

# Preexpoziční profylaxe HIV (PrEP)

Příloha č. 2 **Doporučeného postupu péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV** (Společnost infekčního lékařství ČLS JEP)

Dlouhý P<sup>1</sup>, Zlámal M<sup>2</sup>, Bartovská Z<sup>2</sup>, Zákoucká H<sup>3</sup>, Veselý D<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem; Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha;* <sup>3</sup> *Oddělení sexuálně přenosných infekcí, Státní zdravotní ústav Praha;* <sup>4</sup> *Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Bulovka a 1. LF UK v Praze*

## Úvod

Na základě doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) ze září 2015 by „orální pre-expoziční profylaxe (PrEP) měla být nabídnuta jako dodatečná preventivní volba pro osoby ve významném riziku infekce HIV jako součást kombinovaného přístupu k prevenci HIV“. Následně WHO zpracovala sérii modulů určených k podpoře implementace PrEP s tím, že subjekty zúčastněné při plánování, zavádění a poskytování PrEP mají využít ta doporučení, která jsou vhodná pro místní podmínky a potřeby. Na tomto základě vznikl Pracovní postup pro poskytování preexpoziční profylaxe infekce HIV, podle kterého je od roku 2017 aplikována PrEP v České republice.

PrEP by neměla nahradit účinné a dobře zavedené postupy v prevenci HIV ani jim konkurovat. Těmi jsou zejména všeobecné poskytování kondomů sexuálním pracovníkům a mužům, kteří mají sex s muži, a harm-reduction strategie pro osoby, které užívají injekčně podávané drogy. Mnoho lidí, kteří by mohli mít z PrEP největší prospěch, patří ke skupinám obyvatel, které mohou čelit právním a sociálním bariérám v přístupu ke zdravotním službám. Tyto faktory je potřeba brát v úvahu při vývoji služeb souvisejících s PrEP a zvyšování jejich dostupnosti. Přestože má veřejné zdravotnictví vycházející z platných pokynů WHO podporovat osoby v riziku HIV infekce v užívání PrEP, rozhodnutí o užívání PrEP by mělo být učiněno dotyčným jedincem vždy dobrovolně.

## Teoretický úvod pro zdravotnické pracovníky

**Strategie prevence HIV infekce** je již řadu let založena na propagaci bezpečnějšího sexu (zejména používání kondomu) a programech pro injekční uživatele drog (zejména výměna injekčního materiálu a substituční programy). Přesto registruje WHO každoročně velké množství nových případů HIV infekce. Podávání antiretrovirových léků HIV-negativním osobám jako pre-expoziční profylaxe (PrEP) je proto užitečnou dodatečnou preventivní aktivitou. Vychází ze zkušeností s post-expoziční profylaxí při poranění jehlou u zdravotníků (post-exposure prophylaxis, PEP), s profylaxí po rizikové sexuální expozici (non-occupational PEP, nPEP) a s prevencí přenosu z matky na dítě (prevention of mother to child transmission, PMTCT).

**Klinické studie** prokázaly účinnost PrEP v různých cílových skupinách ve vysokém riziku HIV infekce. Nejdůležitější z nich jsou:

- o **studie iPrEx** (CO-US-104-0288) hodnotila přípravek tenofovir s emtricitabinem (dále TDF-FTC) ve srovnání s placebem u 2499 mužů, kteří nebyli infikováni HIV, měli sex s muži a vysoké riziko nákazy HIV. Jejich průměrný věk byl 27 let. Sexuální rizikové faktory: průměrně 18 partnerů za posledních 12 týdnů, 60% udalo nechráněný anální styk v posledních 12 týdnech a 80% nechráněný anální styk s partnerem infikovaným HIV nebo neznámého stavu v posledních 6 měsících. V placebové skupině se nakazilo 83 osob z 1217, ve skupině užívající TDF-FTC se nakazilo 48 osob z 1224 – relativní snížení rizika bylo 42%. Ve skupině mužů, kteří uvedli nechráněný receptivní anální styk v období 12 týdnů před zařazením do studie, bylo relativní snížení rizika nákazy 52%. Účinnost silně souvisela s dodržováním léčby (adherencí): u osob dostávajících TDF-FTC, které se nakazily HIV, byl lék v krvi zjištěn pouze u 8% z nich, zatímco u 92% nakažených nebyl lék v krvi nalezen.

- o **studie Partners PrEP** (CO-US-104-0380) sledovala 4758 jedinců neinfikovaných HIV z Keni a Ugandy, kteří žili v sérodiskordantních heterosexuálních párech. Užívání tenofoviru s emtricitabinem vedlo k relativnímu snížení rizika HIV nákazy o 75%, v podskupině s aktivní podporou a sledováním adherence dokonce o 100%.
- o **studie IPERGAY** sledovala 400 mužů majících nechráněný anální sex s muži: 199 užívalo tenofovir s emtricitabinem a 201 placebo „on-demand“, tedy 2 tablety 2-24 hodin před sexuální aktivitou, třetí tabletu za 24 hodin po prvním užití léků a čtvrtou tabletu o 24 hodin později. Účastníci spotřebovali v průměru 15 tablet měsíčně. V průměru byli sledováni 9,3 měsíce – studie byla předčasně ukončena a účastníkům v placebové skupině byla nabídnuta účinná PrEP. Ve skupině užívající TDF-FTC došlo ke 2 nálezům HIV (nakažení neměli v krvi prokázán lék a vrátili 58 resp. 60 tablet z 60 vydaných), ve skupině užívající placebo se nakazilo 14 osob. Relativní redukce rizika byla tedy 86%.
- o **studie PROUD** sledovala 544 mužů majících sex s muži, kteří měli anální styk bez kondomu v uplynulých 90 dnech. Byli rozděleni do dvou skupin: jedna dostávala tenofovir s emtricitabinem hned, druhá s odkladem o jeden rok. V první skupině došlo k 3 HIV nálezům, v odložené skupině se nakazilo 20 osob. Relativní redukce rizika byla 86%. Vzhledem k prokázané efektivitě byla studie předčasně ukončena a PrEP byl nabídnut i osobám s původně odloženým začátkem. Ze studie vyplývá, že u obdobné populace by bylo třeba poskytnout PrEP 13 mužům na jeden rok, aby se předešlo jedné nové HIV infekci.
- o **Bangkok Tenofovir Study (BTS) Open-Label Extension (OLE) Study** sledovala 1315 nitrožilních uživatelů drog, z nichž u 798 byl nasazen PrEP. Z toho vzhledem k nízké adherenci dokončilo roční sledování 339 pacientů, přičemž byl jeden záchyt HIV infekce u pacienta, který PrEP neužíval řádně. Relativní redukce rizika byla 95%.

### Farmakokinetické základy PrEP

Léky určené k PrEP musí splňovat tyto požadavky: účinnost, bezpečnost a dobrá snášenlivost, jednoduché dávkování, minimální interakce s léky, nezávislost na příjmu potravy, nízké riziko vzniku rezistence HIV, nezávažnost případného vynechání dávky a nákladová efektivita.

Účinek tenofoviru i emtricitabinu je podmíněn fosforylací v buňkách za účasti enzymů hostitele. Oba léky se v buňkách hromadí a jsou tam přítomny podstatně déle než v plasmě: intracelulární poločas tenofoviru je asi 150 hodin (6,25 dne) a emtricitabinu asi 39 hodin (1,6 dne). Případné vynechání dávky proto nevede ke snížení účinnosti PrEP.

**Účinnost** je ovlivněna dosažením ustáleného stavu (steady state) v buňkách. K tomu se dospěje v čase odpovídajícím čtyřem poločasům léčiva, tedy u tenofoviru asi za 25 dnů, u emtricitabinu asi za 6 dnů. Ochranu před nákazou HIV poskytuje TDF-FTC již v koncentraci, které je dosaženo za 1-2 týdny každodenního užívání. Nejméně po tuto dobu by měl klient dodržovat další postupy snižující riziko získání HIV.

**Potenciální toxicita** tenofoviru je dána inhibicí mitochondriální DNA polymerázy hostitelské buňky s následnou mitochondriální dysfunkcí. Hromadění tenofoviru v buňkách proximálních tubulů ledvin může vést k jejich poškození a k renální insuficienci. Snížení reabsorpce fosfátů v ledvinách vede ke snížení kostní hustoty.

V různých fázích vývoje jsou další přípravky použitelné k PrEP. Dostupná je kombinace emtricitabinu s **tenofovir alafenamidem** (TAF-FTC), která dosahuje stejné účinnosti jako v současnosti používaná kombinace s tenofovir disoproxiilem (TDF-FTC); výhodou je menší vliv na renální funkce a kostní hustotu a menší tableta, nevýhodou mírný vzestup hmotnosti, změny lipidů a zejména vysoká cena. Použití v ČR je možné pouze off label a připadalo by v úvahu u starších klientů s dokumentovaným renálním či kostním rizikem. Zatímco TDF-FTC se nepodává při clearance kreatininu (ClCr) < 60 ml/min, TAF/FTC lze použít při ClCr < 30 ml/min.

Studie HPTN 083 zkoumala účinnost dlouho působícího injekčního **cabotegraviru** podávaného jednou za 8 týdnů v souboru 4566 MSM a transgender žen a prokázala o 69% vyšší účinnost ve srovnání s kontrolní skupinou užívající orálně TDF-FTC (12 vs 39 nových HIV infekcí). V obdobné studii HPTN 084 bylo zařazeno 3223 žen a riziko heterosexuální akvizice HIV bylo o 89% nižší oproti skupině užívající TDF-FTC (4 vs 36 nově infikovaných). Nežádoucí účinky nebyly časté a spočívaly zejména v lokální reakci v místě aplikace.

## Rizikové skupiny – indikace k PrEP

K PrEP je indikována HIV negativní osoba, která:

- o má sexuálního partnera s HIV infekcí, u kterého není dosaženo léčbou virové suprese, ev. virová nálož není známa; zahrnuje i případy plánovaného rodičovství u sérodiskorantních párů NEBO
- o je sexuálně aktivní a pochází z populace s vysokou incidencí / prevalencí HIV \* NEBO
- o měla sexuálně přenosnou infekci (prokázanou laboratorně, udávanou anamnesticky nebo s jejími příznaky) NEBO
- o byla recentně indikována či v minulosti opakovaně indikována k postexpoziční profylaxi HIV (nPEP) NEBO
- o o PrEP aktivně žádá \*\*

Kontraindikací PrEP je:

- o HIV infekce / pozitivita
- o clearance kreatininu pod 60ml/min
- o příznaky akutní HIV infekce, nedávná expozice HIV
- o alergie nebo jiná kontraindikace užívání tenofoviru či emtricitabinu

Podmínkou zahájení PrEP je osobní rozhodnutí klienta, že bude léky užívat a docházet na pravidelné návštěvy zahrnující krevní testy.

\* Za **klíčové populace ve zvýšeném riziku nákazy** se považují injekční uživatelé drog, muži mající sex s muži, transgender lidé, sexuální pracovníci, cizinci pocházející ze zemí s koncentrovanou epidemií HIV/AIDS, vězni, osoby udávající rizikové sexuální chování (zejména anální nebo vaginální pohlavní styk bez kondomu s více než jedním partnerem nebo se sexuálním partnerem s jedním nebo více rizikovými faktory HIV infekce) a osoby, u kterých byla zjištěna jiná sexuálně přenosná infekce – syfilis, kapavka, infekce způsobená *Chlamydia trachomatis*.

\*\* Klinické studie prokázaly, že **aktivní žadatelé o PrEP** (na základně vlastního zhodnocení svého rizika) jsou ve výrazně vyšším ohrožení HIV infekcí než ostatní osoby ze stejné populační skupiny a k nákaze u nich dochází bez PrEP významně častěji. Po zahájení PrEP také dosahovali výrazně vyšší adherence – lépe užívali léky a vytrvali v programu déle.

## Praktický postup při poskytování PrEP

Vstupní vyšetření

- o **rozhovor** s dotazem na
  - o sexuální chování, užívání kondomu
  - o prodělané sexuálně přenosné choroby (dále STD)
  - o aktuální potíže a příznaky časně HIV infekce nebo STD
  - o předchozí užívání PrEP a PEP
  - o užívání alkoholu a rekreačních drog
  - o absolvovaná očkování (včetně absolvování povinného očkování proti hepatitidě B u osob narozených v roce 1989 a později)
  - o graviditu, kojení
- o **fyzikální vyšetření** zaměřené zejména na projevy případné HIV infekce a STD

- **test na HIV 4. generace** (kombinovaná detekce antigenu p24 a protilátky)
- vyšetření **kreatininu** v séru s odhadem clearance kreatininu, event. moč chemicky
- vyšetření sérologie **hepatitid (povinně HBsAg, anti-HCV, fakultativně anti-HAV total, anti-HBs a anti-HBc total)**
- vyšetření na **sexuálně přenosné choroby**
  - skríning syfilis sérologicky kombinací jednoho netreponemového a jednoho treponemového testu (např. RRR + TPPA)
  - PCR Chlamydia trachomatis a Neisseria gonorrhoeae ve stěru z konečníku, hrdla a z močové trubice nebo z prvního vzorku ranní moče, je možné provést stěry ze všech tří lokalit třemi odběrovými tampony do jedné odběrové PCR zkumavky
- **poradenství, poučení**
  - se zvláštním důrazem na adherenci
  - o možných nežádoucích účincích
  - o tom, že maximální ochrany před HIV je dosaženo až po docílení ustálené koncentrace léku v buňkách, tedy po 7-21 dnech užívání
  - o dalších postupech k prevenci nákazy HIV a dalších STD (užívání kondomu a lubrikačního gelu, nesdílení injekčního materiálu apod.)
- domluva o způsobu **sdělení výsledku vstupních vyšetření** a z nich vyplývajících doporučení
  - k očkování proti hepatitidě A a B
  - k léčbě event. STD
- **vystavení receptu**

Vyšetření **HIV testu před zahájením** (nebo znovuzahájením) PrEP je nutné ke zjištění přítomnosti HIV infekce, protože

- PrEP není dostatečný k léčbě HIV infekce
- užívání PrEP u osoby s HIV infekcí může vést k rozvoji rezistence k lékům používaným k PrEP

Vstupní návštěva by měla být rozdělena na dvě setkání s tím, že léky jsou vydávány po ověření HIV negativitu spolu se sdělením výsledků. Při vstupní návštěvě je také možné využít výsledky z předchozího odběru na HIV, pokud byl proveden nejdéle před týdnem a byl použit test IV. generace.

V případě **přítomnosti příznaků akutního virového onemocnění**, kdy nelze vyloučit akutní HIV infekci (zvláště v případě nedávné expozice HIV) je vhodné zahájení PrEP o měsíc odložit a provést kontrolní test na HIV za 4 týdny.

**V době těhotenství a kojení** je možné PrEP jak zahájit, tak v něm pokračovat v případě trvalého rizika HIV nákazy.

Klientům, kteří neprodělali **hepatitidu B**, je vhodné nabídnout očkování. Pokud neprodělali hepatitidu B ani A, je výhodnější očkování proti oběma hepatitidám kombinovanou vakcínou. Pokud je **prokázána pozitivita HBsAg**, posoudí se indikace k léčbě v souladu s doporučenými postupy:

- je-li indikována léčba hepatitidy B antivirotikem, lze s výhodou použít kombinaci TDF-FTC, která slouží současně jako PrEP
- pokud není léčba indikována, mělo by být s klientem diskutováno riziko vzplanutí infekce virem hepatitidy B, pokud dojde k ukončení PrEP.

### Následné návštěvy

Následné návštěvy jsou plánovány obvykle v intervalu 3 měsíců. Individuálně je užitečné naplánovat první následnou návštěvu již po měsíci k zhodnocení nežádoucích účinků a zejména k podpoře adherence. Návštěvy zahrnují:

- **rozhovor** s dotazem na
  - sexuální chování, užívání kondomu; posouzení potřeby pokračovat v PrEP
  - adherenci

- nežádoucí účinky
- potíže a příznaky časně HIV infekce nebo sexuálně přenosné choroby (STD)
- nově užívané léky a důležité změny v anamnéze
- **test na HIV** každé 3 měsíce testem 4. generace; v případě reaktivity je třeba na žádance ke konfirmačnímu vyšetření jasně vyznačit, že jde o pacienta užívajícího PrEP vzhledem k výraznému ovlivnění vývoje protilátkové odpovědi. Vždy je také třeba kriticky zvažovat možnost prolomení profylaxe a v případě podezření na možnost HIV infekce je třeba provést test PCR HIV. Podání PrEP výrazně prodlužuje imunologické okno a oddaluje sérokonverzi (jak v EIA testech, tak, ještě významněji, v testech typu western blot/imunoblot)
- vyšetření **kreatininu** v séru s odhadem clearance kreatininu (event. moč chemicky + sediment) po prvních 3 měsících a následně každých 6 měsíců
- vyšetření na **sexuálně přenosné choroby** nejméně každých 6 měsíců, optimální je každé 3 měsíce
  - skrínink syfilis sérologicky kombinací jednoho netreponemového a jednoho treponemového testu (např. RRR + TPPA)
  - PCR Chlamydia trachomatis a Neisseria gonorrhoeae ve stěru z konečníku, hrdla a z močové trubice nebo z prvního vzorku ranní moče, je možné provést stěry ze všech tří lokalit třemi odběrovými tampony do jedné odběrové PCR zkumavky
- vyšetření na **hepatitidy** u séronegativních osob jednou ročně (HBsAg, anti-HCV)
- v některých případech je vhodné doplnit **vyšetření kostní denzity**
- **poradenství** se zvláštním důrazem na adherenci
- **fyzikální vyšetření** se zaměřením na projevy případné HIV infekce a STD
- **vystavení receptu**

**Minimální rozsah návštěv** tedy zahrnuje rozhovor s dotazem na trvání potřeby PrEP, adherenci a příznaky akutní HIV či jiné sexuálně přenosné infekce. Povinný je dále test na HIV každé 3 měsíce, vyšetření kreatininu a skrínink STD jednou za 6 měsíců, vyšetření anti-HCV a HBsAg u séronegativních osob jednou ročně. Poskytované služby je třeba řádně zdokumentovat. Je možné použít jednotné formuláře a check-listy, případně patientských dotazníků.

**Poskytovat PrEP je oprávněn lékař** se zkušenosti s diagnostikou a léčbou HIV infekce a sexuálně přenosných chorob a z práce s osobami s rizikovým chováním. Je výhodné zařadit do týmu kromě zdravotní sestry také další pracovníky schopné poskytovat poradenství. Ideální je úzká spolupráce s odběrovými centry (check pointy) a poradnami.

### Ukončení PrEP

Důvody ukončení PrEP mohou být různé – snížení rizika vlivem změny životního stylu, subjektivní či objektivní nežádoucí účinky, časté zapominání medikace apod. Ukončení PrEP či změna režimu by vždy měla být konzultována s lékařem, který PrEP předepisuje. Je vhodné zdokumentovat datum posledního rizika, recentní medikaci a HIV status při ukončení PrEP a doporučit užívání PrEP ještě 7 dní po posledním riziku nákazy (při denním režimu).

### Formy PrEP

**Denní režim** vychází z většiny výše uvedených studií, doporučení WHO a registrace přípravku Truvada a jeho generických variant. Charakteristiky tohoto způsobu užívání:

- respektuje farmakokinetické vlastnosti TDF-FTC; akumulace léku v buňkách garantuje účinnost i v případě občasného vynechání (profylaktický účinek je zajištěn při užití pěti a více tablet týdně)
- umožňuje pravidelné stereotypní užívání
- je vhodný pro osoby s častějšími sexuálními aktivitami
- chrání při neplánovaných sexuálních aktivitách
- je spojen s potenciálně vyšší mitochondriální a renální toxicitou s ovlivněním kostní denzity
- po začátku užívání je třeba určitého času k dosažení ochranné hladiny léku v krvi a tkáních; proto by klienti měli používat další preventivní opatření proti HIV nákaze (bezpečnější sexuální praktiky,

kondom). Jedná se minimálně o prvních 7 dnů v případě MSM u receptivních análních styků ale až o 21 dní v případě receptivního vaginálního styku. pro insertivní vaginální či anální sex není dostatek dat.

- PrEP je užíván denně po dobu trvání rizika HIV infekce; v období, kdy je riziko nízké nebo žádné, je možné užívání přerušit či ukončit, a to 7 dní po posledním riziku. Příkladem může být okamžik, kdy osoba přestane poskytovat sexuální služby za peníze, kdy odcestuje do oblasti s nízkým výskytem HIV, naváže monogamní vztah apod. Opětovné zahájení PrEP je vhodné v situaci, kdy je klient znovu vystaven významnému riziku HIV nákazy. Nejméně prvních 7 až 21 dní by měl používat další preventivní opatření proti HIV nákaze.

**Režim „on-demand“** vychází z výsledků studie IPERGAY, jeho použití v ČR je tzv. „off label“ (není uvedeno v registrační dokumentaci přípravku Truvada a jeho generických variant schválené Státním ústavem pro kontrolu léčiv). Výhodou může být:

- nižší ekonomická náročnost (v průměru poloviční spotřeba tablet) – významný faktor tam, kde si hradí léky uživatel sám
- je zbytečné užívat profylakticky antiretrovirové léky v období bez možné expozice HIV
- potenciálně vyšší adherence ve vazbě na sexuální aktivitu
- potenciálně nižší toxicita

Účinnost on demand režimu není dostatečně známa u žen, heterosexuálních mužů, transgender lidí a nitrožilních uživatelů drog, proto u těchto skupin není doporučován.

Způsob užívání:

\*\* užití 2 tablet 2-24 hodin před plánovanou sexuální aktivitou, užití třetí tablety za 24 hodin po prvním užití léků a čtvrté tablety o 24 hodin později,

\*\* pokud pokračuje riziková sexuální aktivita i další dny, užívá se 1 tableta denně až do dne posledního styku. Pak pokračuje užití postexpoziční tablety za 24 a za 48 hodin

\*\* při následné sexuální aktivitě: pokud k ní dochází po více než týdnu, užijí se 2-24 hodin před stykem 2 tablety. Pokud uplynul od posledního užití léku méně než týden, užije se 2-24 hodin před stykem 1 tableta. V obou případech se pokračuje postexpoziční tabletou za 24 a 48 hodin.

### **Adherence**

Klinické a observační studie ukázaly, že pokud je PrEP užívána správně, poskytuje vysoký stupeň ochrany před HIV – redukce rizika přesahuje 90%. Adherence, tedy užívání PrEP v souladu s doporučením, je klíčová pro efektivitu tohoto postupu. Například ve studii iPrex bylo snížení rizika HIV infekce v celém souboru 42%, ale podskupina s detekovatelným lékem v krvi dosáhla redukce rizika 92%. Soustavná podpora adherence je proto zásadní. V reálných podmínkách dosahují uživatelé PrEP adherence 80 – 90%, retence (udržení klienta v program PrEP) bývá do 50 – 80%.

V rámci poradenství by měl žadatel o PrEP získat informace o **postupech, které zvýší pravděpodobnost pravidelného každodenní užívání PrEP:**

- užívat tablety každý den ve stejný čas
- ve vazbě na pravidelnou denní aktivitu (např. čištění zubů, vždy po večeři, na začátku televizních zpráv)
- s nastavením pravidelného alarmu v mobilním telefonu
- s využitím dávkovače na léky
- současně s jinými užívanými léky
- mít u sebe rezervní léky v dostatečném množství při plánovaném nocování mimo domov a při cestování

Vhodná je také podpora k dodržení termínu plánovaných návštěv (např. připomenutí SMS zprávou) a dostupnost služeb (ordinační hodiny, bezprahovost).

## Toxicita PrEP, nežádoucí účinky

U jednoho z deseti uživatelů PrEP se vyskytnou na počátku mírné několikadenní obtíže, které nevyžadují přerušování PrEP a téměř vždy do měsíce odezní:

- **gastrointestinální potíže:** nauzea, zvracení, průjem, křečovitá bolest břicha, nadýmání, snížená chuť k jídlu
- **závratě, bolesti hlavy, kloubů**

U jednoho z 200 uživatelů PrEP dochází k

- **elevaci sérového kreatininu;** v případě **poklesu clearance kreatininu** pod 60 ml/min by mělo být zváženo vysazení léku. K normalizaci renálních funkcí dochází obvykle za 1 – 3 měsíce. Po návratu hodnoty nad 60 ml/min je možné PrEP opět zahájit. Zvláštní opatrnosti je třeba v případě, že
- hodnota kreatininu stoupne na více než 1,5 násobek horní hranice normy
- renální funkce se po tříměsíčním přerušování PrEP nevrátí k normálu nebo se dokonce dále zhoršují
- žadatel o PrEP má diabetes mellitus, nekontrolovanou arteriální hypertenzi, chronickou hepatitidu C, selhání jater z jiné příčiny, pre-eclampsii během těhotenství, vyšší věk

Zkreslené výsledky vyšetření renálních funkcí bývají u sportujících osob s velkou svalovou hmotou, zvláště pokud užívají některé potravinové doplňky.

V průměru dochází při užívání PrEP k

- **1% snížení kostní denzity;** po přerušování PrEP dochází k normalizaci. Ve studiích nedošlo ke zvýšenému výskytu kostních fraktur.

## Interakce PrEP s léky, jídlem, alkoholem a drogami

Tablety PrEP mohou být užívány v kteroukoliv denní dobu a bez ohledu na jídlo (tedy nalačno, během jídla i po jídle).

TDF-FTC nemá žádné významné lékové interakce, ověřit je lze v některé z databází:

<http://www.hiv-druginteractions.org/checker##table-view-wrap> (University of Liverpool)

<http://hivinsite.ucsf.edu/interactions> (University of California)

TDF-FTC nemá žádné interakce s hormonální antikoncepcí ani s jinou hormonální léčbou (používanou ke změně pohlaví, před umělým oplodněním apod.). PrEP proto nesnižuje účinnost antikoncepce, hormonální kontraceptiva nesnižují účinek PrEP.

PrEP může být užíván s alkoholem. Excesivní užití alkoholu může být ovšem spojeno s více rizikovým sexuálním chováním a s tím, že si klient zapomene vzít tabletu PrEP. Užití rekreačních drog včetně methamfetaminu, heroinu nebo jiných opioidů či kokainu nesnižuje efektivitu PrEP.

## Těhotenství a kojení

PrEP nechrání před otěhotněním. PrEP lze bezpečně kombinovat se všemi metodami zábrany otěhotnění. PrEP může být vhodnou strategií pro bezpečné početí u sérodiskordantních párů.

PrEP může být užíván v těhotenství a během kojení, pokud v této době pokračuje významné riziko HIV nákazy. Uživatelky PrEP nevykazovaly žádné odchylky v průběhu těhotenství, v hmotnosti novorozence ani ve výskytu kongenitálních malformací. TDF a FTC jsou vylučovány do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích.

## Informace o léku a jak s ním zacházet

K PrEP se používá kombinace dvou protivirotických léků slisovaných do jedné tablety; ta obsahuje 300mg tenofovir disoproxil fumarátu (TDF) a 200mg emtricitabinu (FTC). Někdy je udáván obsah TDF v tabletě 245mg, což je hmotnost samotného tenofoviru disoproxilil bez zahrnutí hmotnosti

obsažené fumarátové soli (tenofovir disoproxil fumarate). Kontejner obsahuje 30 tablet a vysoušedlo. Skladování je doporučeno při teplotách od 15 do 30 °C.

Uživatelé by měli být poučeni, že

- nemají léky nechávat v prostředí příliš horkém (např. v autě) nebo příliš chladném (např. v ledničce), na přímém slunečním světle a v místech s nadměrnou vlhkostí
- mají ponechat léky v kontejneru s vysoušedlem; do dávkovače léků si mohou připravit tablety na 7 dnů
- tablety lze užívat s jídlem, po jídle i nalačno
- pokud si zapomenete vzít tabletu, vezměte si jí hned, jakmile si vzpomenete
- pokud nevíte, jestli jste si vzal/a tabletu, příležitostné užití dvou tablet je bezpečné. Nikdy si neberte více než dvě tablety za den
- pokud si vzpomenete až následující den, není třeba si brát v tento den dvě tablety – vezměte si jednu, jako obvykle.

V případě zvracení: pokud je tableta viditelně vyzvrácena, počkejte nejméně hodinu poté, co zvracení odeznělo, a vezměte si novou tabletu. Pokud dojde ke zvracení za více než hodinu od užití tablety a nevidíte, že by byla vyzvrácena, vezměte si další tabletu následující den jako obvykle.

Doporučuje se poskytnout na počátku uživateli navíc balení na jeden měsíc – je výhodně, pokud má klient rezervu léků pro případ, kdy se z nejrůznějších důvodů dostaví na kontrolu později.

## Rezistence HIV

PrEP snižuje riziko HIV infekce. U osoby, která se nenakazila HIV, se nemůže vyvinout rezistence HIV k lékům. Na rozdíl od pacientů s HIV infekcí, kteří užívají antiretrovirovou léčbu za přítomnosti viru v organismu, nedochází u osob užívajících PrEP k selektivnímu tlaku.

V klinických studiích se zkoumalo, zda k HIV nákaze u osob užívajících PrEP nedošlo z důvodu rezistence viru. Pouze u 3% uživatelů PrEP, kteří se nakazili HIV, byl virus rezistentní k TDF nebo FTC.

**K vzniku rezistence v době užívání PrEP** docházelo v klinických studiích vzácně - průměrně u jednoho z 1000 uživatelů PrEP. Téměř výhradně je to mezi lidmi, u nichž bylo podávání TDF-FTC zahájeno v době časně HIV infekce - kteří byli při vstupním testu ještě HIV negativní a k sérokonverzi došlo v prvním měsíci PrEP. Provádění testu na HIV před zahájením PrEP a při následných kontrolách je základním opatřením, které brání vzniku lékové rezistence.

## Akutní HIV infekce

Akutní HIV infekce je často symptomatická: bývá horečka, bolest v krku, bolest hlavy, svalů a kloubů, zvětšení uzlin, afty v ústech nebo vyrážka. Příznaky nejsou specifické a většina pacientů se známkami akutního virového onemocnění má jinou infekci než HIV. U osoby udávající sex bez kondomu v posledních 14 dnech je naopak třeba možnost akutní HIV infekce vždy zvažovat. Zahájení PrEP v době akutní HIV infekce je spojeno s rizikem vzniku rezistence ke složkám PrEP. V takové situaci je vhodné odložit zahájení PrEP a opakovat test na HIV za 4 týdny.

Dostaví-li se žadatel o PrEP do 72 hodin od rizikového kontaktu, je na místě doporučit nejprve postexpoziciční profylaxi (PEP).

## Sexuálně přenosné choroby

PrEP neposkytuje ochranu proti sexuálně přenosným infekcím jiným než HIV, nechrání tedy proti syfilis, kapavce, chlamydiové infekci, trichomoniáze či herpes genitalis. Soustavné užívání kondomu by proto mělo být doporučováno také uživatelům PrEP. Vzhledem k tomu, že PrEP je předepisován přednostně osobám ve zvýšeném riziku HIV nákazy a jiných sexuálně přenosných infekcí, je pravidelné testování na STD (jednou za 3 - 6 měsíců) přínosné jak pro testovaného, tak pro ochranu veřejného zdraví.

## Skupiny osob ve zvýšeném riziku

Hlavní skupinu ve vysokém riziku získání HIV infekce tvoří v České republice **muži mající sex s muži**. Riziko se ovšem u jednotlivých osob významně liší. Někteří se chrání soustavným užíváním kondomu (s každým partnerem a při každém penetrativním styku), vždy s užitím lubrikačního gelu na vodní či silikonové bázi. Jiní jsou v oboustranně monogamním vztahu s partnerem, který je HIV negativní nebo HIV pozitivní s déle než 6 měsíců nedetekovatelnou virémií při účinné antiretrovirové léčbě. Bezpečný je nepenetrativní sex včetně společné / vzájemné masturbace.

Zvýšená expozice HIV může být epizodická – u osob užívajících PrEP se mohou střídát období zvýšeného rizika s periodami nízkého rizika, kdy není PrEP potřebná. Klienti a lidé poskytující poradenství by měli být schopni rozpoznat situace, kdy je riziko HIV infekce zvýšené a využívání účinné prevence včetně PrEP proto vhodné. Měli by se také naučit, kdy a jak PrEP bezpečně začít, přerušit, obnovit a ukončit. Situací vhodnou k zahájení či restartu PrEP může být: sex bez kondomu (plánovaný nebo nečekaný), diagnóza STD u klienta či partnera, období s vyšším počtem sexuálních partnerů, užívání alkoholu či rekreačních drog před sexem, návštěvy gay klubu, sauny, darkroomu či párty, ukončení dlouhodobého vztahu, opuštění školy či domova, stěhování do města s vysokým výskytem HIV, poskytování sexuálních služeb za úplatu, vztah s HIV pozitivní osobou, která nedosáhla plné suprese viru pomocí ART.

Kondom zůstává základním preventivním opatřením u **sexuálních pracovníků**. PrEP je dodatečný preventivní nástroj – nemůže kondom nahradit, protože nechrání proti sexuálně přenosným infekcím jiným než HIV. Uživatelům PrEP z této skupiny je vhodné doporučit pravidelné sledování venerologem a provádění testů na STD v intervalu 2 – 4 týdnů.

**Pro injekční uživatele drog** zůstává základem prevence přístup k čistému injekčnímu materiálu díky výměnným programům a substituční léčba. Poskytování těchto služeb je prioritou, protože významně snižují riziko přenosu HIV a navíc chrání proti přenosu dalších infekcí krevní cestou (hepatitida C, B). Injekčně neaplikující uživatelé drog mohou být ve zvýšeném riziku přenosu HIV sexuální cestou, zvláště pokud užívají stimulační látky amfetaminového typu, které podporují rizikové sexuální chování. V těchto případech může být PrEP užitečnou dodatečnou preventivní aktivitou.

## Nákladová efektivita PrEP

Zavedení PrEP vyžaduje zdroje na platy, zaškolení, léky a laboratorní testy. Přesto jde o postup, který je nákladově efektivní, protože

- o léčba HIV infekce je nákladná: je doživotní, využívá často originálních přípravků s vyšší cenou, provádí se více laboratorních vyšetření, nákladnější jsou komplikace HIV infekce i léčby. U PrEP jsou k dispozici levnější generické léky, užívají se po kratší dobu – v období významného rizika HIV nákazy,
- o vedlejším přínosem PrEP je motivace osob ve zvýšeném riziku k testování na HIV. Časnější diagnóza a léčba HIV infekce předchází komplikacím i šíření nákazy v populaci,
- o soustavný skrínink a léčba ostatních sexuálně přenosných chorob snižuje individuální riziko HIV nákazy a omezuje šíření STD v populaci,
- o při poskytování PrEP mohou být řešeny další zdravotní a sociální problémy, poskytována podpora k bezpečnějším sexuálním praktikám a užívání kondomu, stejně jako k účasti v harm reduction programech (výměna injekčního materiálu, substituční léčba),
- o nákladová efektivita v podmínkách České republiky byla potvrzena na farmakoekonomickém modelu publikovaném v roce 2020 (Skoupá J, et al.).

## Monitoring preskripce PrEP

Poskytovatel zdravotní péče, který předepsal preexpozici profylaxi HIV infekce, hlásí elektronicky kumulativní data o jejím podání jednou ročně (k 31.1. následujícího roku) Národní referenční laboratoři pro HIV/AIDS v rozsahu:

- a. počet všech osob, kterým byla podána preexpozici profylaxe alespoň jednou v daném roce
- b. počet všech osob, kterým byla podána preexpozici profylaxe v daném roce poprvé v životě

Údaje se uvádějí v dělení podle pohlaví (muži, ženy, transgender osoby), příslušnosti ke klíčovým populacím (muži mající sex s muži, intravenózní uživatelé drog, sexuální komerční pracovníci/ce, vězni, stálý partner HIV+ pacienta, ostatní) a způsobu dávkování (pravidelné, příležitostné).

Verze 2021\_09\_12