

PrEP

Metodický návod

Úvod

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

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

Teoretický úvod pro zdravotnické pracovníky

Strategie prevence HIV infekce je již řadu let založena na propagaci bezpečnějšího sexu (zejména používání kondomu) a programech pro injekční uživatele drog (zejména výměna injekčního materiálu a substituční programy). Přesto registruje WHO každoročně asi 2 miliony nových případů HIV infekce. Podávání antiretrovirových léků HIV-negativním osobám jako pre-expoziční profylaxe (PrEP) je proto užitečnou dodatečnou preventivní aktivitou. Vychází ze zkušeností s post-expoziční profylaxí při poranění jehlou u zdravotníků (post-exposure prophylaxis, PEP), s profylaxí po rizikové sexuální expozici (non-occupational PEP, nPEP) a s prevencí přenosu z matky na dítě (prevention of mother to child transmission, PMTCT).

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

- **studie iPrEx** (CO-US-104-0288) hodnotila přípravek tenofovir s emtricitabinem (dále TDF-FTC) ve srovnání s placebem u 2499 mužů, kteří nebyli infikováni HIV, měli sex s muži a vysoké riziko nákazy HIV. Jejich průměrný věk byl 27 let. Sexuální rizikové faktory: průměrně 18 partnerů za posledních 12 týdnů, 60% udalo nechráněný anální styk v posledních 12 týdnech a 80% nechráněný anální styk s partnerem infikovaným HIV nebo neznámého stavu v posledních 6 měsících. V placebové skupině se nakazilo 83 osob z 1217, ve skupině užívající TDF-FTC se nakazilo 48 osob z 1224 – relativní snížení rizika bylo 42%. Ve skupině mužů, kteří uvedli nechráněný receptivní anální styk v období 12 týdnů před zařazením do studie, bylo relativní snížení rizika nákazy 52%. Účinnost silně souvisela s dodržováním léčby (adherencí): u osob dostávajících TDF-FTC, které se nakazily HIV, byl lék v krvi zjištěn pouze u 8% z nich, zatímco u 92% nakažených nebyl lék v krvi nalezen.
- **studie Partners PrEP** (CO-US-104-0380) sledovala 4758 jedinců neinfikovaných HIV z Keni a Ugandy, kteří žili v sérodiskordantních heterosexuálních párech. Užívání tenofoviru

s emtricitabinem vedlo k relativnímu snížení rizika HIV nákazy o 75%, v podskupině s aktivní podporou a sledováním adherence dokonce o 100%.

- **studie IPERGAY** sledovala 400 mužů majících nechráněný anální sex s muži: 199 užívalo tenofovir s emtricitabinem a 201 placebo „on-demand“, tedy 2 tablety 2-24 hodin před sexuální aktivitou, třetí tabletu za 24 hodin po prvním užití léků a čtvrtou tabletu o 24 hodin později. Účastníci spotřebovali v průměru 15 tablet měsíčně. V průměru byli sledováni 9,3 měsíce – studie byla předčasně ukončena a účastníkům v placebové skupině byla nabídnuta účinná PrEP. Ve skupině užívající TDF-FTC došlo ke 2 nálezům HIV (nakažení neměli v krvi prokázán lék a vrátili 58 resp. 60 tablet z 60 vydaných), ve skupině užívající placebo se nakazilo 14 osob. Relativní redukce rizika byla tedy 86%.
- **studie PROUD** sledovala 544 mužů majících sex s muži, kteří měli anální styk bez kondomu v uplynulých 90 dnech. Byli rozděleni do dvou skupin: jedna dostávala tenofovir s emtricitabinem hned, druhá s odkladem o jeden rok. V první skupině došlo k 3 HIV nálezům, v odložené skupině se nakazilo 20 osob. Relativní redukce rizika byla 86%. Vzhledem k prokázané efektivitě byla studie předčasně ukončena a PrEP byl nabídnut i osobám s původně odloženým začátkem. Ze studie vyplývá, že u obdobné populace by bylo třeba poskytnout PrEP 13 mužům na jeden rok, aby se předešlo jedné nové HIV infekci.

Farmakokinetické základy PrEP

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

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

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

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

Rizikové skupiny – indikace k PrEP

K PrEP je indikována HIV negativní osoba, která:

- **má sexuálního partnera s HIV infekcí, u které není dosaženo léčbou virové suprese, NEBO**
- **je sexuálně aktivní, pochází z populace s vysokou incidencí / prevalencí HIV a současně měla v posledních 6 měsících**
 - **vaginální nebo anální pohlavní styk bez kondomu s více než jedním partnerem NEBO**
 - **sexuálního partnera s jedním nebo více rizikovými faktory HIV infekce NEBO**

- **sexuálně přenosnou infekci (prokázanou laboratorně, udávanou anamnesticky nebo s jejími příznaky) NEBO**
- **postexpoziční profylaxi HIV (nPEP) NEBO**
- **o PrEP aktivně žádá ***

Kontraindikací PrEP je:

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

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

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

Praktický postup při poskytování PrEP

Vstupní vyšetření

- **rozhovor** s dotazem na
 - sexuální chování, užívání kondomu
 - prodělané sexuálně přenosné choroby (dále STD)
 - aktuální potíže a příznaky časně HIV infekce nebo STD
 - předchozí užívání PrEP a PEP
 - užívání alkoholu a rekreačních drog
 - absolvovaná očkování
- **klinické vyšetření** zaměřené zejména na projevy případné HIV infekce a STD
- **test na HIV**
- vyšetření **kreatininu** v séru s odhadem clearance kreatininu, event. moč chemicky
- vyšetření sérologie **hepatitid (povinně HBsAg, fakultativně anti-HAV total, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV)**
- vyšetření na **sexuálně přenosné choroby**
 - skřínink syfilis sérologicky kombinací jednoho netreponemového a jednoho treponemového testu (např. RRR + TPPA)
 - PCR Chlamydia trachomatis a Neisseria gonorrhoeae ve stěru z konečníku, hrdla a z močové trubice nebo z prvního vzorku ranní moče
- **poradenství, poučení**
 - se zvláštním důrazem na adherenci
 - o možných nežádoucích účincích
 - o tom, že maximální ochrany před HIV je dosaženo až po docílení ustálené koncentrace léku v buňkách, tedy zhruba po 2 týdnech užívání
 - o dalších postupech k prevenci HIV nákazy (užívání kondomu a lubrikačního gelu, nesdílení injekčního materiálu apod.)
- domluva o způsobu **sdělení výsledku vstupních vyšetření** a z nich vyplývajících doporučení
 - k očkování proti hepatitidě A a B
 - k léčbě event. STD
- **vydání léků nebo receptu**

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

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

Vstupní návštěva by měla být rozdělena na dvě setkání s tím, že léky jsou vydávány po ověření HIV negativitu spolu se sdělením výsledků. V případech, které nesnesou odkladu, nebo při jiných překážkách (např. velká vzdálenost bydliště), je možné poskytnout léky ihned. Dojde-li ke zjištění HIV positivity, pokračuje se léčebným podáváním ART. Při vstupní návštěvě je také možné využít výsledky z předchozího odběru (HIV, kreatinin, hepatitidy, STD), pokud nejsou starší 4 týdnů.

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

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

Klientům, kteří neprodělali **hepatitidu B**, je vhodné nabídnout očkování přípravkem Engerix. Pokud neprodělali hepatitidu B ani A, je výhodnější očkování proti oběma hepatidám přípravkem Twinrix. Pokud je prokázána pozitivita HBsAg, posoudí se indikace k léčbě v souladu s doporučenými postupy. Je-li indikována léčba hepatitidy B antivirotikem, lze s výhodou použít kombinace TDF-FTC, která slouží současně jako PrEP. Pokud není léčba indikována, mělo by být s klientem diskutováno riziko vzplanutí infekce virem hepatitidy B, pokud dojde k ukončení PrEP.

Následné návštěvy jsou plánovány obvykle v intervalu 3 měsíců. Zvláště u nejmladších osob je užitečné naplánovat první následnou návštěvu již po měsíci k zhodnocení nežádoucích účinků a zejména k podpoře adherence.

Následné návštěvy

- **rozhovor** s dotazem na
 - o sexuální chování, užívání kondomu; posouzení potřeby pokračovat v PrEP
 - o adherenci
 - o nežádoucí účinky
 - o potíže a příznaky časně HIV infekce nebo sexuálně přenosné choroby (STD)
- **test na HIV** každé 3 měsíce
- vyšetření **kreatininu** v séru s odhadem clearance kreatininu (event. moč chemicky + sediment) po prvních 3 měsících a následně každých 6 měsíců
- vyšetření na **sexuálně přenosné choroby** nejméně každých 6 měsíců
 - o skrínink syfilis sérologicky kombinací jednoho netreponemového a jednoho treponemového testu (např. RRR + TPPA)
 - o PCR Chlamydia trachomatis a Neisseria gonorrhoeae ve stěru z konečníku, hrdla a z močové trubice nebo z prvního vzorku ranní moče
- vyšetření na **hepatitidy** u séronegativních osob jednou ročně (HBsAg, anti-HCV)
- **poradenství** se zvláštním důrazem na adherenci
- **vydání léků nebo receptu**

Minimální rozsah návštěv tedy zahrnuje rozhovor s dotazem na trvání potřeby PrEP, adherenci a příznaky akutní HIV či jiné sexuálně přenosné infekce. Povinný je dále test na HIV každé 3 měsíce a vyšetření kreatininu jednou za 6 měsíců.

Poskytované služby je třeba řádně zdokumentovat, vhodné je použít jednotných formulářů a check-listů, případně patientských dotazníků.

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

Formy PrEP

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

- respektuje farmakokinetické vlastnosti TDF-FTC; akumulace léku v buňkách garantuje účinnost i v případě občasného vynechání (profylaktický účinek je zajištěn při užití pěti a více tablet týdně)
- umožňuje pravidelné stereotypní užívání
- je vhodný pro osoby s častějšími sexuálními aktivitami
- chrání při neplánovaných sexuálních aktivitách
- je spojen s potenciálně vyšší mitochondriální a renální toxicitou s ovlivněním kostní hustoty po začátku užívání je třeba určitého času k dosažení ochranné hladiny léku v krvi a tkáních; nejméně prvních 7 dnů by proto klienti měli používat další preventivní opatření proti HIV nákaze (bezpečnější sexuální praktiky, kondom)
- PrEP je užíván denně po dobu trvání rizika HIV infekce; v období, kdy je riziko nízké nebo žádné, je možné užívání přerušit či ukončit. Příkladem může být okamžik, kdy osoba přestane poskytovat sexuální služby za peníze, kdy odcestuje do oblasti s nízkým výskytem HIV, naváže monogamní vztah apod.. Opětovné zahájení PrEP je vhodné v situaci, kdy je klient znovu vystaven významnému riziku HIV nákazy. Nejméně prvních 7 dnů by měl používat další preventivní opatření proti HIV nákaze.

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

- nižší ekonomická náročnost (v průměru poloviční spotřeba tablet) – významný faktor tam, kde si hradí léky uživatel sám
- je zbytečné užívat profylakticky antiretrovirové léky v období, kdy není klient vystaven expozici HIV
- potenciálně vyšší adherence ve vazbě na sexuální aktivitu
- cenné při vysoce rizikových aktivitách (návštěva gay klubu, sauny, darkroomu, párty s alkoholem, rekreačními drogami, plánovaný styk s HIV+ partnerem či s osobou s neznámým HIV stausem, s partnerem odmítajícím použití kondomu apod.)
- naopak nemusí být nutné užití profylaxe v situacích, ve kterých je riziko minimální (styk s HIV+ osobou, která je nejméně 6 měsíců na plně supresivní léčbě, styk v monogamním vztahu, s užitím kondomu apod.) – klient může učinit vlastní rozhodnutí na základě toho, jak posoudí riziko
- potenciálně nižší toxicita
- není zatím zcela jisté, zda režim on-demand poskytuje dostatečnou ochranu v případě delších intervalů mezi sexuálními aktivitami a při užití méně než deseti tablet měsíčně, kdy nemusí být dosaženo dostatečné koncentrace léku v buňkách

Způsob užívání:

- ** klient užije 2 tablety 2-24 hodin před plánovanou sexuální aktivitou, třetí tabletu za 24 hodin po prvním užití léků a čtvrtou tabletu o 24 hodin později,
- ** pokud pokračuje v sexuální aktivitě i další dny, užívá 1 tabletu denně až do dne posledního styku. Pak pokračuje postexpoziční tabletou za 24 a za 48 hodin
- ** při následné sexuální aktivitě: pokud k ní dochází po více než týdnu, užije 2-24 hodin před stykem 2 tablety. Pokud uplynul od posledního užití léku méně než týden, vezme si 2-24 hodin před stykem 1 tabletu. V obou případech pokračuje postexpoziční tabletou za 24 a 48 hodin.

Adherence

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

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

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

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

Toxicita PreP, nežádoucí účinky

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

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

U jednoho z 200 uživatelů PrEP dochází k

- **elevaci sérového kreatininu;** typicky se vrací k normálním hodnotám po přerušování PrEP

V průměru dochází při užívání PrEP k

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

V případě **poklesu clearance kreatininu** pod 60 ml/min by mělo být zváženo vysazení léku. K normalizaci renálních funkcí dochází obvykle za 1 – 3 měsíce. Po návratu hodnoty nad 60 ml/min je možné PrEP opět zahájit. Zvláštní opatrnosti je třeba v případech, že

- hodnota kreatininu stoupne na více než 1,5 násobek horní hranice normy
- renální funkce se po tříměsíčním přerušování PrEP nevrátí k normálu nebo se dokonce dále zhoršují
- klient má diabetes mellitus, nekontrolovanou arteriální hypertenzi, chronickou hepatitidu C, selhání jater z jiné příčiny, pre-eclampsii během těhotenství

Interakce PrEP s léky, jídlem, alkoholem a drogami

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

TDF-FTC nemá žádné významné lékové interakce. V případě potřeby je možné interakce zjistit v některé z databází:

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

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

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

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

Těhotenství a kojení

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

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

Informace o léku a jak s ním zacházet

K PrEP se používá kombinace dvou protivirotických léků slisovaných do jedné tablety; ta obsahuje 300mg tenofoviru disoproxil fumarátu (TDF) a 200mg emtricitabinu (FTC). Kontejner obsahuje 30 tablet a vysoušedlo. Skladování je doporučeno při teplotách od 15 do 30 °C.

Uživatelé by měli být poučeni, že

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

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

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

Rezistence HIV

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

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

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

Akutní HIV infekce

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

Sexuálně přenosné choroby

Muži mající sex s muži akceptovali soustavné užívání kondomu na počátku epidemie HIV. S dostupností účinné antiretrovirové léčby (ART) došlo k poklesu užívání kondomu, takže v některých oblastech používá soustavně kondom pouze jeden muž ze šesti. Získání sexuálně přenosné choroby v posledních 6 měsících je indikátorem rizika sexuální akvizice HIV infekce.

Klinické a observační studie neprokázaly, že by po zahájení PrEP docházelo k významnému poklesu užívání kondomu nebo ke zvýšení počtu sexuálních partnerů.

PrEP neposkytuje ochranu proti sexuálně přenosným infekcím jiným než HIV, nechrání tedy proti syphilis, kapavce, chlamydiové infekci, trichomoniádě či herpes genitalis. Soustavné užívání kondomu by proto mělo být doporučováno také uživatelům PrEP.

Rizikové skupiny

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

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

Kondom zůstává základním preventivním opatřením u **sexuálních pracovníků**. PrEP je dodatečný preventivní nástroj – nemůže kondom nahradit, protože nechrání proti sexuálně přenosným infekcím jiným než HIV.

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

Nákladová efektivita PrEP

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

- léčba HIV infekce je nákladnější, než PrEP: užívání ART je doživotní, léky nákladnější, provádí se více laboratorních vyšetření, nákladnější jsou komplikace HIV infekce i léčby,
- léky používané k PrEP jsou naopak levnější a užívají se po kratší dobu – v období významného rizika HIV nákazy,
- vedlejším přínosem PrEP je motivace osob ve zvýšeném riziku k testování na HIV. Časnější diagnóza a léčba HIV infekce předchází komplikacím i šíření nákazy v populaci,
- soustavný skrínink a léčba ostatních sexuálně přenosných chorob snižuje individuální riziko HIV nákazy a omezuje šíření STD v populaci,
- při poskytování PrEP mohou být řešeny další zdravotní a sociální problémy, poskytována podpora k bezpečnějším sexuálním praktikám a užívání kondomu, stejně jako k účasti v harm reduction programech (výměna injekčního materiálu, substituční léčba).

Schváleno pracovní skupinou lékařů HIV center České republiky v Plzni 10.11.2017.