčních, by měli být léčeni na specializovaných metabolických pracovištích [3].

Dávky hypolipidemik u pacientů léčených antiretrovirotiky jsou uvedeny v **tabulce 6**.

**Tabulka 6:** Použití hypolipidemik u pacientů léčených antiretrovirotiky

Léková skupina	Lék	Dávka	Vedlejší efekt
inhibitory HMG CoA reductasy (statiny)	atorvastatin	10-80 mg 1× denně	gastrointestinální příznaky, bolesti hlavy, nespavost, rhabdomyolýza, toxická hepatitida
	fluvastatin	20-80 mg 1× denně	
	pravastatin	20-80 mg 1× denně	
	rosuvastatin	5-40 mg 1× denně	
selektivní inhibitor absorpce cholesterolu	ezetimib	10 mg 1× denně	gastrointestinální příznaky

## 8.5. Jiné komorbidity a koinfekce

Komorbidity s sebou přináší nutnost současného podání více léků, z nichž zvláštní pozornost zasluhuje posouzení lékových interakcí u léků metabolizovaných cytochromovými (zejména jaterními) enzymy. Orientaci

poskytuje **tabulka 7**, varování před nevhodnou kombinací umožní použití on-line aplikace na stránce University of Liverpool [HIV Drug Interaction Checker](#).

Téma je detailně rozebráno v EACS Guidelines version 9.1 – October 2018 [3].

**Tabulka 7:** Přehled interakcí na úrovni jaterních cytochromových enzymů

Skupina	Zástupci	Výsledek
Inhibitory CYP3A4	inhibitory proteinázy (kromě tipranaviru a fosamprenaviru) itakonazol klaritromycin telitromycin	zvýšené hladiny léků, které jsou substráty
Induktory CYP3A4	efavirenz rifampicin	snížené hladiny léků, které jsou substráty

## 8.6. Chirurgický pacient s infekcí HIV

HIV-pozitivita není kontraindikací k žádnému operačnímu výkonu. Indikce k operaci, předoperační i pooperační péče se řídí stejnými pravidly a kritérii jako u kteréhokoli jiného pacienta.

U pacienta, u kterého je známa HIV pozitivita a přichází k elektivnímu výkonu, je součástí předoperačního vyšetření vyjádření HIV centra, kde je pacient dispenzarizován. Obsahuje zejména informace o:

- aktuálním zdravotním stavu pacienta,
- aktivitě viru (vyjádřené tzv. virovou náloží, tedy množstvím HIV RNA kopií v krvi),
- stavu imunity (vyjádřené zejména hodnotou CD4+ lymfocytů),
- klasifikaci HIV infekce,
- současné antivirové léčbě,
- přidružených infekcích či jiných chorobách,
- případném návrhu potřebných opatření v průběhu operace či v pooperačním období.

V případě akutního chirurgického výkonu u HIV pozitivní osoby je vhodné zjistit výše uvedené údaje dotazem v dispenzarizujícím HIV centru či z dostupné dokumentace.

HIV-pozitivita nevylučuje použití metod neuroaxiální nebo regionální anestezie.

Operační tým (operatér, asistence, instrumentářka) použije pod sterlní empír igelitovou nepropustnou zástěru a dva páry sterilních operačních rukavic, výhodné jsou rukavice s indikátorem perforace (např. Biogel Eclipse indicator system<sup>TM</sup>). Operatér dále použije obličejový štít a ostatní členové operačního týmu ústní roušky se štítkem nebo rovněž obličejový štít k ochraně očí [31].

Pooperační péče o HIV pozitivní osoby je shodná jako u osob HIV negativních či osob s neznámým HIV statutem. Pacient může být po operaci umístěn na takových standardních či intenzivních lůžkách chirurgických či jiných oborů, které odpovídají provedení výkonu a potřebě péče (standardní, intenzivní, následná).

Antiretrovirová léčba nesmí být v souvislosti s operačním výkonem přerušena.

---

## 9. Hygienicko-epidemiologické zásady péče o pacienty s HIV infekcí

K osobám infikovaným virem lidské imunodeficiency (HIV) se přistupuje stejně jako k ostatním pacientům – je jim poskytována zdravotní péče v plném rozsahu, na všech ambulancích i lůžkových pracovištích a za užití běžných postupů prevence infekcí přenosných krví a biologickým materiálem. Pacienti nejsou izolováni a sdílejí pokoje s osobami, které jsou HIV negativní nebo jejich HIV status není znám. Léčba je poskytována v koordinaci

s HIV centrem a v souladu s Metodickým návodem k řešení problematiky infekce HIV/AIDS v České republice dle Věstníku MZ 10/2016.

Zdrojem HIV může být pouze infikovaný člověk. Virus je obsažen prakticky ve všech tělních tekutinách, zejména však v krvi, spermatu, poševním sekretu a mateřském mléku. V ostatních tekutinách (lymfy, cerebrospinální mok, sliny, moč, kloubní tekutina apod.) je přítomen ve velmi nízké koncentraci a proto se při přenosu HIV prakticky neuplatňují. Většina pacientů se známou HIV infekcí je léčena antivirotiky a jejich virémie (počet kopií RNA HIV-1/ml plazmy, virová nálož) je velmi nízká nebo pod hladinou detekovatelnosti. Teoretický je přenos na zdravotnického pracovníka sice možný, ale extrémně vzácný. K prevenci nákazy HIV ve zdravotnickém zařízení je třeba dodržovat obecná pravidla platná také pro ostatní infekce přenosné krví:

- Dbát na prevenci poranění použitými ostrými předměty.
- Používat přednostně nepudrované rukavice (vyšetřovací, chirurgické). Při alergii na latex mohou být použity např. nitrilové (nesterilní) nebo neoprenové rukavice. Nepudrované rukavice umožňují po sejmutí okamžitou dezinfekci rukou.
- Nedotýkat se očí, nosu, sliznic či kůže rukama v ochranných rukavicích.
- Rukavice a ostatní osobní ochranné pomůcky ihned po výkonu sejmut a odložit do nádoby na infekční odpad a provést hygienickou dezinfekci rukou
- Nenasazovat krytky na použité jehly. Použité ostré jednorázové předměty odhazovat do pevnostěnných, nepropíchnutelných, uzavíratelných a spalitelných obalů. S infekčním odpadem se nakládá v souladu s provozním řádem pracoviště.
- Provádět všechny postupy tak, aby se minimalizoval vznik aerosolu, kapiček, rozlití krve.
- Při výkonech spojených s rizikem vstříknutí biologického materiálu do oka, či na další citlivé slizniční povrchy si nasadit ochranné brýle nebo štít.
- Při dekontaminaci a čištění použitých nástrojů a pomůcek použít rukavice a ústní roušku se štítkem.
- Dezinfekci pomůcek, ploch, nástrojů a rukou provádět virucidními dezinfekčními přípravky v souladu s dezinfekčním programem resp. provozním řádem pracoviště. Koncentrace není třeba navyšovat, pouze dodržet doporučené dávkování a správný postup ředění.
- Při operačním výkonu lze využít „překladačový instrumentační stůl“ – nedochází k přímému podávání nástrojů do ruky operátora, popř. asistenta. Nástroje si lékaři odebírají nebo odkládají na tento stůl. Dle posloupnosti výkonu instrumentářka chystá požadované nástroje a udržuje je připravené k dalšímu použití. S ostrými předměty na instrumentačním stolek pracovat s co největší opatrností (použit jednorázový skalpel a chirurgické jehly ukládat do sterilního boxu, se kterým budou následně likvidovány)

Při kontaminaci ploch biologickým materiálem (krev, plodová voda apod.) provede zdravotnický pracovník ihned dekontaminaci potřísněného místa překrytím mulem nebo papírovou vatou namočenou v dezinfekčním roztoku na plochy nebo zasypáním absorpčními granulemi s dezinfekčním účinkem. Po uplynutí výrobcem stanovené expoziční doby provede zdravotnický pracovník očistu buničitou vatou. Dokončení a konečný úklid zajistí úklidový pracovník.

Při zasílání vzorků na vyšetření protilátek anti-HIV se postupuje způsobem obvyklým pro zasílání biologického materiálu. Žádné zvláštní balení ani forma zaslání nejsou nutné. Vzorek nemá žádné speciální označení.

Při poranění předmětem či potřísnění materiálem kontaminovaným HIV pozitivním pacientem je nutné dodržovat následující postup:

1. Řádně ošetřit ránu: Sejmout rukavice a důkladně umýt ruce vodou a mýdlem, dezinfikovat poranění přípravkem s virucidním účinkem na bázi alkoholu nebo povidonjodu (např. Braunol<sup>TM</sup>, Braunoderm<sup>TM</sup>, Cutasept<sup>TM</sup>, Softasept<sup>TM</sup>, Kodan<sup>TM</sup>), ponechat spontánní krvácení a po několika minutách opětovně vydezinfikovat ránu.
  - kontaminace oční spojivky: okamžitě proplachovat pitnou vodou nebo antiseptickým roztokem (např. Braunol<sup>TM</sup> 1:6 ředěný fyziologickým roztokem v poměru 1 : 6).
  - kontaminace dutiny ústní: vypláchnout pitnou vodou a poté několikrát vyplachovat ústa (po dobu 1-2 min) neředěným slizničním antiseptikem (např. Octenisept<sup>TM</sup> nebo Skinsept<sup>TM</sup> mucosa<sup>TM</sup>).
  - kontaminace neporušené pokožky: umýt mýdlem a vodou (bez kartáčku), vysušit. Místo dezinfikovat běžně používaným dezinfekčním přípravkem na ruce nebo na kůži.
2. Nahlásit poranění zaměstnavateli: Postižený, případně svědek úrazu má povinnost bez zbytečného prodlení nahlásit úraz svému nejbližšímu nadřízenému. Nadřízený pracovník provede zápis o úrazu.
3. Neprodleně kontaktovat lékaře HIV centra, který zváží dle okolností a rozsahu poranění další postup, především případnou postexpoziční profylaxi.

---

## 10. Postexpoziční profylaxe infekce HIV

### 10.1. Profesionální expozice a akcidentální neprofesionální poranění s kontaminací HIV

Kontaminované poranění zdravotníků a podobné expozice HIV infikované krvi jsou za jistých okolností důvodem k podání postexpoziční profylaxe (PEP) infekce HIV. Pravděpodobnost přenosu HIV souvisí s typem expozice a množstvím viru přítomného v inokulu. Podle dat Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) v USA je odhadováno, že průměrné riziko přenosu HIV po profesionální perkutánní expozici je asi 0,3 % a žádný režim PEP nedokáže pravděpodobně zajistit absolutní ochranu před možnou nákazou. Na druhé straně profesionální nákaza od úspěšně léčené HIV pozitivní osoby s nedetekovatelnou viremíí HIV je raritní.

#### Indikace

Bere se v úvahu:

- biologický materiál
  - infekční: krev, tělní tekutiny (mozkomíšni mok, perikardiální, pleurální a synoviální tekutina, plodová voda), genitální sekrety (sperma, cervikovaginální sekret), mateřské mléko
  - neinfekční: moč, výkaly, sliny, zvratky, nosní sekret, sputum, slzy, pot
- množství kontaminujícího materiálu
  - vysoce rizikové: viditelná krev v duté jehle – riziko přenosu se zvyšuje s průměrem jehly (jehly k i.v. aplikaci, k bioptickému odběru tkání) nebo na chirurgickém nástroji
  - méně rizikové: nepatrné množství krve na nástroji, jehla po i.m. nebo s.c. aplikaci
- povaha zranění
  - vysoce rizikové: hluboký vpich nebo říznutí při operaci
  - méně rizikové: škrábnutí, potřísnění neintaktní kůže
  - potřísnění intaktní zdravé kůže nepředstavuje prakticky žádné riziko přenosu HIV
- stav zdrojové osoby
  - vysoce rizikový: jistá infekce HIV neléčená (s vysokou plazmatickou viremíí)
  - méně rizikový: léčená (s předpokládanou nebo stanovenou nízkou nebo nedetekovatelnou plazmatickou viremíí)
  - možná infekce HIV: u osoby s neznámým statusem a rizikovými faktory.

PEP indikována:

- u vysoce rizikového poranění od zdrojové osoby HIV-pozitivní nebo podezřelé z infekce (jakmile je tato osoba potvrzena jako HIV-negativní, není PEP dále indikována a lze ji bezpečně ukončit)
- u méně rizikového poranění od zdrojové osoby HIV-pozitivní [8].

#### Provedení

Počet AR léčiv současně nasazených v rámci PEP není explicitně stanoven. Některé zdroje, zejména u rizikovějších poranění, se spíše kloní k trojkombinaci AR léčiv. Hraniční situace je možné řešit podáním dvojkombinačních režimů.

Za **preferované režimy PEP** z hlediska účinnosti, bezpečnosti a tolerance se v současné době považují kombinace obsahující TDF/FTC (1× denně) a některý z následujících léků:

- darunavir + ritonavir (DRV/r) 1x denně nebo
- lopinavir/ritonavir (LPV/r) 2x denně
- raltegravir (RAL) 2 x 400 mg/d
- dolutegravir (DTG) 1x denně.

TDF/FTC je aktivní i proti HBV.

**Alternativní režim** lze volit s ohledem na nežádoucí účinky léků, komorbiditu exponované osoby nebo předchozí použití nebo známou rezistenci HIV u zdrojové osoby.

**Zahájení PEP:** PEP je nutno zahájit co nejdříve od poranění, ideálně do 24-36 hodin [16], v individuálních případech nejdéle do 72 hodin [17,18].

**Trvání PEP:** 28 dnů.

### Sledování a poradenství

K opatřením při expozici infekci HIV nebo podezření na ni je:

- testování zdrojové osoby na HIV (předběžně možno i rychlotestem), HBV, HCV, popř. syfilis (co nejdříve, pokud lze)
- případné přehodnocení expertem (do 2-3 dnů)
- poučení o reálném riziku, příznacích primoinfekce, potřebě sexuální abstinence a ochranných opatřeních sexuálních partnerů a členů domácnosti dokud není jednoznačně potvrzeno ani za 6 měsíců testem ELISA, že nedošlo k sérokonverzi.

Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při PEP uvádí **tabulka 8**. Pokud jsou použity diagnostické testy IV. generace, které jsou schopny detekovat kombinaci antigen/protilátka, lze testování ukončit již po 4 měsících od expozice [16,19].

**Tabulka 8:** Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při indikaci PEP

Laboratorní vyšetření	před zahájením PEP	1 měsíc po expozici	3 měsíce po expozici	6 měsíců po expozici
anti-HIV	+	+	+	+*
KO+dif	+			
jaterní enzymy	+			
urea, kreatinin	+	+		
syfilis	+	+		
HBV	+		+**	+**
HCV	+		+***	+***
těhotenský test	+	+		

\* u diagnostických souprav ELISA IV. generace lze poslední odběr provést za 4 měsíce

\*\* při prokázané infekci VHB nebo neznámém statusu u zdroje, není třeba u exponovaných osob s přítomností ochranných protilátek anti-HBs před zahájením PEP

\*\*\* při prokázané infekci VHC nebo neznámém statusu u zdroje

## 10.2. Koitální expozice

### Indikace

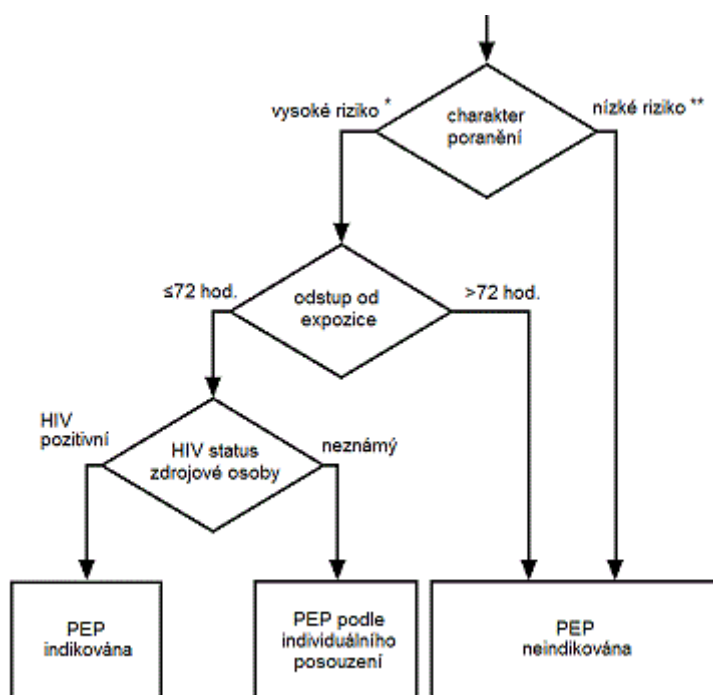
PEP indikována:

- u análního nebo vaginálního styku s osobou HIV pozitivní nebo podezřelou z infekce
- u receptivního orálního styku s ejakulací s osobou HIV pozitivní.

Nechráněný sexuální styk s HIV pozitivní osobou, která má dlouhodobě počet kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti, není již považován za indikaci k zahájení PEP [3]. Toto stanovisko lze akceptovat, pokud si HIV-negativní sexuální partner PEP nepřeje a nejde o znásilnění.

### Provedení

Provedení PEP se zásadně neliší od PEP u poranění, ale je nadstandardním postupem, který hradí klient [8]. Hraniční situace možno řešit podáním dvojkombinace antiretrovirotik.



Obr. 1. Algoritmus pro zhodnocení rizika a indikace PEP (volně podle [8])

\* Poranění s vysokým rizikem, je-li zdrojová osoba HIV-pozitivní: perkutánní poranění, expozice neintaktní kůže, expozice vaginální, rektální, expozice očí, úst a jiných sliznic krví, spermatem, vaginálním či rektálním sekretem, mateřským mlékem nebo jinou tělesnou tekutinou viditelně kontaminovanou krví HIV-pozitivní zdrojové osoby.

\*\* Poranění s nízkým rizikem bez ohledu na HIV status zdrojové osoby: perkutánní kontakt, neintaktní kůže, vagina, rektum, oči, ústa a jiné sliznice exponované moči, nosnímu sekretu, slinám, potu nebo slzám (pokud nejsou viditelně kontaminovány krví) zdrojové osoby.

Preexpoziční profylaxe není předmětem tohoto doporučeného postupu. Je k dispozici na webové stránce Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP: [Pracovní postup pro poskytování preexpoziční profylaxe \(PrEP\) infekce lidským virem imunodeficiency \(HIV\)](#).

## Zkratky

Zkratka	Význam
ABC	abacavir
AFP	alfa-1-fetoprotein
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome, syndrom získané imunodeficiency
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMS	amyláza
AR	antiretrovirový
ART	antiretrovirová terapie
AST	aspartátaminotransferáza
ATV	atazanavir
B2M	beta-2-mikroglobulin
/c	cobicistat
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	karcinoembryonální antigen
CK	kreatinfosfokináza
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula

CNS	centrální nervový systém
cobi	cobicistat
CrCl	kreatininová clearance
CRP	C reaktivní protein
DAA	Directly Acting Antivirals
ddl	didanosin
DOR	doravirin
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
d4T	stavudin
EFV	efavirenz
eGFR	estimated glomerular filtration rate, odhadovaná hodnota glomerulární filtrace
EI	inhibitor vstupu
ETV	etravirin
EVG	elvitegravir
EVG/c	elvitegravir „boostovaný“ cobicistatem
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabin
GGT	gama-glutamyltransferáza
HBV	virus hepatitidy B
HCC	hepatocelulární karcinom
HCD	horní cesty dýchací
HCV	virus hepatitidy C
HD	hemodialýza
HIV	human immunodeficiency virus, lidský virus imunodeficience
RNA HIV-1	počet kopií RNA HIV-1, plazmatická viremie, virová nálož
IBA	ibalizumab
HSR	hypersenzitivní reakce
InSTI	inhibitor integrázy
IRIS	immune restore inflammatory syndrome, syndrom imunitní obnovy
KI	kontraindikace
KO+dif	krevní obraz a diferenciál leukocytů
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDH	laktátdehydrogenáza
LPV/r	lopinavir/ritonavir
MDRD	modification of diet in renal disease
MVC	maraviroc
NFV	nelfinavir
NNRTI	nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NRTI	nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NtRTI	nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy
NVP	nevirapin
PCR	polymerázová řetězová reakce
PEP	postexpoziční profylaxe
PI	inhibitor prote(in)ázy
PI/r	inhibitor prote(in)ázy „boostovaný“ ritonavirem
PPI	inhibitory protonové pumpy, proton pump inhibitors
PSA	prostatický specifický antigen
PTH	parathormon
/r	ritonavir
RAL	raltegravir
RNA	ribonukleová kyselina
RPR	rychlý plazmatický reagin (netreponemový test na syfilis)
RPV	rilpivirin
RTV	ritonavir
SQV	saquinavir
TAF	tenofovir alafenamid
TDF	tenofovir disoproxil
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> hemaglutinační test (treponemový test na syfilis)
TPV	tipranavir
T-20	enfuvirtid
USG	ultrazvuk, ultrasonografie
VHA	virová hepatitida A
VHB	virová hepatitida B
VHC	virová hepatitida C

VHE	virová hepatitida E
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace
ZDV	zidovudin
3TC	lamivudin

---

## Literatura

- Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. October 25, 2018. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>.
- Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization Publication 2016. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv2016/en/>.
- EACS Guidelines version 9.1 – October 2018. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4):1-18.
- Hoffmann C. Overview of antiretroviral agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015. pp 68-156.
- Metodický návod k řešení problematiky infekce HIV/AIDS v České republice; Věstník MZČR, částka 10/2016.
- Rozsypal H, Staňková M, Sedláček D, Snopková S, Kapla J, Aster V, Machala L, Jilich D, Dlouhý P, Kolčáková J, Zjevíková A, Jerhotová J, Olbrechtová L. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. Vydán: listopad 2012. Verze 1. Available from: <http://www.infekce.cz/DoporART12.htm>.
- Snopková S, Rozsypal H, Aster V, Sedláček D, Kapla J, Jerhotová Z, Olbrechtová L, Zjevíková A, Dlouhý P, Jilich D, Veselý D. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. *Klin mikrobiol inf lék*. 2016;22(1):20-38.
- Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 29, 2018. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0>.
- Schechter M. Epidemiology of HIV infection in the developed world. In: Kuritykes DR, Eron JJ, Squires KE. InPractice HIV. Last Reviewed: 01/04/2016. Jointly Provided by USF Health and Clinical Care Options, LLC. Available from: [https://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Epidemiology\\_Testing\\_and\\_Prevention/ch2\\_Developed\\_World/Chapter-Pages/](https://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Epidemiology_Testing_and_Prevention/ch2_Developed_World/Chapter-Pages/).
- Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammageing and anti-inflammageing: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp*. 2016;64(2):111-126.
- Mosepele M, Molefe-Baikai OJ, Grinspoon SK, Triant VA. Benefits and risks of statin therapy in the HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(8):20. DOI: 10.1007/s11908-018-0628-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804227>.
- Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(3):257-265.
- Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30(6):899-908.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. 2018; Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014;209(6):931-939.
- Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1692-1702.
- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):441-447.
- Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. On-line: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (ve formátu .pdf). [vid. 9. 12. 2018]



20. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):48-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25383770>.
21. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 July 2014. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. 2014. Available from: <http://www.APRegistry.com>.
22. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Fraňková S, Plíšek S, Kumpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017 (cit. 12. 3. 2019). Available from: <https://www.infekce.cz/DoporVHB17.htm>.
23. Parvez MK. HBV and HIV co-infection: Impact on liver pathobiology and therapeutic approaches. *World J Hepatol.* 2015;7(1):121-126.
24. Lo Re V III, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;160:369–79.
25. Debes JD, Bohjanene PR, Boonstra A. Mechanisms of accelerated liver fibrosis progression during HIV infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2016;4:328–335.
26. Gjaerde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, et al. Trends in incidences and risk factors for hepatocellular carcinoma and other liver events in HIV and Hepatitis C Virus–coinfected individuals from 2001 to 2014: A multicohort study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):821–9.
27. Urbánek P, Husa P, Šperl J, Fraňková S, Plíšek S, Rožnovský L, Kumpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Březen 2017. Available from: <https://www.infekce.cz/DoporVHC17.htm>.
28. EASL Clinical Practice Guidelines 2018. Available from: <http://www.easl.eu/research/ourcontributions/clinical-practice-guidelines>
29. Tafesh ZH, Verna EC. Managing nonalcoholic fatty liver disease in patients living with HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:12–20.
30. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63:764–775.
31. Chirurgická a gynekologicko-porodnická péče o pacienta s HIV ve FN Brno. Dokument SŘK 2102. 2018.