

Názov:

**Štandardný postup na výkon prevencie
šírenia HIV infekcie v rizikovej
populácii v SR: Hodnotenie a výber
pacientov na profylaxiu pred expozíciou
HIV**

Autori:

MUDr. Pavlína Bukovinová, PhD.

prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD.

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 na výkon prevencie šírenia HIV infekcie v rizikovej populácii v SR: Hodnotenie a výber pacientov na profylaxiu pred expozíciou HIV

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
007	22. september 2020	schválené	1. december 2020

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Pavlína Bukovinová, PhD.; prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.; prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MUDr. Kvetoslava Bernátová, MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Mgr. Milada Eštoková; MUDr. Michaela Fajtová; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; MUDr. Jozef Kalužay; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; MUDr. Adriana Šimková; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Katarína Mažárová

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; MUDr. Mgr. Alexandra Mamová; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Bóka Andrej; doc. MUDr. Bražinová Alexandra; RNDr. Brňová Jaroslava, PhD. Mgr.; JUDr. Lucia Duravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Mánya Zsolt, PhD.; JUDr. Rohal Peter, PhD.; Mgr. Škvarková Zuzana, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239).

Kľúčové slová

prevencia, postup na výkon prevencie, štandardný postup HIV infekcii, PrEP, riziková populácia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

DXA	dvojenenergetická röntgenová absorpciometria
eGFR	odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie
FDA	Food and Drug Administration
FTC	emtricitabín
HAV	vírus hepatitídy A
HBV	vírus hepatitídy B
HCV	vírus hepatitídy C
HIV	vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
IZA	Inštitút zdravotných analýz
MSM	muži, ktorí majú sex s mužmi
MSW	muži, ktorí majú sex iba so ženami
MZSR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
PrEP	predexpozičná profylaxia
SOP	štandardné operačné procesy
SOP	štandardný operačný proces
STI	sexuálne prenosná infekcia
ŠP	štandardný postup
TAF - FTC	tenofovir - alafenamid - emtricitabín
TDF - FTC	tenofovir - dizoproxilfumarát - emtricitabín
ÚVZ SR	Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky
VZSaP	odbor verejného zdravia, skrínigov a prevencie

Kompetencie

Výkon tohto štandardného postupu je v kompetencii:

- **infektológa, lekára tropickej medicíny, lekára bez špecializácie** (v príprave) pre manažmentu v infektologickej ambulancii,
- **sestra poskytujúca ošetrovateľskú starostlivosť o pacienta s HIV** a osoby žiadajúce o konzultáciu pred a počas užívania PrEP,
- **iní zdravotnícky pracovníci** (vrátane laboratórneho diagnostika, klinického mikrobiológa, nefrológa, klinický farmaceut, farmaceut) podieľajúci sa na jednotlivých zdravotných a podporných (diagnostických a terapeutických a iných) výkonoch,
- **klinický psychológ pri príprave** (a v prípade indikovanie diagnostiky pred a počas užívania PrEP) pacienta/osoby – vylúčenie depresie, objasnenie motivácie užívania PrEP,
- **sociálny pracovník** – pri terénnej sociálnej práci, streetworku a harm reduction.

Úvod

Celosvetovo sa ročne vyskytnú až dva milióny nových infekcií HIV. Pretože neexistuje účinná očkovacia látka na prevenciu prenosu HIV, sú potrebné behaviorálne a biomedicínske stratégie prevencie HIV na zníženie získania HIV (Maartens, 2014; Jones, 2014; Grossman, 2016). Pre pacientov neinfikovaných HIV je predexpozičná profylaxia (PrEP) používaním antiretrovírusových liekov spôsobom založeným na dôkazoch, ako zabrániť novým infekciám u osôb s najvyšším rizikom.

Cieľom tohto štandardného postupu je identifikácia kandidátov na PrEP. Diskusia o antivírusovej terapii pre PrEP.

Iné stratégie prevencie infekcie HIV (napr. antiretrovírusová terapia pre pacientov infikovaných HIV, postexpozičná profylaxia pre pacientov neinfikovaných HIV a mužská obriezka) sú diskutované inde (pozri *Štandardný postup pre manažment dospelého pacienta s HIV infekciou*). Rovnako tento postup neuvádza použitie PrEP u adolescentov napriek tomu, že FDA má túto možnosť schválenú. Súvisí to s rizikami, behaviorálnymi a kultúrnymi špecifikami, ktoré v tomto kontexte je potrebné na území SR a v súlade s jeho legislatívou ešte ošetriť.

Tento postup na výkon prevencie bol vyvinutý pre usmernenie zdravotníckych pracovníkov, ktorí zavádzajú prevenciu pomocou PrEP do praxe a pre osoby zodpovedné za konzultácie, vzdelávanie, hodnotenie efektívnosti Národného programu proti HIV a AIDS v SR a pripravujúce behaviorálne a medicínske intervencie pre rizikové skupiny obyvateľstva v SR. ŠP postup je metodologicky pripravený formou **adopcie** podľa preventívneho/verejnozdravotníckeho postupu na výkon prevencie, ktorý pripravila pracovná skupina pre manažment prevencie HIV infekcie vo WHO a väčšina intervencií pochádza od autorov Krakowe D. a Kenneth H.M. z preventívneho postupu s názvom: *Hodnotenie a výber pacientov na profylaxiu pred expozíciou HIV* publikovaného dňa 9. januára 2020. Návrh prešiel oponentúrou Slovenskej infektologickej spoločnosti.

Metodológia a použité metodické prístupy ku vytvoreniu a hodnoteniu tohto postupu

Metodologický tím zhodnotil dostupné postupy na výkon prevencie v tejto oblasti nástrojom AGREE II podľa jednotnej metodiky na tvorbu postupov na výkon prevencie vypracovanej MZ SR (2017). Podľa kritického hodnotenia bol vybraný ako vyhovujúci pre metódu adopcie vyššie citovaný preventívno - klinický postup. Slovenskú verziu adoptovaného postupu na výkon prevencie hodnotili nástrojom AGREE II členovia metodologického tímu projektu ŠDTP a ďalšie hodnotenie bolo realizované členmi odborných pracovných skupín (OPS) zo zástupcov Slovenskej infektologickej spoločnosti a zástupcov verejného zdravotníctva.

Verejno - zdravotnícka/klinická otázka podľa PICO: *Ovplyvňuje užívanie PrEP u osôb zo skupiny so zvýšeným rizikom a zníženými alebo žiadnymi behaviorálnymi opatreniami (z oblasti tzv. bezpečných praktík pri sexe) incidenciu nových HIV infekcií u dospelých?*

Zostavovatelia panelu a autori vykonali systematické preskúmanie najlepších dostupných dôkazov podľa PICO klasifikácie. Následne použili modifikáciu metódy klasifikácie odporúčaní (GRADE) na posúdenie kvality dostupných dôkazov, na stanovenie sily odporúčaní a na preukázanie vzťahu medzi dôkazmi a odporúčaniami. Nezhody sa vyriešili diskusiou a konsenzom.

System triedenia odporúčaní na základe váh dôkazov v tomto postupe je nasledujúci:

Kategória IA. Dôrazne sa odporúča na vykonávanie a dôrazne sa opiera o dobre navrhnuté experimentálne, klinické alebo epidemiologické štúdie ako aj systematické prehľady.

Kategória IB. Dôrazne sa odporúča na implementáciu a podporený niektorými experimentálnymi, klinickými alebo epidemiologickými štúdiami a silným teoretickým odôvodnením alebo akceptovaná prax s obmedzenými dôkazmi.

Kategória IC. Vyžaduje sa podľa štátnych zákonov, predpisov, pravidiel alebo noriem.

Kategória II. Navrhnuté na implementáciu a podporené sugestívnymi klinickými alebo epidemiologickými štúdiami alebo teoretickým odôvodnením. Sem zaraďujeme aj konsenzu odborníkov ku danej klinickej/preventívnej otázke.

Nevyriešená klinická resp. verejnozdravotnícka/preventívna otázka. Predstavuje nevyriešenú otázku vo vzťahu ku prevencii, o ktorej nie sú dostatočné dôkazy alebo neexistuje konsenzus o účinnosti.

Epidemiologické štúdie

V súčasnosti v SR absentujú epidemiologické štúdie v predmetnej oblasti. Zavedenie ich sledovania sa vysoko odporúča (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Kľúčové odporúčania pre Hodnotenie rizika pre výber osoby na PrEP

Pre pacientov bez HIV, ktorí sú vystavení vysokému riziku nákazy HIV a sú ochotní adherovať ku predpísaným liečivám, je PrEP veľmi efektívny. Medzi adherentmi môže PrEP znížiť riziko prenosu HIV o viac ako 90% (Andreson, 2012), hoci sa stále môžu vyskytnúť zriedkavé infekcie (Knox, 2017; Grossman, 2016; Hoornenborg, 2017).

Hlavnou možnosťou pre PrEP u všetkých pacientov je *tenofovir - dizoproxilfumarát - emtricitabín* (TDF - FTC). Pre mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM) a transrodové ženy s rizikom sexuálnej expozície HIV, je ďalšou možnosťou *tenofovir - alafenamid - emtricitabín* (TAF - FTC). Aby bolo možné určiť, kto má dostávať PrEP a aké liečivo by sa malo používať, mali by lekári pri úvodnom pohovore (tzv. konzultačné úvodné vyšetrenie pri žiadosti o PrEP) posúdiť potenciálne prínosy a riziká liečby (Tabuľka č. 1) (CDC, 2017; Marrazzo, 2014; WHO, 2014):

- Má byť odobraná podrobná anamnéza sexuálnych vzťahov a užívania drog, aby lekár určili, či je u pacienta vysoké riziko vzniku HIV, a preto je pravdepodobné, že bude mať prospech z užívania PrEP (pozri nižšie).
- Má byť osoba žiadajúca o PrEP vyšetrená na prítomnosť situácií, ktoré by osobu mohli vystaviť riziku rozvoja nežiaducich účinkov súvisiacich s PrEP (napr. znížená funkcia obličiek a osteoporóza v súvislosti s užívaním TDF - FTC, prírastok hmotnosti a dyslipidémia v súvislosti s TAF - FTC). Medzi ďalšie riziká a prínosy patrí možnosť infekcie vírusom hepatitídy B a u žien tehotenstva.
- Malo by sa zistiť aj, či má osoba potenciálne bariéry, ktoré by mu/jej bránili v dodržiavaní denného liečebného režimu užívania PrEP. (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Tabuľka č. 1: Hodnotenie pacientov pred začatím preexpozície profylaxie (PrEP) proti HIV



Hodnotenie pacientov pred začatím preexpozície profylaxie (PrEP) proti HIV

Pred začatím PrEP

Určiť oprávnenosť iniciácie PrEP

- Negatívne testy na HIV zdokumentujte bezprostredne pred začatím liečby PrEP.
- Test na akútnu infekciu HIV pomocou HIV RNA, ak má pacient príznaky zodpovedajúce akútnej infekcii HIV alebo bol v posledných štyroch týždňoch vystavený vysokému riziku.
- Na základe podrobnej anamnézy sexuálnych a drogových závislostí, a výsledkov testovania STI potvrdte, že u pacienta je vysoké resp. pretrvávajúce vysoké riziko vzniku infekcie HIV.
- Potvrdte, že vypočítaná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie je ≥ 30 ml / min / 1,73 m.² ^Δ

Ďalšie odporúčané testy na stanovenie rizík PrEP

- Skríning HBV [◊] a HCV. [§]
- Získajte rozbor moču u pacientov s rizikovými faktormi pre ochorenie obličiek. [¶]
- Vykonajte skenovanie DXA u pacientov s alebo s vysokým rizikom osteoporózy. [‡]
- Vykonajte tehotenské testy u pacientok, ktoré by mohli otehotnieť.

Počiatočný liečebný režim PrEP

- Predpíšte 1 tabletu TDF-FTC alebo TAF-FTC denne. ^Δ
- Všeobecne predpisujte maximálne 90-dennú zásobu obnoviteľnú až po potvrdení HIV, že pacient zostáva HIV negatívny (a má adhérenciu).
- Poskytujte poradenstvo týkajúce sa kondómov a bezpečného pohlavného styku, [†] znižovania rizika a dodržiavania užívania PrEP.

DXA: dvojenenergetická röntgenová absorpciometria; eGFR: odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie; FTC: emtricitabín; HBV: vírus hepatitídy B; HCV: vírus hepatitídy C; HIV: vírus ľudskej imunodeficiencie; PrEP: pred-expozícia profylaxia; STI: sexuálne prenosná infekcia; TDF: tenofovir-dizoproxilfumarát; TAF: tenofovir alafenamid

^Δ Jednotlivci s eGFR <30 ml / min / 1,73 m² nie sú kandidátmi na PrEP s TDF-FTC alebo TAF-FTC. Jedinci s eGFR <60 ml / min / 1,73 m², nie sú kandidátmi pre PrEP s TDF-FTC.

^Δ TDF-FTC je náš preferovaný režim pre väčšinu pacientov. TAF-FTC je alternatívna terapia pre PrEP pre mužov, ktorí majú sex s mužmi a transrodové ženy s ochorením obličiek a kostí. Ďalšie informácie o výbere režimu nájdete v téme, ktorá pojednáva o podaní PrEP.

[◊] Ak je to možné, očkujte proti hepatitíde B. Ak je diagnostikovaná chronická HBV, môžu sa na liečbu chronickej HBV aj na prevenciu HIV použiť TDF-FTC alebo TAF-FTC; existuje však teoretické riziko, že prerušenie liečby môže viesť k vzplanutiu HBV. Pacienti s chronickou HBV by preto mali byť tiež odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v liečbe HBV.

[§] Osoby, ktoré injekčne podávajú drogy, a muži, ktorí majú sex s mužmi, ktorí sa podieľajú na vysokorizikovom sexuálnom správaní, sú vystavení riziku infekcie HCV. Pacienti, ktorí majú pozitívny test, by mali byť odkázaní na liečbu.

[¶] Medzi rizikové faktory pre ochorenie obličiek patrí hypertenzia, cukrovka, proteimúria a anamnéza renálnej insuficencie.

[‡] Pozrite si tému v rámci UpToDate, ktorá pojednáva o rizikových faktoroch pre osteoporózu.

[†] Okrem prevencie sexuálne prenosných infekcií je potrebné podporovať kondómy, kým sa nedosiahne adekvátna hladina tenofoviru v rektálnom a cervikovaginálnom tkanive (7 dní u pacientov s análnym sexom a 21 dní u žien s vnímavým vaginálnym sexom).

Zvlášť podrobne treba hodnotiť populácie u ktorých je známe z iných štúdií, že užívanie a adhérenca ku PrEP je obzvlášť limitovaná a zároveň predstavujú najvyššie riziko infekcie HIV (napr. Afroameričania) (Laufer, 2015; Misra, 2017) (úroveň váh dôkazov, IB).

Hodnotenie rizika získania HIV

Pred rozhodnutím o začatí PrEP je dôležité získať podrobnú históriu sexuálnych vzťahov a užívania drog, aby bolo možné vyhodnotiť riziko pacienta pre získanie HIV (Mayer, 2016). Riziko získania HIV závisí od typu expozície (Tabuľka č. 2) (úroveň váh dôkazov, IA). Podrobnejšia diskusia o rizikových faktoroch infekcie HIV sa diskutuje v rôznych štúdiách, ktoré nie sú súčasťou tohto postupu.

Tabuľka č. 2: Odhadované riziko prenosu HIV podľa jednotlivých expozičných situácií



Odhadované riziko prenosu HIV podľa jednotlivých expozičných situácií

Cesta expozície		Riziko na 10 000 expozícií infikovaným zdrojom (riziko)
Prenos krvnou cestou	Krvná transfúzia	9000 (9/10)
	Injekčné užívanie drog - zdieľané ihly	67 (1/150)
	Perkutánná ihla	23 (1/435)
	Vystavenie sliznici krvi (napr. postriekanie do očí)	10 (1/1 000)
Sexuálne pôsobenie	Receptívny análny styk	138 (1/72)
	Zavádzací análny styk	11 (1/900)
	Receptívny pohlavný styk (penis – vagina)	8 (1/1250)
	Zavádzajúci penis-vaginálny styk	4 (1/2500)
	Styk typu: penis-orál	0-4
Iné	Hryzenie, pľuvanie, narábanie s telesnými tekutinami (vrátane semena a slín), zdieľanie sexuálnych hračiek	Zanedbateľné

O riziku expozície na jeden kontakt nie sú k dispozícii dostatočné empirické údaje. Táto tabuľka uvádza odhadované riziko podľa typu expozície pri absencii antiretrovírusovej liečby zdroja infikovaného HIV a pri absencii zosilňujúcich faktorov.

Väčšina z týchto odhadov je odvodená z modelových štúdií rôznych kohort. Lekári si musia byť vedomí, že odhady sexuálneho rizika sú často založené na štúdiách monogamných párov, medzi ktorými boli facilitačné faktory a opakovaná expozícia môže poskytnúť zatiaľ nevysvetlenú ochranu pred infekciou. Použitie jednej premennej na posúdenie rizika prenosu HIV na základe spôsobu sexuálnej expozície neodráža variácie spojené s dôležitými kofaktormi. Boli identifikované aj rôzne facilitačné faktory a podmienky, a dá sa očakávať, že tieto faktory zvyšujú v praxi pravdepodobnosť prenosu.

Sexuálne rizikové správanie

Sexuálna anamnéza - Na zistenie, či má pacient riziko získania HIV sexuálnym prenosom, odporúčame lekárom, aby vyhodnotili sexuálne rizikové správanie za posledných šesť mesiacov. Získavame informácie týkajúce sa sexuálneho správania pacienta, ako aj stavu HIV a rizikového správania sexuálnych partnerov pacienta. Toto zahŕňa:

- Ak osoba mala tzv. penis - análny alebo tzv. penis - vaginálny styk bez kondómu s inými partnermi, ako je ich stály partner.
- Ak je osoba v monogamnom vzťahu, má HIV serostatus a stav vírusovej supresie partnera.
- Ak má osoba anamnézu užívania drog pri sexe (tzv. chems).
- Ak osoba mala nejaké pohlavne prenosné infekcie (STI).
- Počet sexuálnych partnerov (úroveň váh dôkazov, IA).

Dôležité je, aby sa lekár opýtal na sexuálne správanie osoby so stálym (formálnym) partnerom, aj s neformálnymi partnermi. Aj keď niektoré štúdie uvádzajú vyšší počet prenosov od neformálnych partnerov, v jednej štúdií sa odhaduje, že 68 % prenosu HIV u mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM), pochádza od hlavného partnera (Sulliva, 2009) (tzv. otvorené vzťahy) (úroveň váh dôkazov, IA).

Pri diskusii o úrovni rizika je tiež dôležité porozumieť kontextu rôznych sociálnych a situačných faktorov. Lekári a pacienti/osoby žiadajúce o PrEP môžu robiť informovanejšie rozhodnutia, ak je možné objasniť vzorce správania jednotlivca. Napríklad osoba diskutuje

o statusu HIV so svojimi partnermi alebo má osoba anonymných partnerov s neznámym statusom HIV.


Niektorí poskytovatelia ZS sa nemusia cítiť dobre, keď hovoria o podrobnej sexuálnej histórii. Pre takýchto lekárov je možné pripraviť on - line alebo tlačný dotazník, ktorý je možné použiť na vyplnenie pred stretnutím so žiadateľom o PrEP (odporúčame, aby bol aspoň jeden súčasťou miestnych SOP), ktoré pomáhajú pri hodnotení rizika HIV.

Skríning STI - Pacienti, u ktorých sa uvažuje o PrEP, by mali byť vyšetrení na bežné bakteriálne STI. Aj keď je pravdepodobné, že rizikové správanie súvisiace s HIV bude spoľahlivé a pravdivé, niektorým pacientom nemusí byť príjemné zdieľať so zdravotníkom citlivé informácie. Samotné spoliehanie sa na oznámenie rizika samotným žiadateľom nemusí teda stačiť na informované rozhodnutie o začatí liečby PrEP a musia byť zohľadnené potrebné ďalšie ukazovatele rizika (napr. syfilis, anogenitálna kvapavka alebo chlamýdie), ktoré sú vysoko spojené so získaním HIV (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Skríning STI by mal zahŕňať sérologické testy na syfilis a testy amplifikácie nukleových kyselín na kvapavku a chlamýdie z príslušných slizníc (Tabuľka č. 3). Testovanie STI by sa malo vykonať aj v prípade absencie príznakov. Podrobnejšia diskusia o testovaní STI sa nachádza na inom mieste (mikrobiologické štandardné postupy).

Skríning bakteriálnej vaginózy a trichomonád sa bežne nerobí ako súčasť vyšetrenia pred zahájením liečby PrEP, pretože tieto infekcie nemali v hodnotení dôkazov také silné spojenie s HIV. Ich prítomnosť však naznačuje, že došlo k nedávnomu nechránenému sexu, a to by malo viesť klinika k otázkam o počte partnerov a ich možných rizikách.

Tabuľka č. 3: Odporúčania pre skrining STI podľa pohlavia a populácie

 Odporúčania pre skrining STI podľa pohlavia a populácie				
Rod	Populácia	Rutinné odporúčanie pre skrining	Frekvencia skriningu	Ďalšie skriningové odporúčania a komentáre
Žena	Vek <25 rokov	Genitálne chlamýdie	Ročne	Vyšetrite na výskyt syfilisu, trichomoniázy, HBV a HCV, ak má osoba zvýšené riziko. *
		Genitálna kvapavka	Ročne	
		HIV	Aspoň raz za 6 m	
	Vek ≥ 25 rokov	HIV	Aspoň raz za 6 m	Vyšetrenie kvapavky, chlamýdie, syfilisu, trichomoniázy, HBV a HCV - ak má osoba zvýšené riziko. *
	Tehotná	Genitálne chlamýdie	Prvý trimester (ak <25 rokov alebo so zvýšeným rizikom *)	Ak je zvýšené riziko, opakujte skrining týchto infekcií v treťom trimestri. Všetky tehotné ženy s rizikom infekcie HCV by mali byť vyšetrené pri prvej prenatalnej návšteve. Tehotné ženy infikované HIV sú pri prvej prenatalnej návšteve vyšetrené aj na trichomoniázu.
		Genitálna kvapavka	Prvý trimester (ak <25 rokov alebo so zvýšeným rizikom *)	
		Syfilis	Prvý trimester	
		HIV	Prvý trimester	
		HBV a HCV	Prvý trimester	
	Infikovaná HIV	Genitálne chlamýdie	Ročne	
		Genitálna kvapavka	Ročne	
		Genitálna trichomoniáza	Ročne	
		Syfilis	Ročne	
HBV		Prvá návšteva		
HCV		Prvá návšteva		

Muž	TKO neinfikovaný HIV	HIV	Aspoň raz	Ak je zvýšené riziko, urobte skrining na kvapavku, chlamýdie, syfilis, HBV a HCV. ¶ Cielový skrining na chlamýdie sa odporúča u adolescentov, najmä v nápravných zariadeniach ev. podľa odporúčania sociálneho pracovníka.
	HIV neinfikovaný MSM	Genitálne chlamýdie	Minimálne ročne	U osôb s rizikovými faktormi sa odporúča častejšie skrining (každé tri mesiace) na chlamýdie, kvapavku a syfilis. Môže byť tiež oprávnený častejší skrining na HIV a HCV. Δ
		Rektálne chlamýdie (ak sú vystavené)	Minimálne ročne	
		Genitálna kvapavka	Minimálne ročne	
		Rektálna kvapavka (ak je vystavená)	Minimálne ročne	
		Hltanová kvapavka (ak je vystavená)	Minimálne ročne	
		Syfilis	Minimálne ročne	
		HIV	Minimálne ročne	
		HAV	Prvá návšteva	
		HBV	Prvá návšteva	
		HCV	Aspoň raz	
	TKO infikovaný HIV	Genitálne chlamýdie	Ročne	
		Genitálna kvapavka	Ročne	
		Syfilis	Ročne	
		HBV	Prvá návšteva	
		HCV	Prvá návšteva	
HIV infikovaný MSM	Genitálne chlamýdie	Minimálne ročne	U osôb s rizikovými faktormi sa odporúča častejšie skrining (každé tri mesiace) na chlamýdie, kvapavku a syfilis. Môže byť tiež oprávnený častejší skrining na HCV. Δ	
	Rektálne chlamýdie (ak sú vystavené)	Minimálne ročne		
	Genitálna kvapavka	Minimálne ročne		
	Rektálna kvapavka (ak je vystavená)	Minimálne ročne		

		Hltanová kvapavka (ak je vystavená)	Minimálne ročne	
		Syfilis	Minimálne ročne	
		HAV	Prvá návšteva	
		HBV	Prvá návšteva	
		HCV	Minimálne ročne	

STI: sexuálne prenosná infekcia; HBV: vírus hepatitídy B; HCV: vírus hepatitídy C; MSW: muži, ktorí majú sex iba so ženami; MSM: muži, ktorí majú sex s mužmi; HAV: vírus hepatitídy A.

* Medzi zvýšené rizikové faktory pre kvapavku, chlamýdie a trichomoniázu u žien patrí predchádzajúca infekcia, najmä za posledných 24 mesiacov; viac sexuálnych partnerov za posledný rok; podozrenie, že nedávny partner mohol mať súběžných partnerov; nový sexuálny partner za posledné tri mesiace; výmena sexu za drogy alebo peniaze za posledný rok; a bývajú v oblasti vysokej prevalencie STI.

† Medzi zvýšené rizikové faktory pre kvapavku a chlamýdie v MSW patrí infekcia za posledných 24 mesiacov.

Δ Medzi rizikové faktory pre kvapavku, chlamýdie, syfilis a HIV medzi MSM patria viacerí alebo anonymní partneri; intravenózne užívanie drog; pohlavie v súvislosti s nezákonným užívaním drog vrátane metamfetamínov; a sexuálnych partnerov, ktorí sa venujú týmto aktivitám. Medzi zvýšené rizikové faktory pre infekciu hepatitídou C medzi MSM patrí infekcia HIV, vysoká prevalencia a incidencia HCV v komunite, vysokorizikové sexuálne správanie a sprievodná ulcerózna pohlavná choroba alebo proktitída súvisiaca so sexuálnou infekciou.

Správanie pri užívaní drog - pre vyhodnotenie rizika pacienta pre získanie HIV prostredníctvom parenterálneho a iného užívania drog by sa mali lekári pýtať na anamnézu ich užívania za posledných šesť mesiacov (Smith, 2015).

Medzi faktory spojené so zvýšeným rizikom patria:

- Injekčné užívanie heroínu, kokaínu alebo metamfetamínu (Nerlander, 2018)
- Zdieľanie ihliel alebo vybavenia na prípravu a aplikáciu
- Užívanie neparenterálnych liekov počas styku (najmä metamfetamínu), čo môže znížiť pravdepodobnosť použitia kondómov (Halkitis, 2016) (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Hodnotenie rizika liečby

Pre posúdenie potenciálnych rizík liečby tenofovir - dizoproxilfumarát - emtricitabínom (TDF - FTC) by poskytovateľ ZS mal posúdiť predtým nezistenú alebo akútnu infekciu HIV, zníženú funkciu obličiek, chronickú infekciu vírusom hepatitídy B, C, osteoporózu a tehotenstvo (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Testovanie na HIV - všetci pacienti by mali podstúpiť sérologické testy na HIV pred podaním PrEP, aby si boli istí, že nemajú nediagnostikovanú infekciu HIV (CDC, 2016; Marazzo, 2014)). Pacienti infikovaní HIV majú byť liečení kombinovaným antiretrovírusovým režimom (viď štandardný postup pre manažment infekcie HIV u dospelého pacienta), ktorý sa obvykle skladá z 3 antiretrovírusových látok a použitie TDF - FTC alebo tenofovir - alafenamid - emtricitabínu (TAF - FTC) pre PrEP by ich vystavilo riziku vzniku rezistencie na liečbu vírus (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Výhodným skriningovým testom na HIV je antigénový/protilátkový test 4. generácie tzv. RDTs (rýchly diagnostický test) (*úroveň váh dôkazov, IA*).

Test tretej generácie je prijateľný, ak nie je k dispozícii kombinovaný antigén - protilátkový test a klinická anamnéza naznačuje, že akútna infekcia HIV je nepravdepodobná (*úroveň váh dôkazov, IB*).

Nemajú sa používať rýchle testy, pri ktorých sa používa orálna tekutina (CDC, 2020) (*úroveň váh dôkazov, IA*). Podrobná diskusia o diagnostike je v príslušnom ŠDTP pre HIV.

Pred začatím liečby PrEP by sa mali vykonať ďalšie testy na HIV RNA u nasledujúcich skupín pacientov (bez ohľadu na výsledok skriningového testu s použitím protilátok proti HIV):

- Pacienti, ktorí popisujú príznaky alebo pri vyšetrení sa zistia príznaky naznačujúce akútnu infekciu HIV počas predchádzajúcich štyroch týždňov. Pacienti s akútnou infekciou HIV môžu mať vírusový syndróm (napr. lymfadenopatiu, horúčku, malátnosť a/alebo makulopapulárnu erupciu) a v počiatočných prípadoch môžu mať detekovateľnú HIV RNA pri absencii protilátky a antigénu HIV.
- Pacienti s neurčitým testom na antigén, či protilátky.
- Pacienti, ktorí udávajú expozíciu vysokému riziku (napr. nedávna sexuálna expozícia partnerovi s dokumentovanou a neliečenou infekciou HIV) do štyroch týždňov od začiatku liečby PrEP, bez ohľadu na príznaky (*úroveň váh dôkazov, IB*).


Funkcia obličiek - pred začatím liečby PrEP by sa mal stanoviť kreatinín v sére. Toto informuje o vhodnosti výberu liečiva pre PrEP. Jedinci s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, nie sú kandidátmi pre PrEP buď s TDF - FTC, ani TAF FTC. Jedinci s eGFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nie sú kandidátmi pre PrEP s použitím TDF - FTC. O použití TDF verus TAF sa podrobne diskutuje ďalej v časti Výber režimu (*úroveň váh dôkazov, IA*).

U pacientov s eGFR $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ale s rizikovými faktormi pre ochorenie obličiek (napr. cukrovka, hypertenzia, vek > 40 rokov, nefrotoxické lieky), je potrebné realizovať vstupnú analýzu moču na vyhodnotenie prítomnosti proteinúrie a glykozúrie. Aj keď panely s usmerneniami neodporúčajú základnú analýzu moču, považujeme tieto informácie za užitočné pri sledovaní týchto pacientov na PrEP (Tabuľka č. 4) (*úroveň váh dôkazov, II*).

Niekoľko klinických štúdií s PrEP hodnotilo riziko poškodenia obličiek s TDF - FTC (Grant, 2010; Baeten, 2012; Van Damme, 2012; Grohskopf, 2013; Mugwanya, 2015; Yacov, 2016). Všeobecne je riziko poškodenia obličiek nízke u pacientov bez HIV, ktorí užívajú TDF - FTC (Mugwanya, 2015; Yacov, 2016; Pilkington, 2018).

Niektoré rizikové faktory boli spojené so zhoršením funkcie obličiek, ako je napríklad eGFR $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a veku viac ako 40 [(Gandhi, 2016)]. Vyššie koncentrácie tenofoviru boli navyše spojené so zhoršením funkcie obličiek - nie je však dostatok dôkazov na začlenenie monitorovania hladiny terapeutického liečiva do rutínnej starostlivosti.

Tabuľka č. 4: Monitorovanie pacientov počas podávania preexpozičnej profylaxie (PrEP) proti HIV

 Monitorovanie pacientov počas podávania preexpozičnej profylaxie (PrEP) proti HIV	
Jeden mesiac po začatí PrEP:	
<input type="checkbox"/>	Vyhodnoťte a podporte dodržiavanie (adherenciu) k režimu PrEP. *
<input type="checkbox"/>	Posúďte rizikové správanie a poskytnite poradenstvo zamerané na zníženie rizika.
<input type="checkbox"/>	Vyhodnoťte vedľajšie účinky.
Tri mesiace po zavedení PrEP:	
<input type="checkbox"/>	Vyhodnoťte a podporte dodržiavanie (adherenciu) k režimu PrEP. *
<input type="checkbox"/>	Vykonajte test na HIV. †
<input type="checkbox"/>	Posúďte rizikové správanie a poskytnite poradenstvo zamerané na zníženie rizika.
<input type="checkbox"/>	Skontrolujte sérový kreatinín u všetkých pacientov. Δ
<input type="checkbox"/>	Vyšetrite STI u osôb s vysoko rizikovým sexuálnym správaním, aj keď je osoba bez príznakov. γm
<input type="checkbox"/>	Vylúčte tehotenstvo u pacientok, ktoré by mohli otehotnieť. §
Následne každé tri mesiace ¶ :	
<input type="checkbox"/>	Vyhodnoťte a podporte dodržiavanie (adherenciu) k režimu PrEP. *
<input type="checkbox"/>	Vykonajte test na HIV. †
<input type="checkbox"/>	Posúďte rizikové správanie a poskytnite poradenstvo zamerané na zníženie rizika.
<input type="checkbox"/>	Monitorovať kreatinínu u pacientov s rizikom ochorenia obličiek, Δ‡ všetky ostatné by mali mať skontrolovať kreatinínu každých šesť mesiacov
<input type="checkbox"/>	Vyšetrite STI u osôb s vysoko rizikovým sexuálnym správaním, aj keď je osoba bez príznakov. γm
<input type="checkbox"/>	Vylúčte tehotenstvo u pacientok, ktoré by mohli otehotnieť. §
Po ukončení režimu PrEP†, ** (z bezpečnostných dôvodov na žiadosť osoby/ pacienta):	
<input type="checkbox"/>	Vykonajte test na zistenie, či došlo k infekcii HIV. ¶¶
<input type="checkbox"/>	Ak má pacient chronickú infekciu HBV, malo by sa rozhodnutie o prechode na iné liečivo alebo o sledovaní vzplanutia HBV prekonzultovať s poskytovateľom ZS, ktorý má skúsenosti s liečbou HBV.

FTC: emtricitabín; HBV: vírus hepatitídy B; HCV: vírus hepatitídy C; HIV: vírus ľudskej imunodeficiencie; MSM: muži, ktorí majú sex s mužmi; PrEP: profylaxia pred expozíciou; STI: sexuálne prenosná infekcia; TDF: tenofovir - dizoproxilfumarát.

* Dodržiavanie by sa malo hodnotiť pri každej následnej návšteve a častejšie, ak sa zistí nekonzistentné dodržiavanie.

¶ Pacienti by mali podstúpiť plazmatické testy na HIV, najlepšie testom na antigén/protilátku štvrtej generácie. Ak má pacient príznaky alebo príznaky naznačujúce akútnu infekciu HIV, alebo má neurčitý test na prítomnosť antigénu/protilátky, môže byť potrebné vykonať ďalšie testovanie na prítomnosť HIV RNA. Ak je HIV pozitívny, objednajte a zdokumentujte výsledky testovania rezistencie a okamžite nadviažte kontakt s HIV starostlivosťou. V duálnej liečbe TDF - FTC sa nemá pokračovať. Viac informácií o klinických prejavoch a diagnostike akútneho HIV nájdete v témach, ktoré sa zaoberajú akútnou infekciou HIV.

Δ Prerušte Prep ak glomerulárnej filtrácie <60 ml/min/1,73 m² alebo ak existujú dôkazy o stredne závažnej alebo závažnej proximálnej tubulárnej dysfunkcii alebo Fanconiho syndróme. Informácie o prístupe k pacientom, u ktorých dôjde k zhoršeniu funkcie obličiek pri liečbe TDF - FTC, nájdete v téme, ktorá pojednáva o podávaní PrEP.

◇ STI skriningu by mala obsahovať sérum testovanie na syfilis a skrining kvapavky a chlamýdie na slizničných miestach s potenciálnym rizikom (napr., v krku, konečníka, urogenitálnych). Prečítajte si tému, ktorá pojednáva o skriningu STI v rámci UpToDate.

§ PrEP sa môže používať v tehotenstve po informovanom rozhodnutí. Podrobnejšiu diskusiu o PrEP počas tehotenstva nájdete v téme, ktorá pojednáva o tom, ako identifikovať kandidátov na PrEP.

¥ Okrem rutinného monitorovania, ktoré sa vykonáva v trojmesačných intervaloch, by sa malo testovanie HCV vykonávať každých 6 až 12 mesiacov u ľudí, ktorí si injekčne podávajú lieky a MSM, ktorí sa správajú vysoko rizikovo.

‡ Medzi rizikové faktory ochorenia obličiek patrí hypertenzia, cukrovka, proteinúria a obličková nedostatočnosť v anamnéze. U týchto pacientov dostávame okrem sledovania kreatinínu aj rozbor moču každých šesť mesiacov. Môže sa vyžadovať častejšie sledovanie u tých, u ktorých sa vyvinú abnormálne nálezy.

† Spravidla pokračujeme v PrEP po dobu jedného mesiaca od poslednej vysoko rizikovej expozície, pokiaľ PrEP nie je prerušený z dôvodu toxicity.

** Niektorí pacienti môžu dočasne vysadiť PrEP. Je dôležité, aby klinickí lekári vzdelávali pacientov, aby znovu zahájili PrEP, skôr ako sa začnú správať vysoko rizikovo. Ak si pacient želá pokračovať v PrEP, opakujeme rovnaké hodnotenie ako u tých, ktorí iniciujú PrEP prvýkrát.

¶ Ak je HIV negatívny, vytvorte spojenie s podpornými službami na zníženie rizika, ako je uvedené.

Infekcia hepatitídy B a C - osoby, ktoré uvažujú o PrEP, by mali podstúpiť základné testovanie na prítomnosť vírusu hepatitídy B (HBV) a vírusu hepatitídy C (HCV).

- **Infekcia hepatitídy B** - osoby by mali byť pred začatím liečby PrEP vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. To zahŕňa testovanie na prítomnosť povrchového antigénu hepatitídy B (HBsAg), základné protilátky proti hepatitíde B (anti - HBc) a povrchové protilátky proti hepatitíde B (anti - HBs).
 - Osoby bez známok predchádzajúcej infekcie (t.j. Anti - HBs - , anti - HBc - , HBsAg - negatívni) by mali byť očkovaní proti HBV, pretože jedinci, ktorí sa zúčastňujú na vysokorizikovom sexuálnom správaní a užívaní drog, sú vystavení zvýšenému riziku získania hepatitídy B,
 - Osoby s prekonanou HBV (anti - HBs - a anti - HBc - pozitívni) nevyžadujú očkovanie a pri začatí liečby PrEP nie je potrebné ďalšie sledovanie,
 - Pacienti s prejavmi chronickej infekcie HBV (t.j. HBsAg pozitívni) môžu stále dostávať PrEP ale zvláštne zváženie však zahŕňa nasledovné oblasti:
 - u pacientov, ktorí vyžadujú antivírusovú liečbu HBV, TDF a TAF, sa považujú za liečby prvej voľby. TDF alebo TAF teda môžu byť použité ako súčasť režimu PrEP a môžu byť tiež použité na liečbu chronickej HBV,
 - u pacientov s chronickou HBV, ktorí nevyžadujú liečbu, by rozhodnutie o použití PrEP s TDF - FTC alebo TAF - FTC malo vychádzať predovšetkým zo zhodnotenia rizík, výhod a preferencií pacientov pri používaní PrEP ako stratégie prevencie HIV. Ak sa takíto pacienti rozhodnú prerušiť liečbu TDF - FTC alebo TAF - FTC (napr. sekundárne kvôli nákladom alebo vedľajším účinkom alebo ak už nie je potrebný PrEP), existuje teoretické riziko, že prerušenie liečby môže viesť k vzplanutiu ich HBV. Aj keď údaje zo štúdie iPrEx nepreukázali vzplanutie u šiestich HBsAg - pozitívnych pacientov, ktorí prerušili liečbu TDF - FTC, ďalšie údaje budú užitočné pri určovaní relatívnych rizík a prínosov PrEP u tejto skupiny pacientov (Solomon, 2016).
 - Niektorí pacienti môžu byť pozitívni iba na anti - HBc. To môže znamenať, že pacient prekonal alebo prekonáva infekciu alebo má chronickú infekciu nízkej úrovne, čo by mohol byť aj falošne pozitívny výsledok testu. Prístup k PrEP musí byť prehodnotený od prípadu k prípadu.

- **Infekcia hepatitídy C** - osoby, ktoré užívajú injekčne drogy a MSM, ktorí majú vysoko rizikové sexuálne správanie, sú vystavené riziku prenosu infekcie HCV (*úroveň váh dôkazov, IA*). Preto by mali byť títo pacienti v rámci počiatočného laboratórneho vyšetrenia testovaní na prítomnosť HCV. Pacienti, ktorí majú pozitívny test, by mali byť odoslaní na liečbu. Je dôležité poznamenať, že určité liečivá používané na liečbu HCV (*ledipasvir - sofosbuvir*) môžu zvyšovať hladinu TDF a pacienti, ktorí užívajú tieto lieky, by mali byť sledovaní kvôli novej toxicite TDF (CDC, 2020).

Osteoporóza - je potrebné získať informácie o anamnéze (alebo rizikových faktoroch) pre osteoporózu, pretože TDF je spájaný so znížením kostnej denzity. Strata kostí sa javí ako najväčšia počas prvých 6. mesiacov a potom sa stabilizuje (Mulligan, 2015; Thigpen, 2012) (*úroveň váh dôkazov, IA*). Prítomnosť osteopénie alebo osteoporózy hovorí o výbere vhodného režimu pre PrEP - ak je k dispozícii iba TDF - FTC, musí sa riziko ďalšieho úbytku kostnej hmoty porovnať s rizikom infekcie HIV. Potreba rutinného skríningu kostnej denzity pred zahájením PrEP je nejasná (*úroveň váh dôkazov, nezhodnotené dôkazy*). Odporúča sa zrealizovať základné röntgenové absorpčné vyšetrenie (DXA) u pacientov s anamnézou osteoporózy, ak nie sú k dispozícii nedávne výsledky (nie staršie ako rok), ako aj u pacientov s vysokým rizikom osteoporózy (*úroveň váh dôkazov, IB*).

Strata kostnej hmoty pozorovaná pri TDF môže predstavovať ďalšie riziká u dospievajúcich MSM, ktoré sa u dospelých nezistili (Havens, 2017). Je dôležité, že u dospievajúcich sa zdá, že úbytok kostnej hmoty nastáva pred dosiahnutím maximálnej kostnej hmoty (Mulligan, 2015). (*úroveň váh dôkazov, IB*).

Nie sú dokázané stratégie na zmiernenie úbytku kostnej hmoty u pacientov užívajúcich PrEP. Zistilo sa, že vitamín D3 a suplementácia vápnika zmiernujú úbytok kostnej hmoty u pacientov s HIV, ktorí užívajú režim antiretrovirusovej liečby založený na TDF (Overton, 2015). Aj keď neexistujú údaje o použití vitamínu D na zmiernenie úbytku kostnej hmoty súvisiace s PrEP, teoreticky by mohli byť užitočné opatrenia na udržanie primeraných hladín vitamínu D (Havens, 2013) (*úroveň váh dôkazov, nezhodnotené dôkazy*).

Tehotenstvo - u žien vo fertílno m veku by sa mal pred začatím liečby PrEP urobiť tehotenský test (*úroveň váh dôkazov, II*). U tehotných žien je potrebné zvážiť riziko získania HIV oproti riziku užívania antivírusových liekov počas tehotenstva a obmedzeným údajom o účinnosti PrEP počas tehotenstva.

Všeobecne sa TDF a emtricitabín (obidva lieky kategórie B tehotenstva) považujú za bezpečné na použitie v tehotenstve. Existujú však obavy z vývoja kostí plodu spojené s používaním TDF. TAF a jeho bezpečnosť počas tehotenstva je neistá.

Hodnotenie adhérencie ku PrEP

Potrebné je identifikovať a riešiť potenciálne bariéry adhérencie (napr. depresia, užívanie povzbudivých látok, stigma) (Taylor, 2017). Existuje jasná súvislosť medzi účinkom preexpozície profylaxie (PrEP) pri znižovaní prenosu HIV a adhérenciou (Andreson, 2012;; Grant, 2010, Amico, 2014). Vzťah medzi adhérenciou a účinnosťou PrEP sa zistil vo všetkých populáciách (napr. vysoká korelácia je v skupinách: muži, ktorí majú sex s mužmi, transrodové ženy, heterosexuálni muži a ženy).

Kategórie odporúčaní prevencie infekcií súvisiacich s prevenciou šírenia HIV v komunite so zvýšeným rizikom v SR

Všeobecne používame ako preexpozíčnú profylaxiu (PrEP) tenofovir - dizoproxilfumarát - emtricitabínom (TDF - FTC) pacientom bez HIV, ktorí sú vystavení vysokému riziku HIV, majú normálnu funkciu obličiek a chcú adherovať ku dennému užívaniu liekov a dôslednému sledovaniu v pravidelných intervaloch. TAF - FTC ponúkame ako ďalšiu možnosť PrEP pre vybraných pacientov, ktorí nemajú vaginálny pohlavný styk. PrEP vo všeobecnosti nie je potrebný u pacientov, ktorí sa sústavne správajú nízkorizikovo (napr. dôsledné používanie kondómu pri análnom alebo vaginálnom styku, žiadna expozícia slizníc genitálnym sekrétom).

Špeciálne opatrenia týkajúce sa pacientov, ktorí majú infekciu vírusom hepatitídy B, osteoporózu alebo sú tehotnými, sú uvedené vyššie.

Dospelí - odporúčame PrEP pre nasledujúce skupiny dospelých pacientov, ktorí sú vystavení vysokému riziku nákazy HIV na základe údajov z klinických skúšaní, ktoré dokazujú účinnosť PrEP pri znižovaní rizika získania HIV a pre nízke riziko závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s užívaním TDF - FTC a TAF - FTC:

- Muži a ženy bez HIV, ktorí majú sexuálneho partnera s HIV so zistiteľnou vírusovou záťažou (tzv. nie sú nedetekovateľní). Aj keď je možné zväziť PrEP u všetkých jedincov bez HIV, ktorí majú sérodiskordantného partnera, existuje veľmi nízka pravdepodobnosť prenosu, ak partner s HIV dodržiava svoj režim antiretrovírusovej liečby (ART) a má potvrdenú stabilne kontrolovanú plazmatickú koncentráciu HIV RNA (poznámka: zvyčajne do šiestich mesiacov po začatí liečby ART). Ak partner osoby žiadajúcej o PrEP nedávno začal užívať ART, je možné, že v liečbe PrEP nebude potrebné pokračovať dlhodobo. Trvanie PrEP v tomto prípade je diskutované inde (štandardný postup podávania PrEP).
- Muži, ktorí majú sex s mužmi (MSM), a transrodové ženy, ktoré majú sex s mužmi, ak sa za posledných šesť mesiacov zúčastnili na vysoko rizikovom sexuálnom správaní alebo mali zdokumentovanú bakteriálnu sexuálne prenosnú infekciu (STI) (CDC, 2020). Medzi vysoko rizikové správanie patrí análny sex bez kondómu s viacerými alebo anonymnými sexuálnymi partnermi (alebo hlavný/stabilní partner s rizikovými faktormi HIV).
- Heterosexuálne aktívni muži, ktorí majú sex s kondómom ale s partnerkami z regiónov s vysokou incidenciou a prevalenciou epidémiou HIV (bez známeho statusu partneriek). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sa to týka geografických oblastí alebo populácií, kde je prevalencia HIV $\geq 2\%$ (Saag, 2018; WHO, 2016)(*úroveň váhy dôkazov, II*).

Na základe odporúčaní doporučujeme zväziť PrEP aj pre nasledujúce skupiny:

- Heterosexuálne cisgender ženy a transsexuáli, ktorým bola za posledných šesť mesiacov diagnostikovaná bakteriálna STI alebo ktorí mali pohlavný styk s mužmi, ktorí sú vystavení vysokému riziku infekcie HIV (napr. injekční užívatelia drog, bisexuálni partneri, partneri z oblastí s vysokou prevalenciou HIV).
- Injekční užívatelia drog, ktorí za posledných šesť mesiacov udávajú zdieľanie ihliel a/alebo vybavenia.

Niektoré osoby žiadajúce o PrEP nemusia vždy udávať vysoko rizikové správanie, ale napriek tomu túžia po PrEP. Za týchto okolností by sa lekári (a prípadne psychológovia, či

sociálni pracovníci) mali pokúsiť lepšie porozumieť pacientovým dôvodom, prečo chce užívať PrEP a sprostredkovať mu/jej konzultáciu o rizikách a prínosoch užívania PrEP. Pacienti, ktorí majú vysokorizikové správanie, nemusia byť spokojní so zverejnením týchto informácií. Zvyčajne teda poskytujeme PrEP po konzultácii (alebo sérii konzultácií napr. s inými odborníkmi), ak nadobudneme medicínske presvedčenie, že sú úplne pochopené potenciálne riziká a prínosy liečby a neexistujú žiadne základné zdravotné prekážky a behaviorálne bariéry, ktoré by mali vplyv na rozhodnutie.

Pacienti prechádzajúci z postexpozície profylaxie - u pacientov neinfikovaných HIV, ktorí neužívajú PrEP, je možné po potenciálnej expozícii HIV podať antiretrovírusový režim obsahujúci tri lieky. Tento režim sa podáva 28 dní a označuje sa ako profylaxia neprofesionálnej postexpozície profylaxie (nPEP). Pacientom, ktorí opakovane dostávajú nPEP by mal byť ponúknutý PrEP. U tých, ktorí sa rozhodnú pre prechod z nPEP na PrEP, by sa mal na konci 28 - denného kurzu vykonať opakovaný test na HIV.

- Pacient môže prejsť zo svojho režimu nPEP na TDF - FTC alebo TAF - FTC pre PrEP, ak je testovanie na HIV negatívne, nie sú obavy z akútneho HIV a neexistujú žiadne ďalšie kontraindikácie pre TDF - FTC alebo TAF - FTC.
- Naopak, v nPEP by sa malo pokračovať až do ďalšieho vyhodnotenia, ak existuje podozrenie na infekciu HIV (napr. neurčitý test na HIV, príznaky akútnej infekcie).

Podávanie PrEP

U osôb, ktoré začínajú s preexpozíciou profylaxiou (PrEP), sa má každý deň užívať tenofovir - dizoproxilfumarát - emtricitabín (TDF - FTC) alebo tenofovir - alafenamid - emtricitabín.

Alternatívne dávkovacie schémy s TDF - FTC môžu byť možnosťou pre určitých jedincov, ktorí môžu spoľahlivo určiť, kedy budú mať pohlavný styk bez kondómu, aj keď americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv neschválil dávkovanie PrEP iné ako na denné užívanie. Toto má byť starostlivo zvážené a ponúknuté iba vybraným adherujúcim pacientom.

Pacienti, ktorí dostávajú PrEP, by mali byť informovaní o ďalších metódach znižovania rizika a majú byť sledovaní každé tri mesiace (v súčasnosti je toto podmienka prispievania PrEP v SR), aby sa zabezpečilo, že nedôjde k toxicite súvisiacej s užívaním PrEP, a že neexistujú dôkazy o vyvinutí HIV infekcie. Pacienti majú pokračovať v PrEP, pokiaľ pretrváva riziko infekcie. Podrobná diskusia o tom, ako podávať a monitorovať pacientov užívajúcich PrEP, je uvedená v samostatnom postupe pre Užívanie PrEP proti HIV infekcii.

Informácie pre pacientov a osoby žiadajúce o PrEP

Každé zdravotnícke zariadenie (ambulancia) konzultujúca žiadateľov o PrEP spolu so SOP vypracuje aj informovaný súhlas s poučením.

Ďalšie odporúčania

Potreba sledovania indikátorov súvisiacich s týmto postupom pre výkon prevencie podľa následne vypracovanej spoločnej metodiky ku tomuto postupu je nevyhnutná. Potrebné je realizovať pravidelné polročné hodnotenie v spolupráci s NCZI a relevantnými aktérmi pre kontrolu a prevenciu infekcií prenosných pohlavným stykom a krvným prúdom získaných v spolupráci s ÚVZ SR, príslušnými odbornými spoločnosťami, odborom ŠKP, zdravotnej starostlivosti, odborom VZPaS a IZA MZSR. Pri potrebe úpravy metodiky ku

tomuto postupu je nutné takúto zmenu urobiť bezodkladne po ukončení analýzy polročného stavu.

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Miestne postupy na úrovni infektologického pracoviska (ambulancie) zabezpečujúceho konzultácie a starostlivosť o osoby v riziku pre získanie HIV a osoby užívajúce PrEP vo forme štandardných operačných procesov (SOP) má vypracovať a pravidelne prehodnocovať manažment zdravotníckeho zariadenia v spolupráci so Slovenskou infektologickou spoločnosťou a Úradom verejného zdravotníctva prípadne ďalších relevantných aktérov a v prípade potreby iných špecialistov a interdisciplinárnych pracovníkov podieľajúcich sa na manažmente osôb na PrEP a prípadne ich partnerov a partnerky s alebo bez HIV. Tieto vypracované alebo revidované SOP poskytovateľ zdravotnej starostlivosti so zoznamom aktérov podieľajúcich sa na vypracovaní alebo revízii SOP centrálnie zasiela najmenej raz za rok na odbor ŠKP MZ SR. Následne v spolupráci s Národnou komisiou zodpovednou za NPKIO sú tieto miestne postupy prehodnotené a klinickým auditom buď schválené alebo odporúčané na prepracovanie a až následne po schválení zaregistrované.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu je plánovaná po 1. roku a následne každé 3 roky resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente alebo nových poznatkoch pri súčasných nejasných postupoch je potrebná revízia tak skoro ako existuje možnosť zavedenia tohto postupu do verejno - zdravotného, preventívneho a systému zdravotnej starostlivosti v Slovenskej republike. Klinický audit, nástroje bezpečnosti pacienta (vrátane podrobného informovaného súhlasu) budú doplnené pri 1. revízii.

Literatúra

1. Krakowe D, Kenneth H.M.. Patient evaluation and selection for HIV pre - exposure prophylaxis. UpToDate, publikovaného dňa 9.januára 2020.
2. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; 384:258.
3. Jones A, Cremin I, Abdullah F, et al. Transformation of HIV from pandemic to low - endemic levels: a public health approach to combination prevention. *Lancet* 2014; 384:272.
4. Grossman H, Anderson P, Grant R, et al. Newly Acquired HIV - 1 Infection with Multi - Drug Resistant (MDR) HIV - 1 in a Patient on TDF/FTC - based PrEP. Presented at the HIV Research for Prevention Conference. Chicago, October 17 - 21, 2016. Abstract OA03.06LB.
5. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, et al. Emtricitabine - tenofovir concentrations and pre - exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012; 4:151ra125.
6. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug - Resistant HIV - 1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; 376:501.
7. Grossman H, Anderson P, Grant R, et al. Newly Acquired HIV - 1 Infection with Multi - Drug Resistant (MDR) HIV - 1 in a Patient on TDF/FTC - based PrEP. HIV Research for Prevention conference (HIVR4P 2016). Chicago, October 17 - 21, 2016. Abstract OA03.06LB.
8. Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, et al. Acquisition of wild - type HIV - 1 infection in a patient on pre - exposure prophylaxis with high intracellular concentrations of tenofovir diphosphate: a case report. *Lancet HIV* 2017; 4:e522.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>.
10. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society - USA Panel. *JAMA* 2014; 312:390.
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1 (Accessed on September 29, 2014).
12. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 321:2203.
13. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1601.
14. Wu H, Mendoza MC, Huang YA, et al. Uptake of HIV Preexposure Prophylaxis Among Commercially Insured Persons - United States, 2010 - 2014. *Clin Infect Dis* 2017; 64:144.

15. Laufer FN, O'Connell DA, Feldman I, et al. Vital Signs: Increased Medicaid Prescriptions for Preexposure Prophylaxis Against HIV infection - - New York, 2012 - 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:1296.
16. Sullivan PS, Giler RM, Mouhanna F, et al. Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre - exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012 - 2017. *Ann Epidemiol* 2018; 28:833.
17. <https://map.aidsvu.org/map?prep=1> (Accessed on January 02, 2020).
18. Smith DK, Van Handel M, Grey JA. By race/ethnicity, Blacks have highest number needing PrEP in the United States, 2015. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA 2018. Abstract 86.
19. Siegler AJ, Mouhanna F, Giler RM, et al. The prevalence of pre - exposure prophylaxis use and the pre - exposure prophylaxis - to - need ratio in the fourth quarter of 2017, United States. *Ann Epidemiol* 2018; 28:841.
20. Misra K, Udeagu CC. Disparities in Awareness of HIV Postexposure and Preexposure Prophylaxis Among Notified Partners of HIV - Positive Individuals, New York City 2015 - 2017. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76:132.
21. Mayer KH, Krakower DS, Boswell SL. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis: Opportunities and Challenges for Primary Care Physicians. *JAMA* 2016; 315:867.
22. Sullivan PS, Salazar L, Buchbinder S, Sanchez TH. Estimating the proportion of HIV transmissions from main sex partners among men who have sex with men in five US cities. *AIDS* 2009; 23:1153.
23. Smith DK, Pan Y, Rose CE, et al. A Brief Screening Tool to Assess the Risk of Contracting HIV Infection Among Active Injection Drug Users. *J Addict Med* 2015; 9:226.
24. Nerlander LMC, Hoots BE, Bradley H, et al. HIV infection among MSM who inject methamphetamine in 8 US cities. *Drug Alcohol Depend* 2018; 190:216.
25. Halkitis PN, Levy MD, Solomon TM. Temporal relations between methamphetamine use and HIV seroconversion in gay, bisexual, and other men who have sex with men. *J Health Psychol* 2016; 21:93.
26. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587.
27. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399.
28. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367:423.
29. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367:411.
30. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV - uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:79.
31. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Changes in glomerular kidney function among HIV - 1 - uninfected men and women receiving emtricitabine - tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:246.
32. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, et al. Low Risk of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine - Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. *J Infect Dis* 2016; 214:1050.
33. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, et al. Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir - Based HIV Pre - Exposure Prophylaxis: A Meta - Analysis of Randomized Placebo - Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:e115.
34. Pilkington V, Hill A, Hughes S, et al. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta - analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad* 2018; 4:215.
35. Gandhi M, Glidden DV, Liu A, et al. Higher cumulative TFV/FTC levels in PrEP associated with decline in renal function. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2016.
36. US Food and Drug Administration. FDA Briefing Document: Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee August 7, 2019. <https://www.fda.gov/media/129607/download> (Accessed on December 02, 2019).
37. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, et al. The Safety of Tenofovir - Emtricitabine for HIV Pre - Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:281.
38. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV - Negative Persons in a Randomized, Double - Blind, Placebo - Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61:572.
39. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, et al. Brief Report: Recovery of Bone Mineral Density After Discontinuation of Tenofovir - Based HIV Pre - exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76:177.
40. Mulligan K, Rutledge B, Kapogiannis BG, et al. Bone changes in young men ages 18 - 22 enrolled in a pre - exposure prophylaxis safety and demonstration study using tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *Antiviral Therapy* 2015; A21.
41. Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, et al. Decline in Bone Mass With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Is Associated With Hormonal Changes in the Absence of Renal Impairment When Used by HIV - Uninfected Adolescent Boys and Young Men for HIV Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017; 64:317.
42. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 162:815.
43. Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, et al. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:5619.
44. Mugo NR, Hong T, Celum C, et al. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:362.
45. Taylor SW, Psaros C, Pantalone DW, et al. "Life - Steps" for PrEP Adherence: Demonstration of a CBT - Based Intervention to Increase Adherence to Preexposure Prophylaxis (PrEP) Medication Among Sexual - Minority Men at High Risk for HIV Acquisition. *Cogn Behav Pract* 2017; 24:38.
46. Amico KR, Stirratt MJ. Adherence to preexposure prophylaxis: current, emerging, and anticipated bases of evidence. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 1:S55.
47. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre - exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:820.
48. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir - based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; 372:509.

49. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329:1168.
50. Rees H, Delany - Moretwe S, Lombard C et al, FACTS 001 Phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. Presented at presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, 2015.
51. World Health Organization. WHO expands recommendation on oral pre - exposure prophylaxis of HIV infection. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/197906/1/WHO_HIV_2015.48_eng.pdf?ua=1 (Accessed on December 05, 2016).
52. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society - USA Panel. *JAMA* 2018; 320:379.
53. US Food and Drug Administration approves expanded indications for Truvada (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) for reducing the risk of acquiring HIV - 1 in adolescents. file:///C:/Users/jmitty/Downloads/Releasea81764b3 - 3d1e - 4f58 - b0bf - 2a0c8d8ac81d_2349184.pdf (Accessed on May 29, 2018).
54. Stein R, Song W, Marano M, et al. HIV Testing, Linkage to HIV Medical Care, and Interviews for Partner Services Among Youths - 61 Health Department Jurisdictions, United States, Puerto Rico, and the U.S. Virgin Islands, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:629.
55. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic - - How Are We Doing? *N Engl J Med* 2015; 373:2281.
56. Hosek SG, Landovitz RJ, Kapogiannis B, et al. Safety and Feasibility of Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Adolescent Men Who Have Sex With Men Aged 15 to 17 Years in the United States. *JAMA Pediatr* 2017; 171:1063.

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 ďalšie 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. decembra 2020.

Marek Krajčí
minister zdravotníctva SR