

Péče o dospělé infikované HIV

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP

Snopková S¹, Rozsypal H², Dlouhý P³, Sedláček D⁴, Veselý D², Aster V², Kapla J⁵, Jilich D², Jerhotová Z⁶, Olbrechtová L⁷, Svačinka R¹, Wnuk J⁸, Zjevíková A⁷, Zlámal M⁹

¹ *Klinika infekčních chorob FN Brno*, ² *Klinika infekčních nemocí FN Bulovka a 1. LF UK v Praze*, ³ *Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem*, ⁴ *Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny FN Plzeň*, ⁵ *Klinika infekčních nemocí FN Hradec Králové*, ⁶ *Infekční oddělení Nemocnice České Budějovice*, ⁷ *Klinika infekčního lékařství FN Ostrava*, ⁸ *Infekční oddělení Krajské nemocnice Liberec*, ⁹ *Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha*

Platnost od: 1.11.2024. Plánovaná revize: 1.11.2029

Obsah

1. Úvod
2. Cíle léčby infekce HIV
3. Náplň vstupního a kontrolních vyšetření
4. Iniciální zhodnocení a doporučení
5. Antiretrovirové léky
6. Indikace a cíle antiretrovirové léčby
 - 6.1. Urgentní zahájení ART
 - 6.2. Neplánované přerušení ART
 - 6.3. ART a oportunní infekce/malignity
 - 6.4. Dlouhodobě neprogredující pacienti
7. Hodnocení antiretrovirové terapie
 - 7.1. Počet kopií RNA HIV
 - 7.2. Počet CD4 lymfocytů
 - 7.3. Hodnocení nežádoucích účinků antiretrovirové terapie
8. Volba antiretrovirotik
 - 8.1. Iniciální léčebné režimy
 - 8.2. Změna ART při virologické supresi
 - 8.2.1. Dlouhodobě působící cabotegravir a rilpivirin
 - 8.3. Změna ART při virologickém selhání
9. Těhotenství, porod a péče o novorozence matky s infekcí HIV
 - 9.1. Žena s infekcí HIV v těhotenství
 - 9.2. Péče o novorozence matky s infekcí HIV
10. ART a koinfekce (hepatitidy, tuberkulóza)
 - 10.1. Koinfekce HIV/HBV
 - 10.2. Koinfekce HIV/HCV
 - 10.3. Tuberkulóza
11. Úprava dávkování léčiv při renální insuficienci
12. Chirurgický pacient s infekcí HIV
13. Hygienicko-epidemiologické zásady péče o pacienty s infekcí HIV

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
- 2f. Inhibitor virové kapsidy
- 3. Fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě
- 4. Aplikace ART u pacientů s polykacímí potížemi
- 5. Iniciální léčebné režimy
- 6. Terapeutické možnosti při virologickém selhání
- 7. Antiretrovirotika v těhotenství
- 8. Dávkování zidovudinu u novorozence (příklady výpočtu)
- 9. Úprava dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin

Seznam příloh

- 1. Seznam HIV center
- 2. Dávkování antivirotik v dětském věku
- 3. Poučení pacienta s infekcí HIV

1. Úvod

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP vydává jako odborný garant v oblasti diagnostiky, léčby a prevence infekce lidským virem imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) novou doporučenou postup, která reaguje na nové vědecké poznatky o biologických vlastnostech HIV a jeho chování v organismu, na vývoj nových léčiv, výsledky klinických studií a zkušeností z reálné praxe ovlivňující dosavadní léčebné strategie a preference. Následující text reflektuje nové doporučené postupy respektovaných evropských a světových autorit, jejichž obsah předkládá v následujícím konsenzuálním stanovisku lékařů českých HIV center.

Antiretroviróvá terapie (antiretroviral therapy, ART) je základem léčby a prevence infekce HIV. Moderní ART změnila fatální onemocnění na léčitelný chronický stav a je účinnou metodou prevence přenosu infekce na jiného jedince [1,2,3]. Při včasném zahájení ART a potlačení virové replikace nedochází k devastujícímu poškození imunitního systému, infikovaná osoba zůstává asymptomatická a průměrné dožití je shodné jako v běžné populaci.

Včasné stanovení diagnózy a zahájení ART zásadně zlepšuje prognózu pacienta, snižuje náklady na léčbu infekce HIV, syndromu získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) a komorbidit a brání šíření nákazy. Rozsáhlá dostupnost screeningového testování je základním krokem k ukončení epidemie HIV [1,3,4].

Předkládaná doporučení nemohou postihnout vyčerpávajícím způsobem všechny možné klinické situace. Diagnostický a léčebný postup (včetně složení ART režimu) musí být u každého pacienta **přísně individuální** a respektovat charakteristiky daného jedince, přidružené choroby, předchozí léčbu a její toleranci, možné nežádoucí účinky a lékové interakce a v neposlední řadě musí brát ohled na preference pacienta a kvalitu jeho života, neboť se jedná o léčbu celoživotní [1,3,5].

O pacienty s infekcí HIV 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, u nichž jsou pacienti s infekcí HIV registrováni. Potřebnou zdravotní péči je povinen člověku s infekcí HIV poskytnout každý zdravotnický pracovník a každý poskytovatel zdravotních služeb v plném rozsahu a bez jakékoliv diskriminace. Také poskytovatelé sociální péče nesmějí u osob s infekcí HIV jakkoliv omezit dostupnost a rozsah služeb. Podrobnosti právního rámce, organizace zdravotní péče a protiepidemických postupů detailně upravuje Metodický návod k řešení problematiky infekce HIV/AIDS v České republice vydaný ministerstvem zdravotnictví na základě § 80 odst. 1 písm. a) zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví [6].

2. Cíle léčby infekce HIV

Léčba infekce HIV je doporučena **všem jedincům infikovaným HIV** za účelem snížení morbidit a mortality a k prevenci přenosu HIV na sexuálního partnera či dítě těhotné ženy. ART by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy infekce HIV. Zvláště důležité je to u pacientů ve stadiu pokročilého imunodeficitu a stavů definujících AIDS, v případě akutní nebo nedávno získané infekce HIV a u těhotných žen.

Při zahájení léčby je důležité náležitě **informovat pacienta** o cílech a přínosech této léčby a potřebě přísného dodržování léčebného režimu (zejména plánovaných kontrol a pravidelného užívání léků). Adherence pacienta je zásadním faktorem pro udržení virové suprese a imunologických funkcí.

Lidé s HIV by měli být informováni, že konstantní plazmatická virémie (počet kopií RNA HIV, virová nálož [viral load, VL]) s RNA HIV <200 kopií/ml, včetně jakékoli měřitelné hodnoty pod touto hranicí, **zabraňuje** při pravidelném užívání ART **sexuálnímu přenosu HIV** na jejich partnera. Tento koncept je definovaný Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO) a dalšími autoritami jako U=U, tedy undetectable (nedetekovatelný) = untransmittable (nepřenositelný) [1,7,8].

3. Náplň vstupního a kontrolních vyšetření

Odpovídá komplexnímu vyšetření infektologem. 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
- prodělaná očkování
- psychické problémy (úzkost, deprese, suicidální myšlenky)
- jakákoli závažná onemocnění v minulosti

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

Výčet **vstupních vyšetření** je uveden v tabulce č.1. Zahrnuje zejména:

- počet kopií RNA HIV/ml plazmy

- absolutní počet CD4 lymfocytů/μl plazmy (indikuje nutnost zahájení profylaxe některých oportunních infekcí při počtu CD4 lymfocytů <200 bb/μl)
- hematologická a biochemická vyšetření
- sérologická vyšetření
- genotypová rezistence k NRTI, NNRTI, INSTI a PI
- HLA B*57:01 v případě plánované léčby abakavirem, tropismus R5 v případě plánované léčby antagonisty CCR5, rezistence k inhibitoru fúze T-20 v případě plánované léčby enfuvirtidem.
- další vyšetření a jejich frekvenci indikuje ošetřující lékař na základě klinického či laboratorního nálezu nebo možných klinických či epidemiologických souvislostí [3,5,9].

Tabulka 1: Laboratorní testy, pomocná a konziliární vyšetření

Vyšetření	Frekvence	Podmínka, poznámka
krevní obraz s rozpočtem leukocytů	vstupně a 1x/ 3-6 měsíců	
základní biochemické vyšetření séra (plazmy): urea, kreatinin, CKD-EPI nebo MDRD, natrium, kalium, chloridy, bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, LDH, laktát, amyláza, CRP, glykémie, lipidy	vstupně a 1x/ 3-6 měsíců	
moč chemicky + sediment	vstupně a 1x/ 3-6 měsíců	
cystatin C	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 ⁺⁺ , PO ₄ , vitamin D, PTH	1x/ rok	při dlouhodobém užívání ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy*
další markery nutrice: celková bílkovina, albumin, prealbumin, transferin, cholinesteráza, Zn, Se, folát, vitamin D	vstupně a výběrově	v rámci nutričního skríninku, zejména při BMI <22 [10]
absolutní počet CD4 lymfocytů, poměr CD4/CD8 lymfocytů	vstupně a 1x/ 3-12 měsíců	
počet kopií RNA HIV	vstupně a 1x/ 3-6 měsíců	

test rezistence HIV	vstupně a při selhání léčby	
anti-HAV total, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV	vstupně	
HBsAg, anti-HCV, sérologie syfilis (RPR+TPHA)	1-2x/ rok	HBsAg se neodebírá v případě předchozí přítomnosti anti-HBs nebo anti-HBc total v případě předchozí positivity anti-HCV se test neopakuje, ale vyšetřuje se PCR HCV RNA
sérologie toxoplazmózy a CMV	vstupně a výběrově	v případě klinického podezření
sérologie syfilidy – screening: RPR, TPHA	1x/ rok, při pozitivitě individuálně	
protilátky ke kontrole vakcinace	výběrově	
haplotyp HLA B*57:01	výběrově	pokud je plánována léčba abakavirem
tropismus R5	výběrově	pokud je plánována léčba antagonisty CCR5
onkomarkery (AFP, CEA, Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 72-4, Ca 125, PSA, screening lymfoproliferativních onemocnění atd.)	výběrově	zejména při hlubokém imunodeficitu, chronické VHC a věku >50 let
stolice na okultní krvácení	1x/ 2 roky	věk >50 let
USG jater	1x/ 6 měsíců	při koinfekci s hepatitidou B nebo C a fibróze Metavir F3-F4
elastografie jater, event. sérologické markery jaterní fibrózy	1x/ rok	při jaterní fibróze Metavir F2-F4
denzitometrie	výběrově	při dlouhodobém užívání vybraných ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy*
elektrokardiogram (EKG)	vstupně a výběrově	
skiagram plic	vstupně a výběrově	
těhotenský test	vstupně	ženy ve fertilním věku, před zahájením a modifikací ART [1]

gynekologie (vč. onkologické depistáže)	1x/ rok	
mamografie	1x/ 2 roky	ženy >45 let
stomatologie	2x/ rok	
oftalmologie (oční pozadí)	1x/ rok	při CD4 <100 bb/μl

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

Součástí vstupního lékařského vyšetření je **poučení pacienta o způsobu přenosu HIV** a jak mu předcházet, pacient podepisuje text poučení (příloha č. 3). V rámci epidemiologické anamnézy se zjišťují pravděpodobná doba a zdroj nákazy a **epidemiologicky významné kontakty** pacienta s cílem zajistit jejich vyšetření na infekci HIV. Odesílá se **hlášení** nového případu Národní referenční laboratoři (NRL) pro HIV/AIDS Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a epidemiologovi Krajské hygienické stanice.

V případě poskytování zdravotní péče nepojištěné osobě s omezenými finančními možnostmi se za **nepodkročitelný rozsah vyšetření** považuje:

- vstupní vyšetření: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, urea, kreatinin, bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, HBsAg, počet kopií RNA HIV, absolutní počet CD4 lymfocytů
- kontrolní vyšetření: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, počet kopií RNA HIV, absolutní počet CD4 lymfocytů.

4. Iničiální zhodnocení a doporučení

Výsledkem vstupního vyšetření je zhodnocení celkového stavu pacienta, stupně imunodeficitu a potřeby profylaxe oportunních infekcí, zjištění případné rezistence k antivirotikům a dalších faktorů, které ovlivňují následující léčebný postup. Přesná formulace **diagnostického závěru a doporučení** poskytuje informace ostatním ošetřujícím lékařům a přispívá k racionálnímu vedení léčby, musí obsahovat následující údaje [9]:

- klinické a laboratorní stadium dle CDC 1993, popř. dle WHO 2007; u AIDS definující onemocnění; trvání infekce HIV (rok diagnózy)
- vývoj počtu CD4 lymfocytů (nejnižší zaznamenaná hodnota - nadír a poslední hodnota)
- aktuální počet kopií RNA HIV
- dosavadní léčba, případně stručné zhodnocení adherence
- zda byla zjištěna rezistence k antiretrovirotikům a kdy
- aktuální komplikace
- důležité komorbidity, zejména infekční a interní
- další stavy ovlivňující prognózu, výběr léčby
- závislosti (zejména užívání drog, alkoholu a nikotinu)
- alergie
- zda užíval PrEP [1,3,5]

V **doporučení** je nutné vyjádřit se k

- antiretrovirové léčbě, včetně poučení o významu pravidelného užívání ART
- profylaxi oportunních infekcí
- pracovní schopnosti, fyzické námaze
- vakcinaci, kterou je nutné či vhodné doplnit
- životosprávě (pohyb, strava, alkohol, drogy)
- poučení o případných protiepidemických opatřeních včetně bezpečnějšího sexu

Při **předávání pacienta do péče jiného HIV centra** se kromě výše uvedeného uvádí:

- předchozí použitá antiretrovirotika a vyšetření rezistence
- nesnášenlivost či alergie na použitá léčiva
- předchozí léčba virové hepatitidy B (VHB), virové hepatitidy C (VHC) a syfilis
- předchozí vakcinace
- zjištěný haplotyp HLA B*57:01[9]

5. Antiretrovirové léky

Antiretrovirové (AR) léky jsou účinné proti HIV-1, některé i proti HIV-2, a jsou základem léčby infekce HIV. Základní léčivé přípravky jsou zaměřeny na inhibici replikačního cyklu HIV, neboť blokují některé z jeho tří enzymů. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) registruje v USA více než 30 léčiv s antiretrovirovou aktivitou, které se řadí **podle mechanismu účinku a chemického složení** do devíti skupin [1,2,3,5,9,11]:

- nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (nukleoside/nukleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI/NtRTI)
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)
- inhibitory proteinázy (protease inhibitors, PI)
- inhibitory integrázy (integrase strand transfer inhibitors, INSTI)
- inhibitor fúze
- antagonist koreceptoru CCR5
- inhibitor CD4 T lymfocytu po-přípevnění
- inhibitor přípevnění gp120
- inhibitor virové kapsidy

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

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 složek léčby do jedné tablety podávané jednou denně (jednotabletové režimy, single-tablet regimens, STR). Přehled kombinací léčiv uvádí tabulka 3.

Tabulka 2a. Přehled nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek, kontraindikace	Poznámka
tenofovir disoproxyl fumarát TDF Viread	1x 300 mg	nauzea, zvracení, průjem, renální insuficience, pokles kostní denzity	užívat s jídly, kontroly renálních funkcí; při koinfekci HBV může nastat při ukončení léčby těžká exacerbace VHB
tenofovir alafenamid TAF Vemlidy	1x 25 mg; s COBI nebo RTV 1x 10 mg	nauzea, průjem, renální insuficience, pokles kostní denzity (méně než u TDF)	kontroly renálních funkcí, nedoporučeno při CrCl <30 ml/min při koinfekci HBV může nastat při ukončení léčby těžká exacerbace VHB
abacavir ABC Ziagen**	2x 300 mg nebo 1x 600 mg	hypersenzitivní reakce (5 %), zvýšené kardiovaskulární riziko	nutno vyloučit haplotyp HLA B*57:01, opětovné zahájení léčby může být život ohrožující
zidovudin* (azidothymidin) ZDV (AZT) Retrovir	2x 250-300 mg	anémie, méně neutropenie, nauzea, xerostomie, pigmentace nehtů, myopatie KI: ribavirin	kontroly krevního obrazu
emtricitabin FTC Emtriva**	1x 200 mg	minimálně toxický, průjem, nauzea, cefalgie, hyperpigmentace dlaní, plosek a nehtů	relativně snadný vznik rezistence
lamivudin 3TC Epivir	2x 150 mg nebo 1x 300 mg	minimálně toxický, výjimečně cefalgie, únava	relativně snadný vznik rezistence

* zidovudin, didanosin a stavudin již nejsou doporučovány k léčbě HIV

** přípravek již není v ČR dostupný

Tabulka 2b. Přehled nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek, kontraindikace	Poznámka
Efavirenz* EFV Stocrin, Sustiva	1x 600 mg (večer)	vertigo, nespavost, „živé“ sny, zmatenost, enantém KI: gravidita, vorikonazol, triazolam, p.o. midazolam, třezalka	užívat nalačno a před spaním, neúčinný proti subtypu O a HIV-2
etravirin ETR Intelence	2x 200 mg	exantém, hypersenzitivní syndrom, DRESS syndrom KI: karbamazepin, rifampicin, fenytoin, třezalka	užívat s jídly, léčba infekce HIV-2 se nedoporučuje
rilpivirin RPV Edurant	1x 25 mg	exantém, deprese, nespavost, bolest hlavy, hepatotoxicita, prodloužení intervalu QTc KI: omeprazol, pantoprazol, carbamazepin, fenytoin, rifabutin, rifampicin, třezalka.	neúčinný proti subtypu O a HIV-2; užívat s jídly, nepodávat s H2 inhibitory a inhibitory protonové pumpy; i.m. aplikace; riziko virologického selhání u
RPV-LA Rekombys	900 mg/3 ml i.m. (druhá injekce po		

	měsíci, další dávky po 2 měsících +-7 dnů) + CAB-LA do jiného místa vpichu	Neužívat u osob s VHB a v kombinaci se silným inhibítorem CYP3A při těžké poruše funkce ledvin	<ul style="list-style-type: none"> ○ HIV-1 subtypu A6/A1 ○ BMI nad 30 ○ RAM k RPV (pokud je vyšetření rezistence starší než 1 rok nutno doplnit vyšetření provirové DNA)
Doravirin DOR Pifeltro	1x 100 mg s rifabutinem: 2x 100 mg	poruchy spánku, závratě, deprese. Metabolismus CYP3A. KI: karbamazepim, fenytoin, rifampicin, třezalka	neúčinný proti HIV-2 Nedoporučuje se v graviditě.

*efavirenz, nevirapin a delavirdin již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV

Tabulka 2c. Přehled inhibitorů proteínázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování (s RTV = potencování malou dávku RTV)	Hlavní nežádoucí účinek, kontraindikace	Poznámka
lopinavir/ritonavir* LPV/r Kaletra	2x400/100 mg (2x 2 tbl.) nebo 1x 800/200 mg	průjem, hyperlipidémie, elevace aminotransferáz KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, třezalka	
darunavir DRV/r Prezista darunavir DRV/c Rezolsta	s RTV: 1x 800/100 mg (u naivních pacientů); 2x 600/100 mg (u předléčených pacientů); s cobicistatem: 1x 800/150mg	exantém, průjem, nauzea KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, třezalka	užívat s jídly, odlišný profil rezistence; DRV/c nezahajovat léčbu během těhotenství – nízká expozice léku během 2. a 3. trimestru těhotenství
atazanavir ATV/r Reyataz atazanavir/cobicistat ATV/c Evotaz	1x 400 mg, s RTV: 1x 300/100 mg s COBI: 1x 300/150mg	nepřímá hyperbilirubinémie až viditelný ikterus, prodloužení PR na EKG KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, třezalka	užívat s jídly; nepodávat současně s H2 inhibitory a inhibitory protonové pumpy
fosamprenavir FPV/r Telzir	2x 1400 mg, s RTV: 2x 700/100 mg nebo 1x 1400/200 mg	exantém, průjem KI: warfarin, amiodaron, flekainid, propafenon, rifampicin, midazolam, triazolam, třezalka	

* saquinavir, nelfinavir, indinavir a tipranavir již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV

Tabulka 2d. Přehled inhibitorů integrázy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek, kontraindikace	Poznámka
raltegravir RAL Isentress raltegravir HD RAL HD Isentress HD	2x 400 mg, s rifampicinem 2x 800 mg 1x 1200 mg (2 tbl á 600 mg) u naivních či virologicky suprimovaných na předchozím režimu s RAL 2x 400 mg/d	hypersensitivní reakce, průjem, nauzea, bolesti hlavy, horečka, svalová slabost, elevace CK, deprese	nejdelší zkušenost s bezpečností, minimum lékových interakcí; Al-Mg antacida nepodávat současně či během 2 hod, lze podávat CaCO ₃ antacida, nejsou interakce CYP3A4
dolutegravir DTG Tivicay	1x 50 mg, s prokázanou či suspektní rezistencí k InSTI 2x 50 mg	hypersenzitivní reakce, hepatopatie, nespavost, cefalea, KI: karbamazepin, 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
elvitegravir EVG Vitekta* v kombinaci TAF/FTC/EVG/c Genvoya	1x 150 mg s COBI 1x 150 mg v kombinaci 1x 10/200/150/150mg	nauzea, průjem, nefropatie KI: rifabutin, rifampicin, triazolam, midazolam, metylprednisolon, ergotamin, prednisolon, triamcinolon, sildenafil, jiná AR léčiva, třezalka	nutná kombinace s COBI; 2 hod před nebo 6 hod po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitaminy, doplňky stravy
bictegravir BIC jen v kombinaci TAF/FTC/BIC Biktarvy	1x 50 mg pouze v kombinaci 1x 25/200/50mg	průjem, nauzea, bolest hlavy; nedoporučuje se při CrCl <30 ml/min KI: rifampicin	nízké riziko vzniku rezistence a virologického selhání, 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
cabotegravir CAB-LA Vocabria	1x 30 mg tbl. 600 mg/3 ml i.m. (druhá injekce po 1 měsíci, další dávky vždy po 2 měsících +/-7 dnů) + RPV-LA do jiného místa vpichu	omezené údaje u osob ≥65 let, neužívat u osob s VHB. Bolest / indurace v místě vpichu, cefalea, nespavost, závratě, pyrexie, zvýšení hladin celk. a LDL cholesterolu, aminotransferáz a amylázy	tbl. Vocabria + Edurant ke krátkodobé léčbě pro posouzení snášenlivosti, nebo jako perorální léčba při plánovaném vynechání injekcí

* přípravek Vitekta není v ČR dostupný

Tabulka 2e. Přehled inhibitorů vstupu: inhibitor fúze, antagonist CCR5, inhibitor připevnění

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky	Hlavní nežádoucí účinek, kontraindikace	Poznámka
enfuvirtid T-20 Fuzeon Inhibitor fúze	2x 90 mg/ml s.c.	kožní iritace, bolest a indurace v místě vpichu, periferní neuropatie (2 %), záněty horních cest dýchacích až pneumonie	náročná příprava (ředění) a vlastní aplikace
maravirok* MVC Celsentri, Selzentry Inhibitor CCR5	2x 300 mg, s inhibitory CYP3A4: 2x 150 mg; s induktory CYP3A4: 2x 600 mg	bolesti břicha, kašel, slabost až ortostatická hypotenze KI: rifampicin, třezalka	vyžaduje vyšetření tropismu HIV-1 k chemokinovému koreceptoru CCR5 (tropotypu R5)
Ibalizumab** IBA Trogarzo Inhibitor po připevnění CD4	iniciální dávka 2000 mg i.v., udržovací dávka 800 mg i.v. po 2 týdnech	monoklonální protilátka, možnost vzniku IRIS, průjem, exantém	pouze pro pacienty s multirezistentním HIV a virologickým selháním po více AR režimech
fostemsavir FTR Rukobia Inhibitor připevnění gp120	2x 600 mg	prodloužení QTc, elevace aminotransferáz četné lékové interakce KI: rifampicin, karbamazepin, fenytoin	Studie u velmi malého počtu dospělých pacientů s virologickým selháním.

* přehled léčiv potenciálně ovlivňujících hladinu maraviroku viz. souhrn údajů o přípravku (SPC)

** již není registrován Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA)

Tabulka 2f. Inhibitor virové kapsidy

Generický název Zkratka Obchodní název	Dávkování v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky	Hlavní nežádoucí účinek, kontraindikace	Poznámka
lenacapavir LEN Sunlenca	300 mg tbl., 463,5 mg (1,5 ml) inj. A: 1. den 927 mg (2x 1.5 ml) injekce s.c.+2x 300 mg tbl.p.o., 2. den 2x 300 mg tbl. B: 1. a 2. den 2x 300 mg tbl., 8. den 1x 300 mg tbl., 15. den 927 mg (2 x 1,5 ml) inj. s.c. Udržovací dávky 927 mg se aplikují každých 26 (+/- 2) týdnů	zarudnutí, indurace, bolest v místě s.c. aplikace (65 %), nauzea (4 %), IRIS, lékové interakce KI: silné induktory CYP3A	účinkuje na více místech replikačního cyklu HIV, nevykazuje zkřížené rezistence s jinými třídami ARV. nedostatek dat o užívání v graviditě u HIV-2 je 15-25 x méně účinný

Tabulka 3: Fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě

Složení	Obchodní název	Dávkování
ABC/3TC	Kivexa	1x (600/300) mg
TDF/FTC	Truvada	1x (300/200) mg
TAF/FTC	Descovy	1x (25/200) mg, resp. 1x (10/200) mg
ZDV/3TC	Combivir	2x (300/150) mg
ZDV/3TC/ABC	Trizivir*	2x (300/150/300) mg
TAF/FTC/DRV/c	Symtuza	1x (10/200/800/150) mg
TDF/FTC/EFV	Atripla**	1x (300/200/600) mg
TDF/FTC/RPV	Eviplera**	1x (300/200/25) mg
TAF/FTC/RPV	Odefsey	1x (25/200/25) mg
TDF/3TC/DOR	Delstrigo	1x (300/300/100) mg
TDF/FTC/EVG/c	Stribild**	1x (300/200/150/150) mg
TAF/FTC/EVG/c	Genvoya	1x (10/200/150/150) mg
TAF/FTC/BIC	Biktarvy	1x (25/200/50) mg
ABC/3TC/DTG	Triumeq	1x (600/300/50) mg
DTG/RPV	Juluca**	1x (50/25) mg
DTG/3TC	Dovato	1 x (50/300) mg

*již nesplňuje kritéria pro ART, ** v ČR nedostupný

Tabulka 4. Aplikace ART u pacientů s polykacími potížemi (upraveno podle [3]).

Léčivo	Léková forma	Drcení tablet	Dělení kapslí	Komentář
NRTI				
ABC	tbl. (300 mg) sol. (20 mg/ml)	lze	-	Hořká chuť; rozdrcené tbl lze podat v malém množství polotuhého jídla nebo v tekutině a pak okamžitě užít
FTC	cps. (200 mg) sol. 10 mg/ml	nelze	lze	Rozpustit ve ≥ 30 ml vody; obsahuje Na 460 $\mu\text{mol/ml}$. Bioekvivalent: 240 mg roztoku = 200 mg cps; upravit dávku
3TC	tbl. (150, 300 mg) sol. (10 mg/ml)*	lze	-	Rozdrcené tbl lze podat v malém množství polotuhého jídla nebo v tekutině a pak okamžitě užít
TDF	tbl. (245/300** mg) gran. (33 mg/gran.)	lze	-	Lépe rozpustit v ≥ 1 dl vody, pomerančové nebo hroznové šťávy (hořká chuť). Rozpustit granule v nádobce s měkkým jídlem nevyžadujícím žvýkání (jogurt, kojenecká výživa atd.). Granule se nesmí míchat s tekutinami
ZDV	cps. (100, 250 mg) p.o. sol. (10 mg/ml) inj. sol. (10 mg/ml)	nelze	-	Lepivá hořká chuť: lépe užít p.o. sol. nebo inj. sol 6mg/kg/den v 5 % glukóze
TAF/FTC	tbl. (25/200 mg a 10/200 mg)***	lze	-	Drcení tablet příbal nedoporučuje; podle dat z fixní kombinace (TAF/FTC/DRV/c)

				drcení tablet významně neovlivní farmakokinetiku TAF/FTC; (biologická dostupnost TAF je drcením redukována o 20 %, což není klinicky významné)****
TDF/FTC	tbl. (300**/200mg)	lze	-	Lépe rozpustit v ≥ 1 dl vody, pomerančové nebo hroznové šťávy (hořká chuť)
ABC/3TC	tbl. (600/300 mg)	nelze	-	Použít roztok jednotlivých komponent
ZDV/3TC	tbl. (300/150 mg)	lze	-	Rozmíchat v ≥ 15 ml vody nebo použít roztok jednotlivých komponent
ABC/3TC/ZDV	tbl. (300/150/300 mg)	nelze	-	Použít roztok jednotlivých komponent
NNRTI				
DOR	tbl. (100 mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
TDF/3TC/DOR	tbl. (300/300/100 mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
EFV	tbl. (600 mg) cps. (50, 100, 200 mg)	lze -	- lze	Tbl lze dělit pro jednodušší polknutí. Cps lze otevřít a obsah posypat malé množství jídla.
ETV	tbl. (200 mg)	nelze	-	Rozmíchat v ≥ 5 ml vody. Sklenici několikrát naplnit vodou a obsah vypít, aby bylo zaručeno užití celé dávky.
NVP	tbl. (100, 200, 400mg)**** p.o. susp. (10 mg/ml)	lze ****	-	rozpustit ve vodě
RPV	tbl. (25 mg)	nelze	-	RPV je v široké škále pH ve vodě nerozpustný: drcení a rozmíchání v tekutině není doporučeno.
TDF/FTC/EFV	tbl. (300**/200/600 mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
TAF/FTC/RPV	tbl. (25/200/25 mg)***	nelze	-	Nutno užít vcelku: nesmí se drtit, rozkousat nebo dělit
TDF/FTC/RPV	tbl.(300**/200/25 mg)	nelze	-	RPV je v široké škále pH ve vodě nerozpustný: drcení a rozmíchání v tekutině není doporučeno
PI				
ATV	cps. (100, 150, 200, 300mg) perorální prášek (50 mg)	- -	nelze -	Neotvírat cps, spolknout v celku
ATV/c	tbl. (300/150mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
DRV	tbl. (75,150, 400, 600, 800mg) sol. (100 mg/ml)	lze -	- -	Užít s jídlem; rozdrcené tablety lze podat v malém množství polotuhého jídla nebo v tekutině a pak okamžitě užít
DRV/c	tbl. (800/150mg)	lze	-	Drcení tablet přibal nedoporučuje; podle dat z fixní kombinace (TAF/FTC/DRV/c) drcení tablet významně neovlivní farmakokinetiku DRV/c
LPV/r	tbl. (200/50 mg) p.o. sol. (80/20 mg/ml)	nelze -	- -	42% alkohol, neředit vodou (riziko precipitace), vypláchnout mlékem (ne vodou); užít s jídlem, hořká chuť. Pro možnou nekompatibilitu se nedoporučuje používat s polyuretanovými nasogastrickými sondami; Užít lze nasogastrické sondy ze silikonu a polyvinylchloridu (PVC) kompatibilní s etanolem a propylen glykolem.
RTV	tbl. (100 mg) p.o. susp. (100 mg) sol. (80 mg/ml)	nelze - -	- - -	43% alkohol, neředit vodou (riziko precipitace), vypláchnout mlékem (ne vodou); užít s jídlem, hořká chuť. Pro možnou nekompatibilitu se nedoporučuje používat s polyuretanovými nasogastrickými sondami; Užít lze nasogastrickými sondami ze silikonu a

				polyvinylchloridu (PVC) kompatibilní s etanolem a propylen glykolem.
TAF/FTC/DRV/c	tbl. (10/200/800/150 mg) ^{***}	lze	-	Drcení nemá významný vliv na farmakokinetiku; biologická dostupnost TAF drcením redukována o 20%, což není klinicky významné ^{****}
Ostatní				
CAB	tbl. (30 mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
CAB-LA/RPV-LA	inj.	-	-	-
DTG	tbl. (10, 25, 50 mg) disper. tbl (5 mg)	lze	-	Rozdrcené tablety lze podat v malém množství polotuhého jídla nebo v tekutině a pak okamžitě užít
FTR	tbl. (600 mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
IBA	inj.	-	-	-
LEN	tbl. (300 mg) inj.	nelze -	- -	Nesmí se drtit, rozkousat nebo dělit, resp. zatím nebyl popsán efekt na absorpci LEN
MVC	tbl. (25, 75, 150, 300 mg) p.o. sol. (20 mg/ml)	lze -	- -	Výrobce neudává farmakokinetickou informaci, u drcení tbl není očekáván negativní dopad na biologickou dostupnost
RAL ⁺	tbl. (400, 600 mg) tbl. ke žvýkání (25, 100 mg) p.o. gran. susp. (100 mg)	lze	-	Biologická dostupnost tbl ke žvýkání je vyšší: 300 mg odpovídá 400 mg potažené tbl
RPV/DTG	tbl. (25/50mg)	nelze	-	Nutno užít vcelku
TAF/FTC/BIC	tbl. (25/200/50mg) ^{***}	nelze	-	Nutno užít vcelku
TAF/FTC/EVG/c	tbl. (10/200/150/150mg) ^{***}	lze	-	Drcení není doporučeno, v klinické studii bylo ukázáno, že rozpuštění tbl ve vodě vedlo k mírnému zvýšení biologické dostupnosti BIC. Podání rozdrcené tbl v jablečné kojenecké výživě vedlo ke snížení biologické dostupnosti FTC (o 16 %) a TAF (o 14 %): pokud nelze spolknout v celku, rozpustit ve vodě a ihned užít
TDF/FTC/EVG/c	tbl. (300 ^{**} /200/150/150 mg)	lze	-	Drcení nemá vliv na farmakokinetiku ⁺⁺
ABC/3TC/DTG ⁺⁺⁺	tbl. (600/300/50 mg)	lze	-	Rozdrcené tbl lze podat v malém množství polotuhého jídla nebo v tekutině a pak okamžitě užít
Profylaxe/léčba oportunních infekcí				
azithromycin	tbl. (250, 500 mg) susp. (40mg/ml)	nelze	-	
cotrimoxazol	tbl. (400/80 mg, forte 800/160 mg) sol. (40/8 mg/ml)	lze lze hůře -	- - -	3-5x naředit vodou (vysoká osmolalita)
fluconazol	cps. (50, 200 mg) susp. (40 mg/ml)	- -	lze -	
pyrimethamin	tbl. (25 mg)	lze	-	Užít s jídlem
valganciclovir	tbl. (450 mg) sol. (50 mg/ml)	nelze -	- -	Obtížně se rozpouští
rifampicin	tbl. (450, 600 mg) cps. (150, 300 mg) susp. (20 mg/ml)	lze - -	- lze -	Užít nalačno
rifabutin	cps. (150 mg)	-	lze	Smíchat s jablečnou kojeneckou výživou nebo sirupem (nerozpustný ve vodě)
isoniazid	tbl. (100, 150 mg)	lze	-	Užít nalačno
pyrazinamid	tbl. (500 mg)	lze	-	

ethambutol	tbl. (100, 400 mg)	lze	-	Obtížně se rozpouští: lépe užít i.v. roztok
rifampicin/ isoniazid	tbl. (150/100, 150/75 mg)	lze	-	Užít nalačno
rifampicin/ isoniazid/ pyrazinamid	tbl. (120/50/300 mg)	lze	-	Užít nalačno
rifampicin/ isoniazid/ pyrazinamid/ ethambutol	tbl. (150/75/400/275 mg)	lze	-	Užít nalačno
ribavirin	cps. (200 mg)	-	lze	Rozmíchat v pomerančovém džusu a užít s jídlem

* biologická dostupnost roztoku 3TC byla významně snížena v závislosti na dávce sorbitolu obsaženého v jiných léčích podávaných v tekuté formě (např. ABC, nevirapin, cotrimoxazol)

** v některých zemích je TDF označen jako 245 mg, což odráží spíše množství proléčiva (tenofovir disoproxil) než současně fumarátovou sůl 300 mg (tenofovir-disoproxil-fumarát). Dávka 245 mg odpovídá 7,5 odměrkám granulí

*** TAF se používá v dávce 10 mg, pokud je podáván spolu s léky, které inhibují P-gp. TAF se používá v dávce 25 mg, pokud je podáván spolu s léky, které neinhibují P-gp.

**** drcení tablet se v příbalovém letáku nedoporučuje, nicméně rozdrcení nebo dělení tablety kombinovaného preparátu TAF/FTC/ DRV/c ve srovnání užitím celé tablety významně neovlivnilo farmakokinetický profil jednotlivých složek

***** krátký biologický poločas. NVP 400 mg v jedné denní dávce vede k rychlému uvolnění léčiva. Jedinci s vyšším BMI a hmotností ≥ 90 kg mohou být na konci dávkovacího intervalu vystaveni subterapeutickým hladinám léčiv. Proto je u nich preferováno podání 200 mg 2x denně

+ drcení tablet se nedoporučuje. Nicméně absorpce RAL nebyla při drcení léčiva narušena, když bylo léčivo rozpuštěné v 60 ml teplé vody a aplikované gastrostomickou sondou. Také se ukázalo, že absorpce RAL je vyšší, pokud je podáno RAL 400 mg 2x denně a tablety jsou žvýkány, než neporušeně polknuty

++ drcení tablet se nedoporučuje, ale farmakokinetické profily TDF/FTC/EVG/c nebyly významně modifikované, když byla rozdrcena tableta s fixní dávkou všech komponent (Stribild) a podána s jídlem nebo tekutinou ve srovnání s podáváním celé tablety

+++ farmakokinetický profil komponent ABC/3TC/DTG nebyl v klinicky významné míře pozmeněn, pokud byla tableta s fixní kombinací rozdrcena a podána rozmíchaná ve vodě nebo v enterální výživě (pozn. nadrcení vede k 26% vzestupu hladiny DTG).

6. Indikace a cíle antiretrovirové léčby

Antiretrovirová léčba je doporučena **pro všechny osoby infikované HIV** a měla by být zahájena **co nejdříve po zjištění diagnózy** infekce HIV bez ohledu na aktuální počet CD4 lymfocytů (včetně pacientů s primární infekcí HIV), aby se minimalizoval vznik rozsáhlejších virových rezervoárů [1,3,12]. Důsledkem neléčené infekce HIV s nekontrolovanou viremii je fatální fáze AIDS a vysoké riziko přenosu infekce HIV na jiného jedince.

ART je dle dnešních znalostí a možností **léčbou celoživotní**. Cílem je dosažení a udržení konstantní virové suprese s počtem RNA HIV $<20-50$ kopií/ml a snížení morbidit a mortality. Konstantní virová suprese vede k regeneraci imunologických funkcí, zlepšení kvality a prodloužení života, jehož délka je srovnatelná s všeobecnou populací. Při virové supresi klesají známky zánětu, imunologické aktivace a riziko vzniku non-AIDS nemocí, jako jsou kardiovaskulární nemoci (KV), metabolický syndrom, dyslipidémie, hypertenze, inzulínová rezistence, diabetes mellitus II. typu, endokrinní poruchy, osteoporóza, neurokognitivní onemocnění, některé nádory, chronická onemocnění jater a ledvin [1,13,14].

Dalším cílem ART je **snížení rizika přenosu HIV** na jiného jedince sexuálním stykem a na dítě infikované matky („léčba jako prevence“), vysoký počet kopií RNA HIV je hlavní rizikový faktor přenosu infekce na jiného jedince. **Prevenčí sexuálního přenosu je při ART počet RNA HIV <200 kopií/ml** [1].

Poznámka: Aktuálně platná indikační omezení SÚKL [11] neumožňují léčbu plně v souladu s doporučeními českých i mezinárodních odborných institucí, v některých případech přináší komplikace pro lékaře i pacienty, někdy také zvýšené náklady pro zdravotní pojišťovny. Plná úhrada by proto měla být zajištěna také u indikací a níže uvedených léčiv, aby bylo možné ve všech případech dodržet aktuální doporučené postupy a zásady racionální terapie:

- *Emtricitabine/tenofovir disoproxil[®] – také u pacientů dříve léčených. Vyšetření rezistence nemá být požadováno*
- *Descovy[®] – také u dosud neléčených pacientů*
- *Prezista[®] 800mg, 600mg – také u pacientů dříve léčených; podmínka selhání antiretrovirové léčby proteázovými inhibitory nemá být vyžadována*
- *Destrigo[®], Pifeltro[®] – podmínka nemožnost či nevhodnost užívat inhibitory integrázy nemá být vyžadována*

6.1. Urgentní zahájení ART

V souladu se závěry klinických studií je nyní na řadě pracovišť preferována strategie urgentního zahájení ART v den stanovení diagnózy nebo během několika dnů s cílem zajistit lepší adherenci pacienta, zkrátit dobu do dosažení virové suprese a zkrátit dobu, po kterou mohou být nově diagnostikovaní s HIV zdrojem infekce pro jiné jedince. Urgentní zahájení ART se doporučuje zejména v případech:

- akutní primární a nedávná infekce HIV
- těhotenství (při pozdním záchytu infekce HIV před porodem musí být ART podána ihned), jakýkoliv odklad významně snižuje účinnost antiretrovirové profylaxe u dítěte
- závažná nebo prolongovaná symptomatologie
- neurologické onemocnění
- HIV nefropatie
- akutní oportunní infekce (pokud není spojena s rizikem imunitního rekonstitučního zánětlivého syndromu [immune restore inflammatory syndrome, IRIS])
- indikativní onemocnění AIDS
- postexpoziční profylaxe (odklad významně snižuje účinnost) [1,3].

Před urgentním zahájením ART musí být jasně potvrzena infekce HIV konfirmačním testem a musí být provedeny odběry na vyšetření dle tabulky č. 1. ART může být zahájena před obdržetím výsledků léčivy s vysokou genetickou bariérou a aktivitou proti viru hepatitidy B [HBV]. Jakmile jsou k dispozici výsledky vyšetření, je třeba provést revizi a případnou úpravu zvoleného AR režimu [1]. V AR kombinacích by neměly být NNRTI pro možnou rezistenci a abakavir bez znalosti HLA-B*57:01 [1,3,5].

Ve všech ostatních případech je vhodné vyčkat výsledků vyšetření (včetně stanovení rezistence k HIV) a zahájit ART v průběhu 2-3 týdnů od diagnózy.

6.2. Neplánované přerušení ART

Přerušení ART se zásadně nedoporučuje, protože může vést k rebound fenoménu a ke klinické progresi onemocnění. Pokud je nezbytné přerušení ART, mělo by to být na nejkratší možnou dobu. Důvody pro krátkodobé přerušení (dny až týdny) ART mohou být například:

- interkurentní onemocnění, které vylučuje perorální příjem (např. gastroenteritida, pankreatitida)
- chirurgické zákroky
- léková toxicita
- znemožněný přístup k AR léčivům

Nutnost výživy nasogastrickou sondou v některých případech vyžaduje drcení nebo dělení léčiv, možnosti jsou uvedeny v tabulce č. 4. Pokud není možný žádný enterální přístup, měly by být všechny složky perorálního AR režimu vysazeny současně, bez ohledu na poločas jednotlivých léčiv. Léčba všemi složkami současně by měla být obnovena co nejdříve. Pokud dojde k závažné až život ohrožující toxicitě AR léčiva, měla by být okamžitě vysazena všechna léčiva v aktuálním AR režimu. Po zvládnutí situace je třeba zahájit ART jiným režimem, jehož součástí není inkriminované léčivo [1].

Injekčně aplikovaný CAB-LA a RPV-LA představuje kompletní léčebný režim. Zatím nebyly provedeny studie ani neznáme výsledky eventuálních observací, kdy by byl tento režim aplikován jako alternativa při omezených možnostech perorálního příjmu. V případě zvažování takové možnosti, je třeba pečlivě a důkladně promyslet kontext všech stávajících indikací a konzultovat se specialisty a klinickými farmakology mimo jiné i stran možných interakcí se souběžně podávanou medikací [1].

6.3. ART a oportunní infekce či malignity

Zahájení ART při akutní oportunní infekci (OI) indikující AIDS nebo malignitě může zlepšit imunitní funkce a potenciálně zvýšit úspěšnost léčby OI i malignity. Je třeba vzít v úvahu:

- pokud pro OI neexistuje účinná léčba (např. kryptosporidióza, mikrosporidióza, progresivní multifokální leukoencefalopatie), ART je jediným postupem, který může zlepšit imunitní a klinický stav, měla by proto být zahájena bez prodlení
- u některých OI (např. kryptokoková a tuberkulózní meningitida) může okamžité zahájení ART zvýšit riziko závažného IRIS. ART se proto zahájí s odstupem a za pečlivého sledování možných symptomů IRIS. U tuberkulózy mimo centrální nervový systém a počtu CD4 lymfocytů <50 $\text{bb}/\mu\text{l}$ je doporučeno ART zahájit do 2 týdnů a při počtu CD4 lymfocytů ≥ 50 $\text{bb}/\mu\text{l}$ do 8 týdnů od zahájení léčby antituberkulotiky
- při okamžitém zahájení ART může nastat zlepšení klinických projevů mírné až středně závažné kožní formy Kaposiho sarkomu (KS) aniž by byla nutná chemoterapie. Nelze však vyloučit počáteční přechodnou progresi KS jako projev IRIS
- malignity, které vyžadují chemoterapii:
 - diagnóza malignity by neměla oddálit zahájení ART a zahájení ART by nemělo oddálit léčbu malignity
 - v případě non-Hodgkinova lymfomu jako indikativního onemocnění AIDS je při ART a virové supresi prokázána delší doba přežití.

- při výběru ART je třeba vzít v úvahu potenciální lékové interakce s chemoterapeutiky, zejména u antiretrovirotik potencovaných ritonavirem (RTV) nebo cobicistatem (COBI).
- řada léčiv používaných k léčbě OI či malignit může způsobit myelosupresi a imitovat dřevňový útlum při pokročilé infekci HIV [1,15].

6.4. Dlouhodobě neprogredující pacienti

Podle rychlosti klinické progresy infekce HIV lze pacienty dělit na rychle progredující, pomalu progredující a dlouhodobě neprogredující. Skupinu dlouhodobě neprogredujících pacientů reprezentují jedinci infikovaní HIV s virovou náloží <2000 kopií/μl. U malého počtu infikovaných, tzv. „HIV elite controllers“, zůstává plazmatická virémie HIV pod hladinou detekovatelnosti řadu let, aniž by užívali ART. Tento fenomén reflektuje nízkou virovou replikaci in vivo a neefektivnější přirozenou kontrolu infekce HIV [16,17].

Prospektivní studie prokázaly, že zahájení ART bez ohledu na počet CD4 lymfocytů má jednoznačný benefit i u této skupiny infikovaných a odklad léčby HIV se zásadně nedoporučuje. Pokud ART zahájena přesto není, měl by být velmi pečlivě sledován počet CD4 lymfocytů, počet kopií HIV RNA a vznik možných komplikací infekce HIV [1].

7. Hodnocení antiretrovirové terapie

Počet kopií RNA HIV a počet CD4 lymfocytů jsou dva základní parametry, které informují o úspěšnosti léčby při potlačení virové replikace a imunitní restituci [1,3,5].

7.1. Počet kopií RNA HIV

Nejdůležitější virologický parametr hodnotící odpověď na ART je počet kopií RNA HIV/ml plazmy a dosažení konstantní virové suprese [1,3,5,9,18]. Plazmatická virémie před zahájením ART je důležitým faktorem při výběru léčebného režimu – v případě vysokého iniciálního počtu kopií RNA HIV vykazují některé režimy slabší virologickou odpověď.

Adekvátní virologická odpověď je definována jako dosažení virové suprese za 8-12 týdnů po zahájení ART nebo po modifikaci režimu z důvodu virologického selhání, pokud je náležitě dodržován zvolený AR režim a není přítomna rezistentní mutace k některé ze složek daného AR režimu. Výjimečně může dosažení virové suprese trvat déle. Výchozí plazmatická virémie, při níž je zahájena ART, může ovlivnit dobu potřebnou k navození virologické odpovědi, zejména když je výchozí počet RNA HIV kopií >100 000 kopií/ml. Některé režimy jsou schopny navodit virovou supresi rychleji než jiné [1,3,9].

V hodnocení virologické odpovědi se rozlišují následující stavy a definice:

1. **Virologická suprese** je definována jako počet kopií RNA HIV pod dolní hranicí detekovatelnosti PCR testu [1]. V klinických studiích je virová suprese obvykle definována jako počet RNA HIV <50 kopií/ml po dobu nejméně 6 měsíců [3].
2. **Virologický „blip“** je definován jako **izolovaná detekce kopií RNA HIV <200 kopií/ml** v plazmě následující po dokumentované virologické supresi, která je opětovně následována spontánním návratem k virologické supresi. Ročně je zaznamenán asi u 10 % adherentních jedinců léčených ART. Většinou představuje běžnou biologickou

fluktuaci kolem průměrné nedetekovatelné hodnoty nebo laboratorní artefakt. Tranzientní virologický „blip“ není spojován s nedostatečnou adherencí pacienta ani s přítomností rezistence HIV, nejde o prediktivní známku virologického selhání a nevyžaduje změnu léčby [1,3,9].

3. **Nízká virémie opakovaně s počtem RNA HIV >50 a <200 kopií/ml** vyžaduje přísnou kontrolu a maximalizaci adherence. Pokud není prokázána žádná genotypová rezistence a ve stávajícím AR režimu jsou zastoupeny INSTI s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence (BIC, DTG) nebo potencovaný PI, je vhodné ponechat stávající režim a virémii pečlivě každé 3 měsíce monitorovat. Předpokládá se, že při absenci rezistentních mutací u osob striktně dodržujících AR režim může být příčinou nepotlačitelné virémie proliferace infikovaných buněk v rezervoárech HIV. Při hodnocení je nutné přihlédnout také k dřívějším výsledkům testu rezistence, protože určité mutace se mohou objevit znovu nebo nemusí být detekovatelné.
4. **Virologické selhání** je definováno jako nemožnost dosáhnout suprese virové replikace a počtu RNA HIV <200 kopií/ml plazmy. Perzistující plazmatická virémie je často provázena zřetelnou virovou evolucí a akumulací rezistentních mutací [1].
5. **Nekompletní virologická suprese** označuje situaci, kdy u jedince, který dříve neužíval ART, je za 6 měsíců po zahájení léčby detekován počet kopií RNA HIV >50 kopií/ml plazmy [3].
6. **Virologický „rebound“** je definován jako laboratorně potvrzený počet RNA HIV >50 kopií/ml plazmy, který následuje po virologické supresi [1,3].

7.2. Počet CD4 lymfocytů

Počet CD4 lymfocytů reflektuje pacientovu imunologickou odpověď na ART a je nejsilnějším prediktorem progresu nemoci [1]. Informace o počtu CD4 lymfocytů v okamžiku stanovení diagnózy má zásadní význam k určení naléhavosti zahájení ART a profylaxe OI. Podle dosažené hodnoty CD4 lymfocytů se profylaxe OI také ukončuje.

Adekvátní imunologická odpověď je pro většinu léčených pacientů definována jako zvýšení počtu CD4 lymfocytů o 50-150 bb/ μ l v prvním roce ART, s nejrychlejší odezvou v prvních 3 měsících léčby. Poté bývá zvýšení průměrně asi o 50-100 bb/ μ l za rok, dokud není dosaženo určitého rovnovážného stavu. U pacientů, kteří zahajují léčbu ve vyšším věku nebo s nízkým počtem CD4 lymfocytů, může být jejich nárůst navzdory virologické supresi nižší. Značný počet infikovaných, u kterých je zahájena ART při počtu CD4 lymfocytů <350 bb/ μ l, nedosáhne ani po 10 letech léčby počtu >500 bb/ μ l a mají kratší očekávanou délku života [1]. Časnější zahájení ART zvyšuje pravděpodobnost restaurace normálního počtu CD4 lymfocytů a normální hodnoty poměru CD4/CD8 lymfocytů, nižší míry perzistující imunitní aktivity a zánětu, které jsou považovány za klíčový faktor předčasného vzniku neinfekčních non-AIDS onemocnění [1,19,20,21].

Počet CD4 lymfocytů je vysoce variabilní; významná je >30 % změna mezi dvěma testy. Absolutní počet je ovlivněn celkovým počtem leukocytů, myelosupresivní léčbou, chronickým užíváním kortikosteroidů, akutní infekcí, splenektomií či koinfekcí HTLV-1. V těchto případech zůstává stabilním ukazatelem relativní podíl CD4 lymfocytů (%) a pro posouzení imunologické odpovědi může být vhodnějším parametrem [1].

7.3. Hodnocení nežádoucích účinků ART

Sledování AR léčby se vedle cílové virové suprese zaměřuje také na nežádoucí účinky zvoleného léčebného režimu. Hodnotí se na základě anamnézy, fyzikálního vyšetření a laboratorních testů, které vyloučí hematotoxicitu, hepatotoxicitu nebo nefrotoxicitu. Ukončení léčby ATV je indikováno při opakovaném zvýšení aminotransferáz nebo bilirubinemie $>90 \mu\text{mol/l}$ [7]. Pokud je součástí AR režimu ABC, je třeba sledovat také eventuální známky hypersenzitivního syndromu [9]. Vedlejší účinky dlouhodobé ART a efekt na lidský organismus při celoživotním užívání jsou předmětem zkoumání [1,9].

8. Volba antiretrovirotik

Volbu AR režimu ovlivňuje:

- iničiální počet kopií RNA HIV/ml
- iničiální počet CD4 lymfocytů/ μl
- genotypová rezistence
- zda k zahájení ART dochází před dostupností základních laboratorních výsledků
- status HLA-B*5701
- plánované či možné těhotenství
- osobní preference
- předpokládaná tolerance režimu a jeho dodržování
- potenciální interakce s jinou medikací, např. léčba koinfekce s HBV a virem hepatitidy C (HCV) či tuberkulózy, antiarytmika, inhibitory protonové pumpy apod.
- dávkování (preferované jsou fixní kombinace více léčiv v 1 tabletě užívané jednou denně a simplifikované režimy s nižším počtem tablet)
- dřívější expozice CAB-LA v rámci preexpoziciční profylaxe (preexposure prophylaxis, PrEP)
- komorbidit

Standardní AR režim spočívá v kombinaci tří virostatik ze dvou různých skupin. Obvykle je tvořen dvěma NRTI a třetí složkou ze skupiny INSTI, NNRTI nebo PI, dle vzorce:

2 NRTI (TDF/FTC nebo TAF/FTC nebo ABC/3TC) + INSTI nebo NNRTI nebo PI

Nová data z klinických studií za určitých podmínek umožňují v rámci zahájení AR léčby akceptovat dvojkombinační režim **DTG + 3TC** [1,3].

8.1. Iničiální léčebné režimy

Konkrétní volba mezi INSTI, NNRTI nebo PI při iničiálním režimu je dána účinností léčiva, rezistenční bariérou, profilem nežádoucích účinků, pacientovými komorbiditami, souběžnou medikací, potenciálem pro lékové interakce a předchozím užíváním PrEP. Doporučené iničiální léčebné režimy mají velmi silný virologický efekt, dobrou toleranci, příznivý bezpečnostní profil a snadné dávkování. Při sestavování iničiálního léčebného AR režimu je však vždy nutný individuální přístup [1,3,22].

Tab. 5 Iniciální léčebné režimy

Doporučené iniciální režimy	
BIC/TAF/FTC	také pro urgentní zahájení ART
DTG + (TAF nebo TDF) + (FTC nebo 3TC)	také pro urgentní zahájení ART
DTG/3TC	nelze při VL >500 000 kopií/ml, koinfekci HBV, před testem genotypové rezistence, nedoporučeno po selhání PrEP
DOR/TDF/3TC	nelze u HIV-2
Další možnosti	
EVG/c/TAF/FTC	možné lékové interakce COBI
DTG/ABC/3TC	při negativitě HLA-B*5701 a bez koinfekce HBV, zvýšené kardiovaskulární riziko
RAL + (TAF nebo TDF) + FTC	RAL v dávce 400 mg 2x denně (tbl à 400 mg), nebo 1200 mg 1x denně (tbl à 600 mg)
DOR + (TAF/FTC nebo TDF/FTC)	nelze u HIV-2
RPV/(TAF nebo TDF)/FTC	pokud je HIV RNA <100 000 kopií/ml a CD4 lymfocyty >200 bb/μl, užívat s jídlem, ne s látkami zvyšujícími pH žaludku (PPI)
(DRV/c nebo DRV/r) + (TAF nebo TDF) + (FTC nebo 3TC)	
DRV/c/TAF/FTC	DRV je preferovaný oproti ATV; s jídlem
(DRV/c nebo DRV/r) + ABC/3TC	
Pokud nelze použít TAF, TDF, 3TC, ABC nebo to není optimální	
DRV/r + DTG	pouze v případě absence jiných alternativ
DRV/r + RAL (vše 2x denně)	pokud je RNA HIV <100 000 kopií/ml a CD4 lymf. >200 bb/μl

Vysoká účinnost, bezpečnostní profil, nízký potenciál k lékovým interakcím a dobrá tolerance INSTI vedly k tomu, že tato antivirotika zaujala prioritní pozici v léčbě infekce HIV. Pokud je to možné, jako iniciální režim se preferuje kombinace NRTI s nepotencovaným INSTI [1,3,22,23]. Vysoký genetický práh pro vznik rezistence mají DTG a BIC, jsou proto vhodné i pro urgentní zahájení léčby před obdržetím výsledku testu genotypové rezistence. EVG a RAL mají nižší rezistenční bariéru. EVG se musí potencovat COBI, který vede jako silný inhibitor cytochromu P3A4 k četným lékovým interakcím. EVG/c již proto v současné léčbě HIV ztrácí své opodstatnění.

Orální absorpce INSTI může být snížena při současném podání polyvalentních kationtů (např. hliník, magnesium, calcium, železo, kalciová antacida). Léčba DTG či BIC může být u některých jedinců spojena s vyšším nárůstem tělesné hmotnosti. K tomu dochází také u režimů, ve kterých je součástí kombinace INSTI a TAF. Klinický význam fenoménu nárůstu tělesné hmotnosti není jasný a je předmětem diskusí a studií [1]. Obdobně potenciální vliv INSTI na vyšší KV riziko nebylo jednoznačně prokázáno [24,25,26].

NNRTI mají s výjimkou DOR nízkou genetickou bariéru pro vznik rezistence. EFV vykazuje nepříznivý efekt na centrální nervový systém (CNS) a jeho používání se již nedoporučuje.

Naopak DOR má velmi dobrou CNS toleranci, příznivý lipidový profil a nevede k nárůstu tělesné hmotnosti, patří proto mezi antivirotika první volby u naivních i léčených pacientů [1].

PI mají vysokou genetickou bariéru a jsou proto v některých situacích nenahraditelné. Potencovaný DRV je preferovaný před potencovaným ATV. Podle observačních studií má ATV více nežádoucích účinků a nefrotoxický potenciál, je kontraindikován při chronickém onemocnění ledvin a CrCl <60 ml/min a není již doporučován [1,3]. PI mají vyšší potenciál k lékovým interakcím zejména proto, že se musí kombinovat s COBI nebo RTV. Vyšší míra nežádoucích účinků a nepříznivých metabolických projevů někdy vede k přerušení léčby. DRV potencovaný RTV by měl být indikován u jedinců s vyšším KV rizikem s opatrností [1,3].

NRTI (TAF, TDF i ABC) jsou základními komponentami pro naprostou většinu AR režimů u neléčených i léčených pacientů, ať už v kombinaci s INSTI, NNRTI nebo PI. Ve studiích TAF vykazoval nižší riziko kostní toxicity a nefrotoxicity, ale vyšší elevaci LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů než TDF, poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol zůstal beze změn. Některé studie prokázaly signifikantní nárůst tělesné hmotnosti při iniciálních léčebných režimech, jejichž součástí byl TAF, na rozdíl od režimů s TDF nebo ABC [1].

ABC má oproti TAF a TDF významné nevýhody: není současně účinný proti HBV, je spojen s možností závažných alergických reakcí (před nasazením ABC je nutné testování na přítomnost alely HLA-B*57:01) a některé observační studie vykazovaly vyšší KV riziko [3].

V některých případech nelze podávat TAF, TDF ani ABC nebo tato léčiva nejsou optimální. (alergie, preexistující renální postižení, pozitivní alela HLA B*57:01, vysoké KV riziko apod.). Účinnost a efektivita režimů, které neobsahují základní kombinaci dvou NTRI, není zejména z dlouhodobého hlediska podepřena dostatečným počtem validních klinických studií. Důvodem k jejich použití pro iniciální léčbu by proto měly být zásadní kontraindikace podání TDF, TAF či ABC. Nelze je použít u jedinců koinfikovaných HBV, pokud léčba HBV není vedena zcela samostatně [1,3].

8.2. Změna ART při virologické supresi

Aktuálně dostupnými AR režimy je možné u většiny pacientů dosáhnout a udržet virovou supresi a počet RNA HIV <20-50 kopií/ml. Pokud trvá virová suprese (počet kopií RNA HIV <50 kopií/ml) po dobu nejméně 6 měsíců, lze přistoupit k další optimalizaci AR léčby [3], důvodem bývá:

- simplifikace stávajícího AR režimu
- nežádoucí účinky
- závislost užívání léčiv na jídle
- potenciál k závažným lékovým interakcím (např. DTG a metformin)
- toxicita stávajících léčiv (např. zvýšená toxicita TDF při současném podání potencovaných PI)
- prevence dlouhodobé toxicity (tzv. pre-emptive switch)
- stárnutí a/nebo komorbidit s možným negativním vlivem stávajících léčiv (KV onemocnění, změny metabolických parametrů atd.)
- abnormality lipidového spektra
- zahájení léčby HCV

- plánování těhotenství
- dosavadní režim není dále doporučován
- přání pacienta přejít na dlouhodobý injekční režim

Změna AR režimu při virové supresi je bezpečná, pokud známe a bereme v úvahu předchozí léčbu a rezistenční profil; při konstantně udržované hluboké supresi replikace HIV s počtem kopií RNA HIV pod hladinou detekovatelnosti je vznik nových rezistentních mutací velmi málo pravděpodobný. Naopak pokud je starší režim pacientem dobře tolerován, konstantně je udržována virová suprese a nejsou zaznamenány nežádoucí účinky léčiv, není nezbytně nutné původní režim měnit za jiný [1,3,9]. Možné změny jsou:

v rámci stejné skupiny (starší léčiva za nové generace léčiv):

- TDF nebo ABC na TAF
- EFV na RPV nebo DOR
- DTG, EVG/c nebo RAL na BIC

mezi skupinami léčiv:

- potencovaný PI na INSTI
- potencovaný PI na RPV nebo DOR
- NNRTI na INSTI

přechod na **dvojkombinační režim**

- DTG + 3TC
- DTG + RPV
- DRV/r + DTG (pokud není jiná alternativa, studie u nízkého počet účastníků)
- DRV/r nebo DRV/c nebo ATV/r nebo LPV/r + 3TC

Dvojkombinační režimy vyžadují pečlivé monitorování eventuálního virologického selhání. Po změně AR kombinace musí být zachována virová suprese. Za 4–8 týdnů po změně je vhodné provést vyšetření počtu kopií RNA HIV k vyloučení rebound virémie a zkontrolovat možnou toxicitu režimu a jeho toleranci pacientem. Je třeba zdůraznit, že tyto režimy je nutné vnímat jako nejzažší možnou alternativu.

U **koinfikovaných HBV** musí být také v novém režimu zastoupena léčiva s účinností proti HBV nebo přidán entecavir. Vysazení léčiv aktivních proti HBV může být příčinou život ohrožující exacerbace HBV [1,3].

Nedoporučené strategie [1,3]:

- monoterapie NRTI, monoterapie DTG, monoterapie potencovanými PI
- dvoj nebo trojkombinace NRTI
- následující kombinace dvou léčiv:
 - 1 NRTI + 1 NNRTI
 - 1 NRTI + 1 nepotencovaný PI
 - 1 NRTI + RAL
 - RAL + MVC
 - RAL + potencovaný ATV
 - potencovaný PI + MVC
- intermitentní terapie, sekvenční nebo dlouhodobé přerušení léčby

8.2.1. Dlouhodobě působící cabotegravir a rilpivirin

Novou formu ART pro virologicky suprimované pacienty představuje první dlouhodobě působící (long acting, LA) duální režim cabotegravir-LA/rilpivirin-LA. Obě léčiva jsou současně k dispozici v perorální tabletové formě. Injekční CAB-LA/RPV-LA je indikován u jedinců na stabilním AR režimu s trvalou (nejméně 3-6 měsíců trvající) virovou supresí s počtem RNA HIV-1 <50 kopií/ml. Není vhodný pro pacienty, u kterých

- došlo v minulosti k virologickému selhání
- měli prokázanou rezistenční mutaci ke CAB nebo RPV
- byl detekován subtyp HIV A6/A1
- mají BMI ≥ 30 kg/m²
- potřebují léčbu HBV (pokud není přidáno léčivo účinné proti HBV).

Jedinci bez předchozí léčby ART, kteří si přejí užívat CAB-LA/RPV-LA, by měli nejdříve dosáhnout virové suprese jiným režimem, data z klinických studií u naivních pacientů zatím nejsou k dispozici [1].

CAB-LA a RPV-LA jsou aplikovány intramuskulárně jednou za 2 měsíce (mezi první a druhou aplikací se požaduje odstup jednoho měsíce). Je možné zvolit přímý přechod na injekční formu ze stávajícího perorálního AR režimu nebo použít úvodní čtyřtýdenní perorální (tzv. přemostující) fázi terapie CAB + RPV. Perorální každodenní užívání léčiv je také určeno pro případy, kdy dojde k plánovanému vynechání parenterálně aplikované dávky (např. z důvodu cestování). V takovém případě je možné perorální CAB + RPV podávat až 2 měsíce [1,16,27,28].

Pokud dojde k ukončení léčby injekčním CAB-LA/RPV-LA, nový perorální AR režim by měl být zahájen do 4 týdnů od poslední injekční dávky.

CAB-LA má velmi dlouhý poločas a může být detekován až 4 roky u žen a 3 roky u mužů. Dlouhodobá perzistující expozice suboptimální hladině CAB-LA (po eventuálním ukončení PrEP) je obvykle příčinou selekce rezistentní virové mutace k INSTI a následně zkřížené rezistence k jiným INSTI, včetně BIC a DTG. Pro jedince infikované HIV, kteří užívali CAB-LA jako PrEP, je nezbytně nutné před zahájením ART provést test genotypové rezistence k INSTI. Až do finálního výsledku testu rezistence by měli užívat AR režim ve složení **DRV/c nebo DRV/r + (TAF nebo TDF) + (FTC nebo 3TC)** [1].

8.3. Změna ART při virologickém selhání

Cílem ART je potlačit replikaci HIV na takovou úroveň, pod kterou je nepravděpodobný vznik rezistentních mutací k léčivům, tedy udržovat počet kopií RNA HIV pod detekčním limitem aktuálně používaných testů. **Za virologické selhání je považován potvrzený počet RNA HIV >200 kopií/ml** [1,3,5,9].

Pacienti s detekovatelným počtem kopií RNA HIV představují heterogenní skupinu jedinců s různou délkou léčby, odlišně závažným stupněm rezistence, různou dobou trvání virologického selhání a různým počtem kopií RNA HIV. Virologické selhání má řadu příčin a všechny musí být důkladně prověřeny a minimalizovány. Příčiny virologického selhání mohou určovat:

charakteristiky pacienta

- komorbidity, ovlivňující adherenci k léčbě (např. mentální stav jedince, neurokognitivní poruchy, užívání návykových látek)
- psychosociální faktory (absence soukromí, nezaměstnanost)
- intolerance vedlejších účinků AR léčby
- nedodržování náležitých intervalů mezi jednotlivými dávkami AR léčby
- počet tablet AR léčiv

charakteristiky vlastního etiologického agens (HIV)

- vrozená rezistence viru
- přenesená nebo získaná rezistence viru, která může nebo nemusí být zjištěna testem rezistence
- vysoký počet kopií RNA HIV před zahájením léčby (některé AR režimy mohou být méně efektivní)

charakteristiky AR režimu

- suboptimální farmakokinetika (variabilní absorpce, metabolismus nebo penetrace do rezervoárů)
- suboptimální virologická účinnost léčiva nebo jako důsledek předchozích AR režimů (např. monoterapie, duální NRTI režim, postupné nasazování léčiv)
- nízká genetická bariéra ke vzniku rezistence
- nutnost současné konzumace určitého jídla
- lékové interakce s konkomitantní léčbou, která může snížit koncentraci AR léčiv

Klíčovým vyšetřením je test genotypové rezistence. Standardní testy detekují rezistenci vůči NRTI, NNRTI, INSTI a PI. Samostatně je třeba žádat test virového tropizmu při selhání antagonistů CCR5. Test rezistence k inhibitoru fúze při selhání T-20 se zatím rutinně neprovádí. V současné době neexistuje žádný komerčně dostupný test rezistence pro IBA, FTR nebo LEN. Výhledově se plánuje vyšetření rezistence k novým skupinám antiretrovirotik sekvenováním.

Testování lékové rezistence by mělo být prováděno během léčby, kdy pacient stále užívá selhávající režim, eventuálně do 4 týdnů po jeho ukončení. Později již nemusí být všechny rezistentní mutace detekovány. Test by měl být realizován u všech osob s počtem RNA HIV >200 kopií/ml, i když jeho výtěžnost při počtu 200-500 kopií/ml může být nižší. V takovém případě je možné testovat genotyp provirové DNA, ale výsledky je třeba interpretovat obezřetně, protože nemusí odhalit všechny mutace.

Při sestavování nových léčebných režimů je třeba brát v úvahu všechny dostupné výsledky rezistenčních testů, protože rezistence k léčivům je kumulativní. Jakmile je jednou mutace detekována, měla by být považována za přítomnou, i když v následujících testech prokázána být nemusí. Tento fenomén je označován jako „archivovaná“ rezistence [1].

Pokud v přítomnosti ani minulosti nebyly detekovány **žádné rezistentní mutace**, je nutné velmi důkladně prověřit a maximalizovat adherenci – prověřit snášenlivost a nežádoucí účinky, denní režim pacienta, případnou kolizi se zaměstnáním (směnný provoz), volnočasovými aktivitami, cestováním, s užíváním alkoholu či drog, zkontrolovat souběžnou medikaci a vyloučit lékové interakce. Pokud je to možné, měl by se zjednodušit léčebný režim (ideálně

jedna tableta jednou denně, bez závislosti na stravě). Volí se kombinace s vyšší rezistenční bariérou a delším biologickým poločasem.

Pokud byly **detekovány rezistentní mutace**, nový režim by měl být zvolen na základě analýzy dřívějšího a současného složení AR režimu a výsledků testů rezistence (včetně dřívějších).

Při počtu HIV RNA ≥ 200 a $< 1\,000$ kopií/ml dochází k selekci rezistentních mutací a provedení aktuálního testu rezistence je nezbytné. Pokud není technicky možný pro nižší počet kopií RNA HIV, mělo by se postupovat individuálně případ od případu a zvážit empiricky změnu na AR kombinaci, od které by se dalo očekávat navození úplné suprese. Cílem nového režimu je dosažení počtu kopií RNA HIV-1 < 50 kopií/ml během 6 měsíců [1,9].

Při počtu HIV RNA $> 1\,000$ kopií/ml se po vyloučení non-adherence vytvoří přehled dosavadní léčby a zhodnotí výsledky testů rezistence (včetně dřívějších) případně tropizmus viru, pokud je zvažován antagonist CCR5 MVC. Změna léčby proběhne co nejdříve s cílem zabránit progresivní akumulaci rezistentních virových mutací [1,3,9,22].

Základní principy při sestavování nového AR režimu:

- preferovat plně aktivní léčiva
- může zahrnovat dvě plně aktivní antivirotika, pokud alespoň jedno má vysokou rezistenční bariéru (DTG, BIC nebo potencovaný DRV)
- může zahrnovat INSTI (nejlépe DTG) plus potencovaný PI (přednostně DRV) bez NRTI, pokud jsou obě léčiva plně aktivní
- není-li k dispozici žádný plně aktivní lék s vysokou bariérou rezistence, musí AR režim obsahovat tři plně aktivní léčiva
- při částečné rezistenci, pokud nejsou k dispozici léčiva plně aktivní, je třeba volit více léčiv částečně aktivních
- pokud jsou přítomny mutace lékové rezistence, ale u příslušného léčiva je zachována částečná aktivita, může být NRTI, PI či INSTI druhé generace nadále součástí záchranného režimu; dávkování některých z nich je třeba zvýšit (např. DRV a DTG)
- u léčiv s nízkou genetickou bariérou ke vzniku rezistence (NNRTI, zejména EFV, NVP a RPV; první generace INSTI RAL a EVG; T-20) lze očekávat přítomnost rezistence; měla by být vysazena, protože je nepravděpodobné, že by přispěla k dosažení virové suprese
- u pacienta s koinfekcí HBV by měl být součástí nového režimu TDF nebo TAF, pokud to není možné, je třeba přidat entecavir
- po změně režimu je virologická odezva prověřena během 4-8 týdnů kontrolním vyšetřením počtu RNA HIV kopií/ml. Pokud je nedostatečná, je třeba opakovat test lékové rezistence [1].

Tab. 6 Terapeutické možnosti při virologickém selhání

Selhání AR režimu první linie	Řešení
NNRTI + 2 NRTI zejména rezistence k NNRTI s/bez mutace M184V/I, která indikuje silnou rezistenci k 3TC a FTC	<ul style="list-style-type: none"> • DTG event. BIC + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní)

	<ul style="list-style-type: none"> • potencovaný PI (nejlépe DRV) + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní; pokud není ani jeden NRTI plně aktivní, zvážit 2 NRTI částečně aktivní – zejména TAF nebo TDF + 3TC nebo FTC). • potencovaný PI + INSTI (potencovaný DRV + DTG; LPV/r + RAL)
<p>Potencovaný PI + 2 NRTI pokud je v režimu PI s vysokou genetickou bariérou k rezistenci, virologické selhání je nejspíše důsledkem rezistence k 3TC, FTC nebo jiným NRTI, spíše důsledkem špatné adherence, lékových nebo potravinových interakcí.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DTG (event. BIC) + 2 NRTI (alespoň jeden NRTI plně aktivní) • maximalizovat adherenci (často stejně efektivní, jako změna režimu) • jiný potencovaný PI (pokud není zkřížená rezistence) + <ul style="list-style-type: none"> ○ INSTI ○ nebo 2 NRTI (nejméně jeden plně aktivní)
<p>INSTI + 2 NRTI nejsou k dispozici exaktně podepřená doporučení při selhání prvního režimu s INSTI. Volba nového režimu by měla být založena na výsledcích testů rezistence. Virologické selhání při režimu RAL nebo EVG + 2 NRTI je nejčastěji důsledkem rezistence k 3TC nebo FTC (s/bez dalších mutací k NRTI), eventuálně k INSTI. Viry s rezistencí k EVG nebo RAL často zůstávají citlivé k DTG a BIC. V přítomnosti určitých mutací k INSTI by měla být dávka DTG zvýšena z jednou denně na dvakrát denně. Účinná dávka BIC v těchto situacích není známá. Pokud byl DTG nebo BIC součástí prvního režimu, vznik rezistence k DTG nebo BIC je nepravděpodobný.</p>	<p>Bez jakýchkoli mutací rezistence</p> <ul style="list-style-type: none"> • postup viz text v části o virologickém selhání bez lékové rezistence <p>Bez rezistence k INSTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • potencovaný PI + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • DTG + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • potencovaný PI + DTG <p>S rezistencí k RAL a/nebo EVG, ale s citlivostí k DTG</p> <ul style="list-style-type: none"> • potencovaný PI + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • DTG (dvakrát denně) event. BIC + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • DTG (dvakrát denně) event. BIC + potencovaný PI <p>Přestože má BIC vysokou rezistenční bariéru, neexistují žádné údaje, zda je aktuální dávka BIC dostatečně účinná v režimech s rezistencí k RAL nebo EVG.</p>
<p>INSTI + NNRTI Virologické selhání u pacientů s režimem složeným z INSTI (např. DTG nebo CAB) + NNRTI (např. RPV) může být důsledkem rezistence vůči jednomu nebo oběma léčivům. Pro složení nového režimu nejsou data z klinických studií a zkušenosti jsou relativně malé. Vychází se z účinnosti předchozí léčby, výsledků testů lékové rezistence a předpokládané potenciální účinnosti navrhovaného AR režimu.</p>	

Selhání režimu druhé a další linie	řešení
<ul style="list-style-type: none"> • pokud není rezistence k PI a pacient nikdy nebyl léčen potencovaným PI, bude pravděpodobně dobře citlivý k PI • pokud není rezistence k INSTI a pacient nikdy nebyl léčen INSTI, bude pravděpodobně dobře citlivý k DTG nebo BIC • plná citlivost k 2. generaci INSTI, ale ne k potencovanému PI • plně aktivní potencovaný PI a INSTI 	<ul style="list-style-type: none"> • potencovaný PI + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • DTG nebo BIC + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • dtto • potencovaný PI + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • DTG nebo BIC + 2 NRTI (alespoň jeden z nich plně aktivní) • potencovaný PI + INSTI
Multirezistence	řešení
<p>Mnohočetná extenzivní léková rezistence, kdy není k dispozici plně aktivní potencovaný PI nebo 2. generace INSTI</p> <p>Jednoznačný konsensus o nejefektivnější strategii neexistuje. I částečná virologická suprese a pokles počtu kopií HIV RNA o $>0,5 \log^{10}$ kopií/ml od výchozí hodnoty má klinický přínos. Při virémii a žádném zlepšení počtu CD4 lymfocytů snižuje pokračující ART riziko progresse onemocnění. I mírný pokles počtu kopií RNA HIV má pozitivní imunologický a klinický efekt, ale potenciální přínos musí být v rovnováze s trvajícím rizikem akumulace dalších rezistentních mutací.</p>	<p>Úplná virologická resuprese nemusí být dosažitelná. Pokračuje se režimem, který má menší toxicitu, lépe zachová imunologické funkce, zabrání rychlé klinické progresi a minimalizuje rozvoj další rezistence, tedy udrží počet kopií RNA HIV na co nejnižší úrovni a počet CD4 lymfocytů na co nejvyšší hodnotě.</p> <ul style="list-style-type: none"> • nejméně ze dvou, lépe ze tří nových plně aktivních léčiv, včetně léčiv s novými mechanismy účinku – např. IBA, FTR, LEN. Pokud jsou k dispozici <3 plně aktivní léčiva, režim by měl zahrnovat co možná nejvíce plně aktivních léčiv s potenciálně částečně aktivními léčivy. • přidání jednoho, plně aktivního AR léčiva není doporučeno (riziko rychlého rozvoje rezistence) • pokračovat INSTI 1. generace není doporučeno (riziko vzniku zkřížené rezistence na více či všechny zástupce skupiny a omezení eventuální volby léčiv v budoucnu) • přerušeni nebo ukončení ART není ani v tomto případě doporučeno
<p>Pacienti se susp. rezistencí, kde neznáme předchozí léčbu výsledky testů rezistence</p>	<ul style="list-style-type: none"> • restart původního AR režimu nebo

Provést test rezistence. Pokud pacient aktuálně neužívá ART, nemusí být rezistentní mutace detekovány.	<ul style="list-style-type: none"> • terapie léčiv s vysokou genetickou bariérou ke vzniku rezistence (např. DTG, BIC a/nebo potencovaný DRV) vždy s pečlivým sledováním virologické odpovědi; pokud není adekvátní, je třeba brzy opakovat test rezistence
---	--

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 přesně predikovat a jejichž efektivitu nelze vždy opřít o exaktní klinické studie u pacientů naivních či již léčených.

9. Těhotenství, porod a péče o novorozence matky s infekcí HIV

9.1. Žena s infekcí HIV v těhotenství

Těhotná žena s léčenou infekcí HIV pokračuje v ART. V případě zjištění infekce HIV v těhotenství musí být pacientka ihned dispenzarizována v HIV centru a bezodkladně zahájena léčba antivirotiky. Hlavním cílem ART je (vedle prospěšnosti pro léčenou ženu) dosažení nedetekovatelné virové nálože v době porodu a snížení rizika vertikálního přenosu HIV [29].

Výběr ART v graviditě

Při výběru antiretrovirové kombinace u žen ve fertilním věku je nutné počítat s možností gravidity v budoucnu. V současné době se preferuje použití kombinace NRTI, resp. NRTI a NtRTI s INSTI, při volbě je nutné zohlednit zejména bezpečnost pro plod a účinnost v podmínkách změněné farmakokinetiky ve třetím trimestru těhotenství. Monitorování virové nálože se provádí alespoň 1x za 2 měsíce. Při těžké hyperemesis gravidarum je lepší v prvním trimestru léky zcela vysadit a později opět nasadit [29,30].

Tab. 7 Antiretrovirotika v těhotenství

Léky	Použití v graviditě	Varování a opatření
ZDV/3TC	velké zkušenosti, akceptovatelné navzdory mitochondriální toxicitě	
TDF/FTC, TDF/3TC	preferované „backbone“ kombinace	snížení kostní denzity u novorozenců není významné
TAF/FTC, ABC/3TC	preferované „backbone“ kombinace	podání ABC vyžaduje vyšetření haplotypu B*57:01
EFV	nevhodný	defekty uzávěru neurální trubice nepotvrzeny, ale není vyloučeno riziko mikrocefalie*
RPV	bezpečný, ale slabý transplacentární přestup	v III. trimestru spíše nahradit INSTI
DOR	malé zkušenosti, mimoto slabý transplacentární přestup	v III. trimestru spíše nahradit INSTI

LPV/r	bezpečný, nižší plazmatické koncentrace v těhotenství	v III. trimestru zvýšit dávku na 2 × (600/150) mg/d nebo nahradit INSTI
DRV/r, DRV/c	bezpečný, ale nižší plazmatické koncentrace v těhotenství	v III. trimestru použít DRV/r 2 × (800/100) mg/d nebo nahradit INSTI
ATV/r, ATV/c	nejasnosti s bezpečností	v III. trimestru použít ATV/r 1 × (400/100) mg/d, ale spíše nahradit INSTI
RAL	výborné zkušenosti s bezpečností, výborný transplacentární přestup	v III. trimestru použít režim 2 × 400 mg/d
DTG	preferovaný, výborný transplacentární přestup, nižší riziko rezistence než RAL	defekty uzávěru neurální trubice nepotvrzeny, přesto opatrnost do 8 týdnů gestace
EVG/c	nižší plazmatické koncentrace v těhotenství	v III. trimestru nahradit jiným INSTI
BIC	výborný transplacentární přestup kompenzuje nižší plazmatické koncentrace v těhotenství, méně zkušeností než s DTG	
CAB-LA	málo zkušeností	chybí údaje o farmakokinetice v graviditě

Sledování v graviditě a vedení porodu

Těhotná žena je registrována v ambulanci rizikové gravidity, kde probíhá standardní péče o graviditu. V 36. týdnu těhotenství je provedeno komplexní porodnické vyšetření a rozhodnuto o způsobu vedení porodu. K němu je hospitalizována na jednolůžkovém pokoji se samostatnou toaletou a sprchou, kde je možno zajistit bariérový režim a rooming-in pro novorozence. **Vedení porodu** se řídí těmito pravidly:

1. pacientka užívá dlouhodobě nebo alespoň od zjištění HIV positivity v graviditě antivirotika (nejméně 10 posledních týdnů) a dosáhla při dvou následných odběrech provedených v období jednoho měsíce před porodem virémie nižší než 50 kopií/ml:

- lze vést vaginální porod, pokud nejsou jiné důvody k provedení císařského řezu
- pacientka užívá i nadále nasazená antivirotika, infuze zidovudinu se nepodává
- použití skalpové elektrody k monitoraci plodu je kontraindikováno
- metylergometrin se nepodává ženám užívajícím antivirotikum s obsahem cobicistatu či ritonaviru vzhledem k nežádoucí nadměrné vazokonstrikční reakci

2. pacientka před porodem antivirotika neužívala nebo nedosáhla virémie nižší než 50 kopií/ml:

- porod se vede císařským řezem
- k plánovanému ukončení císařským řezem se u HIV pozitivních žen přistupuje v gestačním stáří 38+0 až 38+6 (tj. poněkud dříve k minimalizaci rizika přenosu spojeného se spontánním nástupem děložní činnosti a odtokem plodové vody)

- v případě plánovaného císařského řezu se postupuje standardně včetně předoperačního a anesteziologického vyšetření; doporučuje se svodná anestezie (operatér není v časové tísní jako u celkové anestezie)
- pacientka je hospitalizována večer před porodem (pokud je termín porodu plánován)
- porod probíhá na samostatném porodním boxu
- v případě plánovaného císařského řezu se má 4 hodiny před operací začít s podáváním infuze přípravku Retrovir 10mg/ml (koncentrát pro infuzní roztok, 5x20ml) intravenózně v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti během 1 hodiny a potom kontinuální intravenózní infuzí o rychlosti 1 mg/kg/h až do podvázání pupeční šňůry
- pokud je porod rizikový, ale probíhá spontánně, v průběhu porodních stahů a samotného porodu se podává Retrovir 10mg/ml (koncentrát pro infuzní roztok, 5x20ml) intravenózně v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti během 1 hodiny a potom kontinuální intravenózní infuzí o rychlosti 1 mg/kg/h až do podvázání pupeční šňůry.

Potřebná dávka přípravku se přidá k intravenózní infuzi 5% glukosy a smísí se tak, aby se dosáhlo konečné koncentrace zidovudinu 2 mg/ml nebo 4 mg/ml, tedy obvykle 1 amp. do 100ml 5 % G. Stabilita po rekonstituci byla doložena na dobu 48 hodin při teplotě od 5 °C do 25 °C.

Akutní porod u ženy s infekcí HIV, která neprošla ambulancí rizikového těhotenství, konzultuje porodník s příslušným HIV centrem a zjišťuje aktuální stav pacientky (poslední virovou nálož, stav imunity, přidružené choroby, aktuální léčbu). Při nejasných či neaktuálních informacích se k pacientce přistupuje jako k vysoce rizikové a porod je veden císařským řezem pod clonou zidovudinu.

Těsně po porodu je nutno provést **odběr pupečnickové krve** k vyšetření v NRL SZÚ:

- protilátek anti-HIV u novorozence – 1 zkumavka
- HIV RNA kvantitativně + rezistence u novorozence - 1 fialové zkumavka (Vacutainer K3E 3,0ml)

9.2. Péče o novorozence matky s infekcí HIV

Prioritní je **podávání zidovudinu**:

- Retrovir 50mg/5ml perorální roztok, první dávka za 6–12 hodin po porodu
- dávka: 0,2 ml = 2mg / kg, každých 6 hodin (je možné také podávání dvojnásobné dávky každých 12 hodin, ale větší objem může být dítětem hůře tolerován)
 - novorozenci většinou roztok dobře přijímají pro sladkou jahodovou chuť, suspenze se podává mezi dávkami mléka, protože je dítětem lépe snášena; nikdy by se neměla podávat současně s mlékem, ale vždy minimálně s 30minutovou pauzou od jídla
 - pokračuje se do věku 6 týdnů dítěte, po 14 dnech se dávka zvyšuje na 0,3ml = 3mg /kg 4x denně (při dobré toleranci možno podávat dvojnásobnou dávku po 12 hodinách, tedy 2x 6mg/kg)
 - u nedonošených novorozenců se dávkování liší: dávka 0,2ml = 2mg/kg se podává každých 12 (!) hodin. Pokud je nutné nitrožilní podání, je jednotlivá dávka 0,15ml = 1,5mg/kg 2x denně i.v. V případě gestačního stáří 30-35 týdnů se dávka navyšuje po 14 dnech na 0,3ml = 3mg/kg p.o. 2x denně; u novorozenců narozených v gestačním stáří do 30 týdnů se dávka takto navyšuje až po 4 týdnech

- kojencům, jimž nelze podávat přípravek perorálně, je nutné každých 6 hodin aplikovat zidovudin intravenózně v dávce 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti během 30 minut
- jedním s možných vedlejších účinků Retroviru může být mírný pokles hodnot erytrocytů v krvi, což se však po ukončení profylaktického opatření upraví; pokud je hospitalizace delší než 7-10 dní, provést kontrolní krevní obraz [29,30].

Při výpočtu dávek pro novorozence je vzhledem k malým objemům perorálního roztoku nutná opatrnost. Pro zajištění přesného dávkování se má použít odpovídající velikost perorální dávkovací stříkačky se stupnicí po 0,1 ml. Příklady dávkování jsou uvedeny v tabulce č. 8.

Tab. 8 Dávkování zidovudinu u novorozence (příklady výpočtu)

Tělesná hmotnost novorozence v kilogramech	Celkový objem dávky v mililitrech (0,2 ml/kg)	Počet dávek za 24 hodin	Dávka v miligramech (2mg/kg/dávku)	Celková denní dávka v miligramech
2,0 kg	0,4 ml	4krát	4 mg	16 mg
5,0 kg	1,0 ml	4krát	10 mg	40 mg

Kojení se nedoporučuje, protože je prokázán přenos HIV mateřským mlékem. Do 24hod po porodu se podá cabergolin (Dostinex) 0,5mg – 2tbl k zástavě laktace. Kojení lze umožnit, pokud matka i přes vysvětlení rizik na kojení trvá a současně matka splňuje tato kritéria:

- užívá dlouhodobě nebo alespoň od zjištění HIV pozitivivity v graviditě antivirotika (nejméně 10 posledních týdnů)
- dosáhla při dvou následných odběrech provedených v období jednoho měsíce před porodem virémie nižší než 50 kopií/ml
- nemá problém s adherencí a zajistí dítěti podávání Retroviru po dobu 6 týdnů.

Matky s infekcí HIV se s novorozencem hospitalizují obvykle 7 dní a během hospitalizace je kladen důraz na edukaci matky ve správném podávání Retroviru dítěti. Vyšetření kyčlí se provádí běžným způsobem. Neočkuje se časně proti tbc (nejdříve po 3. měsíci). Kontroly dítěte v HIV centru probíhají ambulantně až do vyloučení nákazy na základě negativního výsledku přímého průkazu viru (HIV RNA kopie) v 1., 3. a 6. měsíci věku dítěte a séronegativity protilátek anti-HIV v 18 měsících věku.

Speciální poznámky k porodnické a neonatologické péči

- operační tým (operatér, asistence, instrumentářka) použije pod sterilní empír igelitové nepropustné zástěry a dva páry sterilních operačních rukavic (s výhodou rukavice „Biogel Eclipse indicator system“ s indikátorem perforace). Operatér dále použije obličejový štít a ostatní členové operačního týmu ústní roušky se štítkem nebo rovněž obličejový štít k ochraně očí
- minimalizují se invazivní výkony (např. volit přirozené zaschnutí pupečníku)
- postýlka nebo inkubátor se dezinfikují běžnými dezinfekčními prostředky, četnost dezinfekce se nenavýšuje
- lůžkoviny se odesílají do prádelny společně s ostatním prádlem běžným způsobem, neoznačují se. Prádlo nesmí obsahovat ostré předměty
- pomůcky se přednostně používají jednorázové (vč. např. emitních misek)

- žilní vstupy a drény matky jsou zabezpečeny tak, aby nemohlo dojít k jejich rozpojení
- při kontaktu s dítětem není nutné, aby matka používala rukavice
- personál při ošetřování spojeném s rizikem potřísnění krví od dítěte v inkubátoru použije prodloužené rukavice, které po vytažení rukou z inkubátoru ihned svleče a provede hygienickou dezinfekci rukou. Ústní roušku ani empír není třeba používat
- matka může dítě přikládat na svoji kůži obvyklým způsobem (tzv. klokákování)
- matku není třeba při návštěvě oddělovat od ostatních matek
- při znečištění křesla očistky nebo krví je (v případě textilních povlaků) povlak odeslán na vyprání do prádelny [31].

10. ART a koinfekce (hepatitidy, tuberkulóza)

Virovou hepatitidu B a C je třeba vzhledem k rychlejší progresi jaterního postižení léčit u osob koinfikovaných HIV/HBV a HIV/HCV bez zbytečného odkladu. Proto by měla být každá osoba s HIV infekcí testována na virové hepatitidy [3,5,15]. Léčebné postupy u virových hepatitid osob infikovaných HIV se neliší od postupů užívaných u běžné populace a jsou obsaženy v aktuálních doporučených postupech.

10.1. Koinfekce HIV/HBV

Antiretrovirotika ze skupiny NRTI – TDF, TAF, 3TC a FTC – mají duální účinek proti VHB i HIV. Antiretrovirový režim u pacientů s koinfekcí HBV/HIV by měl obsahovat tenofovir (TDF nebo TAF). Pokud to není možné, pak by měl být antiretrovirový režim doplněn entecavirem. Entecavir v monoterapii (tedy bez ART) je pro koinfikované HIV/HBV zcela nevhodný vzhledem k jeho částečnému antiretrovirovému účinku a z toho vyplývajícím riziku selekce rezistentních mutantů HIV. V případě výskytu 3TC rezistentní mutanty HIV existuje riziko zkřížené rezistence s entecavirem, proto je nutné zvýšení dávek na 1 mg/den a kontroly viremie HBV. Při změně ART a vysazení TDF hrozí život ohrožující akutní exacerbace chronické hepatitidy B. Té je třeba předejít přidáním entecaviru k novému režimu a pečlivě monitorovat virémii HBV DNA. Při anti-HBc pozitivitě a elevaci jaterních enzymů by měl být proveden test na HBV DNA i při negativitě HBsAg k vyloučení okultní infekce VHB [15].

Všechny osoby s infekcí HBV by měly být testovány na infekci HDV. V případě HDV RNA positivity a kompenzovaného jaterního onemocnění by měla být zahájena léčba bulevirtidem v kombinaci s TDF nebo TAF [3,15,32].

10.2. Koinfekce HIV/HCV

U jedinců koinfikovaných HIV/HCV dochází k exacerbaci zánětlivých procesů a ve srovnání s monoinfikovanými k rychlejší progresi jaterního onemocnění. Akcelerace jaterní fibrózy, vyšší pravděpodobnost jaterního selhání či úmrtí, stejně jako rozvoj hepatocelulárního karcinomu jsou pozorovány při HIV/HCV koinfekci v mladším věku. Test na HCV infekci je vhodné provádět u infikovaných HIV jednou ročně, u osob s vysokým rizikem nákazy HCV jednou za 3-6 měsíců dle výše rizika. Vzhledem k možnosti reinfekce se testují i osoby po úspěšné léčbě hepatitidy C či spontánní eliminaci HCV; vzhledem k trvalé pozitivitě anti-HCV je nutné k průkazu reinfekce používat test PCR HCV RNA. Hepatitida C se dnes léčí tzv. přímo

působícími antiviroty (directly acting antivirals, DAA). Před zahájením terapie HCV je mnohdy potřeba **upravit antiretrovirový režim**:

- při léčbě hepatitidy C kombinací s inhibítorem proteázy (sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprevir) by AR režim neměl obsahovat další inhibitor proteáz
- výhodné jsou kombinace s inhibitory integrázy, které mají nízký interakční potenciál (zejména RAL, DTG, BIC)
- tenofovir je nevhodné kombinovat se sofosbuvirem vzhledem ke vzájemné potenciaci nefrotoxicity, při léčbě touto kombinací je nezbytný monitoring renálních funkcí; 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 www.hepdruginteractions.org a ve složitějších situacích se konzultovat klinického farmaceuta [3,15,33,34].

U pacientů s koinfekcí HCV/HBV/HIV může dojít po léčbě HCV k **reaktivaci HBV se závažným průběhem**. Tito nemocní mají být léčeni AR režimem obsahujícím tenofovir, pokud to není možné, pak ART s přidáním entecaviru. V tom je nutné pokračovat minimálně 6 měsíců po skončení léčby HCV vzhledem k přetrvávajícímu riziku reaktivity HBV. Vzácněji může dojít k reaktivaci infekce HBV i u pacientů s dříve prodělanou infekcí HBV, tedy s negativní virémií a HBs antigenémií. Během léčby HCV i po jejím skončení je vhodný pečlivý monitoring jaterních testů, HBsAg a HBV viremie [15].

10.3. Tuberkulóza

Léčba **tuberkulózy** u pacientů s infekcí HIV je komplikovanější vzhledem k interakcím léčiv s ART. Měla by být nastavena podle výsledků genotypové a fenotypové rezistence (minimálně vyšetření rezistence k rifampicinu) a vedena v režimu přímé kontroly (directly observed therapy, DOT). U pacienta s nově zjištěnou HIV infekcí se zahájí ART až po dvoutýdenním účinném předlčení antituberkulotiky, u tuberkulózní meningitidy a pacientů s počtem CD4 lymfocytů >50 bb/ μ l je doporučeno předlčení antituberkulotiky 4 týdny a podávání kortikoidů.

V iniciální fázi (2 měsíce) zahrnuje standardní léčebný režim kombinaci rifampicinu s izoniazidem, pyrazinamidem a ethambutolem. Dávky jsou nastaveny dle váhy pacienta. Ethambutol je možno vynechat v případě, že je *M. tuberculosis* dobře citlivé ke všem léčivým přípravkům. Alternativou je použití rifabutinu místo rifampicinu. V případě rezistence lze izoniazid nahradit linezolidem [15,35].

V pokračovací fázi je standardní kombinace rifampicinu nebo rifabutinu s izoniazidem, u dobře citlivých mykobakterií má probíhat alespoň 6 měsíců. Pokud u pacienta v 8. týdnu terapie přetrvává pozitivní kultivační nález, má být léčba prodloužena na 9 měsíců. Při postižení kostí či kloubů má trvat pokračovací fáze léčby 6-9 měsíců, při postižení CNS či diseminaci 9-12 měsíců. Léčba se prodlužuje na 9 měsíců také tehdy, pokud pacient netoleruje standardní čtyřkombinaci (nejčastěji pyrazinamid pro elevaci jaterních testů, alergii, zvracení).

U nekomplikované plicní tuberkulózy u pacientů s počtem CD4 lymfocytů >100 bb/ μ l, lze zkrátit léčebný režim na 4 měsíce. V iniciální 2měsíční fázi je léčba doporučena kombinací izoniazidu, rifepentinu, moxifloxacinu a pyrazinamidu. Pokračovací 2měsíční léčebná fáze

obsahuje izoniazid, rifepentin a moxifloxacin. Naopak u nemocných s multirezistentní tuberkulózou (MDR) je doporučeno zvolit terapii s přihlédnutím k profilu lékové rezistence, předchozí expozici antituberkulotik, rozsahu poškození plicní a jiné tkáně. Léčebný režim je indikován v minimální délce 6 měsíců s použitím kombinace bedaquilinu, pretomanidu, linezolidu a moxifloxacinu. U pacientů s rezistencí k chinolonu se nahradí moxifloxacin linezolidem.

U pacientů s extenzivně rezistentními *M. tuberculosis* (XDR) je trvání léčby minimálně 18měsíční a individualizované dle výsledků rezistence a předchozí expozice antituberkulotik. Postupuje se dle Doporučeného postupu léčby tuberkulózy dospělých a konzultuje pneumolog [35].

Dávku antiretrovirotik je třeba korigovat podle zastoupení jednotlivých antituberkulotik a možných lékových interakcí [3,15].

Latentní tuberkulózní infekce (LTBI) je definována jako stav perzistující imunitní odpovědi na stimulaci antigeny *M. tuberculosis* bez známek klinicky manifestní aktivní tuberkulózy. K systematickému testování LTBI jsou indikováni také pacienti s infekcí HIV. Je doporučeno provést rtg plic a následně tuberkulinový test (TST, pozitivní nad 5 mm), nebo test IGRA (interferon gamma releasing assays). Rizikovým faktorem je stav buněčné imunity a země původu. V případě pozitivního nálezu je nutno vyloučit aktivní TBC. K zajišťovací léčbě LTBI je doporučeno podávat izoniazid po dobu 6 měsíců. Lze použít i rifampicin, jehož délka podávání má být čtyřměsíční. Kombinaci izoniazidu s rifampicinem postačí podávat 3 měsíce.

Primární profylaxe NTM není doporučena; lze ji zvážit u pacientů s počtem CD4 lymfocytů <50 bb/μl, u kterých přetrvává virémie i při ART. Použít lze azitromycin, klaritromycin nebo rifabutin [15].

11. Úprava dávkování léčiv při renální insuficienci

Renální onemocnění vyžadují zodpovědný výběr léků a případně úpravu jejich dávkování.

Tab. 9 Úprava dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin [1]

Léčivo	eGFR (ml/min [ml/s])				hemodialýza
	≥50 [≥0,83]	30-49 [0,50-0,82]	10-29 [0,17-0,49]	<10 [<0,17]	
NtRTI a NRTI					
TDF	300 mg/ 24 hod	300 mg/ 48 hod	nedoporučeno , pokud není alternativa: 300 mg/ 72- 96 hod	nedoporučeno , pokud není 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

Léčivo	eGFR (ml/min [ml/s])				hemodialýza
	≥50 [≥0,83]	30-49 [0,50-0,82]	10-29 [0,17-0,49]	<10 [<0,17]	
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		25/200 mg/ 24 hod
3TC	300 mg/ 24 hod	150 mg/ 24 hod	100 mg/ 24 hod	(25-)50 mg/ 24 hod	25 mg/ 24 hod po HD
NNRTI a NNRTI v kombinacích					
EFV	600 mg/ 24 hod				
DOR	100 mg/ 24 hod			studie nejsou k dispozici	
RPV	25 mg/ 24 hod				
TAF/FTC/RPV	10/250/25 mg/ 24 hod		nedoporučeno		
PI a PI v kombinacích					
LPV/r	400/100 mg/ 12 hod				
DRV + RIT	800/100 mg/ 24 hod nebo 600/100 mg/ 12 hod				
DRV/c	800/150 mg/ 24 hod*	800/150 mg/ 24 hod			nehodnoceno
ATV + RIT	300/100 mg/ 24 hod, není-li alternativa				nedoporučeno
ATV/c	300/150 mg/ 24 hod*	300/150 mg/ 24 hod			nedoporučeno
INSTI a INSTI v kombinacích					
DTG	50 mg/ 24 hod, event. 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 1200 mg/ 24 hod				400 mg/ 12 hod po HD
TAF/FTC/EVG/ c	10/200/150/150 mg/ 24 hod		nedoporučeno		10/250/150/150 m g/ 24 hod
TAF/FTC/BIC	25/250/75 mg/ 24 hod		nedoporučeno		25/250/75 mg/ 24 hod, není-li alternativa
CAB-LA + RPV-LA	600 mg + 900 mg/ 8 týdnů s.c.				

Ostatní AR léky		
MVC	bez inhibitorů CYP3A4: 300 mg/ 12 hod s inhibitory CYP3A4: při eGFR <80 ml/min [<1,16 ml/s] 150 mg/ 24 hod	
T20	90 mg/ 12 hod s.c.	
FTR	600 mg/ 12 hod	
LEN	dle schématu p.o. a s.c.	bez úpravy

* při aGFR<70 ml/min nezahajovat s TDF

12. Chirurgický pacient s infekcí HIV

HIV infekce není kontraindikací k žádnému operačnímu výkonu. Indikace k operaci, předoperační i pooperační péče se řídí **stejnými pravidly jako u kterékoli jiné osoby**. Může být použita jakákoliv forma anestézie včetně epidurální a regionální.

U pacienta, u kterého je známa pozitivita HIV 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 virovou náloží, tzn. množstvím HIV RNA kopií v krvi)
- stavu imunity (vyjádřené počtem CD4 lymfocytů)
- klasifikaci HIV infekce
- současné antivirové léčbě
- přidružených infekcích či jiných chorobách
- 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.

Operační tým (operátor, asistence, instrumentářka) použije pod sterilní empír igelitovou nepropustnou zástěru a dva páry sterilních operačních rukavic, výhodné jsou rukavice s indikátorem perforace (např. Biogel Eclipse indicator systemTM). Operátor dále použije obličejový štít a ostatní členové operačního týmu ústní roušky se štítkem nebo rovněž obličejový štít k ochraně očí [31].

Pooperační péče o osoby s HIV infekcí 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.

13. Hygienicko-epidemiologické zásady péče o pacienty s infekcí HIV

K osobám infikovaným HIV se přistupuje stejně jako k ostatním pacientům – je jim poskytována zdravotní péče v plném rozsahu, na všech ambulantních 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 [6].

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 (lymfa, 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 virová nálož (počet kopií RNA HIV v krvi) je velmi nízká nebo pod hladinou detekovatelnosti. Teoreticky 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) - umožňují po sejmutí okamžitou dezinfekci rukou. Při alergii na latex mohou být použity např. nitrilové (nesterilní) nebo neoprenové rukavice
- nedotýkat se očí, nosu, sliznic či kůže rukama v ochranných rukavicích
- rukavice a ostatní osobní ochranné pomůcky ihned po výkonu sejmut, 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, správný postup ředění a předepsanou délku expozice
- při operačním výkonu lze využít „překladový instrumentační stolek“ – nedochází k přímému podávání nástrojů do ruky operátora, popř. asistenta. Nástroje si lékaři odebírají nebo odkládají na tento stolek. Dle posloupnosti výkonu instrumentárka chystá požadované nástroje a udržuje je připravené k dalšímu použití. S ostrými předměty na instrumentačním stolku pracovat s co největší opatrností (použít 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 granulami s dezinfekčním účinkem. Po uplynutí výrobcem stanovené expoziční doby očistu buničitou vatou. Konečný úklid zajistí úklidový pracovník.

Při **zasílání vzorků na laboratorní vyšetření** se postupuje způsobem obvyklým pro zasílání biologického materiálu. Žádné zvláštní balení ani forma zaslání nejsou nutné. Vzorek nemá žádné speciální označení [6,9].

Při poranění předmětem či potřísnění materiálem kontaminovaným HIV se postupuje dle přílohy č.1 vyhlášky č. 389/2023 Sb., vhodné jsou následující postupy:

- řádně ošetřit ránu: sejmout rukavice a důkladně umýt ruce vodou a mýdlem, dezinfikovat poranění přípravkem s virucidním účinkem na bázi alkoholu nebo povidonjodu (např. BraunolTM, BraunodermTM, CutaseptTM, SoftaseptTM, KodanTM), ponechat spontánní krvácení a po několika minutách opětovně vydezinfikovat ránu
- kontaminace oční spojivky: okamžitě proplachovat pitnou vodou nebo antiseptickým roztokem (např. BraunolTM 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. OcteniseptTM nebo Skinsept mucosaTM)
- kontaminace neporušené pokožky: umýt mýdlem a vodou (bez kartáčku), vysušit. Místo dezinfikovat běžně používaným dezinfekčním přípravkem na ruce nebo na kůži
- nahlásit poranění zaměstnavateli: postižený, případně svědek úrazu má povinnost bez zbytečného prodlení nahlásit úraz svému nejbližšímu nadřízenému. Nadřízený pracovník provede zápis o úrazu
- neprodleně kontaktovat lékaře HIV centra, který zváží dle okolností a rozsahu poranění další postup, především případnou postexpoziční profylaxi dle [9].

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
BMI	body mass index
B2M	beta-2-mikroglobulin
CAB	cabotegravir
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, /c	cobicistat
CrCl	kreatininová clearance
CRP	C reaktivní protein
DAA	Directly Acting Antivirals
DOR	doravirin
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
eGFR	estimated glomerular filtration rate, odhadovaná hodnota glomerulární filtrace
EI	inhibitor vstupu
ETR	etravirin
EVG	elvitegravir
EVG/c	elvitegravir „boostovaný“ cobicistatem
FDA	Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabin
FTR	fostemsavir
GGT	gama-glutamyltransferáza
HBV	hepatitis B virus, virus hepatitidy B
HCV	hepatitis C virus, virus hepatitidy C
HD	hemodialýza
HIV	human immunodeficiency virus, lidský virus imunodeficiency
RNA HIV-1	počet kopií RNA HIV-1, plazmatická viremie, virová nálož
IBA	ibalizumab
InSTI	inhibitor integrázy
IRIS	immune restore inflammatory syndrome, imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom
KI	kontraindikace
KO+dif	krvní obraz a diferenciál leukocytů

KS	Kaposiho sarkom
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LA	dlouhodobě působící, long acting
LDH	laktátdehydrogenáza
LEN	lenacapavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir
MDRD	modification of diet in renal disease
MVC	maraviroc
NNRTI	nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NRTI	nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NtRTI	nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy
OP	oportunní infekce
PCR	polymerázová řetězová reakce
PI	inhibitor prote(in)ázy
PI/r	inhibitor prote(in)ázy „boostovaný“ ritonavirem
PPI	inhibitory protonové pumpy, proton pump inhibitors
PrEP	preexposure prophylaxis, preexpoziční profylaxe
PSA	prostatický specifický antigen
PTH	parathormon
RAL	raltegravir
RNA	ribonukleová kyselina
RPR	rychlý plazmatický reagin (netreponemový test na syfilis)
RPV	rilpivirin
RTV, /r	ritonavir
STR	single-tablet regimen, jednotabletový režim
TAF	tenofovir alafenamid fumarát
TDF	tenofovir disoproxil fumarát
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> hemaglutinační test (treponemový test na syfilis)
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
VL	viral load, virová nálož, počet kopií RNA HIV, plazmatická virémie
ZDV	zidovudin, azidothymidin
3TC	lamivudin

Literatura

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. September 12,2024. Department of Health and Human Services. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>.
2. Swinkels HM, Vaillant AA, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jul 27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>.

3. EACS Guidelines version 12.0. October 2023. Available at: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.
4. Consolidated guidelines on differentiated HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378162/9789240096394-eng.pdf?sequence=1>.
5. Hoffmann C, Rockstroh J. HIV 2023/2024. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2023.
6. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, 1/2023, vydaný 26.1.2023, str. 13-45.
7. Global HIV and TB. Undetectable = untransmittable. Aug 19, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/global-hiv-tb/php/our-approach/undetectable-untransmittable.html>.
8. The role of HIV viral suppression in improving individual health and reducing transmission: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360860/9789240055179-eng.pdf>
9. Snopková S, Rozsypal H, Aster V, et al. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV, 2019. *Klin mikrobiol inf lék.* 2019;3:97-120.
10. Tomiška M. Výživa onkologických pacientů. Nakladatelství Mladá fronta a.s., 2018.
11. Státní ústav pro kontrolu léčiv – Databáze léků. Available at: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
12. Chen J, Zhou T, Zhang Y, et al. The reservoir of latent HIV. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:945956. doi: 10.3389/fcimb.2022.945956.
13. Yang X, Su B, Zhang X at al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J Leukoc Biol.* 2020;107:597–612.
14. Duan Y, Zhao H, Tang W, et al. Longitudinal analysis of new-onset non-AIDS-defining diseases among people living with HIV: A real-world observational study. *HIV Medicine.* 2022;23(Suppl. 1):32–41.
15. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. September 16, 2024. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
16. Flávia Pinaa AF, Gubert de Matos VT, Boninb CM, et al. Non-polarized cytokine profile of a long-term non-progressor HIV infected patient. *Braz J Inf Dis.* 2018;22(2):142-145.
17. Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, et al. Elite controllers: A heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence.* 2020;11(1):889–897. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1788887>.
18. Michienzi SM, Barrios M, Badowski ME. Evidence regarding rapid initiation of antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Curr Infect Dis Rep.* 2021;23(5):7. doi: 10.1007/s11908-021-00750-5.
19. Ron R, Moreno E, Martinez-Sanz J, et al. CD4/CD8 ratio during human immunodeficiency virus treatment: time for routine monitoring? *Clin Infect Dis.* 2023;3:76(9).1688-1696.
20. Masenga SK, Mweene BC, Luwaya E. et al. HIV–Host Cell Interactions. *Cells* 2023; 12:1351. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells12101351>.

21. Martínez-Sanz J, Díaz-Álvarez J, Rosas M, et al. Expanding HIV clinical monitoring: the role of CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio in predicting non-AIDS events. *EBioMedicine*. 2023; 95:104773. Available at: doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104773.
22. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults 2022. Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2023;329(1):63-84.
23. Han WM, Avihingsanon A, Rajasuriar R, et al. CD4/CD8 ratio recovery among people living with HIV starting with first-line integrase strand transfer inhibitors: a prospective regional cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023;92(2):180-188.
24. Surial B, Chammartin F, Damas J, et al. Impact of integrase inhibitors on cardiovascular disease events in people with Human Immunodeficiency Virus starting antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2023;77(5):729-737.
25. Rein SM, Lodi S, Logan RW, et al. Integrase strand-transfer inhibitor use and cardiovascular events in adults with HIV: an emulation of target trials in the HIV-CAUSAL Collaboration and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Lancet HIV*. 2023;10(11):e723-e732.
26. González-Cordón A, Assoumou L, Moyle G, et al. Long-term effects on subclinical cardiovascular disease of switching from boosted protease inhibitors to dolutegravir. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(9):2361-2365.
27. European Medicines Agency. Vocabria. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria#news-on>.
28. European Medicines Agency. Rekambys. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rekambys>.
29. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. January 31, 2024. Department of Health and Human Services. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/perinatal-hiv/guidelines-perinatal.pdf>.
30. Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. *Lancet HIV* 2020; 7: 49-58.
31. Chirurgická a gynekologicko-porodnická péče o pacienta s HIV ve FN Brno. Dokument SŘK 2102. 2018.
32. Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D 2023. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2024;29:3 (Supl.).
33. Husa P. Léčba hepatitidy C přímo působícími virostatiky. *Farmakoterapeutická revue* 2022;7(4):402-405.
34. Husa P, Snopková S, Husa P ml. Hepatitida C – možné průběhy onemocnění, význam terapie a dopady neléčené infekce. *Farmakoterapeutické postupy* 2024;20(4):
35. Doporučený postup léčby tuberkulózy dospělých, Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS J.E.Purkyně, dostupné na: <https://www.plicnilekarstvi.cz/guidelines/>.

Příloha č. 1

Jilich D, Kosina P, Fleischhans L, Bartková D, Machala L. Očkování dospělých osob s HIV infekcí.

Dostupné na <https://infektologie.cz/Legislativa/DP-HIV-1-ockovani-0921p.pdf>

Příloha č. 2**Seznam a kontakty HIV center**

- Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 2, Praha 8, budova 7, tel. 266 082 629, ÚPS: 266 082 700
- Ústřední vojenská nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6, pavilon E, vchod E5, tel. 973 208 255, ÚPS: 973 202 926
- Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Na Kabátě 285, pavilon I, tel. 477 112 621 (nepřetržitě)
- Fakultní nemocnice Plzeň, Dr. Beneše 13, tel. 377 402 546, ÚPS: 377 402 264
- Nemocnice České Budějovice, B. Němcové 54, tel. 387 874 656, ÚPS: 387 874 641
- Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581 (pavilon 6), tel. 495 832 531, ÚPS 495 832 212
- Krajská nemocnice Liberec, Husova 10, tel. 485 312 297, ÚPS: 771 254 205
- Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, pavilon B, tel. 532 232 267, ÚPS: 532 232 269
- Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava-Poruba, tel. 597 374 272, ÚPS: 597 374 256
- Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc 9, tel. 588 445 620, 588 445 621

Příloha č. 3
Dávkování antiretrovirotik v dětském věku

Léčivo (přípravky)	věk	tělesná hmotnost	dávkování
NRTIs a NtRTIs			
zidovudin, azidothymidin, ZDV, AZT (Retrovir tabl à 250 mg, sirup à 10 mg/ml, koncentrát k přípravě infuzního roztoku: lag à 200 mg/20 ml)	novorozenec ≥35 g.t. - <2(4) týdny		2x 4 mg/0,4 ml/kg i.v.: 75% dávky nedonošení: obecně poloviční dávky*
	≥2(4) týdny		2x 6 mg/0,6 ml/kg
		2 kg – <3 kg	2x 10 mg/1,0 ml
		3 kg – <4 kg	2x 15 mg/1,5 ml
		4 kg – <5 kg	2x 20 mg/2,0 ml
	≥4 týdny – <1 rok	4 kg – <9 kg	2x 12 mg/1,2 ml/kg (= 24 mg/2,4 ml/kg)
	≥1 rok	9 kg – <30 kg	2x 9 mg/0,9 ml/kg (= 18 mg/1,8 ml/kg)
			2x 180-240 mg/m ²
≥30 kg		2x 300 mg	
lamivudin, 3TC (Epivir tabl à 150 mg a 300 mg, sirup à 10 mg/ml)	novorozenec (≥ 32 g.t.)		2x 2 mg/0,2 ml/kg
	≥4 týdny – <3 měsíce		2x 4 mg/0,4 ml/kg
		3 kg – <6 kg	2x 30 mg/3 ml
		6 kg – <10 kg	2x 40 mg/4 ml
		10 kg – <14 kg	2x 60 mg/6 ml
	≥3 měsíce – <3 roky		2x 5 mg/0,5 ml/kg (do 2x 150 mg)
	≥3 roky		2x 5 mg/0,5 ml/kg (do 2x 150 mg) nebo 1x 10 mg/1 ml/kg (do 1x 300 mg)
		14 kg – <20 kg	½–0–½ tbl á 150 mg nebo 1 tbl á 150 mg
		20 kg – <25 kg	½–0–1 tbl á 150 mg nebo 1x 1,5 tbl á 150 mg
		25 kg	1–0–1 tbl á 150 mg nebo 1x 2 tbl á 150 mg nebo 1x 1 tbl á 300 mg

ZDV/3TC (Combivir tabl à 300/150 mg)		≥ 30 kg	1x 300/150 mg (= 1 tbl)
emtricitabin, FTC (Emtriva tabl à 200 mg, sirup à 20 mg/ml)	0 – < 3 měsíce		1x 3 mg/kg
	≥3 měsíce	<33 kg	1x 6 mg (= 0,6 ml) /kg (do 240 mg)
		≥33 kg	1x 200 mg (= 1 tabl)
tenofovir disoproxil, TDF (Viread tabl à 300 mg, prášek 40 mg/1 g = 1 ryska v odměrce)	≥2 roky – <12 roků		1 × 8 mg/kg.d
		10 kg - <12 kg	1x 2 odměrky (80 mg)
		<14 kg	1x 2,5 odměrky (100 mg)
		<17 kg	1x 3 odměrky (120 mg)
		<19 kg	1x 3,5 odměrky (140 mg)
		<22 kg	1x 4 odměrky (160 mg)
		<24 kg	1x 4,5 odměrky (180 mg)
		<27 kg	1x 5 odměrek (200 mg)
		<29 kg	1x 5,5 odměrky (220 mg)
		<32 kg	1x 6 odměrek (240 mg)
		<34 kg	1x 6,5 odměrky (260 mg)
		<35 kg	1x 7 odměrek (280 mg)
		≥35 kg	1x 7,5 odměrky (300 mg)
		≥12 roků	≥35 kg
	FTC/TDF (Truvada, Emtricitabine/tenofovir disoproxil tabl à 200/245 mg)	≥12 roků	≥35 kg
tenofovir alafenamid, TAF (Vemlidy tabl à 25 mg)	≥2 roky	v ČR jen v kombinaci (Biktarvy)	
FTC/TAF (Descovy tabl à 200/10 mg a tabl à 200/25 mg)	≥12 roků	≥35 kg	1x 200/25 mg (= 1 tabl)
abacavir, ABC (Ziagen tabl à 300 mg, sirup 20 mg/ml, v kombinaci: Kivexa tabl à 300/150 mg)	novorozenec		1x 2 mg/0,1 ml/kg
		2 kg – <3 kg	2x 8 mg/0,4 ml
		3 kg – <4 kg	2x 10 mg/0,5 ml
		4 kg – <5 kg	1x 12 mg/0,6 ml
	≥1 – <3 měsíce		2x 4 mg/kg
	≥3 měsíce		1x 8 mg/kg nebo 1x 16 mg/kg
		14 kg – <20 kg	½–0–½ tbl

		20 kg – <25 kg	½–0–1 tbl
		25 kg	1–0–1 tbl/d
NNRTIs			
rilpivirin, RPV (Edurant tabl à 25 mg)	≥12 roků	v ČR jen v kombinaci (Odefsey)	
TAF/FTC/RPV (Odefsey tabl à 25/200/25 mg)	≥ 12 roků	≥35 kg	1x 25/200/25 mg (= 1 tbl) (s jídly)
doravirin, DOR (Pifeltro tabl à 100 mg)	≥ 12 roků	≥35 kg	1x 100 mg (= 1 tbl)
TDF/3TC/DOR (Delstrigo tabl à 245/300/100 mg)	≥ 12 roků	≥35 kg	1x 245/300/100 mg (= 1 tbl)
nevirapin, NVP (Viramune orální suspenze à 50 mg/5 ml)	od narození	v ČR není k dispozici	
PIs			
lopinavir/ritonavir, LPV/r (Kaletra tabl à 200 mg/ 50 mg, sirup à 80/20 mg/ml)	≥2 týdny – <1 rok		1x 16/4 mg/kg
	≥1 rok	<15 kg	1x 13/3,25 mg/kg
		≥15 kg – <(40)45 kg	1x 11/2,75 mg/kg
		≥40 kg	1x 1 tbl à 200/50 mg
darunavir, DRV (Prezista tabl à 600 mg, 800 mg, popř. 400 mg, sirup à 100 mg/ml), darunavir/cobicistat, DRV/c (Rezolsta tabl à 800 mg/150 mg)	≥ 3 roky – < 12 roků		spíše nedoporučováno
		≥10 kg – <40 kg	spíše nedoporučováno (orientačně: 35+6 mg/kg, s ritonavirem)
	≥12 roků	≥40 kg	2x 1 tbl [á 800 + 1 tbl RTV á 100 mg] s jídly nebo 2x 1 tbl [s COBI á 800/150 mg]
TAF/FTC/DRV/c (Symtuza tabl à 10/200/800/150 mg)		≥40 kg	1x 1 tbl
atazanavir, ATV (Reyataz tabl à 300 mg), atazanavir/cobicistat, ATV/c (Evotaz tabl à 300/150 mg)	≥3 měsíce		nepoužívá se
		≥35 kg	1x 300/150 mg (= 1 tb) (s jídly)
InSTIs			
raltegravir, RAL (Isentress tabl à 400 mg, HD tabl à 600 mg, HD tabl 600 mg, granule pro orální suspenzi)	novorozenci 0-1 týden		1x 1,5 mg/kg (orální suspenze)
	novorozenci 1-4 týdny		2x 3 mg/kg (orální suspenze)

10 mg/ml, žvýkáci tablety à 25 mg, 100 mg)	>4 týdny	≥3 kg – <20 kg	2x 6 mg/kg (orální suspenze)
		20 – <25 kg	2x 150 mg/d (2x 1,5 žvýkáci tablety à 100 mg)
		≥25 kg	2x 400 mg (2x 1 tbl à 400 mg)
dolutegravir, DTG (Tivicay dispergovaná tableta à 5 mg, potahované tablety à 10 mg, 25 mg, 50 mg)	4 týdny - 6 let:	3 kg – <6 kg	1x 5 mg (2x 1 tbl à 5 mg)
		6 kg – <10 kg	1x 15 mg (1x 3 tbl à 5 mg)
		10 kg – <14 kg	1x 20 mg (1x 4 tbl à 5 mg)
		14 kg – <20 kg	1x 25 mg (1x 5 tbl à 5 mg)
		>20 kg	1x 30 mg (1x 6 tbl à 5 mg)
	6-12 let:	≥14 kg - <20 kg	1x 40 mg nebo 2x 20 mg
		≥20 kg:	1x 50 mg nebo 2x 25 mg
ABV/DTG/3TC (Triumeq tabl à 600/50/300 mg)		≥25 kg	1x 600/50/300 mg (= 1 tbl)
BIC/FTC/TAF (Biktarvy tabl à 30/200/10 a 50/200/25 mg)	≥ 2 roky	≥14 kg – <25 kg	1x 30/200/10 mg (= 1 tbl)
		≥25 kg	1x 50/200/25 mg (= 1 tbl)

Příloha č. 4

Informace pro člověka infikovaného lidským virem imunodeficiency (HIV)

Bylo zjištěno, že jste infikován/a virem, který může vyvolat závažnou poruchu obranyschopnosti zvanou AIDS. Člověk infikovaný HIV může být **zdrojem nákazy pro druhé osoby**. Virus se přenáší:

- krví
- pohlavním stykem
- z matky na dítě v průběhu těhotenství, porodu a při kojení

Tímto poučením Vás informujeme, že:

- **nesmíte být dárce** krve, spermatu, mateřského mléka, orgánů a tkání
- **nesmíte s nikým sdílet** injekční jehly, stříkačky, roztok drogy ani další vybavení používané k přípravě a nitrožilnému užití drog
- **nesmíte s nikým sdílet** zkrvavené předměty, jako jsou nástroje pro tetování či piercing, manikúru, pedikúru, holení a čištění zubů
- v případě **potřísnění předmětů Vaší krví** (například při poranění, krvácení z nosu či menstruaci) musíte zajistit jejich bezpečnou likvidaci, vyvaření či dezinfekci
- musíte se řídit zásadami **bezpečnějšího sexu**, které snižují riziko šíření sexuálně přenosných chorob, zejména:
 - **používejte kondom** při pohlavním styku do pochvy i konečníku
 - používejte lubrikant (na vodní či silikonové bázi, nikoliv olejové)
 - vyvarujte se ejakulace semene do úst při orálním sexu
 - chraňte sebe i partnera před kontaktem s krvácejícími dásněmi, vředy či trhlínami v ústech, genitálu či konečníku
 - vyvarujte se krvavých sexuálních praktik, při nichž dochází k poranění kůže a sliznic
 - nevěnujte se sexuálním aktivitám pod vlivem alkoholu a drog
 - snažte se vybudovat trvalý partnerský vztah a nestřídat sexuální partnery.

Cílem vaší léčby bude dosáhnout pravidelným užíváním protivirových léků tzv. **nedetekovatelné virové nálože**, tedy stavu, kdy virus není prokazatelný v krvi. Léčba v takovém případě úspěšně zastavuje poškození imunitního systému, zlepšuje obranyschopnost Vašeho organismu a umožní Vám žít zdravý a plnohodnotný život. Snížení virové nálože na nedetekovatelnou úroveň je zároveň důležité pro prevenci dalšího přenosu HIV pohlavním stykem. **Osoba s nedetekovatelnou virovou náloží** (resp. stavu, kdy počet kopií viru v krvi je pod hranicí 200 kopií/ml), **nemůže HIV přenést pohlavním stykem**.

Než dosáhnete nedetekovatelné virové nálože, musíte chránit své sexuální partnery a při pohlavním styku do pochvy i konečníku vždy používat kondom a lubrikant, vyvarovat se ejakulace semene do úst při orálním sexu a krvavých sexuálních praktik, při nichž dochází k poranění kůže a sliznic.

Nechráněný pohlavní styk (bez kondomu) můžete provozovat **výhradně za podmínky**, že jste nejméně šest měsíců na účinné protivirové léčbě s aktuálně opakovaně (nejméně 2x za posledních 6 až 12 měsíců) doloženou nedetekovatelnou přítomností viru v krvi (počet kopií viru v krvi pod hranicí 200 kopií/ml) při dispenzárním vyšetření lékařem HIV centra.

Máte-li více sexuálních partnerů, doporučujeme i po dosažení nedetekovatelné virové nálože **dodržovat zásady bezpečnějšího sexu** (včetně pravidelného užívání kondomu), abyste omezili riziko nákazy jinou sexuálně přenosnou infekcí (např. virem hepatitidy).

Pokud byste svým chováním úmyslně či z nedbalosti způsobil/a šíření nakažlivé nemoci nebo zvýšil/a nebezpečí rozšíření, vystavujete se **nebezpečí trestního stíhání** dle ustanovení

Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb. (§152 Šíření nakažlivé lidské nemoci, §153 Šíření nakažlivé lidské nemoci z nedbalosti).

Měl/a byste **vyzvat svého sexuálního partnera** – partnerku – partnery, aby se podrobili **vyšetření na přítomnost viru HIV**. Zabráníte tak případnému dalšímu šíření nákazy a umožníte infikovaným osobám včasné zahájení léčby. Nechcete-li o své HIV pozitivitě informovat své sexuální partnery, sdělte lékaři HIV centra nebo epidemiologovi krajské hygienické stanice kontakt a my je oslovíme sami, aniž bychom sdělovali jakékoliv informace o Vás jako zdroji této informace.

K přenosu viru HIV nedochází běžným kontaktem v domácnosti, na pracovišti či ve školním kolektivu. Můžete sdílet s dalšími osobami bez omezení kuchyň, koupelnu, toaletu, hromadná stravovací i ubytovací zařízení, bazén a podobně. Samotná infekce HIV není důvodem k žádnému omezení v pracovním procesu – **můžete vykonávat jakékoliv povolání**, pokud mu nebrání jiné zdravotní obtíže nebo nařízené opatření orgánu ochrany veřejného zdraví.

Máte **právo na poskytnutí potřebné zdravotní péče** všech lékařských oborů včetně stomatology za běžných podmínek a v plném rozsahu. Zdravotničtí pracovníci jsou **povinni zachovávat o Vašem zdravotním stavu zákonem předepsanou mlčenlivost**. Informace o HIV infekci se nesdělují zaměstnavateli, škole ani pracovníkům sociálních či pobytových služeb.

Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, vám v § 53 ukládá:

(1) Fyzické osoby po nákaze vyvolané virem lidského imunodeficitu, pokud jim nebo jejich zákonným zástupcům byla tato skutečnost lékařem sdělena, jsou povinny:

*a) **podrobit se léčení, lékařskému dohledu, potřebnému laboratornímu vyšetření a dalším protiepidemickým opatřením; povinnost podrobit se léčení se nevztahuje na fyzickou osobu po nákaze vyvolané virem lidského imunodeficitu ve stavu těžkého onemocnění,***

*b) **dodržovat poučení lékaře o ochraně jiných fyzických osob před přenosem infekčního onemocnění, jehož jsou nosiči,***

*c) **nevykonávat činnosti, při nichž by vzhledem ke svému nosičství ohrožovaly zdraví jiných fyzických osob,***

*d) **informovat lékaře před vyšetřovacím nebo léčebným výkonem a při přijetí do ústavní péče o svém nosičství; pokud má nosič poruchu vědomí, učiní tak ihned, jakmile mu to jeho zdravotní stav umožňuje,***

*e) **sdělit své nosičství poskytovateli zdravotních služeb v oboru všeobecné praktické lékařství, který vypracovává posudek před uzavřením smlouvy o poskytnutí pobytové služby v zařízení sociálních služeb podle zvláštního právního předpisu,***

*f) **oznamovat registrujícímu poskytovateli zdravotních služeb v oboru všeobecné praktické lékařství nebo v oboru praktické lékařství pro děti a dorost, osobní údaje (jméno, příjmení, datum narození, místo trvalého a přechodného pobytu), údaje o zaměstnání a změny v těchto údajích.***

Na závěr bychom Vám chtěli doporučit, abyste ve vlastním zájmu docházel/a na **pravidelné kontroly v HIV centru a užíval/a pravidelně doporučené léky**. Lékařská věda zatím neumí virus HIV úplně odstranit z organismu. Včasná diagnóza, dlouhodobé užívání protivirotických léků a pravidelné kontroly zdravotního stavu ale zabrání rozvoji AIDS a umožní Vám prožít spokojený a plnohodnotný život.

Byl/a jsem dnes poučen o své infekci HIV, možnostech jejího šíření a jak tomuto šíření předcházet a byly mi poskytnuty další výše uvedené informace. Poučení jsem porozuměl/a, měl/a jsem možnost se na vše zeptat.

Jméno a příjmení: Podpis: Dne:

Poučení provedl: Podpis: Dne:

Případný důvod odepření podpisu: