

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

## Štandardný postup pre zabezpečenie komplexného manažmentu HIV infekcie

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
095	13. február 2020	schválené	1. apríl 2020

### Autori štandardného postupu

#### Autorský kolektív:

PhD., MUDr. Pavlína Bukovinová, PhD., MPH., prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.

#### Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

**Prispievatelia a hodnotitelia:** členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR (OPS infektológia: MUDr. Mária Kachlíková; MUDr. Ladislav Virág; doc. MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.; MUDr. Ľubica Piesecká, PhD.; doc. MUDr. Anna Strehárová, PhD.; mim. prof. MUDr. Nataša Špiláková; MUDr. Diana Vološinová, PhD., MBA; prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.; doc. MUDr. Katarína Holečková, PhD.); hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

**Odborní koordinátori:** MUDr. Peter Bartoň; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

#### Recenzenti

**členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP:** MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; MUDr. Róbert Hill, PhD., MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; prof. PhDr. Monika Jankechová, PhD.; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; MUDr. Jana Kelemenová; PhDr. Drahomír Kollár; MUDr. Branislav Koreň; MUDr. Štefan Laššán, PhD; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Adriána Liptáková, PhD., MPH; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD., MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH; MUDr. Martin Vochyan; PharmDr. Miriam Vulevová, MBA; MUDr. Andrej Zlatoš

#### Technická a administratívna podpora

**Podpora vývoja a administrácia:** Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD.; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; Mgr. Sabína Brédová; Ing. Mgr. Liliana Húsková; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Mgr. Ing. Mária Syneková; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

**Podporené grantom** z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: “Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

## **Kľúčové slová**

HIV infekcia, antiretrovírusová terapia, vírusová nálož, profylaxia

## **Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov**

<b>ABC</b>	Abakavir
<b>ARV</b>	Antiretrovírusové lieky
<b>ATV</b>	Atazanavir
<b>COBI</b>	Kobicistat
<b>ddI</b>	Didanozín
<b>DLV</b>	Delavirdín
<b>DRV</b>	Darunavir
<b>DTG</b>	Dolutegravir
<b>d4T</b>	Stavudín
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>ENF</b>	Enfuvirtid
<b>ETV</b>	Etravirín
<b>EVG</b>	elvitegravir
<b>FI</b>	inhibítor fúzie
<b>FPV</b>	fosamprenavir
<b>FTC</b>	emtricitabín
<b>IDV</b>	Indinavir
<b>INSTI</b>	inhibitor integrázy
<b>LPV</b>	Lopinavir
<b>MVC</b>	maravirok
<b>NNRTI</b>	nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy
<b>NRTI</b>	nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy
<b>NVP</b>	Nevirapín
<b>PI</b>	inhibítory proteáz
<b>PI/r</b>	inhibítory proteáz farmakologicky posilnené ritonaviom
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RPV</b>	Rilpivirín
<b>RTV</b>	ritonavir (alebo ako /r)
<b>SQV</b>	Sakvinavir
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TPV</b>	Tipranavir
<b>ZDV</b>	Zidovudín
<b>3TC</b>	Lamivudín

## **Ďalšie skratky**

<b>ACE</b>	angiotenzín konvertujúci enzým
<b>AIDS</b>	acquired immunodeficiency syndrome, syndróm získanej imunodeficiencie
<b>ALP</b>	alkalická fosfatáza
<b>ART</b>	antivírusová terapia
<b>ARV</b>	antiretrovírusový
<b>AST</b>	aspartát aminotransferáza
<b>Á</b>	každý, každých

<b>CKD</b>	chronické ochorenie obličiek
<b>CMV</b>	cytomegalovírus
<b>CNS</b>	centrálny nervový systém
<b>CSF</b>	cerebrospinálna tekutina, likvor
<b>DAA</b>	priamo pôsobiace antivirotoikum
<b>DTK</b>	diastolický tlak krvi
<b>eGFR</b>	odhadnutá hodnota glomerulárnej filtrácie
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>GT</b>	Genotyp
<b>HAV</b>	vírus hepatitídy A
<b>HBV</b>	vírus hepatitídy B
<b>HCV</b>	vírus hepatitídy C
<b>HDL-c</b>	HDL-cholesterol
<b>HDV</b>	vírus hepatitídy D
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus, ľudský vírus imunodeficiencie
<b>HIVAN</b>	nefropatia spojená s HIV
<b>Hod</b>	Hodina
<b>HPV</b>	ľudský papillomavírus
<b>HSR</b>	reakcia z precitlivenosti
<b>CHOCHP</b>	chronická obštrukčná choroba pľúc
<b>ICHS</b>	ischemická choroba srdca
<b>IGRA</b>	interferon-gamma release assay
<b>i.m.</b>	intramuskulárny
<b>IRIS</b>	immune restore inflammatory syndrome, syndróm imunitnej obnovy
<b>i.v.</b>	intravenózný
<b>IVDU</b>	vnútrožilové užívanie drog
<b>KI</b>	kontraindikácie
<b>KO+dif.</b>	krvný obraz a diferenciálny počet leukocytov
<b>KVO</b>	kardiovaskulárne ochorenia
<b>LDL-c</b>	LDL-cholesterol
<b>LGV</b>	lymphogranuloma venereum
<b>MSM</b>	muži, ktorí majú sex s mužmi
<b>oGTT</b>	orálny glukózový tolerančný test
<b>p.o.</b>	Perorálny
<b>PAP</b>	Papanicolaou test
<b>PCR</b>	polymerázová reťazová reakcia
<b>PEG-IFN</b>	pegylovaný interferón
<b>PEP</b>	postexpozičná profylaxia
<b>PPD</b>	purifikovaný proteínový derivát
<b>PPI</b>	inhibitory protónovej pumpy
<b>PrEP</b>	predexpozičná profylaxia
<b>PSA</b>	prostatický špecifický antigén
<b>PTH</b>	parathormón
<b>RBV</b>	Ribavirín
<b>s.c.</b>	Subkutánny
<b>STI</b>	sexuálne prenosná infekcia
<b>STK</b>	systolický tlak krvi
<b>SVR</b>	sustained virological response, trvalá virologická odpoveď
<b>Tbl</b>	Tableta
<b>TC</b>	celkový cholesterol

<b>TDM</b>	terapeutické monitorovanie liekov
<b>TG</b>	triglyceridy
<b>TK</b>	krvný tlak
<b>UA/C</b>	pomer albumínu a kreatinínu v moči
<b>UP/C</b>	pomer bielkoviny a kreatinínu v moči
<b>VL</b>	vírusová nálož (HIV-RNA), plazmatická virémia
<b>WB</b>	Western blot
<b>WHO</b>	World Health Organization, Svetová zdravotnícka organizácia

## Kompetencie

Komplexný manažment pacienta s HIV infekciou zabezpečujú špecialisti - infektológovia (ambulantnou a ústavnou zdravotnou starostlivosťou), diagnostiku a v prípade potreby vzhľadom na pridružené komorbidity aj lekári ostatných špecializácií, na pracovisku, ktoré vie zabezpečiť všetky zložky potrebného manažmentu (predoperačné vyšetrenia, operačné riešenie, pooperačnú starostlivosť, potrebnú diagnostiku komorbidít, klinické konzílium s rozhodnutím o liečbe a pod.)

### Špecifikácia kompetencií:

Konfirmačná diagnostika, vstupné vyšetrenie, dispenzarizácia, poučenie, stanovenie liečebnej stratégie, komplexný manažment pacienta zabezpečuje infektológ (z HIV centra – Bratislava, Nitra, Banská Bystrica, Martin, Košice);

Sledovanie pacienta stabilizovaného na liečbe:

- dispenzárne kontroly špecialistom – infektológom v HIV centre každých 6 mesiacov,
- v prípade potreby spolupráca medziodborových a interdisciplinárnych členov, ktorými sú lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore: vnútorné lekárstvo, klinický imunológ, gastroenterológia, neurológia, chirurgia, neurochirurgia, nefrológia, dermatovenerológia, oftalmológia, gynekológia a pôrodnictvo, ORL, urológia, onkológia, rádiodiagnostika, psychiatria, iní zdravotnícki pracovníci: klinickí psychológovia, fyzioterapeuti, sociálni pracovníci a pod. (váha dôkazov úrovne III, A),
- všeobecný lekár pre dospelých a všeobecný lekár pre deti a dorast zabezpečuje manažment pacienta stabilizovaného na liečbe so suprimovanou virémiou medzi dispenzárnymi kontrolami (dispenzárne kontroly každých 6 mesiacov),
- dispenzarizácia pacienta špecialistom - infektológom v HIV centre zatiaľ doživotná. (váha dôkazov úrovne III,A).

## Úvod

HIV infekcia sa stáva od 80. rokov 20. storočia významnou zdravotníckou a spoločenskou problematikou. Antiretrovírusová liečba (ART) zásadne zmenila jej prognózu. Smrteľné ochorenie sa mení na chronický stav. Vplyvom včasnej diagnostiky a liečby sa dĺžka života priblížila populačnému priemeru. Nárast oportúnnych infekcií sa spomalil a otvoril sa priestor pre chronické ochorenia a iné komplikácie. Vedecký výskum, vývoj nových liečiv a nové klinické dáta viedli v posledných rokoch k zmene niektorých terapeutických postupov a preferencií pri liečbe HIV. Podrobnejšie sú špecifikované stavy, ktoré ovplyvňujú výber antiretrovírusového režimu, kritériá pre sledovanie efektu liečby a indikácie profylaxie.

## Prevenencia

Prevenciu je možné definovať ako súbor opatrení, ktoré majú zabrániť nežiaducim udalostiam. Rozdeľuje sa na *primárnu, sekundárnu a terciárnu*.

**Primárna prevenencia** HIV má za cieľ zabrániť človeku infikovať sa HIV. Zahŕňa včasné vyhľadávanie a redukciu rizikových faktorov, testovanie na protilátky anti-HIV, testovanie darcov krvi a orgánov, programy výmeny ihliel u narkomanov (tzv. harm reduction – v spolupráci so sociálnymi pracovníkmi a programami streetwork), PrEP a pod.

**Sekundárna prevenencia** je zameraná na osoby už infikované HIV, ich pravidelné testovanie, sledovanie a zahájenie liečby, s cieľom obmedzenia šírenia nákazy na ďalších jedincov.

**Terciárna prevenencia** učí osoby infikované HIV využívať možnosti zdravšieho života, edukovať pacientov o potrebe pravidelných kontrol, dodržiavaní režimu a liečby.

Vyhľadávanie a možnosť dobrovoľného poradenstva a testovania tzv. VCT, vrátane anonymného testovania má zabezpečiť každý RÚVZ, kliniky a oddelenia infektológie, ambulancia tropickej medicíny a s nimi spolupracujúce zdravotno-sociálne tímy vykonávajúce napr. streetwork, terénnu sociálnu prácu, komunitné verejné zdravotníctvo, integráciu prisťahovalcov, koordináciu azylového procesu a pod.

## Epidemiológia

HIV je naďalej hlavným svetovým problémom verejného zdravia, keďže si vyžiadal viac ako 32 miliónov životov. Avšak so zvyšujúcim sa prístupom k účinnej prevencii, diagnostike, liečbe a starostlivosti o HIV vrátane oportúnnych infekcií sa infekcia HIV stala zvládnuteľným chronickým zdravotným stavom, ktorý ľuďom žijúcim s HIV umožňuje viesť dlhý a zdravý život. Na konci roku 2018 žilo s vírusom HIV približne 37,9 milióna ľudí. V roku 2018 dostalo celoživotnú antiretrovírusovú liečbu (ART) 62 % dospelých a 54 % detí žijúcich s HIV v krajinách s nízkymi a strednými príjmami. Veľká väčšina (82 %) tehotných a dojčiacich žien žijúcich s HIV tiež dostala ART, ktorá nielen chráni ich zdravie, ale tiež zabezpečuje prevenciu prenosu HIV na novorodencov (váha dôkazov úrovne II, A). Nie každý má však prístup k testovaniu, liečbe a starostlivosti o HIV. V dôsledku chýbajúcich služieb v oblasti HIV zomrelo v roku 2018 na príčiny súvisiace s HIV 770 000 ľudí a novo infikovaných bolo diagnostikovaných 1,7 milióna ľudí. V roku 2018 prvýkrát predstavovali jednotlivci z kľúčových skupín obyvateľstva a ich sexuálni partneri v roku 2018 globálne viac ako polovicu všetkých nových infekcií HIV (odhadom 54 %). Pre regióny Východnej Európy, Strednej Ázie, Stredného východu a Severnej Afriky tieto skupiny predstavovali asi 95 % nových infekcií HIV. Kľúčové populácie zahŕňajú: mužov, ktorí majú sex s mužmi; ľudia, ktorí injekčne užívajú drogy; osoby vo väzeniach a iných uzavretých zariadeniach; sexuálne pracovníčky a ich klienti; a transsexuáli. Okrem toho môže byť vzhľadom na ich životné podmienky obzvlášť zraniteľná celá škála ďalších populácií a môže byť vystavená zvýšenému riziku infekcie HIV, ako sú dospievajúce dievčatá a chlapci a pod. Na konci roku 2018 sa odhadovalo, že 79 % ľudí žijúcich s HIV pozná svoj status. Antiretrovírusovú liečbu (ART) dostalo 62 % a 53 % dosiahlo

supresiu vírusu HIV bez rizika infikovania iných. V júni 2019 malo 24,5 milióna ľudí prístup k antiretrovírusovej terapii. V rokoch 2000 až 2018 sa incidencia novej infekcie HIV znížila o 37 % a úmrtia súvisiace s HIV klesli o 45 %, pričom vďaka ART sa zachránilo 13,6 milióna životov. Tento úspech bol výsledkom veľkého úsilia národných programov v oblasti HIV podporovaných občianskou spoločnosťou a medzinárodnými rozvojovými organizáciami.

### **Výskyt HIV infekcie v Slovenskej republike**

Napriek tomu, že Slovenská republika patrí v ostatných rokoch k členským štátom Európskej únie s najnižšou ročnou incidenciou HIV infekcie, v poslednom desaťročí pozorujeme u nás vzostupný trend vo výskyte nových prípadov HIV infekcie a rýchlo stúpa aj počet ľudí žijúcich s HIV infekciou. V roku 2018 bol zaznamenaný historicky najvyšší výskyt nových prípadov HIV v jednom kalendárnom roku. Celkovo (u občanov SR i cudzincov) bolo diagnostikovaných **102 nových prípadov HIV infekcie**. Značný podiel (19,6 %) na diagnostikovaných prípadoch mali cudzinci, u ktorých bola infekcia odhalená v Slovenskej republike.

Od začiatku monitorovania prípadov HIV/AIDS v Slovenskej republike v roku 1985 do 31.10.2019 bolo registrovaných u občanov SR i cudzincov spolu 1160 prípadov infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti. Z 969 prípadov u občanov Slovenskej republiky sa 864 vyskytlo u mužov a 105 u žien a zaznamenaných bolo 74 úmrtí HIV infikovaných osôb (z toho 55 v štádiu AIDS). Väčšina HIV infekcií bola v SR zaznamenaná v skupine mužov majúcich sex s mužmi a získanie nákazy homosexuálnym stykom bolo stanovené v 64,4 % prípadov. Heterosexuálnym stykom bolo prenesených 22,3 % infekcií, 1,8 % injekčným užívaním drog (z 18 prípadov väčšina získaná mimo SR), 0,1 % transfúziou krvi (jeden prípad nákazy mimo SR v roku 1986) a v 11,4 % prípadov nebol spôsob prenosu stanovený. **Najviac HIV infikovaných ľudí žije vo väčších mestách a najvyššia kumulatívna incidencia HIV infekcie je dlhodobo v Bratislavskom kraji.**

### **Patofyziológia**

HIV je RNA vírus z čeľade retroviridae. Ochorenie je u 95 % prípadov vyvolané typom HIV-1 a v 5 % HIV-2. HIV infekcia sa prenáša tromi spôsobmi: sexuálne, krvou a vertikálne (z matky na dieťa). Neprenáša sa vzduchom, kvapôčkami, podaním ruky, bozkom, používaním spoločných vecí, WC, alebo poštipaním hmyzom. Infikovanie nie je možné v bazéne ani v saune. Pre spôsob prenosu HIV infekcie je určujúca prítomnosť vírusu v krvi, ejakuláte, vaginálnom sekréte. Potenciálne riziko predstavuje plodová voda, mozgovomiechový mok a punktáty. V slinách, moči, pote, zvratkoch, stolici a slzách sa vírus HIV vyskytuje len v minimálnom množstve (váha dôkazov úrovne I, A).

Po vniknutí vírusu do organizmu je jeho eliminácia z tela hostiteľa prakticky nemožná. Pre skupinu uvedených vírusov je charakteristické dlhé obdobie latencie, trvalá vírusová replikácia, postihnutie nervovej sústavy a chronický priebeh ochorenia. Pri vnikaní HIV vírusu do organizmu sa ako prvé uplatňujú Langerhansove bunky (LC), ktoré sú prítomné v slizničnom epiteli a v epiderme. Samotné CD4 lymfocyty môžu byť infikované, najmä pri prenose krvnou cestou. Infekcia sa šíri do lymfoidných tkanív, ktoré hneď po nákuze slúžia ako rezervoár. V lymfatickom tkanive sa vírus rýchlo množí. Vírusy sú následne uvoľňované do

krvného obehu za vzniku virémie. Krvou (hematogénne) sa vírus dostáva takmer do všetkých orgánov (váha dôkazov úrovne I, A).

V tkanivách niektorých orgánov (mozog, prostata, kostná dreň) môže byť vírus uložený (v rezervoároch) v kľudových CD4 lymfocytoch, čo má zásadný význam pre ďalší vývoj ochorenia a liečby (váha dôkazov úrovne I, A).

## Klasifikácia


Klasifikácia podľa Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC) v USA bola vytvorená v roku 1993 a používa sa doteraz. Štádium choroby spôsobenej HIV vírusom sa označuje písmenom A, B alebo C a k nemu sa priraduje číslica 1, 2 alebo 3. Vzniká tak 9 kombinácií (napr. A1, B2, C2). Štádium A označuje asymptomatické (bezpríznakové) obdobie. Osoby v tomto štádiu sú v akútnej fáze ochorenia, prípadne vo fáze PGL (perzistentnej generalizovanej lymfadenopatie).

Pre štádium B je charakteristická skupina ochorení, vznikajúcich v dôsledku mierneho až stredného imunodeficitu.

Štádium C charakterizuje rozvinuté AIDS ochorenie, s manifestáciou závažných oportúnnych infekcií, nádorov, alebo iných život ohrozujúcich stavov. Číslice 1-3 označujú imunitný stav pacienta podľa počtu CD4 lymfocytov. V štádiu 1 je počet CD4 lymfocytov nad 500 bb/ul, v štádiu 2 je to od 200 – 500 bb/ul, v štádiu 3 je to menej ako 200 bb/ul.

Klinické štádiá podľa CDC klasifikácie zahŕňa Tab. č. 1.

**Tab. č. 1**

 <b>Klinické štádiá podľa CDC klasifikácie</b>		
Štádium A	akútna infekcia	perzistujúca generalizovaná lymfadenopatia
	asymptomatické štádium	
Štádium B	orofaryngeálna kandidóza	horúčka, alebo hnačka trvajúca viac ako mesiac
	kandidová vulvovaginitída (recidivujúca)	trombocytopenická purpura
	orálna leukoplakia	listériová meningitída
	bacilárna angiomatóza	karcinóm in situ maternice
	lymfoidná intersticiálna pneumónia	periférna neuropatia
	herpes zoster (recidivujúci)	
Štádium C	toxoplazmóza mozgu	chronická kryptosporidióza
	pneumocystová pneumónia	diseminovaná histoplazmóza
	ezofageálna alebo pľúcna kandidóza	diseminovaná kokciidiomykóza
	generalizovaná CMV infekcia (retinitída)	Kaposiho sarkóm
	generalizovaná mukokutánná infekcia herpes simplex	malígny lymfóm alebo primárny lymfóm mozgu
	recidivujúca pneumónia (viac ako 2-krát ročne)	invazívny karcinóm krčka maternice
	recidivujúca salmonelová sepsa	progressívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)
	TBC (aj mimopľúcne formy)	HIV encefalopatia (AIDS demencia)
	diseminované infekcie spôsobené atypickými mykobakt. extrapulmonálna kryptokokóza (meningitída)	Wasting syndróm (slim disease), výrazné chudnutie

## **Klinický obraz**

Klinický obraz HIV infekcie je rozmanitý a líši sa v jednotlivých fázach ochorenia. Vo včasnej fáze je veľmi dlhé obdobie, kedy pacient nepociťuje takmer žiadne príznaky. Tento klinický aspekt je pre HIV infekciu charakteristický. Pri proťahovanom priebehu sa objavujú niektoré iné typické ochorenia.

Prirodzený priebeh HIV infekcie (priebeh neovplyvnený liečbou) má obvykle 3 fázy. Prvou je primoinfekcia, ktorá trvá relatívne krátke obdobie. U niektorých osôb prebieha bezpríznakovo, u iných s minimálnymi príznakmi, ktoré po krátkom čase ustupujú. K príznakom primárnej infekcie patrí: horúčka, exantém, afty v ústnej dutine, artralgie, myalgie, syndróm infekčnej mononukleózy. Nasleduje tzv. asymtomatická fáza, ktoré obvykle trvá až niekoľko rokov. Po nej nasleduje fáza symptomatická. Príznaky závisia od prehlbujúceho sa imunodeficitu (váha dôkazov úrovne I, B).

Podľa WHO (r. 2007) sa príznaky delia na *mierne, pokročilé* a *ťažké*.

*K miernym príznakom* patrí: nevysvetliteľný úbytok hmotnosti (viac ako 10 %), recidivujúce infekcie horných dýchacích ciest, herpes zoster, angulárna cheilitída, recidivujúca aftózna stomatitída, svrbivé papulózne erupcie na koži, seboroická dermatitída, mykotické ochorenie nechtov.

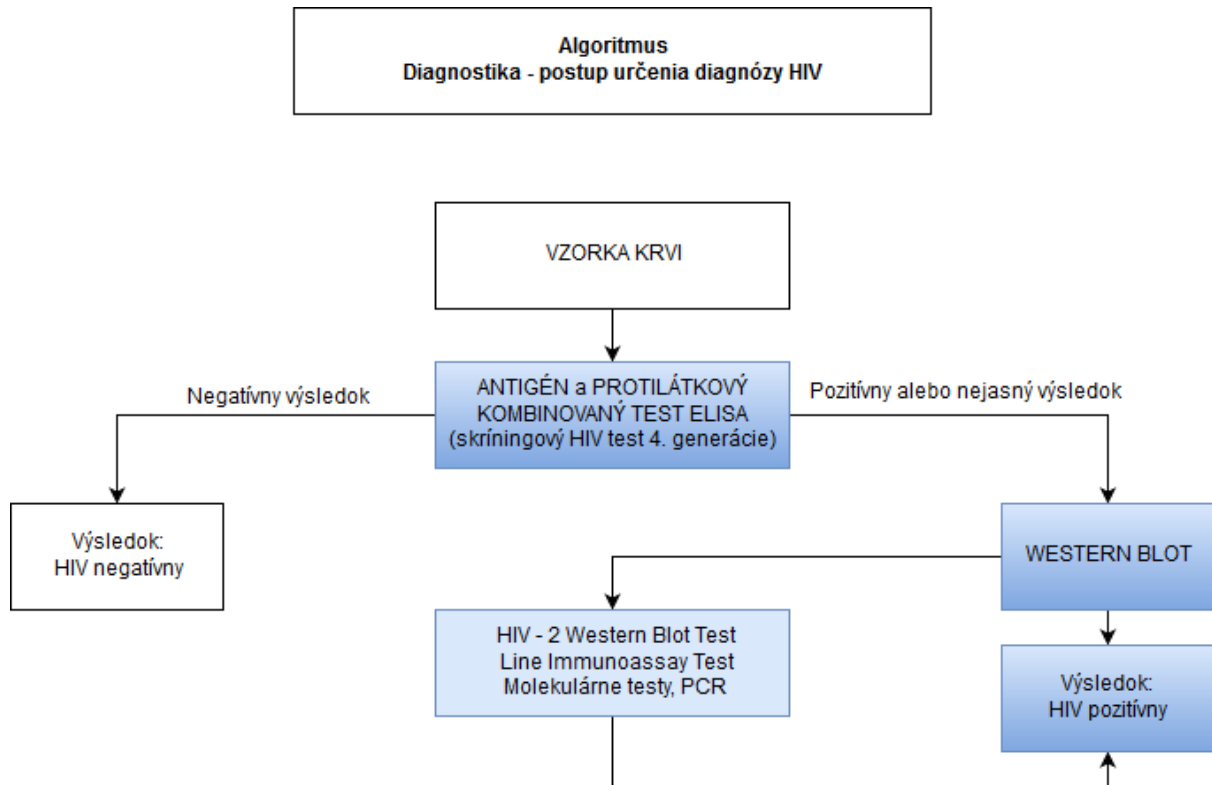
*Medzi pokročilé príznaky* sa zaraďuje: úbytok váhy viac ako 10 %, nevysvetliteľná hnačka (viac ako mesiac), nevysvetliteľná horúčka (viac ako mesiac), perzistujúca orálna kandidóza, vlasatá leukoplakia jazyka, pľúcna tuberkulóza, ťažké bakteriálne infekcie (pneumónia, emfyzém, osteoartikulárna infekcia, meningitída, bakteriémia), akútna nekrotizujúca ulcerózna stomatitída a gingivitída, nevysvetliteľná anémia, neutropénia, trombocytopenia.

*K ťažkým príznakom* patria: wasting syndróm, pneumocystová pneumónia, Kaposiho sarkóm a iné príznaky C štádia ochorenia (viď vyššie – klinické kategórie HIV). Podľa jednotlivých dominujúcich príznakov sa pacienti rozdeľujú do klinických kategórií (viď klasifikácia ochorenia). Ak v tomto období nie je HIV infekcia adekvátne liečená, pridružujú sa ďalšie komplikácie, ktoré vedú k smrti pacienta zvyčajne v dôsledku zlyhania niektorého orgánu, alebo systému orgánov. Napriek modernej účinnej liečbe je ochorenie stále smrteľné (váha dôkazov úrovne I, B).



## Diagnostika/Postup určenia diagnózy

### Algoritmus č. 1: Diagnostika, postup určenia diagnózy HIV



Zdroj: autori štandardu

Základom diagnostiky HIV infekcie je stanovenie protilátok anti-HIV (metódou enzýmovej imunoanalýzy). Záchytnosť týchto testov sa postupne zlepšovala, takže v súčasnosti je možné detekovať anti-HIV protilátky (váha dôkazov úrovne II, B) a zavedením dôkazu vírusového kapsidového antigénu p24 je možné skrátiť diagnostické okno na 17-21 dní. Antigén p24 je detekovateľný vo včasných fázach infekcie, potom v neskorej až terminálnej fáze ochorenia (váha dôkazov úrovne I, A).

Je tu však stále obdobie asi 21 dní po infekcii („diagnostické okno“), v ktorom nie je možné infekciu dokázať. Ďalšie skrátenie diagnostického okna (asi o 5-7 dní) je možné dosiahnuť metódami detekcie HIV RNA (váha dôkazov úrovne II, A). Včasný dôkaz infekcie je dôležitý najmä pri skriningovom vyšetrení darcov krvi, buniek, tkanív a orgánov, kde by falošná negativita vyšetrenia viedla k vysokému riziku prenosu HIV infekcie (váha dôkazov úrovne I, B).

V štádiu akútnej infekcie je v krvi prítomné veľké množstvo vírusu a infekčnosť pacienta je veľmi vysoká (váha dôkazov úrovne I, A).

Nástup protilátkovej odpovede je individuálne odlišný a sú situácie, kedy môže dôjsť k oneskorenej alebo veľmi nízkej tvorbe protilátok, čo vedie k predĺženiu doby, kedy je možné infekciu detegovať. Preto je nutné k spoľahlivému vylúčeniu infekcie opakovať testy anti-HIV protilátok za 3 mesiace a za 6 mesiacov od poslednej predpokladanej expozície (váha dôkazov úrovne II, B). U nešpecificky reaktívnych výsledkov anti- HIV protilátok je potrebné doplniť konfirmačný test (váha dôkazov úrovne I, A), ktorý je zaslaný alebo vykonaný v Národnom referenčnom centre pre HIV/AIDS v Bratislave.

Okrem uvedených základných laboratórnych vyšetrení sa používajú špeciálne vyšetrenia: stanovenie vírusovej nálože (počet kópií HIV RNA/ml krvi), ktoré monitoruje vývoj infekcie, prípadne priebeh liečby (váha dôkazov úrovne I, A), stanovenie rezistencie proti antivirotikám (váha dôkazov úrovne I, A), zistenie tropizmu HIV pre indikáciu určitého liečebného preparátu (váha dôkazov úrovne I, A) a stanovenie genotypu HIV -1 vírusu (váha dôkazov úrovne I, A).

V praxi je možné ešte použitie tzv. rýchlych testov (váha dôkazov úrovne I, A), ktoré umožňujú bezprostredný dôkaz anti-HIV protilátok (váha dôkazov úrovne II, B), antigénu p24 v krvi (váha dôkazov úrovne I, A), slinách (váha dôkazov úrovne II, A), alebo stere z d'asien (váha dôkazov úrovne II, B). Výsledok je známy v priebehu niekoľkých minút. Testy sú orientačné, slúžiace len v naliehavých situáciách (pri zásahoch záchranárov, polície, u intravenózných narkomanov) (váha dôkazov úrovne II, C).

## **Liečba**


V súčasnosti je antiretrovírusová liečba (ART) odporúčaná pre všetky HIV infikované osoby k zníženiu rizika progresie ochorenia a k prevencii ďalšieho prenosu infekcie. Primárnym cieľom ART je zníženie vysokej morbidity a mortality následkom HIV infekcie. Maximálna inhibícia replikácie HIV vedie k vírusovej supresii a k regenerácii imunitných funkcií infikovaného jedinca (váha dôkazov úrovne I, A).


Klinickým dôsledkom je zlepšenie kvality života, jeho predĺženie a zníženie počtu AIDS-definujúcich ako aj non AIDS-definujúcich ochorení (váha dôkazov úrovne I, A).


**Vyšetrenia pred zahájením ARV liečby** (váha dôkazov úrovne I, A):


- vyšetrenie počtu CD4 lymfocytov,
- vyšetrenie počtu kópií RNA HIV-1 na ml plazmy,
- zahájenie profylaxie oportúnnych infekcií u pacientov s ťažkým imunodeficitom (počet CD4 lymfocytov pod 200 bb/ul),
- zhodnotenie dostupnosti konkrétnych liečiv na trhu,
- komplexné vyšetrenie – anamnéza, krvný obraz, biochémia, serologické vyšetrenia.


Tab. č. 2

 <b>Manažment pacienta s HIV infekciou v úvode a pri kontrolách</b>					
Posúdenie		V čase HIV dg	Pred cART	Frekvencia kontrol	Poznámky
<b>Anamnéza</b>					
Anamnéza	Kompletná anamnéza	+	+		Pri posudzovaní starostlivosti opakovane
	Rodinná (KVS, CHRI, DM a i.)	+			Predčasné KVS riziko - KVS príhody v prvostupňovom príbuzenstve: muži >55 rokov, ženy >65 rokov
	Sprievodná terapia	+	+	vždy	
	Komorbidity (minulé + súčasné)	+	+		Zvážiť RTG hrudníka, ak v anamnéze pľúcne ochorenie
	Očkovanie	+			Zvážiť očkovanie, ak nebolo realizované
Psychosociálny status	Aktuálny životný štýl (alkohol, fajčenie drogy, diéta, cvičenie)	+	+	6 - 12 mes.	Riešiť nepriaznivé životné návyky
	Zamestnanie / sociálne zabezpečenie	+	+	-/ pri indikácii	Poskytnúť poradenstvo a podporu v prípade potreby
	Psycholog. problémy	+	+	vždy	Poskytnúť konzultáciu v prípade potreby
	Partner a deti	+			Testovať partnera, deti v prípade potreby
Sex. status	Sexuálna história, bezpečný sex	+		6-12 mes./ indikácia	Adresovať otázky smerujúce k sexuálnej dysfunkcii
	Partner a odhalenie	+		pri indikácii	Riešiť riziko sexuálneho prenosu v prípade potreby
	Problémy s otehotnením	+	+	pri indikácii	

 <b>(pokračovanie) Manažment pacienta s HIV infekciou v úvode a pri kontrolách</b>					
Posúdenie		V čase HIV dg	Pred cART	Frekvencia kontrol	Poznámky
<b>HIV infekcia</b>					
Viroológia	Konfirmácia HIV Ab+ test	+			
	VL - plazmová HIV RNA	+	+	3-6 mes.	Častejšie monitorovanie HIV RNA na začiatku ART
	Genotypová rezistencia a subtyp	+	+	pri virolog. zlyhaní	Test genotypovej rezistencie pred začatím ART, ak nebol realizovaný na začiatku alebo ak hrozí super-infekcia
	R5 tropizmus (CCR5)	+	+		Testovať pre prípad možnosti liečby antagonistom R5
Imunológia	CD4 abs. počet a % (ev. aj CD8)	+	+	3-6 mes.	Zvážiť menej časté kontroly u stabilných pacientov na ART s vysokým počtom CD4
	HLA B 57*01	+	+/-		Vyšetriť pred začatím ART s abakavirom, ak nebol predtým testovaný

 <b>(pokračovanie) Manažment pacienta s HIV infekciou v úvode a pri kontrolách</b>					
Posúdenie		V čase HIV dg	Pred cART	Frekvencia kontrol	Poznámky
<b>Koinfekcie</b>					
STD	Syfilis (RRR, TPPA)	+		ročne/pri indikácii	Zvážiť častejší skrining v prípade rizikového správania
	Skrining STD	+		ročne/pri indikácii	Vyšetrenie v prípade rizika
Virus. hepatitídy	HAV	+			Testovať v prípade rizika. Vakcinácia u neočkovaných?
	HBV	+	+		Vakcinácia u neočkovaných! Ročný skrining u pac. v riziku a pri pozitivite HBsAg +, HBV DNA
	HCV	+		ročne/pri indikácii	Ročný skrining v prípade rizikového správania. Merať HCV-RNA, ak anti-HCV +, alebo pri akútnej infekcii
TBC	RTG hrudníka	+			Zvážiť RTG u pac. z populácie s vysokým výskytom TB
	Mantoux II ak CD4 <sup>+</sup> >400	+		opakovať pri expozícii	
	Kvantifernový test u vysokorizikových	+			
Serologia a i.	VZV a CMV serologia	+			Ponúknuť očkovanie, ak nebolo
	Morbilli/rubeola	+			Ponúknuť očkovanie, ak nebolo
	Toxoplazmoza	+			
	Podľa anamnézy - leishmania, tropické parazity (schisto, strongyloides)	+/-			Vyšetrenie pri pozitívnej cestovateľskej anamnéze

 <b>(pokračovanie) Manažment pacienta s HIV infekciou v úvode a pri kontrolách</b>					
Posúdenie		V čase HIV dg	Pred cART	Frekvencia kontrol	Poznámky
<b>Neinfekčné komorbidity</b>					
Hematológia	KO+diferenciál	+	+	3-12 mes.	
	Hemoglobinopatie	+			Vyšetrenie u rizikových pacientov
	G6PD	+			Vyšetrenie u rizikových pacientov
Habitus	BMI // Hmotnosť	+	+	ročne	
KVS	Posúdenie rizika (Framingham skóre)	+	+	ročne	U všetkých mužov >40 rokov a žien >50 rokov, aj bez KVO
	EKG	+	+/-		Základné EKG pred začatím ARTs PI, u ktorých možné riziko prevodových porúch
Hypertenzia	TK	+	+	ročne	
Lipidy	c.chol, HDL, LDL, TGL	+	+	ročne	Opakujte nalačno, pri určitých lekárskech intervenciách (t. j. ≥8 hod. bez kalorického príjmu)
Glykemický status	Glykémia	+	+	6-12 mes.	Zvážiť oGTT / HbA1c, ak glykémia 7,5-9,6 mmol/l (100-125 mg/dL)
Pečeň	Posúdenie rizika	+	+	ročne	Častejšie sledovanie pri ART s hepatotoxickými liekmi
	ALT/AST, ALP, bili	+	+	3-12 mes.	
Obličky	Posúdenie rizika	+	+	ročne	
	GF (aMDRD), mikroalbuminúria	+	+	3-12 mes.	Častejšie sledovanie rizikových faktorov, ak je prítomné riziko CHRI a/alebo pri ART liečbe s nefrotoxickými liekmi
	Moč Ch+S	+	+	ročne	Každých 6 mesiacov, ak eGFR <60 ml/min. Ak proteinúria ≥1+ a/alebo eGFR <60 ml/min. zrelizovať UP/C alebo UA/C

 <b>(pokračovanie) Manažment pacienta s HIV infekciou v úvode a pri kontrolách</b>					
Posúdenie		V čase HIV dg	Pred cART	Frekvencia kontrol	Poznámky
<b>Neinfekčné komorbidity</b>					
Kostný status	Kostný profil- Ca, PO4, ALP	+	+	6-12 mes.	
	Posúdenie rizika (Framin. skóre u >40 r.)	+	+	2 r.	Doplniť DXA u rizikových pacientov
Vitamin D	25-OH vit. D	+		pri indikácii	Vyšetrenie u pacientov v riziku
Psychický status	Neurokognitívny stav - skríningové otázky	+	+	2 r.	Skríning všetkých pacientov. Ak abnormálne správanie, pozri algoritmus pre ďalšie hodnotenie
	Depresia - skríningové otázky	+	+	1-2 r.	Skríning u rizikových pacientov
Malignity	Mamografia			1-3 r.	Ženy 50-70 ročné
	PAP krčka uteru			1-3 r.	Sexuálne aktívne ženy
	Anoskopia a PAP (MSM)			1-3 r.	Dôkaz o benefite vyšetrenia neistý
	USG abdomenu , AFP			6 mes.	Pacienti s cirhózou
	iné				Diskutabilné

### Špeciálne podmienky pre začatie liečby (váha dôkazov úrovne II, A):

- vyšetrenie HLA B:57 pri voľbe ABC,
- vyšetrenie HIV-1 tropizmu pri voľbe MVC,
- podávanie antituberkulotickej liečby (vzhľadom k možnej progresii alebo reaktivácii latentnej tuberkulózy v rámci syndrómu imunitnej obnovy (IRIS)),
- myelosupresiu spôsobujúce liečivá používané pri oportúnnych infekciách (môžu imitovať dreňové útlmy vznikajúce v dôsledku pokročilej HIV infekcie).

### Voľba antiretrovírusových liekov (váha dôkazov úrovne II, A):

Vývoj liečiv ART významne ovplyvnil výber preparátov pri zahájení liečby. Vlastnosti liekov zo skupiny inhibítorov integrázy (INSTI), ako sú vysoká účinnosť, bezpečnostný profil, minimum nežiaducich účinkov a dobrá tolerancia, predurčili tieto preparáty na použitie v preferovaných liečebných režimoch. Proteázový inhibítor darunavir (DRV) posilnený ritonavírom (RTV), má vysokú genetickú bariéru voči rezistencii a je odporúčaný pre pacientov s nižšou adherenciou.

Antiretrovírusová liečba je celoživotná. V prípadoch, u ktorých je to možné, sa odporúča požitie fixnej kombinácie liečiv v jednej tablete.

### Iniciálna kombinovaná liečba pre HIV pozitívne osoby bez predchádzajúcej ART (váha dôkazov úrovne I, A):

Z odporúčaných režimov u osôb začínajúcich ART odporúčame používať INSTI ako preferovaný tretí agens v kombinovanej liečbe.

Nevyhnutným faktom je prispôbenie antiretrovírusových režimov každému jednotlivcovi individuálne, pretože iné triedy tretích agensov (napr. posilnený PI) môžu byť indikované v prípade prítomnosti rezistencie alebo je potrebné zohľadniť iné riziká ako napr. adherenciu k liečbe.

Pred výberom režimu ART je dôležité skontrolovať ak:

- je žena tehotná: Antiretrovírusový režim pre tehotné ženy, ktoré predtým neliečili ART,
- má osoba oportúnnu infekciu: Začatie režimu ART u osôb s oportúnnymi infekciami,
- má osoba TB: antiretrovírusové režimy pri súbežnej infekcii TB / HIV,
- má osoba potenciálne vedľajšie účinky na liečbu: Komorbidita, úprava dávky kvôli poškodeniu obličiek a pečene,
- je osoba liečená inými liekmi: liekové interakcie,
- má osoba ťažkosti s prehĺtaním: Podávanie ARV liekov u HIV pozitívnych osôb s ťažkosťami pri prehĺtaní.


### Odporúčané režimy (vyberie sa jeden z nasledujúcich): TAB 3

Z odporúčaných režimov u HIV pozitívnych bez predchádzajúcej ART uprednostňujeme použitie neposilneného INSTI s vysokou genetickou bariérou (DTG alebo BIC) ako preferovanej tretej zložky. Prispôsobenie antiretrovírusových režimov pre každého jednotlivca je nevyhnutné, pretože iné triedy monokomponentov (napr. PI/booster) by sa mohli viesť v rozvoji rezistencie.

Na Slovensku však je výber liečiv ovplyvnený aj kagetorizáciou liekov a to svojimi indikačnými a preskripčnými obmedzeniami, ktoré sú nastavené kategorizačnou komisiou MZ SR.

(v Tab. č. 3 sú vybrané len lieky, ktoré sú v súčasnosti povolené na iniciáciu liečby agentúrou EMA, v abecednom poradí).


Tab. č. 3

 <b>Odporúčané režimy</b>		
Režim	Upozornenie	Požiadavka na jedlo
ABC/3TC/DTG HLA-B*57:01 negatívne HBsAg negatívne	Antacidá obsahujúce Al/Ca/Mg alebo multivitamíny je vhodné užiť minimálne 2 hod. po ART alebo 6 hod. pred ART. Úprava dávky DTG 50 mg 2-krát denne pri liečbe rifampicínom	Nie
TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + DTG TAF/FTC/BIC	Antacidá obsahujúce Al/Ca/Mg by sa mali užívať 2 hod. po BIC (podmienky nalačno), zatiaľ čo Ca, Mg, Fe alebo multivitamínové doplnky môžu byť podávané súčasne s jedlom	Nie
TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + RAL 1-krát denne alebo 2-krát denne	Súčasné podávanie antacid obsahujúcich Al alebo Mg nie je odporúčané. Súčasné podávanie RAL 1200 mg 1-krát denne s anacidami s Ca alebo s Ca, Mg, Fe sa neodporúčajú. RAL 400 mg alebo 800 mg 2-krát denne pri liečbe rifampicínom. Alternatívne užívanie RAL 400 mg 2-krát denne	Nie
DTG + 3TC	Ak je počet CD4 >200 bb/μL a HIV-VL <100 000 kópii/ml HBsAg negatívne	Nie
TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		
TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	Len ak je počet CD4 >200 bb/μL a HIV-VL <100 000 kópii/ml PPI kontraindikované; Blokátory H2 antagonistov sa majú užívať 12 hod. pred alebo 4 hod. po RPV	S jedlom
TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + DRV/c alebo + DRV/r TAF/FTC/DRV/c	Monitorovať osoby so známou alergiou na sulfonamidy	S jedlom



**Alternatívne režimy (ak nie je ktorýkoľvek z preferovaných režimov možný alebo dostupný, bez ohľadu na dôvod) (váha dôkazov úrovne II, A):**

**Tab. č. 4**

 <b>Alternatívne režimy</b>		
Režim	Upozornenie	Požiadavka na jedlo
ABC/3TC + RAL 1-krát denne alebo 2-krát denne	Súčasné podávanie antacid obsahujúcich Al alebo Mg nie odporúčané. Súčasné podávanie RAL 1200 mg 1-krát denne s antacidami s Ca alebo s Ca, Mg, Fe sa neodporúčajú. RAL 400 mg alebo 800 mg 2-krát denne pri liečbe rifampicínom	Nie
TAF/FTC/EVG/c alebo TDF/FTC/EVG/c	Antacidá obsahujúce Al/Ca/Mg alebo multivitamíny je vhodné užiť minimálne 2 hod. po ART alebo 6 hod. pred ART	S jedlom
ABC/3TC + EFV TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Len ak je HIV-VL <100 000 kópii/ml	Pred spaním alebo 2 hod. pred večerou
ABC/3TC + ATV/c alebo + ATV/r	Len ak je HIV-VL <100 000 kópii/ml	S jedlom
ABC/3TC + DRV/c alebo + DRV/r	Monitorovať osoby so známou alergiou na sulfonamidy	S jedlom
TAF/FTC alebo TDF/FTC alebo TDF/3TC + ATV/c alebo + ATV/r		S jedlom
RAL 400 mg 2-krát denne + DRV/c alebo + DRV/r	Len ak je počet CD4 > 200 bb/μL a HIV-VL <100 000 kópii/ml Súčasné podávanie antacid obsahujúcich Al alebo Mg nie je odporúčané	S jedlom

Pri výbere liečiv je potrebné zohľadniť:

- toleranciu,
- dávkovanie (preferované sú fixné kombinácie v jednej tablete a režimy s nižším počtom tabliet),
- neuroprotektívny efekt (prevencia neurokognitívnej poruchy, výber liečiv s dobrým prienikom do CNS – ABV, FTC, ZDV, LPV/r),
- poruchy lipidového metabolizmu (z PI je menej vhodný LPV/r, FPV, SQV),
- psychické poruchy (nevhodný EFV),
- hepatopatie (nevhodný NVP, niektoré PI),
- nefropatie (nevhodný TDF a liečivá potencované COBI),
- anémiu a hemotoxické lieky (nevhodný je ZDV).

### Ciele ART

Za 3 mesiace po začatí ART dosiahnuť počet kópií RNA HIV-1 menej ako 400 kópií/ml plazmy (t.j. nutné kontrolovať minimálne po 3. a po 6. mesiaci, ak pri vyšetrení po 3. mesiaci nedosiahne supresiu pod 50 kópií na ml plazmy (váha dôkazov úrovne I, A).

Za 6 mesiacov po začatí ART dosiahnuť počet kópií RNA HIV-1 pod detekovateľnú hranicu. V priebehu liečby je potrebné hodnotiť nielen efekt, ale aj nežiaduce účinky liečby. Rozoznávame včasné (do 4-6 týždňov) a neskoré (po viac ako 6 týždňoch) nežiaduce účinky. Tieto monitorujeme na základe fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych testov (krvný obraz, mineralogram, glykémia, hladina kreatinínu a urey, pečenné testy, amylázy a iných) (váha dôkazov úrovne II, A).

Dlhší interval kontrol je prípustný u pacientov liečených ART, ktorí v posledných 2 rokoch udržujú konštantne hlbokú vírusovú supresiu pod hladinou detekovateľnosti a nemajú žiadne významné známky sekundárnych nežiadúcich javov spojených s užívaním ART. Výberové a ďalšie vyšetrenie a ich frekvenciu indikuje ošetrojúci lekár na základe klinického alebo laboratórneho nálezu alebo možných klinických, či epidemiologických súvislostí (váha dôkazov úrovne II, B).

Postmenopauzálne ženy, astenický habitus, hypogonadizmus, užívanie steroidov, zlomenina krčku femuru alebo ľahká zlomenina v anamnéze, fajčenie, konzumácia alkoholu.

### **Zmena kombinácie ART (váha dôkazov úrovne I, A):**

Indikácie, ktoré vedú k zmene liečby sú najčastejšie:

- toxicita podávaných liečiv,
- manifestácia liekových interakcií,
- manifestácia nežiaducich účinkov,
- plánované tehotenstvo,
- prevencia dlhodobej toxicity,
- starnutie alebo komorbidity (kardiovaskulárne ochorenie, neochorenie, metabolické ochorenie),
- simplifikácia režimu (jednotabletový režim).

### **Antiretrovírusová liečba pri špeciálnych okolnostiach**

#### **Gravidita (váha dôkazov úrovne II, A)**

Hlavným cieľom ART v tehotenstve je zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV. S cieľom dosiahnuť nedetekovateľnú vírusovú nálož je žiaduce začať ART v akomkoľvek stupni gravidity. Vzhľadom k prednostiam a nežiaducim účinkom ARV liečiv jednotlivé režimy delíme na - *preferované, nevhodné a kontraindikované*.

#### *Preferovaný režim:*

Základom je kombinácia NtRTI + NRTI, resp. 2NRTI: TDF/FTC, ABV/3TC

Tretou zložkou kombinácie je PI: DRV/r, LPV/r, alebo INSTI: RAL

#### *Nevhodný režim:*

PI: ATV/r, NNRTI: ETV, INSTI :EVG, DTG



Pokiaľ nie je v treťom trimestri a pred termínom pôrodu dosiahnutá nedetekovateľná vírusová nálož je vhodné zvážiť prídanie RAL (INSTI).

### **Kontroly v gravidite realizuje:**

- gynekológ podľa harmonogramu dispenzárnych kontrol,
- infektológ v HIV centre á 1-2 mesiace.



Tab. č. 5

 <b>Manažment liečby gravidnej HIV pozitívnej ženy (podľa EACS)</b>	
Kritéria začatia ARV liečby v gravidite (podľa nižšie uvedených situácií)	Rovnaké kritéria ako pre netehotné ženy
Cieľ liečby u tehotných žien	Úplná supresia VL HIV v plazme najneskôr v treťom trimestri a špeciálne pred pôrodom
Testovanie rezistencie	Rovnaké ako pre netehotné ženy, teda pred začatím liečby a v prípade virologického zlyhania
<b>SITUÁCIA</b>	
1. Žena, ktorá plánuje otehotnieť a užíva už ARV liečbu	1. Ponechať na ARV liečbe, zmeniť režimy, ktoré sú kontraindikované v gravidite (ddI + d4T, trojkombinácia NRTI)
2. Žena, ktorá otehotnela počas užívania ARV liečby	2. Ponechať na ARV liečbe, zmeniť režimy, ktoré sú kontraindikované v gravidite (ddI + d4T, trojkombinácia NRTI)
3. Ženy, ktoré otehotnejú a nezačali užívať ARV liečbu	3. Odporúča sa začať ARV terapiu čo najskôr
4. Ženy, u ktorých sa HIV diagnostikuje po 28. týždni tehotenstva	4. ARV liečbu nutné začať okamžite, odporúča sa podávanie integrázového inhibítora v kombinácii, ktorého užívanie vedie k rýchlemu zníženiu virémie
5. Ženy, u ktorých vírusová záťaž nie je nedetekovateľná v treťom trimestri	5. Vyšetriť rezistenciu a zvážiť prídanie integrázového inhibítora do kombinácie za účelom rýchleho zníženia virémie
Antiretrovírusová liečba v tehotenstve	Rovnaká ako u netehotných žien
	Nevirapín nedávať do kombinácie iniciálneho režimu v gravidite. Avšak možné je pokračovanie v liečbe, ak bola liečba v kombinácii s nevirapínom začatá pred tehotenstvom
	Ak nie sú iné možnosti alebo nie je vyhovujúci iný režim, je možné začať s režimom obsahujúcim EFV. Pokračovanie v režime s EFV je možné, ak liečba bola začatá pred graviditou
	Pri voľbe boostovaného proteázového inhibítora preferovať LPV/r alebo ATV/r
	Možné pokračovať v liečbe RAL, EVG/c, DRV/r alebo RPV
	Pre limitované skúsenosti, používanie TAF a DTG v gravidite sa odporúča len s veľkou opatrnosťou
 <b>(pokračovanie) Manažment liečby gravidnej HIV pozitívnej ženy (podľa EACS)</b>	
Kritéria začatia ARV liečby v gravidite (podľa nižšie uvedených situácií)	Rovnaké kritéria ako pre netehotné ženy
Kontraindikované lieky počas tehotenstva	ddl + d4T, trojkombinácia NRTI
Intravenózne podanie zidovudínu počas pôrodu	Len ak je vírusová záťaž >50 kópií/ml v 34. - 36. týždni gravidity Pri nedetekovateľnej VL HIV je benefit neistý
Jedna dávka nevirapínu počas pôrodu	Neodporúča sa
Cisársky rez	Ak je vírusová záťaž >50 kópií/ml v 34. - 36. týždni tehotenstva Pri nedetekovateľnej VL HIV sa odporúča vaginálny pôrod

### Manažment liečby gravidnej HIV pozitívnej ženy (podľa EACS)

Intravenózne zidovudín sa počas a tesne pred pôrodom podáva u HIV pozitívnych žien s vírusovou záťažou v 34. – 36. týždni gravidity viac ako 50 kópií/ml, alebo neznámou hodnotou vírusovej záťaže. Podanie intravenózneho zidovudínu počas pôrodu nie je nutné u žien s vírusovou záťažou pod 50 kópií/ml počas celej gravidity (váha dôkazov úrovne II, A).

Pokiaľ je u ženy diagnostikovaná HIV infekcia v neskorom týždni gravidity, v druhom alebo treťom trimestri, antiretrovírusová liečba sa musí zahájiť okamžite a do kombinácie sa pridáva integrázový inhibítor (najčastejšie raltegravir), ktorý vedie k najrýchlejšiemu zníženiu vírusovej záťaže.

U žien, ktoré počas gravidity neboli sledované a neužívali ani antiretrovírusovú liečbu, manažment pôrodu sa realizuje ako u žien s vírusovou záťažou viac ako 50 kópií/ml a následne novorodenec užíva trojkombináciu antiretrovírotík štyri týždne.

HIV pozitívne pacientky s pokročilou imunodeficienciou pokračujú v profylaxii oportúnnych infekcií. Pred pôrodom je nutné ukončiť liečbu kotrimoxazolom, ktorý môže vyvolať jadrový ikterus u novorodenca.

V spolupráci s infektológom, gynekológ – pôrodník najneskôr v 34. - 36. týždni gravidity by mal určiť spôsob a termín pôrodu (váha dôkazov úrovne II, A).

Prenos HIV infekcie pri dojčení sa odhaduje na 30 – 50 %, preto je nutné toto riziko čo najviac eliminovať. Po pôrode sa teda zastavuje laktácia podaním antagonistov prolaktínu.

### **HIV infekcia – plod a novorodenec**

Tolerancia plodu aj novorodencov počas užívania antiretrovírusových liekov je relatívne dobrá. Stále sa ešte diskutuje o riziku pôrodu prematúrneho novorodenca počas užívania niektorých proteázových inhibítorov. Tolerancia k niektorým antiretrovirotikám ešte nebola zdokumentovaná.

Materské protilátky IgG prechádzajú placentou, preto je diagnostika založená na metóde PCR. Tieto testy sa vykonávajú po narodení (do 48 hod.). Následné kontroly u dieťaťa a perinatálne exponovanému HIV infekcii matky aj v prípade prvého negatívneho výsledku prebiehajú následne v 1., 3. a 6. mesiaci až do vylúčenia nákazy s doplnením sérologického testu anti-HIV protilátok v 18. mesiaci života. Každý pozitívny výsledok PCR metódikou sa opätovne musí zopakovať. Očkovanie u HIV pozitívnych detí prebieha ako u zdravých okrem BCG vakcíny. U dieťaťa s vysokým rizikom prenosu HIV infekcie a prematúrne narodených sa odporúča užívanie trimetoprim-sulfametoxazol 5 - 10 mg/kg/dávkou ako prevencia infekcie (váha dôkazov úrovne II, A).

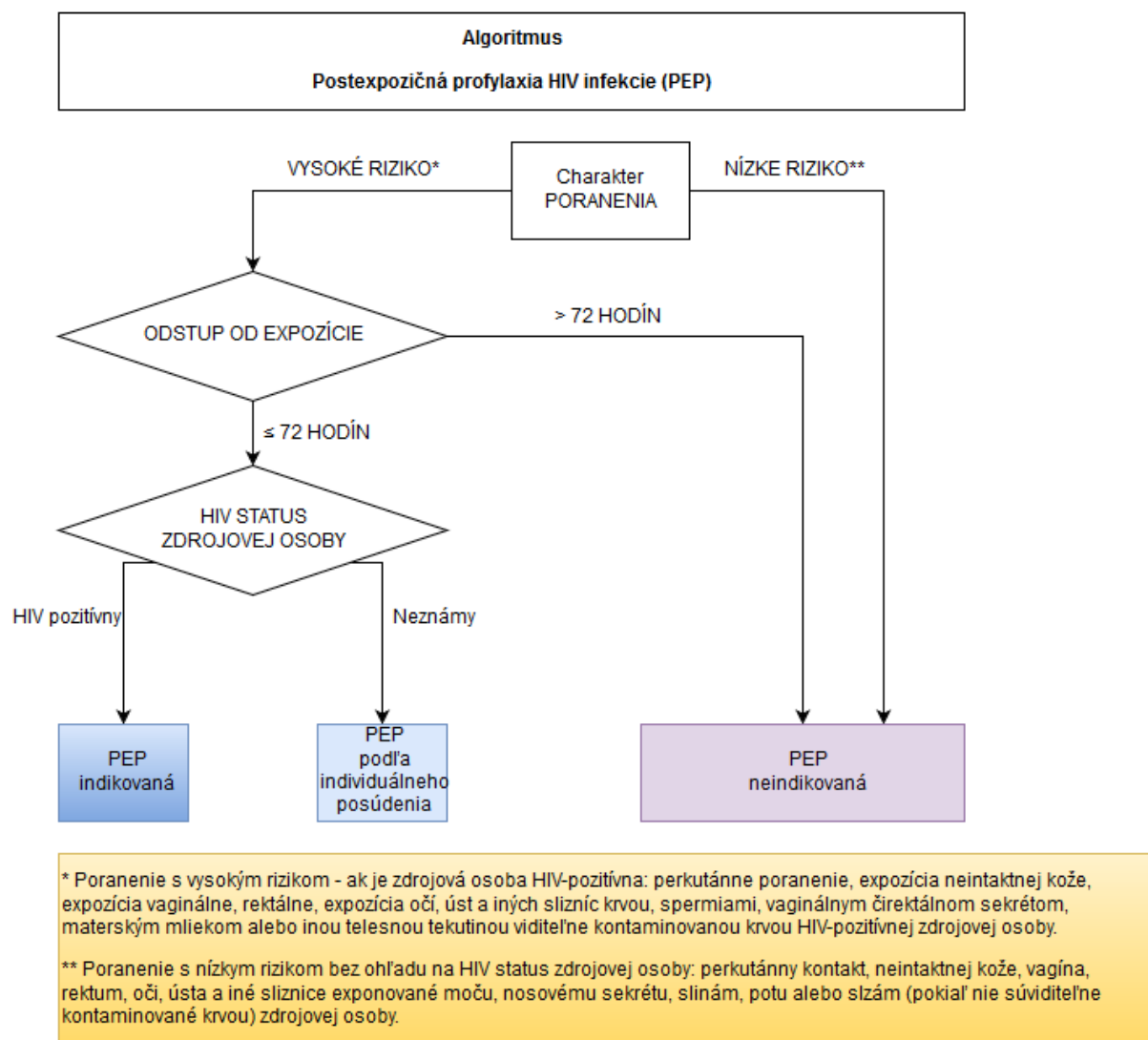
Podľa viacerých svetových odporúčaní sa u novorodencov s nízkym rizikom prenosu HIV infekcie indikuje postexpozičná antiretrovírusová profylaxia v monoterapii zidovudínom v dávke 4 mg/kg/dávka 2 x denne v trvaní 4 – 6 týždňov. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sa odporúča postexpozičná monoprophylaxia nevirapínom alebo zidovudínom (váha dôkazov úrovne I, A).

U novorodencov s vyšším rizikom prenosu HIV infekcie sa odporúča kombinovaná postexpozičná antiretrovírusová profylaxia vo viacerých scenároch a podľa jednotlivých krajín. Svetová zdravotnícka organizácia odporúča kombináciu zidovudín 2 x denne s nevirapínom 1 x denne počas 6 týždňov života. Americké a britské spoločnosti uvádzajú niekoľko možností a to, zidovudín 6-tich týždňov a nevirapín (3 dávky) 12mg do 6 hodín po narodení, následne po 48 hodinách a tretia dávka po 96 hodinách. Druhou variantou je podávanie zidovudínu 6 týždňov a 2 – 6 týždeň nevirapín s lamivudínom (NVP 6mg/kg 2x denne, 3TC 2mg/kg 2x denne). Poslednou variantou postexpozičná antiretrovírusová profylaxia v trojkombinácii na 4 týždne (váha dôkazov úrovne I, A).

Iné komorbidity a koinfekcie sú rozpracované v EACS Guidelines On line :

<http://www.europeanaidsclicinalsociety.org/>

## Algoritmus č. 2: Postexpozičná profylaxia HIV infekcie (PEP)



Zdroj: autori štandardu

PEP (profylaxia po expozícii) je indikácia antiretrovirových liekov po potenciálnom vystavení sa infekcii HIV, aby sa zabránilo prenosu infekcie. Pravdepodobnosť prenosu HIV súvisí z množstvom vírusu prítomného v inokule. Podľa CDC je priemerné riziko prenosu HIV po profesionálnej perkutánnej expozícii asi 0,3 % a žiadny režim PEP nedokáže zaistiť absolútnu ochranu pred možnou nákazou. V indikovaných prípadoch v časovom limite dokáže PEP znížiť riziko prenosu infekcie až 10 násobne (váha dôkazov úrovne II, B).

### Indikácie

**Zhodnotenie biologického materiálu** (váha dôkazov úrovne II, A):

- infekčný: krv, telové tekutiny (likvor, perikardilány a pleurálny výpotok, plodová voda), genitálne sekrety (sperma, vaginálny sekret), mlieko,
- neinfekčný: moč, výkaly, sliny, zvratky, spútum, slzy, pot.

**Množstvo kontaminujúceho materiálu:**

- vysoko rizikové: viditeľná krv v ihle, na chirurgickom nástroji,

- menej rizikové: nepatrné množstvo na nástroji.


#### **Povaha poranenia:**

- vysoko rizikové: hlboký vpich, alebo porezanie pri operácii,
- menej rizikové: škrabnutie, postriekanie krvou neintaktnej kože.

#### **Stav zdrojovej osoby:**

- vysoko rizikový: istá HIV infekcia neliečená (s vysokou plazmatickou virémiou),
- menej rizikový: liečená osoba s predpokladanou nízkou virémiou,
- možná infekcia HIV: u osoby s neznámym statusom.

**Tab. č. 6**

 <b>Postexpozíčná profylaxia HIV infekcie (PEP)</b>		
Riziko	Druh expozície	Status zdrojovej osoby
Krv	Subkutánná alebo intramuskulárna penetrácia s i.v. alebo i.m ihlou alebo intravaskulárne zariadenie	HIV pozitívny alebo HIV status neznámy, ale s prítomnosťou možného rizika HIV
	Perkutánné poranenie ortým nástrojom (lanceta), ihla i.m. alebo s.c., ihlec. Kontakt >15 min. so sliznicou alebo porušenou kožou	HIV pozitívny
Genitálny sekrét	Análny alebo vaginálny sexuálny kontakt bez PrEP alebo s nízkou adherenciou k PrEP	HIV pozitívny s pozitívnou virémiou alebo serologický status neznámy, ale s prítomnosťou rizika HIV. Ak zdrojová osoba je na ART, vhodné podanie PEP. Odporúča sa opakovať VL HIV RNA u zdrojovej osoby, ak nedetekovateľná, PEP môže byť ukončená
	Orálny sex (prijemca) s ejakuláciou bez PrEP alebo s nízkou adherenciou k PrEP	HIV pozitívny s pozitívnou virémiou
Intravenózne užívanie drog	Výmena striekačiek, ihliel, príprava materiálu	HIV pozitívny

PEP je indikovaná pri vysoko rizikovom poranení od zdrojovej osoby HIV pozitívnej alebo podozrivej z infekcie, ďalej u menej rizikového poranenia od zdrojovej osoby HIV pozitívnej.

Odporúča sa rýchle testovanie zdrojovej osoby na HCV a HIV (ak nie je známy status HIV). Ak je zdrojová osoba HIV pozitívna na ART s detekovateľnou VL-HIV RNA, potrebné je doplnenie vyšetrenia rezistencie. Taktiež sa javí potrebnou aj individualizácia PEP podľa histórie liečby zdroja a predchádzajúcich testov rezistencie. Pokiaľ ide o sexuálnu expozíciu, ak HIV pozitívny zdroj zdokumentoval nedetekovateľnú VL-HIV, PEP sa už neodporúča. PEP sa má začať v ideálnom prípade do 4 hodín po expozícii a maximálne do 48/72 hodín. PEP sa užíva 4 týždne (pokiaľ nie je prerušená z dôvodu nedostatočnej indikácie) (váha dôkazov úrovne II, A).

#### **Režimy PEP:**

TDF / FTC alebo TAF / FTC (alternatíva: ZDV / 3TC) + ponuka RAL 400 mg 2x denne alebo RAL 600mg 2 tbl 1x denne alebo + DRV / r 1 x denne. Za alternatívy sa môžu považovať aj TDF / FTC alebo TAF / FTC + DTG qd alebo TAF / FTC / BIC (váha dôkazov úrovne II, A).

U exponovanej osoby je vhodné doplniť kompletne sérologické vyšetrenie sexuálne prenosných chorôb. Vyšetrenie sérologie HIV + HBV a HCV, tehotenský test (ženy) je potrebné u exponovanej osoby zrealizovať do 48 hodín po expozícii. Nasleduje opätovné

prehodnotenie indikácie PEP odborníkom na HIV do 48 až 72 hodín a posúdenie znášateľnosti režimu PEP (váha dôkazov úrovne II, A).

Kontrolné vyšetrenia transamináz, HCV-PCR a sérologia HCV sa realizujú po mesiaci, ak je zdrojová osoba HCV pozitívna (dispenzarizovaná alebo je prítomné riziko HCV infekcie). Kontrolné vyšetrenie sérologie HIV sa opakuje po doužívaní PEP a následne o mesiac neskôr. Na Slovensku sa sérologické testy realizujú aj po 3 a 6 mesiacoch po expozícii k definitívnemu vylúčeniu infekcie HIV (váha dôkazov úrovne III, C).

Pri opakovaných vystaveniach sa HIV infekcii je na mieste aj diskusia o možnosti začať program PrEP.

## **Prognóza**

Liečba HIV a prevencia HIV sa v posledných rokoch výrazne zlepšili v dôsledku vývoja perorálnych antiretrovirov, ktoré sú potentné, vo všeobecnosti dobre tolerované a vedú k virologickému potlačeniu a zníženému prenosu HIV.

Prognóza ochorenia je definovaná ako výsledok alebo očakávaný priebeh choroby. V súčasnosti neexistuje žiadny liek na HIV a bez liečby je prognóza definitívna - smrteľná. Priebeh infekcie HIV do štádia AIDS trvá niekoľko rokov (váha dôkazov úrovne II, B).

Medzi faktory, ktoré ovplyvňujúce prognózu HIV infekcie patria:

- Absolútny počet CD4 lymfocytov. Nižší počet znamená slabú imunitu a pravdepodobnosť ďalších oportúnnych infekcií, ktoré môžu často ohroziť život.
- Vírusová záťaž v krvi. Vysoký počet životaschopných vírusových častíc v krvi je ďalším ukazovateľom horšej prognózy.
- Vek pacienta. Dojčatá a staršie osoby sú viac ohrozené horším priebehom a rýchlou progresiou choroby.
- Sprievodné infekcie vírusom hepatitídy B alebo C.
- Injekčné užívanie drog.
- Osoby so srdcovým ochorením alebo ochorením pečene majú často zlú prognózu.

Nateraz je dispenzarizácia HIV pozitívnej osoby špecialistom - infektológom v HIV centre doživotná.

## **Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)**

Z posudkového hľadiska môže liečba HIV infekcie s ďalšími koinfekciami alebo oportúnnyimi infekciami podmieňovať dočasnú pracovnú neschopnosť v dĺžke potrebnej na dosiahnutie uspokojivej kompenzácie klinického stavu. V pokročilom štádiu HIV infekcie - v štádiu AIDS s oportúnnyimi infekciami a onkologickými ochoreniami je možné zväžiť aj dlhodobú pracovnú neschopnosť a v indikovaných prípadoch aj osobitné posúdenie za účelom priznania invalidity.

## **Zabezpečenie a organizácia starostlivosti**

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti o HIV pozitívneho pacienta je poskytovaná podľa popisu v bode Kompetencie. Ďalší manažment je zabezpečený v súlade s aktuálnymi svetovými, či európskymi štandardami a aktuálnymi štandardami MZ SR a jednotlivých odborností.

## **Alternatívne odporúčania**

V špecifických prípadoch vyžadujúcich odlišné riešenie pacienta a nevyhnutnosť iných alternatívnych režimov ART (pri zohľadnení koinfekcií a komorbidít pacienta) je možné postupovať iným ako štandardným spôsobom. Rôzne alternatívne režimy sú rozpracované v EACS Guidelines on line : <http://www.europeanidsclinicalociety.org/>

V prípade odmietnutia ARV liečby pacientom napriek poučeniu je potrebné tento fakt zdokumentovať v zdravotnej dokumentácii pacienta.

## **Špeciálny doplnok štandardu**

### **PrEP**

Svetová zdravotnícka organizácia odporúča implementovať PrEP do systémov zdravotnej starostlivosti jednotlivých krajín a vo väčšine európskych krajín bolo poskytovanie PrEP presadené. Vzhľadom k tomu, bol vypracovaný pracovný postup SSI (súčasť odporúčaní SSI) ako nástroj koordinujúci poskytovanie PrEP, požadujúce vyšetrenia a kontroly. Predložený dokument predstavuje doplnok preventívnych opatrení a prostriedkov na tlmenie rizík (harm reduction), kde tradičné spôsoby prevencie zlyhávajú. Berie do úvahy epidemiologické argumenty, t.j. význam pre ochranu jednotlivcov pred infekciou aj priaznivý vplyv na incidenciu a prevalenciu infekcie HIV.

Výbor SSI predpokladá plné hradenie PrEP liekov žiadateľom a žiadúcou sa zdá byť aj spoluúčasť klienta na následných kontrolných vyšetreniach podľa cenníka príslušnej nemocnice, keďže sa jedná o nadštandardnú zdravotnú starostlivosť. V opačnom prípade u niektorých žiadateľov to môže viesť k non-adherencii, či ilegálnemu ochodovaniu. PrEP nesmie byť záujemcom vymáhaná a pri jej neposkytnutí nie je možné (pri účinnej ochrane kondómom) prenášať zodpovednosť pri získaní infekcie na iných.

Dokument PrEP je súčasťou odporúčaní postupov pre výkon prevencie.

Sledovanie týchto pacientov by mal zabezpečovať lekár špecialista so skúsenosťami v oblasti infetoklógia (nemusí byť lekár z HIV centra).

## **Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu**

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu bude po roku a následne každé 2 roky po zasadnutí a schválení nových európskych odporúčaní EACS (European AIDS Clinical Society). Revízia môže byť iniciovaná aj pri známom novom vedeckom dôkaze

o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby, a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Pravidelne dopĺňať a aktualizovať Národný program prevencie HIV/AIDS v Slovenskej republike na príslušné roky tak, aby reflektoval potreby komplexného manažmentu, epidemiologickú situáciu a sociálno-zdravotnú starostlivosť.

## Literatúra

1. [aidsmap.com/HIV-and-having-a-baby/page/1044918/](http://aidsmap.com/HIV-and-having-a-baby/page/1044918/)
2. [aidsmap.com/Pregnancy-and-birth/page/1550310/](http://aidsmap.com/Pregnancy-and-birth/page/1550310/)
3. Beneš a kol: Infekční nemoci, Galén, Praha 2009
4. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm. Rep.* 1992, 18 41 /RR-17/: 1-19
5. Centers for Disease Control (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. *MMWR*, 2001, 50( RR-11):1–52
6. EACS Guidelines version 10.0 – November 2019 Available from: <http://www.europeanclinicalaidsociety.org/>
7. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
8. <http://www.ruvzba.sk/poradne/HIV.html>
9. Jilich, Kulířová: HIV infekce, současné trendy v diagnostice, léčbě a ošetrovatelství, Mladá fronta 2014
10. Rozsypal, H.: Novorozenec ženy infikované lidským virem imunodeficiencie (HIV). *Neonatologické listy*, 2010;16(1):7-11. ISSN 1211-1600.
11. Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M: Pathogenesis of HIV-1 infection, In: Hoffmann C, Rockstroh JK: HIV 2012/2013. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2012: p.20-43
12. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et. al. Birth defects and ART in the French Perinatal Cohort, a prospective exhaustive study among 13 124 live births from 1994 to 2010 (abstract). In 19th CROI; 3-6 March 2013; Atlanta, GA. Abstr. no.
13. Snopková S, Rozsypal H, Aster V, Sedláček D, Kapla J, Jerhotová Z, Olbrachtová L, Zjevíková A, Dlouhý P, Jilich D, Veselý D: Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a poexpoziční profylaxe infekce HIV, Leden 2016
14. Taylor GP, Clayden P, Dhar J, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med* 2012; 13(S2): 87-157.
15. Volberding, P., Sande, M., Lange, J., Greene, W.: Global HIV/AIDS Medicine. Elsevier, 2008. 830 s. ISBN: 978-1-4160-2882-6.
16. Zákon č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov

## **Poznámka:**

*Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy*

*d'alšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.*

*Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.*

## **Účinnosť**

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. apríla 2020.

**Peter Pellegrini**  
poverený  
vedením  
ministerstva