

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Doc. RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, Ph.D.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
MUDr. Eva Žampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

L. Rožnovský

83

PŮVODNÍ PRÁCE

Využití metody PCR v diagnostice nemocí z kočičího škrábnutí

L. Hozáková, L. Rožnovský, J. Šímová, J. Mrázek, V. Janout

84

KAZUISTIKA

Kryptokoková meningitida u imunokompetentnej pacientky – kazuistika

M. Tóthová, D. Nováková, K. Rogozánová, L. Piesecká

89

Linezolidem indukovaná laktátová acidóza – krátký přehled s kazuistikou

J. Pazderková, V. Katora, P. Dlouhý, H. Bartoš

92

DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpozici pro profylaxi infekce HIV

*S. Snopková, H. Rozsypal, V. Aster, D. Sedláček, P. Dlouhý,
J. Kapla, D. Jilich, D. Veselý, Z. Jerhotová, L. Olbrechtová,
A. Zjevíková, M. Zlámal*

97



YDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kmil.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 540,- Kč.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



CONTENTS

CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beněš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

Doc. RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
Dpt. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institute for Postgraduate Medical Education, Prague

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, Ph.D.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Clinic of Children's Infectious Diseases,
Masaryk University and University Hospital in Brno

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis. 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis. 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice

CONTENTS

EDITORIAL

83

L. Rožnovský

ORIGINAL ARTICLE

Use of PCR for diagnosing cat-scratch disease

84

L. Hozáková, L. Rožnovský, J. Šimová, J. Mrázek, V. Janout

CASE REPORT

Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient – a case report

89

M. Tóthová, D. Nováková, K. Rogozánová, L. Piesecká

Linezolid-induced lactic acidosis – a brief overview with a case report

92

J. Pazderková, V. Kotora, P. Dlouhý, H. Bartoš

GUIDELINES

Guidelines for treating HIV-infected adults and post-exposure prophylaxis for HIV infection

97

*S. Snopková, H. Rozsypal, V. Aster, D. Sedláček, P. Dlouhý,
J. Kapla, D. Jilich, D. Veselý, Z. Jerhotová, L. Olbrechtová,
A. Zjevíková, M. Zlámal*



PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kmil.trios.cz
Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

prakticky až před koncem roku se Vám dostává do rukou třetí číslo našeho společného časopisu „Klinická mikrobiologie a infekční lékařství“. Uvedené zpoždění bohužel nadále souvisí zejména s malým počtem rukopisů zasílaných do redakce. Přitom v naší republice každoročně probíhá poměrně velké množství konferencí, na kterých jsou uvedeny desítky přednášek, zahrnujících nejen zajímavé kazuistiky, tak i sledování vlastních souborů pacientů. Zářným příkladem byla úspěšná společná konference mikrobiologů, infektologů a epidemiologů KMINE 2019, kterou pořádal v listopadu 2019 profesor Kolář v Olomouci a na které zaznělo mnoho přednášek vhodných pro publikaci v našem časopise. Proto Vás všechny znovu vyzývám, abyste „neustrnuli“ v prezentaci svých výsledků ve formě přednášek, ale abyste aktivně „přetavili“ své poznatky a zkušenosti do článků, které můžete publikovat v našem časopise. Články předávají Vaše vědomosti dalším odborníkům, často přispívají k navázání spolupráce s obdobně zaměřenými odborníky, a co určitě není zanedbatelné, značně zvyšují Vaši profesní prestiž.

Větší počet rukopisů zaslaných do naší redakce může navíc snížit i počet vrásek koordinátorů, kteří připravují jednotlivá čísla KMILu. Přesto i letošní pomalu se rodící třetí číslo časopisu přináší pestrou škálu článků a informací z našich oborů.

Původní práce kolegyně Hozákové se věnuje diagnostice nemoci z kočičího škrábnutí pomocí polymerázové řetězové reakce, rozšíření spektra diagnostických metod může napomoci ke správné diagnostice u některých nemocných.

Kazuistika kolegyně Tóthové popisuje fatální průběh kryptokokové meningitidy u starší pacientky, která neměla

zjevný imunodeficit. Autorka upozorňuje na nedostupnost flucytosinu pro kombinovanou antimykotickou léčbu, bohužel tento palčivý problém se týká relativně širokého spektra přípravků pro léčbu vzácnějších infekčních onemocnění nejen na Slovensku, ale i v České republice.

Kolegyně Pazderková uvádí kazuistiku pacienta s rozvojem laktátové acidózy při léčbě linezolidem. Sdělení je doplněno názorným zobrazením patofyziologie této vzácné komplikace.

Kolektiv autorů pod vedením MUDr. Snopkové připravil nový aktuální doporučený postup věnovaný problematice HIV u dospělých osob. Pasáže popisující léčbu HIV infikovaných a jejich dispenzarizaci jsou určeny zejména pro odborníky pracující v HIV centrech. Široké spektrum lékařů v pokynu najde důležité informace o postexpoziční profylaxi HIV při rizikovém poranění nejen zdravotníků, ale i u osob v běžné populaci, včetně rizikového pohlavního styku.

Přeji Vám klid a pohodu při čtení současného čísla KMIL a chci Vás znovu povzbudit, abyste častěji přispívali do našeho společného časopisu, abychom si ho udrželi životaschopný i v dalších letech.

Na čtvrté číslo se můžete těšit v novém roce.

doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
člen redakční rady

Využití metody PCR v diagnostice nemoci z kočičího škrábnutí

L. HOZÁKOVÁ^{1,2}, L. ROŽNOVSKÝ², J. ŠÍMOVÁ³, J. MRÁZEK⁴, V. JANOUT⁵

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, LF OU, Ostrava; ²Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava;

³CGB laboratoř, a. s., Ostrava; ⁴Oddělení molekulární biologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě;

⁵Centrum epidemiologických studií, LF OU, Ostrava

SOUHRN

Hozáková L., Rožnovský L., Šimová J., Mrázek J., Janout V.: **Využití metody PCR v diagnostice nemoci z kočičího škrábnutí**

Cíl práce: Diagnostika *Bartonella henselae* metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) v exstirpovaných uzlinách 10 pacientů se sérologickým průkazem nemoci z kočičího škrábnutí.

Materiál a metody: Soubor z období 2015–2018 zahrnoval 10 pacientů se sérologicky prokázanou nemocí z kočičího škrábnutí, všichni pacienti měli pozitivitu IgG protilátek proti *B. henselae*, 6 pacientů současně i pozitivitu IgM protilátek. Jednalo se o 4 muže a 6 žen, celkem 7 dětí a 3 dospělé ve věkovém rozmezí 5–52 let. Vyšetřeno bylo 11 exstirpovaných uzlin uložených v parafinových blocích od 10 pacientů, varianty granulomatózního zánětu byly zjištěny u 9 pacientů, chlapec ve věku 13 let měl Hodgkinův lymfom. Pro izolaci DNA byla použita komerční souprava cobas® DNA Sample preparation Kit (Roche) a pro detekci DNA *Bartonella* sp. metodou real-time PCR komerční souprava BactoReal® Kit *Bartonella* spp. (Ingenetix) využívající detekci *gltA* genu specifického pro rod *Bartonella*.

Výsledky: Průkaz bartonely v histologickém preparátu metodou PCR byl pozitivní či hraničně pozitivní u 4 z 10 pacientů. U jednoho pacienta byly vyšetřeny 2 uzliny s pozitivním výsledkem jen v jedné uzlině. Výsledek byl pozitivní u dospělého muže, slabě pozitivní u 3 dětí. Dva z těchto 4 pacientů měli histologický nálezn granulomatózně-abscedujícího a 2 pacienti granulomatózně-nekroticko-abscedujícího zánětu. Pozitivita či hraniční pozitivita PCR byla zjištěna u 4 pacientů s pozitivitou protilátek třídy IgM proti *B. henselae*, ale u žádného pacienta s negativitou IgM protilátek. Rovněž chlapec s lymfomem měl negativní výsledek PCR diagnostiky.

Závěr: Kombinace sérologického vyšetření s histologickým vyšetřením uzlin a PCR metodou může zlepšit diagnostiku nemoci z kočičího škrábnutí.

Klíčová slova: nemoc z kočičího škrábnutí, *B. henselae*, granulomatózní zánět, PCR metoda

SUMMARY

Hozáková L., Rožnovský L., Šimová J., Mrázek J., Janout V.: **Use of PCR for diagnosing cat-scratch disease**

Objective: The diagnosis of *Bartonella henselae* by polymerase chain reaction (PCR) in lymph nodes removed in 10 patients with serologically confirmed evidence cat-scratch disease.

Material and methods: The 2015–2018 group consisted of 10 patients with serologically confirmed cat-scratch disease, all of them having positive IgG antibodies and 6 patients also positive IgM antibodies against *B. henselae*. The group included 4 men and 6 women, 7 children and 3 adults, aged 5–52 years. Eleven lymph nodes obtained from the 10 patients were formalin-fixed paraffin-embedded. Variants of granulomatous inflammation were found in 9 patients; a 13-year-old boy had Hodgkin's lymphoma. DNA isolation was performed with cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche). DNA of *Bartonella* spp. was detected by real-time PCR with BactoReal® Kit *Bartonella* spp. (Ingenetix) detecting the *gltA* gene specific for the genus *Bartonella*.

Results: Four of the 10 patients tested positive or borderline positive for *Bartonella* when their histological material was analyzed by PCR. One patient with 2 lymph nodes examined showed a positive result for only 1 lymph node. One adult male had a positive result; three children showed borderline positive results. Of those, two patients had suppurative granulomatous and the other 2 patients had necrotizing suppurative granulomatous inflammation as histological findings. All 4 patients had positive IgM antibodies against *B. henselae*. The boy with lymphoma had a negative PCR result.

Conclusion: Serological tests combined with histological examination of lymph nodes and PCR may improve the diagnosis of cat-scratch disease.

Keywords: cat-scratch disease, *B. henselae*, granulomatous inflammation, PCR

Klin mikrobiol inf lék 2019;25(3):84–88

Adresa: MUDr. Lubomíra Hozáková, Ph.D., Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, Třída 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: lubomira.hozakova@fno.cz

Došlo do redakce: 24. 10. 2019

Přijato k tisku: 27. 11. 2019

Úvod

Nemoc z kočičího škrábnutí je způsobená bakterií *Bartonella henselae* (*B. henselae*), vzácně *B. claridgeae*. *B. henselae* je aerobní gram-negativní fakultativně intracelulární bakterie. Je častou příčinou chronické relabující bakteriémie u koček. U lidí vyvolává nemoc z kočičího škrábnutí, která se nejčastěji projevuje regionální lymfadenitidou a případně horečkou, ale může způsobit řadu atypických klinických manifestací (např. prolongovaná horečka bez lymfadenopatie, endokarditida, hepatosplenická forma, neuroretinitida, encefalopatie) a může mít závažný průběh u imunokompromitovaných pacientů [1]. Přenašečem *B. henselae* u koček je blecha kočičí *Ctenocephalides felis*. Kočka může infikovat člověka poškrábáním, pokousáním nebo olizováním ran, vzácně může být člověk infikován blechou kočičí [1]. K nákaze může dojít i bez poranění kočkou, pokud člověk pobývá v prostředí výskytu infikovaných blech kočičích [2,3]. V trusu infikované blechy vydrží bakterie *B. henselae* i více než 9 dnů [2]. Rezervoárem *B. henselae* mohou být psi a další zvířata [1]. Podle některých studií může být přenašečem *B. henselae* také klíště, v 16 státech USA byla zjištěna prevalence *B. henselae* u 2,5 % vyšetřených klíšťat [1,4]. Bakterie byla zjištěna ve slinách klíšťat, byl prokázán transstadialní přenos, avšak dosud není zřejmý přenos *B. henselae* na člověka [1].

U domácích koček byly izolovány kromě *B. henselae* i další druhy bartonel, a to *B. claridgeiae* a *B. koehlerae*, které jsou schopné způsobit u koček bakteriemii. Kočka není přirozený rezervoár pro druhy *B. bovis*, *B. quintana* a *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, protože se u nich v experimentech nepodařilo vyvolat bakteriemii [5].

Další druhy bartonel jsou spojovány s odlišným onemocněním s různým geografickým výskytem. Rezervoárovým hostitelem *B. quintana* a *B. bacilliformis* je člověk. Bakterie *B. quintana*, kterou přenáší na dalšího hostitele veš *Pediculus humanus*, může způsobit zákopovou horečku (Trench fever) a bacilární angiomatózu [6,7]. Původcem horečky Oroya (Carriónova nemoc) je bakterie *B. bacilliformis*, která se vyskytuje v peruánských Andách Jižní Ameriky a přenašečem které jsou flebotomové rodu *Lutzomyia* [8]. Onemocnění nemocí z kočičího škrábnutí v ČR nepodléhá povinnému hlášení, proto incidence nemoci není známá, ale například v USA, kde také nepodléhá povinnému hlášení, je pravděpodobně uváděná incidence 3,7–9,3/100 000 obyvatel podhodnocena [9].

Nemoc z kočičího škrábnutí je relativně benigní a samoučtivě onemocnění. Vyskytuje se častěji u dětí a mladých dospělých, důvodem může být častější kontakt s kočkou [10]. Protrahovaná nebolestivá lymfadenitida může vést k podezření na malignitu nebo mykobakteriózu. Proto rychlá a přesná diagnóza může předejít dalším zbytečným vyšetřováním [11]. Diagnostika je v běžné praxi založena na sérologickém průkazu protilátek proti *B. henselae* metodou nepřímé imunofluorescence (IFA) nebo enzymovou imunanalýzou (ELISA), metody mají nízkou senzitivitu a specifitu a výsledky se mohou lišit v závislosti na použitém kitu, stanovují se protilátky třídy IgG a IgM [8]. Pozitivita IgM protilátek přetrvává krátkou dobu, proto až u 50 % pacientů nemusí být zachyceny, protilátky třídy IgG přetrvávají většinou 22–28 týdnů, u 25 % pacientů přetrvávají přes

1 rok [8]. Kultivace pomalu rostoucí *B. henselae* je málo úspěšná, její izolace je obtížná [8].

K diagnostice bartonel v histologickém preparátu se používá barvení podle Warthina a Starryho, barvení stříbrem podle Steineru nebo imunohistochemické vyšetření pomocí monoklonálních protilátek proti *B. henselae* s nízkou senzitivitou (25–39 %) s možností falešně pozitivních výsledků [12,13]. Navíc *B. henselae* může být prokázána uvedenými metodami jen na začátku rozvoje lymfadenitidy, v pozdějších stadiích granulomatózního zánětu jsou bartonely detekované jen vzácně [13,14].

Další diagnostická možnost zahrnuje PCR metodu, která je vhodná k detekci *B. henselae* pro vyšší senzitivitu (43–76 %) a téměř 100% specifitu [11]. PCR metody používají primery zacílené do různých genových oblastí bakterie, např. *gltA*, *16S–23S*, *htrA*, *pap31*, *ribC*. Metoda PCR se používá k průkazu bartonely zejména v uzlině, případně v jiné tkáni, ale také v plné krvi, hnisu či z místa nehojící se afekce po poranění kočkou [12,15,16].

Materiál a metody

V letech 2015–2018 bylo exstirpováno ve FN Ostrava u 10 pacientů s uzlinovým syndromem 11 uzlin. U 3 pacientů byla diagnóza nemoci z kočičího škrábnutí stanovena sérologicky už před exstirpací, důvodem terapeutické exstirpace byla kolikvující či abscedující lymfadenitida. U 7 pacientů byla diagnóza stanovena sérologicky až po exstirpaci uzliny v rámci pátrání po etiologii granulomatózního zánětu. Protilátky třídy IgG a IgM proti *B. henselae* byly vyšetřeny metodou nepřímé imunofluorescence na Zdravotním ústavu v Ostravě. Soubor pacientů ve věkovém rozmezí 5–52 let zahrnoval 6 žen a 4 muže, průměrný věk byl 18 let, medián věku 13 let. Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. V roce 2018 bylo provedeno vyšetření PCR metodou na průkaz bartonely ve všech 11 vzorcích od 10 pacientů. Tyto uzliny byly uloženy v parafinových bločcích, vzorky byly fixovány formalínem. Uzliny byly uloženy v Ústavu patologie FN a metodou PCR vyšetřeny v CGB laboratoři, a. s., Ostrava.

Izolace nukleové kyseliny z řezů parafinových bloků se prováděla pomocí kitu z komerční soupravy cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche). Změřena byla koncentrace a čistota vyizolované DNA spektrofotometricky a fluorometricky, popř. ověřena její kvalita. Následně byla provedena detekce patogenu *Bartonella* sp. pomocí real-time PCR s použitím komerční soupravy BactoReal® Kit *Bartonella* spp. (Ingenetix) využívající detekci *gltA* genu (gen pro citrát syntázu) specifického pro rod *Bartonella* s hodnocením pozitivní, slabě pozitivní a negativní. Použitá souprava má uváděnou analytickou senzitivitu 10 cílových kopií *B. henselae* na PCR reakci. Tato souprava je určena pro detekci druhů *B. claridgeiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. henselae*, *B. koehlerae*, *B. quintana*, *B. volans* a *B. washoensis*. Druhy *B. rochalimea*, *B. vinsonii* a *B. bovis* jsou detekovány s velmi nízkou senzitivitou a *B. bacilliformis* není uvedeným kitem prokazatelná. Souprava pro detekci patogenu je založena na principu real-time PCR za použití hybridizačních sond. Pro detekci byly použity primery a značené sondy pro detekci DNA rodu *Bartonella* (FAM kanál) a in-

PŮVODNÍ PRÁCE

Tabulka 1
Základní charakteristiky pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí, u kterých byla k průkazu *Bartonella henselae* v exstirpovaných uzlinách použita metoda PCR

Pacient	Věk [roky]	Pohlaví	Lokalizace uzliny	Horečka	IgG úvodní hodnota	IgG nejvyšší hodnota	IgM úvodní hodnota	IgM nejvyšší hodnota	Histologické vyšetření	Exstirpace uzliny	PCR	Kočka kontakt/poranění
1.	52	muž	axila	38 °C 1 týden	1:256	1:1 024	1:40	1:80	G-A	Dg	pozitivní	ano/ano
2.	7	žena	krk	–	1:512	1:512	neg.	neg.	G-A	Dg	negativní	ano/ano
3.	8	muž	krk	≤ 38,5 °C 3 týdny	1:512	1:2 048	1:20	1:20	G-N-A	Th	slabě pozit. neg.	ano/ne
4.	35	žena	krk	–	1:512	1:1 024	neg.	hraniční	G-A	Dg	negativní	ano/ano
5.	12	žena	krk	≤ 38 °C 2 týdny	1:128	1:256	1:40	1:40	G-A	Th	negativní	ano/ano
6.	5	žena	krk	≤ 37,3 °C 3 dny	1: >128	1:512	neg.	1:20	A	Dg	negativní	ano/ne
7.	13	muž	axila	≤ 37,5 °C 1 měsíc	1:64	1:128	neg.	1:20	G-N-A	Dg	slabě pozitivní	ano/ano
8.	28	žena	krk	–	1:256	1:256	neg.	neg.	G-A	Dg	negativní	ne/ne
9.	13	muž	krk	–	1:64	1:512	neg.	neg.	M. Hodgkin	Dg	negativní	ano/ne
10.	5	žena	krk	–	1:512	1:512	neg.	1:20	G-A	Th	slabě pozitivní	ano/ano

Vysvětlivky: G-A – granulomatózně-abscedující zánět, G-N-A – granulomatózně-nekroticko-abscedující zánět, A – absces v uzlině, Dg – diagnostická exstirpace, Th – terapeutická exstirpace, neg. – negativní, pozit. – pozitivní, M. Hodgkin – Morbus Hodgkin

terní kontroly – IPC (VIC, HEX, popř. Cy5 kanál). Pozitivní výsledek, tedy přítomnost patogenu rodu *Bartonella*, je charakterizován amplifikací spojenou s nárůstem signálu ve FAM kanálu. V případě negativního výsledku nedojde k amplifikaci. Interní kontrola (IPC) je amplifikována pokaždé a je charakterizována amplifikací spojenou s nárůstem signálu v VIC, popř. Cy5 kanálu.

Byla sledována korelace metody PCR s histologickým a sérologickým vyšetřením. U dvou pacientů bylo použito navíc i imunohistochemické vyšetření a u jednoho pacienta barvení podle Warthina a Starryho k průkazu *B. henselae*.

Výsledky

V letech 2015–2018 byla v souboru 53 pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí provedena exstirpace uzliny ve FN Ostrava u 10 pacientů, u jednoho pacienta byly vyšetřeny 2 uzliny exstirpované na obou stranách krku.

U těchto pacientů bylo provedeno v roce 2018 vyšetření metodou PCR k průkazu bartonely. Pozitivní výsledek metodou PCR byl u 4 z 10 pacientů (40 %). Jednoznačně pozitivní výsledek PCR diagnostiky byl u 52letého muže, slabě pozitivní u 3 dětí (dívčce 5 let, chlapci 8 a 13 let). U sedmi pacientů, u kterých byla exstirpace provedena z diagnostického důvodu, byla pozitivita bartonely metodou PCR u 2 pacientů. U 3 pacientů, u kterých byla exstirpace provedena z terapeutického důvodu, byla pozitivita bartonely metodou PCR také u 2 pacientů. Všichni 4 pacienti s průkazem bartonely metodou PCR měli pozitivní IgM protilátky proti *B. henselae*, z toho 3 pacienti měli titer 1:20, tedy nejnižší pozitivní titer, u jednoho pacienta byl titer 1:80. Negativní výsledek PCR diagnostiky byl u dalších 2 pacientů s pozitivitou IgM protilátek a u všech pacientů s negativitou IgM protilátek. Pozitivita PCR nebyla v korelaci s hladinou protilátek třídy IgG, které u 4 pacientů byly v širokém rozpětí s nejvyšší hodnotou v titru od 1:128–1:2048. Kontakt s kočkou uváděli všichni 4 pacienti, poranění kočkou jen 3 pacienti. Matka i osmileté dítě s exstirpací uzlin na obou stranách krku poranění kočkou popírali, před exstirpací uzlin měl chlapec horečky do 38,5 °C trvající 3 týdny.

V našem souboru 10 pacientů se sérologicky prokázanou nemocí z kočičího škrábnutí bylo pouze u 2 pacientů (pacient č. 1 a 6) použito imunohistochemické vyšetření v exstirpované uzlině, u obou pacientů s negativním nálezem, přičemž u pacienta č. 1 byl výsledek metodou PCR pozitivní. U dalšího pacienta (v tabulce pacient č. 8) bylo použito barvení podle Warthina a Starryho s pozitivním nálezem tyčinkovitých bakterií, zvyšujících podezření na nemoc z kočičího škrábnutí, ale výsledek metodou PCR byl negativní.

U 13letého chlapce s krční lymfadenitidou a sérologicky prokázanou nemocí z kočičího škrábnutí s dynamikou IgG protilátek proti *B. henselae* 1:64..1:512..1:256..1:256 a negativitou IgM protilátek byl po exstirpaci uzliny histologicky prokázán Hodgkinův lymfom. Vyšetření metodou PCR bylo u něj negativní.

Diskuze

Základem diagnostiky nemoci z kočičího škrábnutí je sérologické vyšetření. Histologické vyšetření v excidované uzlině může podpořit diagnózu nemoci z kočičího škrábnutí, přesto není samotný histologický náález pro nemoc z kočičího škrábnutí patognomický, měl by být interpretován opatrně v korelaci se sérologií, případně jinou metodou, včetně metody PCR [12,17]. K diagnostice bartonel v histologickém preparátu se používá barvení stříbrem podle Steinera nebo Warthina a Starryho s nízkou specificitou a senzitivitou nebo imunohistochemické vyšetření, jehož senzitivita je také nízká (25–39 %) [13]. Metoda PCR se senzitivitou 43–76 % a specificitou téměř 100 % se jeví jako přínosnější, ale v ČR se provádí dosud jen na některých pracovištích (např. SZÚ Praha, Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň). Vyšetření metodou PCR je možné použít k průkazu *B. henselae* v exstirpované uzlině, v biopstickém materiálu uzliny nebo vyšetřením hnisu abscedované uzliny, v plné krvi, ale i z nehojící se morfy po poškrábání kočkou. PCR diagnostika může být přínosná k průkazu bacilární angiomatózy z biopsie kůže a také při nejasném ložisku v játrech a slezině po biopsii ložiska, protože granulomatózní zánět může být i v jiných tkáních než v uzlině [15].

Pro zhodnocení přínosu PCR metodiky je náš soubor deseti pacientů poměrně malý. Volba *gltA* genu jako cílové sekvence se jeví jako vhodná, umožňuje detekci bartonelové DNA, avšak senzitivita se ukázala být nízká. Pro zvýšení senzitivity PCR metodiky by bylo vhodné kombinovat více různých primerů (optimálně 3), zacílených do odlišných genových oblastí (*16S–23S*, *htrA*, *pap31*, *ribC*) [2,18]. Použitím jediného primeru mohou být výsledky výrazně zkresleny. Senzitivita metody PCR v našem souboru byla 40 %, pohybuje se pod dolní hranicí dosud publikovaných výsledků, pravděpodobnou příčinou je použití parafinových tkání s delší dobou skladování vzorků. U některých uzlin se jednalo až o 4 roky, což pravděpodobně snižuje šanci na úspěšnou izolaci kvalitní DNA *Bartonella* sp. Lze předpokládat, že při použití čerstvých vzorků by bylo dosaženo lepších výsledků. Kvalita DNA ve vzorku je zásadně ovlivněna v preanalytické fázi v průběhu fixace. Fixace formalinem způsobuje kromě fragmentace vláken nukleových kyselin vznik kovalentních vazeb, jak mezi DNA a vazebnými proteiny, tak i mezi DNA vlákny. Tato modifikace znemož-

ňuje DNA polymeráze nasednout na DNA vlákno a amplifikovat cílovou oblast při PCR. Formalín může rovněž způsobovat i modifikaci bází nukleových kyselin. Námi použitá souprava má uváděnou analytickou senzitivitu 10 cílových kopií *B. henselae* na PCR reakci, patogen se mohl vyskytovat v analytickém vzorku v množství, které je pod detekčním limitem soupravy [11].

V našem souboru byla bartonela v exstirpované uzlině prokázána metodou PCR u 4 pacientů, všichni měli pozitivní protilátky třídy IgM proti *B. henselae*, což by mohlo naznačovat, že záchyt bartonely je vyšší na začátku rozvoje lymfadenitidy. Sendi a kol. však uvádí, že se podařilo zachytit bartonelu metodou PCR v místě pokousání kočkou na prstě ještě za 6 týdnů po poranění, kdy se onemocnění projevilo transverzální myelitidou, kterou předcházela axilární lymfadenitida [15]. V našem souboru 10 pacientů se sérologicky prokázanou nemocí z kočičího škrábnutí bylo pouze u dvou pacientů použito imunohistochemické vyšetření exstirpované uzliny s negativním nálezem, průkaz metodou PCR byl pozitivní u jednoho z nich. U dalšího pacienta bylo použito barvení podle Warthina a Starryho s pozitivním nálezem tyčinkovitých bakterií, zvyšujících podezření na *B. henselae*, ale metodou PCR bartonela zachycena nebyla. Rovněž literární odkazy uvádějí nízkou senzitivitu a vysoký počet falešně pozitivních výsledků při imunohistochemickém vyšetření a barvení podle Warthina a Starryho [13,19]. Z toho vyplývá, že vzhledem k nízké senzitivě uvedených metod je vhodné pro adekvátní diagnostiku nemoci z kočičího škrábnutí kombinovat více metod [11]. Allizond uvádí, že při vyšetření 99 pacientů se suspektní nemocí z kočičího škrábnutí se zvýšil průkaz *B. henselae* kombinací metody IFA a real-time PCR na 44 %, přitom při IFA metodě byla pozitivita jen u 28 % a při real-time PCR u 27 % pacientů [11].

Histologické vyšetření může odhalit i jiné závažné onemocnění. U našeho 13letého chlapce se sérologicky prokázanou nemocí z kočičího škrábnutí s relativně vysokou pozitivitou IgG a negativitou IgM protilátek byl prokázán Hodgkinův lymfom. Přes negativní výsledek metody PCR nelze vyloučit koincidence nemoci z kočičího škrábnutí a Hodgkinova lymfomu, na druhé straně nelze vyloučit ani falešnou pozitivitu sérologického vyšetření při jeho nízké specificitě [11]. Koincidence nebo falešná pozitivita sérologického vyšetření vedla k určitému zpoždění diagnózy maligního lymfomu.

Závěr

V našem souboru byla prokázána *B. henselae* metodou real-time PCR u 4 z 10 pacientů (40 %). Kombinace sérologického vyšetření s histologickým vyšetřením uzlin a PCR metodou může zlepšit diagnostiku nemoci z kočičího škrábnutí, zejména histologické vyšetření může přispět k diagnostice jiných závažných onemocnění.

Práce vznikla za podpory grantu SGS12/LF/2018.

Literatura

1. Cheslock MA, Embers ME. Human Bartonellosis. An underappreciated public health problem? *Trop Med Infect Dis.* 2019;4(2) pii:E69.doi: 10.3390/tropicalmed4020069.

PŮVODNÍ PRÁCE

2. Stepanić M, Duvnjak S, Reil I, et al. First isolation and genotyping of *Bartonella henselae* from a cat living with a patient with cat scratch disease in Southeast Europe. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):299.doi:10.1186/s12879-019-3929-z.
3. Day MJ. Pet-related infections. *Am Fam Physician.* 2016;94(10):794–802.
4. Hercík K, Hásová V, Janeček V, et al. Molecular evidence of Bartonella DNA in ixodid ticks in Czechia. *Folia Microbiol.* 2007;52(5):503–509.
5. Chomel E, Lepidi H, Audoly G, et al. *Bartonella henselae* in usually not viable in lymph nodes of patients with cat scratch disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:2207–2213.
6. Irají F, Poourazizi M, Abtahi-Nainini B, et al. Bacillary angiomatosis in immunocompetent patient with atypical manifestations. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):523.
7. Zarraga M, Rose L, Herschthal D. Bacillary angiomatosis in an immunocompetent child. A case report and review of the literature. *AM J Dermatopathol.* 2011;33(5):513–515.
8. Slater LN, Welch FF. Bartonella, including Cat-scratch disease. In: Madell, Douglá, and Bennett. Principles and Practice of Infectious diseases. 6th edit. Philadelphia: Elsevier 2005; pp 2733–2748.
9. Nelson CA, Moore AR, Perea AE, et al. Cat scratch disease: U. S. clinician's experience and knowledge. *Zoonoses Public Health.* 2018; 65(1):67–73.
10. Hozáková L, Rožnovský L, Fakhouri F, Doležilková J, Janout V. Uzlinový syndrom u nemoci z kočičího škrábnutí dětí a dospělých. *Čas. Lék. čes.* 2018;157:146–151.
11. Allizond V, Costa C, Sidoti F, Scutera S, et al. Serological and molecular detection of *Bartonella henselae* in specimens from patients with suspected cat scratch disease in Italy: A comparative study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211945.doi:10.1371/journal.pone.0211945.eCollection2019.
12. Nishio N, Kubota T. Cat scratch disease with encephalopathy in a 9-year-old girl. *Pediatr Int.* 2008;50(6):823–824.
13. Jabuga CE, Jin L, Macon WR, Howard MT. Broadening the Morphologic Spectrum of *Bartonella henselae* Lymphadenitis. Analysis of 100 Molecularly Characterized Cases. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(3):342–347.
14. Prudent E, Lepidi H, Audoly G, et al. *Bartonella henselae* is usually not viable in lymph nodes of patients with cat scratch disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;35:2207–2213.
15. Sendi P, Hirzel C, Cloch A. Bartonella-associated transverse myelitis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(4):712–713.
16. Masashi Y, Hidehiro T, Ayano T, et al. *Bartonella henselae* DNA in seronegative patients with cat-scratch disease. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(5):924–925.
17. Pinto VL, Curi AL. Cat scratch disease complicated with aseptic meningitis and neuroretinitis. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(2):158–160.
18. www.szu.cz/diagnostika-nabidka-nrl-pro-lymeskou-borreliozu?highlight=bartonella+henselae
19. Choi AH, Bolaris M, Nguyen DK, et al. Clinicocytologic Correlation in an Atypical Presentation of lymphadenopathy with review of literature. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(5):749–754.

Kryptokoková meningitída u imunokompetentnej pacientky – kazuistika

M. TÓTHOVÁ¹, D. NOVÁKOVÁ², K. ROGOZÁNOVÁ¹, Ľ. PIESECKÁ²

¹Ústav mikrobiológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky;

²Infekčná klinika FSVaZ pri UKF v Nitre, Fakultná nemocnica Nitra

SÚHRN

Tóthová M., Nováková D., Rogozánová K., Piesecká Ľ.: **Kryptokoková meningitída u imunokompetentnej pacientky – kazuistika**
Kryptokoková meningitída je závažná neuroinfekcia spôsobená kvasinkou *Cryptococcus neoformans*. Často sa vyskytuje ako oportúnna infekcia, vzácne sa môže prejavíť aj u zdravých ľudí. Najčastejším zdrojom infekcie je vdýchnutie infikovaného vtáčieho trusu. V pľúcach a v príslahlých lymfatických uzlinách môžu kryptokoky perzistovať dlhú dobu. Klinické prejavy pľúcnej infekcie nie sú žiadne, alebo sú len mierne. K manifestácii ochorenia dochádza často až po prieniku kryptokokov do CNS. Prezentovaná kazuistika dokumentuje výskyt kryptokokovej meningitídy u imunokompetentnej pacientky. Bola diagnostikovaná mikroskopickým nálezom kvasiniek z cerebrospinálnej tekutiny. Nález bol potvrdený dôkazom kryptokokovej DNA v likvore a následne kultiváciou. Napriek okamžitému zahájeniu antimykotickej terapie a komplexnej starostlivosti sa stav pacientky skončil úmrtím.

Kľúčové slová: kryptokoková meningitída, sepsa, kvasinky

SUMMARY

Tóthová M., Nováková D., Rogozánová K., Piesecká Ľ.: **Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient – a case report**
Cryptococcal meningitis is a severe neurological infection caused by the yeast *Cryptococcus neoformans*. It often occurs as an opportunistic infection; rarely, it may be seen in healthy people as well. The most common source of the infection is inhalation of infected bird droppings. The cryptococci may persist in the lungs and nearby lymph nodes for a long time. There are no or mild clinical manifestations of the pulmonary infection. The disease often manifests only after the cryptococci penetrate into the CNS. The case report documents the development of cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient. It was diagnosed by microscopic detection of the yeast in the cerebrospinal fluid. The finding was confirmed by detecting cryptococcal DNA in the cerebrospinal fluid and culture. Despite immediate initiation of antifungal therapy and intensive care, the patient died.

Keywords: cryptococcal meningitis, sepsis, yeasts

Klin mikrobiol inf lék 2019;25(3):89–91

Adresa: MUDr. Tóthová Melinda, Ústav mikrobiológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky, Slovenská 11/A, 940 02 Nové Zámky, Slovenská republika, e-mail: melinda.tothova@nspnz.sk

Došlo do redakcie: 27. 8. 2019

Prijato k tisku: 30. 10. 2019

Úvod

Cryptococcus je mikroskopická huba, ktorá sa celosvetovo vyskytuje ako saprofyt v pôde, na rastlinách, vo zvieracích rezervoároch – najmä vo vtáčom truse (holuby).

Z mikrobiologického hľadiska môže mať kvasinkovú formu, alebo formu teleomorfy (sexuálna vláknitá forma) s názvom *Filobasidiella*. Vyznačuje sa viacerými faktormi virulencie. Na povrchu bunky sa nachádza široké glykoproteínové púzdro, ktoré chráni kryptokoka pred fagocytózou. Avšak kryptokoky bez, alebo s malým púzdrom môžu byť fagocytované bunkami imunitného systému, v ktorých sú schopné perzistovať dlhú dobu. Umožňuje im to melanín, ktorý sa nachádza v ich bunkovej stene, jeho najdôležitejšou vlast-

nosťou je schopnosť viazať antimykotiká (zníženie účinnosti) a ochrana bunky pred oxidačným stresom [1].

V prostredí sa nachádza niekoľko druhov kryptokokov. Najčastejšími vyvolávateľmi ochorení u človeka sú *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*. Oba druhy majú viacero sérotypov a genotypov. Boli popísané aj hybridné druhy. 95 % kryptokokových infekcií je spôsobených kmeňmi *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* (sérotyp A), zvyšné 4 % až 5 % infekcií spôsobených *Cryptococcus neoformans* var. *Neoformans* (sérotyp D) alebo *Cryptococcus gattii* (sérotyp B/C). *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* (sérotyp A) sa vyskytuje celosvetovo, *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sérotyp D) predovšetkým v európ-

KAZUISTIKA

ských krajinách a *Cryptococcus gattii* (sérotyp B/C) v tropických a subtropických regiónoch.

V posledných rokoch dochádza k záhytu *Cryptococcus gattii* v miernom podnebí [2]. Môže infikovať a spôsobiť ochorenie u inak zdravých jedincov. *Cryptococcus neoformans* sa významne podieľa na chorobnosti u imunokompromitovaných pacientov (HIV/AIDS, transplantácie, diabetes mellitus, dlhodobá imunosupresívna terapia) [1].

K prieniku do organizmu dochádza najčastejšie vdýchnutím infikovaného trusu bazídiospórami, zriedkavo kožou (lokálne infekcie), alebo pri transplantácii orgánov. Čo ovplyvňuje rozvoj infekcie, nie je presne známe, pravdepodobne zohráva úlohu množstvo inhalovaných častíc, veľkosť púzdra, virulencia kmeňa a hlavne imunitný status hostiteľa. Pľúcna forma prebieha často asymptomaticky a zostáva lokalizovaná v pľúcach, alebo sa môže diseminovať do organizmu, prednostne do CNS [3].

Klinické príznaky kryptokokovej meningitídy sa rozvíjajú pomaly (týždne až mesiace), priebeh je subakútny až chronický. Typické sú dlhodobé bolesti hlavy, únava. Horúčka často chýba. U 40 % pacientov sa vyskytuje nauzea, zvracanie, alterácia vedomia, 10 % pacientov má fokálne neurologické príznaky a asi u 1/3 sa objavujú meningeálne symptómy [3].

Diagnostika je postavená na analýze klinických príznakov a laboratórnych vyšetrení. Nevyhnutný je odber cerebrospinálnej tekutiny lumbálnou punkciou a následné mikrobiologické, biochemické a cytologické vyšetrenie.

Mikrobiologická diagnostika spočíva v mikroskopii natívneho preparátu, preparátu farbeného tušom na zvýraznenie púzdiar a kultivácie. Kultivačné vyšetrenie je vzhľadom na závažnosť diagnózy časovo náročné (rast *Cryptococcus species* za 48–72 hodín), ale izolácia kmeňa jednoznačne potvrdzuje aktívnu infekciu. Rýchlou metódou na stanovenie etiologického agensu je latexová kvalitatívna aglutinačná technika na dôkaz antigénu *Cryptococcus neoformans* (glykuronyloxymán) v biologických tekutinách (likvor, sérum, moč, bronchoalveolárna laváž). Molekulárno-biologické metódy zohrávajú dôležitú úlohu v potvrdení etiologického agensu detekciou DNA v likvore, prípadne v sére pacienta. Sérologická diagnostika protilátok nie je významná, ich tvorba je veľmi obmedzená a dochádza k ich rýchlej neutralizácii kapsulárnym antigénom.

Kazuistika

Kazuistika prezentuje prípad 72-ročnej pacientky s anamnézou artériovej hypertenzie, hyperlipoproteinémie, chronickej venózneho insuficiencie, ktorá bola dňa 6. 3. 2019 prijatá na Internú kliniku v Nových Zámkoch pre približne 3-týždňovú anamnézu cefaley, suchého kašľa, zvracania, závrátov. Ostatné anamnestické údaje boli bez pozoruhodností, pacientka užívala v chronickej medikácii Condrosulf, Tulip, Prindex.

Pri prijatí bola pacientka pri vedomí, bez meningeálnych príznakov, udávala silné bolesti hlavy v záhlaví nereagujúce na analgetiká. V laboratórnom obraze bola zaznamenaná iontová dysbalancia v zmysle hypokaliémie, nízka zápalová aktivita.

Z diferenciálnej diagnostiky bolo realizované neurologické vyšetrenie a CT mozgu, ktoré vylúčilo ložiskový proces

i krvácanie. Pre pretrvávanie cefaley pri afebrilnom stave bola realizovaná lumbálna punkcia, v likvore bola prítomná významná hypoglykorhachia, mikroskopicky hlásené kvasinky, suspektný kryptokok.

Na základe suspektnej kryptokokovej neuroinfekcie bola zahájená antimykotická liečba flukonazolom v dávke 800 mg/deň a dohovorený preklad na Infekčnú kliniku FN v Nitre.

Dňa 15. 3. 2019 bola pacientka preložená na JIS infekčnej kliniky. Pri prijatí u pacientky dominovala celková slabosť, cefalea, negativizmus. Bola doplnená epidemiologická anamnéza, v ktorej pacientka udávala chov kačíc a králikov, kedysi pracovala na farme. V sociálnej otázke sa jednalo o sebestačnú dôchodkyňu, vdovu, mala dve starostlivé deti.

Laboratórne pretrvávala nízka zápalová aktivita, hypokaliémia, v imunitnom profile prítomný nevýznamný deficit špecifickej a nešpecifickej imunity, deficit špecifickej humorálnej imunity. Bola odobratá hemokultivácia a realizované kultivačné vyšetrenia z hrdla, z nosa, výter z tonzíl cielené na kvasinky, vyšetrený moč. Po príprave za aseptických podmienok bola vykonaná kontrolná lumbálna punkcia. V likvore biochemicky prítomná významná hypoglykorhachia, elevácia laktátu, popísané erytrocyty, kvasinky, ojedinele baktérie, početné veľké bližšie nešpecifikované elementy guľatého charakteru. Na základe výsledku likvoru bolo pokračované v antimykotickej liečbe flukonazolom v dávke 800 mg/deň, bol pridaný lipidový komplex amphotericínu B v dávke 5 mg na kg a parenterálna antibiotická liečba ceftriaxonom (4 g/deň).

Z likvoru a z hemokultúry bol kultivačne potvrdený *Cryptococcus neoformans*, ktorý bol potvrdený aj molekulárno biologickými metodikami (potvrdený genóm *Cryptococcus neoformans/gattii*). Odobratý komplex sérologických vyšetrení bol negatívny. Za účelom zistenia zdroja infekcie ako i pre diferenciálnu diagnostiku bola realizovaná paleta vyšetrení, konkrétne CT hrudníka a brucha, Mantoux II, Quantiferón TB Gold test, echokardiografické, imunologické, gastrofibroskopické vyšetrenie, odber SACE a onkomarkerov, bronchoskopia s BAL, MR mozgu. Všetky vyšetrenia boli bez významnejšej patológie. Kultivácie zachytili kvasinky *Candida glabrata* a *Candida tropicalis* (jazyk, bronchoalveolárna laváž) s citlivosťou na podávané antimykotiká.

Napriek zahájenej liečbe sa stav pacientky postupne zhoršoval. Od 12. dňa hospitalizácie bola pacientka významne negativistická, odmietala sa stravovať, pretrvávala celková slabosť, suché pokašliavanie. Prizvaný psychiater pridal do liečby antidepresívum, bola podávaná parenterálna výživa. Napriek komplexnej liečbe pretrváva celková slabosť, suché pokašliavanie. Od 14. dňa hospitalizácie boli prítomné subfebrility, neskôr febrility, laboratórne zaznamenaný vzostup zápalových parametrov. Odoberané hemokultivácie a kontrolné kultivácie boli so záchytnom *Enterococcus faecium* rezistentného na vankomycín, preto bol do liečby pridaný linezolid. Na 18. deň hospitalizácie bola realizovaná kontrolná lumbálna punkcia. Likvor biochemicky s identickým nálezom, kultivačne a PCR reakciou bez dôkazu kryptokoka, či iného patogéna, preto bola liečba lipidovým komplexom amphotericínu B ukončená. Bolo pokračované v antimykotickej liečbe flukonazolom ako udržiavacia liečba.

Pre klinické zhoršovanie stavu, pretrvávanie febrilit a vzostup markerov zápalu septického charakteru boli doplnené ďalšie vyšetrenia – kontrolné imunologické vyšetrenie, ktoré zistilo hypoimmunoglobulinémiu v triede IgG. Po konzultácii s imunológom do liečby pridané imunoglobulíny v dávke 10 g obdeň 3 dávky. PET/CT popísalo zvýšený metabolizmus vo veľkých kĺboch a nadobličkách – stresová reakcia, akcentovaný metabolizmus 18FDG v priebehu meningov – ako reziduálny nález po liečbe.

Napriek vyťaženej komplexnej starostlivosti sa stav pacientky ďalej zhoršoval, prítomná hyperpyrexia do 41 °C zle reagujúca na antipyretickú liečbu, postupne zhoršujúca sa porucha vedomia. Po 33 dňoch hospitalizácie bol skonštatovaný exitus letalis.

Diskusia a záver

Záchyt *Cryptococcus neoformans* u danej pacientky je zaujímavý vzhľadom na skutočnosť, že sa u pacientky nepreukázal žiadny zjavný imunodeficit ani diagnóza, ktorá by predisponovala na vzniknutú infekciu. Pri prijatí popisované posuny v imunologickom obraze sú klinicky nevýznamné. Zhoršený imunologický profil na konci hospitalizácie možno pripísať patogenetickým mechanizmom zodpovedným za imunosupresiu indukovanú sepsou, vrátane apoptickej deplécie a vyčerpania imunitných buniek [4].

Anamnestický údaj zamestnania v minulosti, kedy pracovala na farme, môže podporiť stanovenú diagnózu. Inkubačná doba kryptokokózy sa udáva v niekoľkých mesiacoch až rokoch, preto sa nedá jednoznačne vylúčiť súvislosť s vykonávaným zamestnaním. Navyše túto skutočnosť podporuje aj schopnosť kryptokoka perzistovať dlhú dobu vo fagolizozómoch s dormantnými ale viabilnými kryptokokmi v hrudných lymfatických uzlinách, alebo v granulómoch v pľúcach. Pri poruche alebo znížení lokálneho (slizničného) imunitného systému môže kryptokok rásť a diseminovať sa do organizmu podobnými patofyziologickými mechanizmami ako pri reaktivácii tuberkulózy alebo histoplazmózy [2]. Podobný prípad popisuje Manorenj a kol. u 60-ročného muža v Indii s diagnostikovanou kryptokokovou meningitídou, bez imunodeficitu, u ktorého jediným anamnestickým významným faktorom bola práca v poľnohospodárstve päť rokov pred prepuknutím infekcie [5].

Z analýzy kazuistiky vyplýva, že u pacientky sa na 18. deň hospitalizácie nepodarilo kryptokoka zachytiť ani viacerými laboratórnymi technikami, čo môže byť dôsledkom dlhodoobej antimikrobiálnej terapie a nízkej hladine patogéna vo vyšetrovaných vzorkách. Následne sa ale u pacientky rozvíja septický stav s letálnym koncom.

Použitá metodika PCR, ako dôkaz DNA, nerozlišuje medzi *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, preto by sa dalo, vzhľadom na imunologický profil, uvažovať o *Cryptococcus gattii* ako možnom pôvodcovi ochorenia. Dôkaz antigénu latexovou aglutináciou nerozlišuje medzi jednotlivými druhmi rodu *Cryptococcus*. Oba druhy môžu vyvolať invazívne ochorenie u imunokompetentných pacientov, percento infekcií spôsobených *Cryptococcus gattii* je ale výrazne vyššie [2]. Približne u 30 % pacientov s rozvinutou kryptokokovou meningitídou nie sú zistené žiadne predispozičné faktory [3]. Rozlíšenie druhov *Cryptococcus gattii*

a *Cryptococcus neoformans* nie je z klinického hľadiska, terapie a prognózy ochorenia významné. Presné určenie druhu by si vyžadovalo ďalšie molekulárno biologické vyšetrenia (sekvenovanie genómu).

Intenzívne patologicky zvýšený metabolizmus 18FDG (PET/CT) je u pacientky popisovaný v ramenných, kolených a sternoklavikulárnych kĺboch a mierne zvýšený metabolizmus 18FDG v oblasti bedrových kĺbov a v priebehu chrbtice. Môže sa jednať o intraartikulárnu disemináciu ochorenia, ktorá je zriedkavá, ale popisovaná. Bruno KM a kol. zhrnuli 22 prípadov kryptokokovej artritídy v priebehu minulého storočia. Vo väčšine prípadov sa jednalo o monoartikulárnu artritídu, v ôsmich prípadoch bola popísaná polyartritída, ktorá poukazuje na hematogénny rozsev infekcie. V 10 % invazívnej kryptokokovej infekcie vzniká osteomyelitída [6]. Pacientka sa posledný týždeň začala sťažovať na bolesti najmä ramenných kĺbov, ktoré boli zmierňované podávaním analgetík.

Dodatočne bolo zistené, že udávaný kašeľ trvá u pacientky približne rok. Z chronickej liečby sa preto diferencielne diagnosticky vysadili ACE inhibítory. Pre zhoršujúci sa stav pacientky nebolo možné zhodnotiť ich význam pri kašli. Vzhľadom na charakteristiku patogéna nie je možné vylúčiť podiel kryptokoka na kašli, pri začínajúcej infekcii, až niekoľko mesiacov pred manifestáciou meningoencefalitídy.

Pri liečbe kryptokokovej meningitídy je liekom prvej voľby kombinácia flucytosínu s amphotericínom B, v indukčnej liečbe sa uvedená kombinácia podáva 2–6 týždňov, avšak flucytosín nie je v SR dostupný [2]. U našej pacientky sme použili ďalší alternatívny indukčný režim s podaním lipidového komplexu amphotericínu B s flukonazolom po dobu 21 dní s následnou udržiavacou liečbou flukonazolom v dávke 400 mg na deň, čo je v súlade s literárnymi doporučeniami [2].

IBAN: SK02 7500 0000 0040 2640 2110

Literatúra

1. McDonald T, Wiesner LD, Nielsen K. Cryptococcus. *Curr Biol*. 2012; 22(14):R554–R555.
2. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179–206.
3. Karnišová A, Lisalová M, Žáková A, et al. Kryptokoková meningitída – kazuistika. *Správy klinickej mikrobiológie*. 2007;1:29–34.
4. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis. Is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence*. 2014;5(1):45–56.
5. Manorenj S, Veeramachaneni LR, Suravaram S, Reddy CS. *Cryptococcus neoformans* meningitis in a Non-HIV infected, nonorgan transplant, immunocompromised individual. *Archives of medicine & health science*. 2018;6(1):139–142.
6. Bruno KM, et al. Cryptococcal Arthritis, Tendinitis, Tenosynovitis, and Carpal Tunnel Syndrome: Report of a Case and Review of the Literature. *Arthritis & Rheumatism. Arthritis care & research*. 2002;47: 104–108.
7. Perfect JR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(3):291–322.
8. Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. In: *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl.3):6–98.

Linezolidem indukovaná laktátová acidóza – krátký přehled s kazuistikou

J. PAZDERKOVÁ, V. KOTORA, P. DLOUHÝ, H. BARTOŠ

Infekční oddělení Masarykovy nemocnice KZ, a. s, Ústí nad Labem, o. z.

SOUHRN

Pazderková J., Kotora V., Dlouhý P., Bartoš H.: **Linezolidem indukovaná laktátová acidóza – krátký přehled s kazuistikou**

Laktátová acidóza je vzácnou, ale závažnou komplikací léčby oxazolidinonovým antibiotikem linezolidem. Prezентujeme kazuistiku 67letého muže léčeného 26 dnů linezolidem pro osteomyelitidu pravé nohy a následnou stafylokokovou sepsi. V průběhu léčby se vyvinula těžká laktátová acidóza s nutností hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP). V příspěvku je popsán pravděpodobný mechanismus vzniku této potenciálně život ohrožující komplikace.

Klíčová slova: linezolid, laktátová acidóza

SUMMARY

Pazderková J., Kotora V., Dlouhý P., Bartoš H.: **Linezolid-induced lactic acidosis – a brief overview with a case report**

Lactic acidosis is a rare but serious adverse event linked to treatment with linezolid, an oxazolidinone antibiotic. Presented is a case of a 67-year-old man treated for 26 days with linezolid for staphylococcal osteomyelitis of the right foot with subsequent sepsis. During the course of treatment, severe lactic acidosis developed, requiring hospitalization in an intensive care unit. The likely mechanism of this potentially life-threatening complication is discussed.

Keywords: linezolid, lactic acidosis

Klin mikrobiol inf lék 2019;25(3):92–96

Adresa: MUDr. Jana Pazderková, Infekční oddělení Masarykovy nemocnice KZ, a. s, Ústí nad Labem, o. z., Sociální péče 3316/12A, Ústí nad Labem 400 11, e-mail: jana.pazderkova@kzcr.eu

Došlo do redakce: 27. 8. 2019

Přijato k tisku: 30. 10. 2019

Úvod

Úspěšnost antibiotické léčby bakteriálních infekcí naráží v posledních letech na své limity. Hlavní problém představuje nárůst a šíření rezistence bakterií k většině doposud používaných antibiotik. Nově vyvíjená antibiotika by proto měla být odolná vůči bakteriálním mechanismům rezistence, ideálně chemicky nepříbuzná s dosud používanými antibakteriálními látkami, s nimiž by mohla sdílet zkříženou rezistenci, s užším dobře definovaným spektrem cílových bakteriálních druhů, s dobrými farmakokinetickými vlastnostmi a minimem nežádoucích účinků.

Většinu těchto požadavků splňují oxazolidinonová antibiotika, z nichž byly dosud registrovány dvě látky: linezolid a terozolid. Prvně jmenovaný je i díky generickým variantám a poklesu ceny stále oblíbenější také v českých nemocnicích. Spektrum jeho účinků je omezeno na gram pozitivní bakterie a mykobakterie, včetně multirezistentních stafylokoků, enterokoků a pneumokoků. Linezolid je registrován

pro léčbu komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání a pro léčbu komunitních i nozokomiálních pneumonií. Jeho dobrý průnik do tkání je využíván i při léčbě infekcí kloubů a kostí [1]. Nejlepších výsledků je dosahováno v případech, kdy se koncentrace linezolidu pohybuje nad hodnotami MIC po dobu více jak 85 % dávkového intervalu, případně, když poměr AUC/MIC přesahuje 100 [1,2].

Výraznou výhodou linezolidu jsou jeho farmakokinetické vlastnosti. Téměř beze zbytku se vstřebává ze zažívacího traktu, aniž by byl ovlivňován příjmem potravy. Dobře proniká nejen do všech tkání, ale i do buněk. Jeho distribuční objem je 0,7–0,8 l/kg, což zhruba odpovídá podílu vody v celém organismu [1]. Tyto vlastnosti usnadňují přechod mezi parenterální a orální léčbou bez změny terapeutického schématu.

I když je linezolid relativně bezpečné antibiotikum a nežádoucí účinky nejsou ani časté, ani závažné, pacienti mohou udávat zažívací obtíže (nauzea, zvracení, průjem, kovo-

vou chuť v ústech) a bolesti hlavy. Mírné a přechodné zvýšení jaterních testů (ALT, ALP) je zaznamenáno u méně než 1 % léčených.

Na druhé straně nevýhodou linezolidu je skutečnost, že jeho účinky jsou převážně bakteriostatické, což znamená, že pozitivní výsledky léčby mohou být někdy jen přechodné. Tato skutečnost může někdy zapříčinit situaci, kdy bývá v případech chronických infekcí doporučená 28denní délka léčby překračována.

Vedle již uvedených nežádoucích účinků léčby linezolidem jsou vzácně popisovány i další komplikace. Závažné může být postižení myelopoetických buněk kostní dřeně, nervového systému (periferní neuropatie, neuropatie optiku, křeče) a laktátová acidóza. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou přičítány poškození mitochondrií. Při respektování maximální doporučené délky podávání v délce 28 dnů se však tyto komplikace většinou nedostaví.

Krevní obraz je třeba kontrolovat u všech pacientů jednou týdně, častěji pak u nemocných s anemií či trombocytopenií přítomnou již před léčbou, při současném podávání jiných hematotoxických léků, při závažné renální insuficienci a při podávání delším než 14 dnů. Preventivně lze podávat vitamín B6.

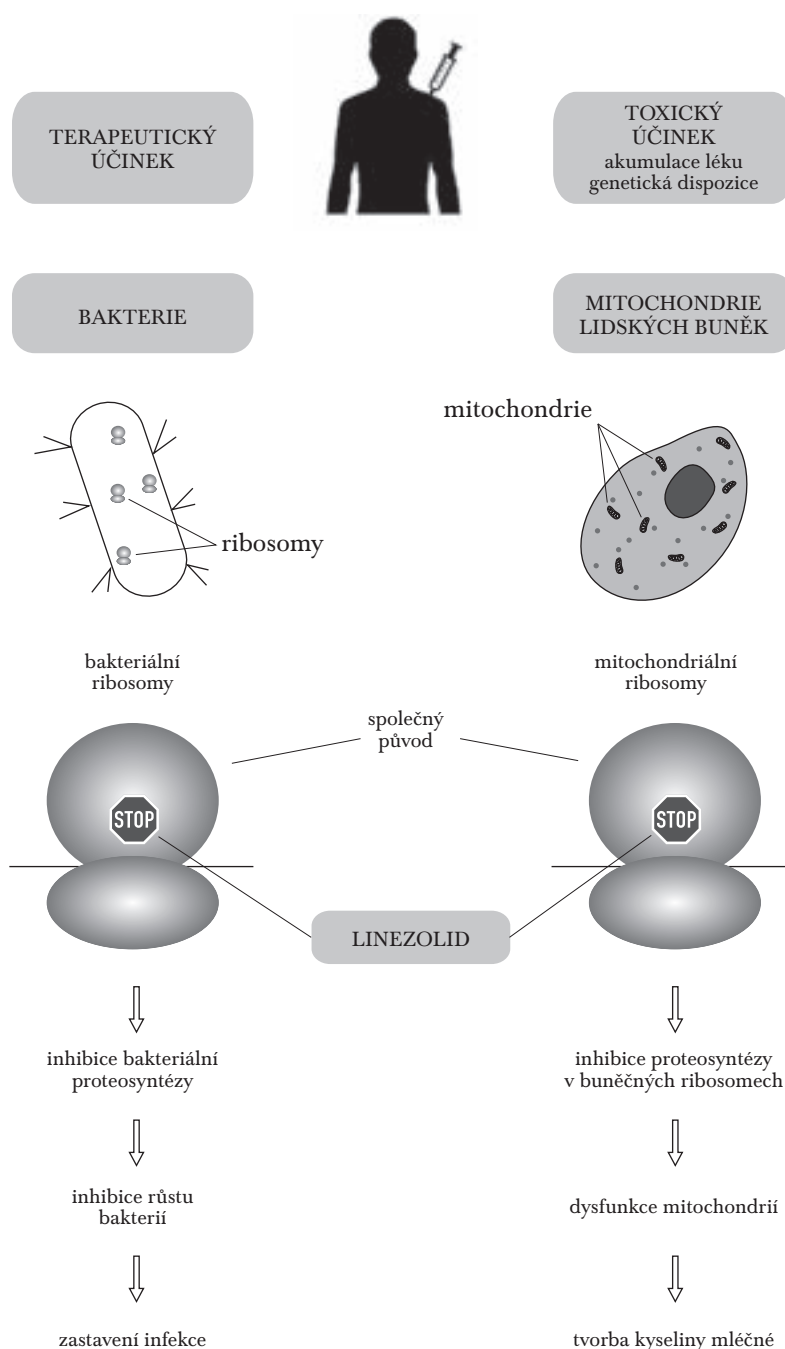
Ve výčtu potenciálních nežádoucích komplikací, které mohou doprovázet léčbu linezolidem, musíme připomenout možné interakce s jinými léky. Linezolid je slabý a reverzibilní inhibitor enzymu monoaminoxidázy (MAO). Zejména v intenzivní péči hrozí při současném podávání linezolidu s katecholaminy hypertenzní krize. Nebezpečné může být také podávání desfluranu s náhlým vzestupem aktivity sympatiku, hypertenzí a tachykardií. Serotoninový syndrom (změna duševního stavu, nestabilita vegetativního systému, neuromuskulární hyperaktivita) může vzniknout při současném podávání linezolidu s léky zvyšujícími koncentraci serotoninu v centrálním nervovém systému. Vzhledem k dlouhému poločasů mnoha z uvedených léků může k interakci dojít až 14 dnů po jejich vysazení.

Mezi možnými nežádoucími účinky komplikujícími léčebné použití linezolidu relativně nevýznamné místo zaujímá laktátová acidóza. Nicméně, narozdíl od již výše uvedených, její průběh může být až v 30 % fatální. Proto by se každé podávání linezolidu mělo dít s vědomím tohoto rizika.

Laktátová acidóza je stav charakterizovaný zvýšenou hladinou laktátových aniontů v krvi a tělních tekutinách. Za nor-

mální hladinu laktátu bývá považováno rozmezí mezi 0,5–1 mmol/l. V případech zmnožení laktátu v krvi obvykle rozlišujeme dva stavy: hyperlaktatemii, charakterizovanou mírně zvýšenou koncentrací laktátových iontů v krvi (2–4 mmol/l), obvykle nedoprovázenou metabolickou acidózou, a vlastní laktátovou acidózou, při níž hladiny laktátu přesahují 4 mmol/l. Druhá ze dvou jmenovaných poruch může být spojena s poruchou acidobazické rovnováhy [3].

Obr. 1
Styčné body léčebného a toxického účinku linezolidu



KAZUISTIKA

Laktátová acidóza může mít sice více příčin, ve všech případech se však jedná o poruchu glykolýzy: nerovnováhu mezi množstvím nabízeného pyruvátu a množstvím kyslíku, který je k dispozici pro vstup do Krebsova cyklu. Již před několika desítkami let Cohen a Woods [4] laktátové acidózy rozdělili do dvou kategorií: typ A a typ B podle mechanismu jejich vzniku.

Laktátová acidóza typu A je spojena s nedostatečnou perfuzí tkání, případně s nedostatečným oksyločováním krve. K těmto stavům obvykle dochází při oběhových a dechových poruchách, případně při hypovolemickém šoku a rozsáhlých tkáňových hypoxiích.

Laktátové acidózy typu B mají jiné příčiny, než byly uvedeny v předchozí kategorii. Jejich etiologie je podstatně širší, a proto je výše uvedení autoři rozdělili do tří podskupin: Typ B1 – systémová onemocnění, jakými jsou například poškození jater, ledvin, diabetes, případně jiné.

Typ B2 – toxická poškození tkáňového a buněčného metabolismu.

Typ B3 – vrozené poruchy metabolismu.

Pokud uvažujeme o linezolidu, jako o možné příčině laktátové acidózy, jedná se o typického původce zařaditelného do podskupiny B2. Mechanismus jeho účinku je dán poškozením proteosyntézy v mitochondriích. Poškození mitochondriální funkce se děje stejným mechanismem, jakým je blokována proteosyntéza v ribozomech bakteriálních buněk (bakteriostáze) [5]. Výsledky téže reakce se však různí: v bakteriích je zastaven růst, a tím i jejich množení; v eukaryotních buňkách blokuje proteosyntézu v ribozomech nacházejících se v mitochondriích. V nich za normálních podmínek probíhá začleňování pyruvátu do Krebsova cyklu. Nahromaděný, neutilizovaný pyruvát je proto metabolizován anaerobně, a to i při dostatečném zásobení buněk kyslíkem. Konečným produktem je kyselina mléčná [6]. Ta sice vzniká i při normálním průběhu glykolýzy, její tvorba však není velká a je snadno metabolizována zpět na glukózu. Pokud její tvorba významně překročí kapacitu zpětného metabolismu, začíná se její přebytek hromadit v krvi a tělních tekutinách.

Podobnost struktur bakterií a lidských mitochondrií a mechanismus vzniku laktátové acidózy touto cestou také zjednodušeně ukazuje *obrázek 1*.

Smyslem předložené kazuistiky (v české literatuře se jedná pravděpodobně o první popsání případ) je snaha upozornit na sice vzácnou, nicméně, život ohrožující komplikaci použití, jinak relativně bezpečného a stále více používaného antibiotika – linezolidu.

Kazuistika

Pacientem byl 67letý muž – kardiak, který v roce 2002 prodělal infarkt myokardu. V roce 2017 mu byl voperován trojitý aortokoronární bypass (ejekční frakce levé srdeční komory recentně 30 %). Byl diabetik II. typu na inzulínu. V roce 2014 byl léčen pro osteomyelitidu hlavičky metatarzu III. prstu pravé dolní končetiny (PDK) s následnou amputací III. paprsku této nohy. Chronicky užíval acidum acetylsalicylicum v dávce 100 mg denně, furosemid 125 mg,

spironolakton 25 mg, simvastatin 20 mg, pantoprazol 40 mg a inzulín 3× denně.

Pacient byl přivezen v listopadu 2018 záchrannou službou na Emergency Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem s tím, že je slabý, doma upadl a nemůže se postavit na nohy. Při vstupu zdůrazňoval, že byl před třemi týdny očkovaný proti chřipce a že se od té doby necítí dobře. Chodil na ortopedii pro bolesti zad vystřelující do levé dolní končetiny. Měl také bolesti a omezenou hybnost pravého ramene, kde byl očkovaný. Poslední dva dny se stav výrazně zhoršil, přidaly se zimnice a třesavky, teplotu si však neměřil. Neměl chuť k jídlu, a proto si nepíchal inzulín. Na cílený dotaz na otok nártu pravé nohy udal, že o otoku a defektu pod palcem ví již delší dobu.

Na Emergency byla provedena základní vyšetření: TK 90/55, puls 106/min, teplota 39,0 °C, saturace SO₂ 92 %. V objektivním nálezu byl popsán suchý defekt pod palcem pravé nohy 1,0 × 1,5 cm a otok a lividní zarudnutí pravého nártu. Zavedený močový katetr odváděl hustou zkalenou moč.

Z laboratorních výsledků vybíráme:

leukocytóza 28,3 × 10⁹/l, CRP 351,9 mg/l, urea 11,1 mmol/l, kreatinin 144 μmol/l, glykemie 21,47 mmol/l, bilirubin 42,3 μmol/l, ALT 3,19 μkat/l.

Byl podán koloidní roztok na bázi želatiny a infuze kystaloidů a domluven příjem pacienta na JIP infekčního oddělení pro podezření na urosepsi, případně na sepsi při osteomyelitidě nártu pravé nohy.

Po přijetí na JIP infekčního oddělení byla odebrána krev a moč na bakteriologickou kultivaci a stěry z defektu na pravé noze. Vstupně byla nasazena kombinace ceftazidim (6 g/24 hod.) a klindamycin (4,8 g/24 hod.), nutná byla intenzivní rehydratace, úprava hyperglykemií, katecholaminová podpora oběhu, ale jen minimální oxygenoterapie.

Ve všech odebraných vzorcích (hemokultury, moč, stěry z defektu, výtěr z krku) byl zachycen *Staphylococcus aureus*, citlivý na všechna testovaná antibiotika, s výjimkou penicilinu. Stav pacienta se rychle stabilizoval, do tří dnů bylo možné vysadit katecholaminy, teploty poklesly, došlo k úpravě vnitřního prostředí. Vytvořila se však bula na pravém nártu a následně se během převazu spontánně provalil absces s evakuací velkého množství hnisu.

Ortoped i chirurg zatím zvolili konzervativní postup. Na základě výsledků kultivací byla antibiotika změněna na oxacilin (12 g/24 hod.) v monoterapii. I přes celkově se zlepšující stav byla rehabilitace pacienta velmi pomalá pro jeho pasivitu. 15. den hospitalizace byl pro lehkou elevaci zánětlivých parametrů odstraněn centrální žilní katetr; z jeho špičky byl vykultivován *Staphylococcus hominis* (oxacilin rezistentní). S ohledem na tento nálezn byl upravena antibiotická léčba: oxacilin byl změněn na linezolid (1,2 g/24 hod.). Při této změně bylo také přihlédnuto k potvrzené osteomyelitidě pravého nártu a zohledněn dobrý průnik tohoto antibiotika do kostí. Linezolid byl podáván parenterálně, CRP bylo v době změny 188,5 mg/l, prokalcitonin v normě.

Další hospitalizace – nyní již na standardní stanici infekčního oddělení – probíhala bez komplikací, ale také bez hojení defektu i osteomyelitidy. Proto byl pacient 37. den přeložen na chirurgické oddělení k amputaci prstů PDK

Tabulka 1: Astrup venózní

pH	pCO ₂	pO ₂	BE	Hb	Na	K	glykemie	laktát
7,02	1,68 kPa	6,77 kPa	-26,2 mmol/l	82 g/l	135 mmol/l	5,2 mmol/l	18,7 mmol/l	18,0 mmol/l

(19. den léčby linezolidem). Na chirurgii byla provedena amputace IV. a V. prstu pravé nohy a 26. den léčby linezolidem byla antibiotická terapie ukončena (hodnota CRP 117 mg/l). Tři dny po vysazení linezolidu došlo k výraznému zhoršení stavu pacienta: objevila se nauzea, zvracení, lehká změna vědomí a tachypnoe. Přivolaný intenzivista vyslovil podezření na počínající septický stav a rozhodl o překladi pacienta na Kliniku anesteziologické péče a intenzivní medicíny MN (KAPIM).

Zde byl pacient na minimální a jen krátkodobé podpoře oběhu katecholaminy, bez nutnosti umělé plicní ventilace, s dobrou tkáňovou perfuzí (ScvO₂ 75 %). I přes přiměřený lokální nález na amputované končetině a normální hodnotu prokalcitoninu nasadil intenzivista empiricky meropenem (6 g/24 hod.). Nápadná byla vysoká laktatemie, zjištěná vyšetřením vstupního odběru krve (tab. 1).

Stav pacienta se rychle zlepšil. Vzhledem k tomu, že nebyla zjištěna žádná nozokomiální infekce, antibiotika byla proto vysazena a epizoda uzavřena jako pravděpodobně linezolidem indukovaná laktátová acidóza s možným podílem hladovění a vysazení dávky inzulínu při zvracení. Do dvou dnů došlo k úplné stabilizaci pacienta, hladina laktátu postupně spontánně poklesla a pacient byl přeložen k doléčení zpět na infekční oddělení, odkud byl 66. den hospitalizace propuštěn domů.

Diskuze

Ve výše uvedené kazuistice prezentujeme případ šedesáti sedmi letého muže, u kterého se během hospitalizace rozvinula laktátová acidóza, vyžadující krátkodobou hospitalizaci na JIP, velmi pravděpodobně v závislosti na podávání oxazolidinonového antibiotika linezolidu.

Jak jsme shrnuli výše, může být laktátová acidóza vyvolána více mechanismy. Vzhledem k tomu, že byl pacient při překladi na KAPIM jen krátce na malé oběhové podpoře katecholmíny, spontánně ventilující s dobrou saturací krve kyslíkem, bez známek poruchy perfuze periferních tkání, nejednalo se jistě o laktátovou acidózu typu A. Pokud uvažujeme další možné příčiny laktátové acidózy, u našeho pacienta se nabízí typ B1 (subkompenzovaný diabetes mellitus) nebo typ B2 (dlouhodobá aplikace linezolidu vedoucí k poškození buněčného metabolismu).

S ohledem na všechny okolnosti se přikláníme ke druhé možnosti, tzn. linezolidem indukované laktátové acidóze. Dekompenzace cukrovky byla již spíše důsledkem postupně se rozvíjející acidózy s nevolností a zvracením, s omezeným perorálním příjmem a s nutností úpravy dávek inzulínu. Dušnost, která klinicky dominovala a která si vynutila přeložení na KAPIM, byla velmi pravděpodobně Kussmaulovým (acidotickým) dýcháním.

Po vysazení antibiotika a úpravě vnitřního prostředí došlo rychle k úpravě celkového stavu a pacient mohl být přeložen zpět na infekční oddělení.

V popisovaném případě stojí za povšimnutí skutečnost, že k plnému rozvinutí klinických příznaků došlo až dva dny po přerušení léčby, což nasvědčuje o spoluúčasti i dalších faktorů.

Skutečnost, že léčebné podávání linezolidu může indukovat laktátovou acidózu, je známa již delší dobu [7]. Nicméně popsanych případů této léčebné komplikace zatím není mnoho. S ohledem na skutečnost, že linezolid je v posledních letech hojně používán, relativně nízký počet s touto léčbou spojených acidóz naznačuje, že musí existovat ještě nějaké další predispoziční faktory, které vznik laktátové acidózy podporují. Metaanalýzy dosud popsanych případů [6,8] však nepřinesly jednoznačnou odpověď. Neprokázala se asociace s délkou podávání linezolidu (pouze statisticky nevýznamný trend k vyššímu výskytu u mužů starších 65 let léčených přes 30 dnů). Na druhé straně byly zaznamenány i případy, kdy těžkou laktátovou acidózu indukovala jediná infuze linezolidu [9]. Naproti tomu podle recentní studie je hranice vyššího rizika laktátové acidózy až při léčbě delší jak 6 týdnů [10]. Z jiných možných predispozičních faktorů je třeba připomenout také poškození ledvin, jater a diabetes. Existují práce, které naznačují i genetické faktory. Takovým faktorem se zdá být polymorfismus mitochondriální DNA; její varianta A2706G byla opakovaně zjištěna u pacientů s tímto postižením [11,12].

Závěr

Na laktátovou acidózu by mělo být pomyšleno zejména při delším podávání linezolidu a při náhlé změně stavu pacienta s odpovídajícími klinickými příznaky. Aby se předešlo tomuto vyústění onemocnění, je třeba pravidelně kontrolovat hladinu laktátu v krvi. Vzhledem k vzácnému výskytu uvedené komplikace je však třeba vyloučit ostatní pravděpodobnější příčiny.

Literatura

1. Beneš J. Antibiotika Praha, Grada 2018.
2. Dlouhý P. Linezolid. *Farmakoterapie* 2010;6 (Suppl):7–10.
3. Gunnerson KJ. Lactic acidosis. *Medscape* 2018; <https://emedicine.medscape.com/article/167027-overview>
4. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32(2):181–191.
5. Colca JR, McDonald WG, Waldon DJ, Thomasco LM, Gadwood RC, et al. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *J Biol Chem.* 2003;278(24):21972–21979.

KAZUISTIKA

6. Santini A, Ronchi D, Garbellini M, Piga D, Protti A. Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(7):833–843.
7. Apodaca AA, Rakita RM. Linezolid-induced lactic acidosis. *N Engl J Med* 2003;348(1):86–87.
8. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: A case report and review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(36):e12114.
9. Contou D, Fichet J, Grimaldi D, Cariou A. Early life-threatening lactic acidosis following a single infusion of linezolid. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):84–85.
10. Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Int J Infect Dis* 2015;31:47–52.
11. Carson J, Cerda J, Chae JH, Hirano M, Maggiore P. Severe lactic acidosis associated with linezolid use in a patient with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism. *Pharmacotherapy* 2007;27(5): 771–774.
12. Del Pozo JL, Fernández-Ros N, Sáez E, Herrero JI, Yuste JR, et al. Linezolid-induced lactic acidosis in two liver transplant patients with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(7):4227–4229.

Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV

S. SNOPKOVÁ¹, H. ROZSYPAL², V. ASTER², D. SEDLÁČEK³, P. DLOUHÝ⁴, J. KAPLA⁵,
D. JILICH⁶, D. VESELÝ⁶, Z. JERHOTOVÁ⁷, L. OLBRECHTOVÁ⁸, A. ZJEVÍKOVÁ⁸, M. ZLÁMAL⁹

¹Klinika infekčních chorob, FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, pracoviště Bohunice;

²Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce;

³Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, FN Plzeň, pracoviště Bory;

⁴Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.; ⁵Klinika infekčních nemocí, FN Hradec Králové;

⁶Klinika infekčních nemocí, Nemocnice Na Bulovce; ⁷Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.;

⁸Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava-Poruba; ⁹Klinika infekčních nemocí, 1. LF UK a Ústřední vojenská nemocnice

SOUHRN

Snopková S., Rozsypal H., Aster V., Sedláček D., Dlouhý P., Kapla J., Jilich D., Veselý D., Jerhotová Z., Olbrechtová L., Zjevíková A., Zlámal M.: **Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV**

Antiretrovirová terapie představuje základ léčby a prevence infekce lidským virem imunodeficiency (HIV). Fatální onemocnění mění na léčitelný chronický stav a účinně brání přenosu infekce na jiného jedince. Nové vědecké poznatky o biologických vlastnostech viru a jeho chování v lidském organismu, vývoj nových léčiv, výsledky klinických studií a zkušenosti z reálné praxe modifikují léčebné strategie a doporučené postupy. Aktualizovaná verze českého doporučeného postupu vychází z doporučení prestižních světových institucí a v souladu s respektovanými autoritami uvádí základní postupy a principy diagnostické a léčebné péče o dospělé osoby infikované HIV. V určitých bodech je konkrétnější než doporučené postupy z let minulých. Přesněji jsou definovány některé specifické klinické a laboratorní stavy, jasněji jsou formulována kritéria pro indikaci některých antiretrovirotik a také úskalí, spojená s jednotlivými účinnými látkami a s celoživotní antiretrovirou léčbou. Předkládaný dokument je výsledkem všeobecného konsenzu infektologů, zabývajících se léčbou pacientů s infekcí HIV v České republice. Klade si za cíl být základním orientačním zdrojem pro klinické lékaře, indikující léčbu pacientů s infekcí HIV a být oporou pro jednání odborné společnosti se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

Klíčová slova: infekce HIV, lidský virus imunodeficiency (HIV), antiretrovirová terapie (ART), antiretrovirotika, plazmatická viremie, postexpoziční profylaxe (PEP)

SUMMARY

Snopková S., Rozsypal H., Aster V., Sedláček D., Dlouhý P., Kapla J., Jilich D., Veselý D., Jerhotová Z., Olbrechtová L., Zjevíková A., Zlámal M.: **Guidelines for treating HIV-infected adults and post-exposure prophylaxis for HIV infection**

Antiretroviral therapy represents an essential element in the approach to treatment and prevention of human immunodeficiency virus (HIV). It has changed the fatal disease to a manageable chronic condition and is the most effective prevention of its human-to-human transmission. Knowledge regarding biological characteristics of the virus, its behavior in a human host and our understanding of these phenomena have been extended by clinical experience, new clinical data and recent scientific progress. The development of new drugs becomes a modifier for the existing therapeutic strategy and preference. Certain points are more specific than in the previous guidelines. Definitions of certain clinical and laboratory conditions have been specified more accurately. The indications of specific antiretroviral agents and pitfalls of their use in lifelong antiretroviral treatment are also described more in detail. The document is a result of a general consensus among infectious disease specialists working with HIV patients in the Czech Republic. It should serve as a basic instrument for clinicians recommending treatment of HIV infection as well as a foundation for the society when dealing with both state authorities and health care payers.

Keywords: HIV infection, human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy (ART), antiretroviral drugs, viremia, post-exposure prophylaxis (PEP)

1 Úvod

Antiretrovirová terapie (antiretroviral therapy, ART) je základem léčby a prevence infekce lidským virem imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV). ART vedená v intencích moderní farmakoterapie změnila fatální

onemocnění na léčitelný chronický stav a je účinnou metodou prevence přenosu infekce na jiného jedince [1,2,3,4]. Rychlým tempem přibývajících vědeckých poznatků o biologických vlastnostech HIV a jeho chování v lidském organismu, vývoj nových léčiv, výsledky klinických studií a zkušenosti

DOPORUČENÝ POSTUP

z reálné praxe ovlivňují a mění stávající léčebné strategie a preference. Tyto skutečnosti nás vedly k aktualizaci českých doporučených postupů z roku 2016 a jsou výsledkem všeobecného konsenzu odborníků, zabývajících se léčbou pacientů s infekcí HIV v České republice.

Autoři vycházejí z doporučených postupů prestižních světových institucí, které zdůrazňují, že složení antiretrovirového (antiretroviral, AR) režimu pro konkrétního pacienta musí být přísně individuální a respektovat charakteristiky daného jedince, komorbiditu, předchozí léčbu a její toleranci, možné nežádoucí účinky a interakce s jinou souběžně užívanou léčbou a možná úskalí celoživotní ART [1,5]. Předkládaná doporučení nemohou postihnout vyčerpávajícím způsobem všechny eventuální klinické situace. V souladu s doporučením světových autorit uvádí základní postupy a principy, vycházející ze závěrů medicíny založené na důkazech, ale také klinického pozorování a praxe.

O pacienty s HIV infekcí pečují v České republice vysoce specializovaná HIV centra, ustavená rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví ČR při vybraných infekčních klinikách a odděleních. Poskytují ambulantní i lůžkovou péči, spolupracují s konziliáři dalších oborů a s praktickými lékaři pro dospělé, u nichž jsou HIV pozitivní osoby registrovány. Potřebnou zdravotní péči je povinen osobě s HIV infekcí poskytnout každý zdravotnický pracovník a každý poskytovatel zdravotních služeb v plném rozsahu a bez jakékoli diskriminace. Také poskytovatelé sociální péče nesmějí u osob s HIV infekcí jakkoliv omezit dostupnost a rozsah služeb. O HIV pozitivě smějí být informováni pouze se souhlasem pacienta.

Zaměstnavatel, popř. vedení školy, nejsou o HIV-pozitivě příslušné osoby informováni. Lékař, který vypisuje u nemocné osoby s HIV infekcí potvrzení o pracovní neschopnosti, či jiný tiskopis, který je používán mimo zdravotnictví, a kde se uvádí diagnóza, používá k jejímu označení číselného znaku nebo slovní diagnózy, která odpovídá některému z příznaků onemocnění [6].

2 Náplň vstupního a kontrolních vyšetření

Odpovídá komplexnímu internímu vyšetření. Jeho nedílnou součástí je **kompletní anamnéza** se zvláštním důrazem na:

- pravděpodobný způsob přenosu, poslední negativní test na přítomnost protilátek anti-HIV, známky možné primární infekce;
- rizikové sexuální chování, užívání drog;
- prodělané pohlavně přenosné nemoci a virové hepatitidy;
- psychické problémy (úzkost, depresi, suicidální myšlenky);
- prodělaná očkování.

Objektivní vyšetření obsahuje celkový fyzikální náález, včetně antropometrických parametrů (výška, váha, body mass index) a změření krevního tlaku, tepové frekvence a teploty [7].

Základní rozsah a frekvenci **laboratorních a pomocných vyšetření**, stejně jako navrhovanou frekvenci vyšetření přizvanými specialisty uvádí *tabulka 1*. Další laboratorní a klinická vyšetření a jejich frekvence jsou indikována na zákla-

dě klinického stavu pacienta (markery nutrice, screening metabolických onemocnění včetně kostní denzitometrie, onkologický screening, nefrologické, kardiologické, neurologické, psychiatrické vyšetření atd.).

3 Iniciální zhodnocení a doporučení

Výsledkem vyšetření je zhodnocení celkového stavu, stupně imunodeficitu, naléhavosti antiretrovirové léčby a profylaxe oportunních infekcí a dalších postupů. V dokumentaci musí být uvedeno, že byl pacient informován o stavu, možnostech léčby a potřebě protiepidemických opatření. Musí být vyzván k vyšetření sexuálního partnera/partnerky. Po první návštěvě se posílá hlášení Národní referenční laboratoři pro HIV/AIDS. Přesná formulace diagnostického závěru a doporučení slouží ke sdělení výstižné a spolehlivé informace ostatním lékařům a přispívá k racionálnímu vedení léčby [7].

Diagnostický závěr musí obsahovat upřesňující údaje o:

- trvání pozitivivity HIV – alespoň rok diagnózy (např. „diagnostikovaná II/07“);
- klinickém a laboratorním stadiu dle CDC 1993, popř. dle WHO 2007, u AIDS definující diagnózu (např. „A3“ nebo „C3 pro pneumocystovou pneumonii IX/08“);
- vývoji počtu CD4+ lymfocytů (iniciální – [nadír –] poslední: např. „CD4+ 55..20..170 bb/μl“);
- aktuální virové náloži HIV (např. „VL HIV 38 000 kopií/ml“);
- dosavadní léčbě (např. „ART od ...“ nebo „bez ART“), případně stručně zhodnocení adherence (např. „užívá nespolehlivě, opakovaně svévolně přerušil léčbu“);
- aktuální komplikaci (např. „orofaryngeální kandidóza“);
- důležité komorbiditě (např. „syphilis latens recens“, „chronická hepatitida C“, „dyslipidemie“);
- dalších stavech ovlivňujících prognózu, výběr léčby apod. (např. „alergie na ...“, „syndrom závislosti na pervitinu“) [7,8].

V **doporučení** je nutné vyjádřit se k:

- antiretrovirové léčbě;
- profylaxi oportunních infekcí (např. „profylaxe oportunních infekcí není indikována“);
- vakcinaci, kterou je nutné doplnit, naléhavě doporučit, výhledově doplnit podle kompletního vakcinačního schématu pro HIV-pozitivní dospělé a dospívající [Chmelař J, Chlábek R, Kosina P, Bošík P. Očkování pacientů s infekcí HIV. *Vakcinologie* 2018;12(3):99–102];
- životosprávě – abstinenci alkoholu, drog apod.;
- poučení o bezpečnějším sexu, o významu adherence, o režimových omezeních atd.

Je třeba explicitně uvést „Poučení podepsal(a), hlášení odesláno“, aby se předešlo nedorozuměním a následným duplicitním krokům.

Při předávání pacienta do péče jiného HIV centra se uvádí mj. zejména:

- předchozí použítá antiretrovirotika a vyšetření rezistence;
- nesnášenlivost či alergie na použítá léčiva;

Tabulka 1
Laboratorní testy, pomocná a konziliární vyšetření

Vyšetření	Frekvence	Podmínka, poznámka
Krevní obraz a diferenciál	1×/3–6 měsíců*	
Základní biochemické vyšetření séra (plazmy): natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, LDH, laktát, amyláza, CRP, glykemie, frakce krevních lipidů, B2M	1×/3–6 měsíců*	
Moč chemicky + sediment	1×/3–6 měsíců*	
Cystatin C	vstupně a výběrově	při předpokládané preexistující nefropatii (např. hypertenze, diabetes mellitus, věk > 50 let) nebo při léčbě nefrotoxickými léky
CK	1×/3–6 měsíců*	při léčbě statiny
Ca ⁺⁺ , PO ₄ , vitamín D, PTH	1×/rok	při dlouhodobém užívání ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy***
Denzitometrie	výběrově**	při dlouhodobém užívání ART, při léčbě nefrotoxickými léky, při rizikových faktorech osteoporózy***
Imunologické vyšetření absolutního počtu CD4+ lymfocytů	1×/3–6 měsíců*	1×/rok lze připustit při dlouhodobé virové supresi a počtu CD4+ lymfocytů > 350 bb/μl [1,3]
Počet kopií RNA HIV-1 v plazmě (plazmatická viremie, virová nálož) metodou PCR	1×/3–6 měsíců*	zamrazit k případnému vyšetření rezistence
Test rezistence HIV	vstupně a výběrově	
Sérologie VHA, VHB, VHC, event. VHE	vstupně a výběrově**	
Sérologické markery jaterní fibrózy; elastografie jater (např. FibroScan)	1×/rok při cirhóze, jinak 1×/2 roky, není-li přítomen jiný rizikový faktor	při hepatopatii
USG jater	1×/6 měsíců při cirhóze nebo při fibróze F3, 1×/rok při hepatopatii a koinfekci HCV	při hepatopatii
Sérologie syfilidy – screening: RPR, TPHA	1×/rok, při pozitivitě individuálně	
Sérologie toxoplazmózy	1×/rok	vstupně u všech, dále u negativních
Sérologie cytomegaloviru (CMV)	výběrově	CD4+ < 100 bb/μl
Onkomarkery (AFP, CEA, Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 72-4, Ca 125, PSA, stolice na okultní krvácení, screening lymfoproliferativních onemocnění atd.)	výběrově	zejména při hlubokém imunodeficitu, chronické VHC a věku > 50 let
Protilátky ke kontrole vakcinace	výběrově**	
Haplotyp HLA B*57:01	vstupně	
Tropismus R5	výběrově**	pokud je plánována léčba CCR5 antagonisty
Stolice na okultní krvácení	1×/2 roky	> 50 r.
Elektrokardiogram (EKG)	vstupně a výběrově**	
Skiagram plic	vstupně a výběrově**	dle uvážení lze opakovaná vyšetření vynechat
Těhotenský test	vstupně	ženy ve fertlním věku, před zahájením a modifikací ART [1]

DOPORUČENÝ POSTUP

Tabulka 1 – pokračování
Laboratorní testy, pomocná a konziliární vyšetření

Vyšetření	Frekvence	Podmínka, poznámka
Gynekologické (+ onkologická cytologie)	1×/rok	
Mamografie	1×/2 roky	ženy > 45 r.
Venerologické	výběrově**	
Stomatologické	1×/rok	
Oftalmologické (oční pozadí)	1×/rok	CD4+ < 100 bb/μl
Psychiatrické a psychologické	výběrově**	
Kardiologické	výběrově**	
Nefrologické	výběrově**	

* Delší interval je přípustný u pacientů léčených ART, kteří v posledních 2 letech udržují konstantně hlubokou virovou supresi pod hladinou detekovatelnosti, nemají žádné signifikantní známky sekundárních nežádoucích jevů spojených s užíváním ART a nemají žádné jiné závažné onemocnění.

** Výběrová a další vyšetření a jejich frekvenci indikuje ošetřující lékař na základě klinického či laboratorního nálezu nebo možných klinických či epidemiologických souvislostí.

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

- předchozí léčba interferonem;
 - předchozí léčba syfilidy;
 - případná neefektivní vakcinace proti hepatitidám (non-responder);
 - zjištěný haplotyp HLA B*57:01;
- aby se zbytečně neopakovala vyšetření a léčebné postupy [7].

4 Antiretrovirové léky

Antiretrovirové léky jsou účinné proti HIV (který patří do čeledě *Retroviridae*) a jsou základem léčby infekce HIV. Arzenál antiretrovirových léků zahrnuje více než 20 léků, které se řadí podle mechanismu účinku a chemického složení do několika skupin:

- nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NtRTI);
- nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI);
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI);
- inhibitory proteinázy (protease inhibitors, PI);
- inhibitory integrázy (integrase strand transfer inhibitors, InSTI);
- inhibitory vstupu (entry inhibitors, EI), tj. inhibitory fúze, antagonisté koreceptoru CCR5 a inhibitory připevnění.

Vlastnosti, dávky a důležité nežádoucí účinky jednotlivých antiretrovirotik shrnují *tabulky 2a–2e*.

Moderní léčba se opírá o použití kombinovaných léčivých přípravků (koformulací), které obsahují dvě až tři účinné látky, popř. ještě nezbytnou pomocnou složku (booster). Nejvyšším stupněm zjednodušení je spojení všech tří složek

léčby, která se podává jednou denně (jednotabletové režimy, single-tablet regimen, STR). Přehled kombinací uvádí *tabulka 3*.

5 Indikace AR léčby

Antiretrovirová léčba je doporučena pro všechny osoby infikované HIV ke snížení rizika progresu nemoci a k prevenci dalšího přenosu infekce HIV. **ART by měla být zahájena u všech co nejdříve** po zjištění diagnózy HIV-pozitivitu bez ohledu na aktuální počet CD4+ lymfocytů, včetně pacientů s primární infekcí HIV [1–4]. Neléčená infekce HIV s nekontrolovanou viremii nekompromisně vede k fatální fázi syndromu získané imunodeficiency (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) a vysokému riziku přenosu infekce HIV na jiné jedince.

5.1 Cíle AR léčby

Primárním cílem ART je snížení vysoké morbiditidy a mortality následkem infekce HIV. Maximální inhibice replikace HIV a dosažení konstantní virové suprese (počet kopií RNA HIV-1 pod limitem možné kvantifikace komerčně dostupných testů) vede k regeneraci imunologických funkcí, zlepšení kvality života, prodloužení života a signifikantně nižšímu riziku vzniku AIDS-definujících, ale také neinfekčních tzv. non-AIDS nemocí [9]. Tato poměrně rozsáhlá skupina neinfekčních chorob, která zahrnuje kardiovaskulární (KV) nemoci, metabolický syndrom, endokrinní poruchy, osteoporózu, neurokognitivní onemocnění, některé nádory, chronická onemocnění jater a ledvin a další, u HIV-negativní všeobecné populace provází podstatně vyšší věk a stárnutí [10,11].

Sekundárním cílem ART je snížení rizika přenosu HIV na jiného jedince, jelikož vysoký počet kopií RNA HIV-1 (plazmatická viremie) je hlavním rizikovým faktorem přenosu infekce HIV [1].

Míra regenerace imunitního systému a počtu CD4+ lymfocytů je v přímé korelaci s počtem CD4+ lymfocytů v době zahájení ART. Vysoký počet infikovaných, u kterých je zahájena ART při počtu CD4+ lymfocytů < 350 bb/μl, ani po několika letech léčby nedosáhne počtu > 500 bb/μl [1]. Kromě toho časnější zahájení ART zvyšuje pravděpodobnost restaurace nejen normálního počtu CD4+ lymfocytů, ale také normální hodnoty poměru CD4+/CD8+ lymfocytů a zvyšuje pravděpodobnost nižší míry perzistující imunitní aktivace a zánětu [1,12], které jsou považovány za klíčový faktor předčasného vzniku neinfekčních non-AIDS onemocnění [1,13]. Na druhé straně je třeba vzít v úvahu, že vedlejší účinky ART při dlouhodobém (celoživotním) užívání léčiv nejsou dostatečně definované a nemáme zatím k dispozici náležitě množství relevantních údajů, které by exaktně vysvětlovaly dlouhodobý efekt ART na lidský organismus [1,3,8].

5.2 Podmínky zahájení AR léčby

Obecné podmínky pro zahájení léčby:

Před zahájením ART je nutné:

- Vyšetřit absolutní počet CD4+ lymfocytů a počet kopií RNA HIV-1/ml plazmy, nehrozí-li nebezpečí z prodlení, je vhodné provést konfirmační vyšetření s odstupem několika týdnů k přesnějšímu posouzení imunologického stavu a následné odpovědi na ART.
- Vyšetřit rezistenci k antiretrovirotikům.
- Zahájit profylaxi oportunních infekcí u pacientů s těžkým imunodeficitem (absolutní počet CD4+ lymfocytů < 200 bb/μl).
- Vysvětlit důležitost léčby a význam adherence.

Speciální podmínky pro zahájení léčby:

Před zahájením ART konkrétními léčivy a u pacientů s významnou komorbiditou musí být splněna některá další kritéria. Musí být k dispozici:

- vyšetření HLA B*57:01 při volbě ABC;
- vyšetření HIV-1 R5 tropismu při volbě MVC;

Tabulka 2a
Přehled nukleosidových a nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název Zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
tenofovir disoproxil TDF Viread	1 × 300 mg/d	nauzea, zvracení, průjem, renální insuficience, pokles kostní denzity KI: adefovir	užívat s jídly kontroly renálních funkcí; u pacientů s koinfekcí HBV/HIV při ukončení léčby tenofovirem může nastat těžká akutní exacerbace hepatitidy
tenofovir alafenamid TAF Vemlidy	1 × 25 mg/d nebo 1 × 10 mg/d s cobicistatem nebo ritonavirem	nauzea, průjem, renální insuficience, pokles kostní denzity (méně pravděpodobně než u TDF)	kontroly renálních funkcí, nedoporučeno při CrCl < 30 ml/min; u pacientů s koinfekcí HBV/HIV při ukončení léčby tenofovirem může nastat těžká akutní exacerbace hepatitidy
abacavir ABC Ziagen	2 × 300 mg/d nebo 1 × 600 mg/d	hypersenzitivní reakce (5 %)	nebezpečí hypersenzitivní reakce, lze anticipovat po průkazu haplotypu HLA-B*57:01, opětovné zahájení léčby může být život ohrožující
zidovudin (azidothymidin), ZDV (AZT) Retrovir	2 × 250-300 mg/d	anemie, méně neutropenie, nauzea, xerostomie, pigmentace nehtů, myopatie KI: ribavirin	kontroly krevního obrazu; v ekonomicky vyspělých zemích již není lékem první volby
emtricitabin FTC Emtriva	1 × 200 mg/d	minimálně toxický průjem, nauzea, cefalalgie, hyperpigmentace dlaní, plosek a nehtů	relativně snadný vznik rezistence
lamivudin 3TC Epivir	2 × 150 mg/d nebo 1 × 300 mg/d	minimálně toxický, výjimečně cefalalgie, únavy	relativně snadný vznik rezistence

Pozn.: Didanosin a stavudin již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV.

DOPORUČENÝ POSTUP

Tabulka 2b
Přehled nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Generický název Zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
efavirenz EFV Stocrin	1 × 600 mg/d (večer)	vertigo, nespavost, „živé“ sny, zmatenost, exantém KI: vorikonazol, triazolam, p. o. midazolam, boceprevir, simeprevir, třezalka	užívat nalačno a před spaním, kontraindikován v graviditě, neúčinný proti subtypu O a HIV typu 2
etravirin ETV Intelence	2 × 200 mg/d	exantém, hypersenzitivní syndrom, DRESS syndrom KI: carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, simeprevir, třezalka	užívat s jídly, léčba infekce HIV-2 se nedoporučuje
rilpivirin RPV Edurant	1 × 25 mg/d	exantém, deprese, nespavost, bolest hlavy, hepatotoxicita, prodloužení intervalu QTc na EKG KI: PPI, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin,	užívat s jídly, neúčinný proti rifampicin, třezalka subtypu O a HIV-2
doravirin DOR Pifeltro	1 × 100 mg/d	poruchy spánku, závratě, deprese KI: carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka	neúčinný proti HIV typu 2

Pozn.: Nevirapin již není doporučován k léčbě infekce HIV.

- případná antituberkulózní léčba podávaná –
 - při absolutním počtu CD4+ lymfocytů ≤ 100 bb/ μ l: > 2 týdny;
 - při absolutním počtu CD4+ lymfocytů 100–350 bb/ μ l: > 8 týdnů (vzhledem k možné progresi manifestní či reaktivaci latentní tuberkulózy v rámci syndromu imunitní obnovy [IRIS]);
- myelosupresi způsobující léčiva užívaná u oportunních infekcí (mohou imitovat různé typy dřevňových útluhů coby důsledku pokročilé HIV infekce) [7].

5.3 Akceptovatelná prodleva

ART se zahajuje co nejdříve po splnění výše uvedených podmínek.

Urgentní zahájení ART

Za určitých okolností je třeba zahájit léčbu co nejrychleji po stanovení diagnózy HIV-pozitivity a není nutné čekat na obdržení výsledků všech vstupních vyšetření. ART by měla být zahájena léčivými s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence – DRV/r, DRV/c, DTG, BIC [1,3,4], nebo obecně PI/c nebo PI/r [3] v kombinaci s TDF nebo TAF a FTC. V případě potřeby kombinací ART upravit podle výsledku testu rezistence. V AR kombinacích by neměly být NNRTI pro možnou rezistenci a ABC bez výsledku HLA-B*57:01 [1,3,4]. Mezi takové situace může patřit:

- akutní primární infekce HIV;
- závažná nebo prodloužená symptomatologie;

- neurologická onemocnění;
- těhotenství;
- AIDS;
- akutní oportunní infekce;
- HIV-nefropatie.

Antiretrovirotika podaná z indikace postexpoziční profylaxe a při pozdním záchytu infekce HIV před porodem se musí podat ihned, bez jakéhokoli prodlení, odklad zahájení léčby řádově v hodinách významně snižuje účinnost profylaxe [7,8].

Odložené zahájení ART

Odložit zahájení ART je nutné tehdy, jestliže:

- pacient s léčbou nesouhlasí;
- syndrom imunitní obnovy (IRIS) by způsobil závažné komplikace v případě přítomnosti některých oportunních infekcí (tuberkulózy, kryptokokózy CNS).

U malého počtu HIV-pozitivních jedinců zůstává plazmatická viremie HIV pod hladinou detekovatelnosti, aniž by užívali ART. Přesto obvykle vykazují známky abnormální imunitní aktivity a aterosklerózy, které akcelerují riziko vzniku non-AIDS onemocnění [1,15]. Observační studie ukazují, že tyto jedinci jsou častěji hospitalizováni z důvodů KV a respiračních nemocí než všeobecná HIV-negativní populace nebo HIV-pozitivní léčeni ART [1,16]. Názory na zahájení ART u těchto pacientů nejsou zcela jednotné. Nicméně po zahájení ART u nich dochází k poklesu zná-

mek imunitní aktivace, která má robustní asociaci s non-AIDS chorobami. Z toho vyplývá, že z dlouhodobého hlediska má zahájení ART teoretické opodstatnění. Pokud ART zahájena není, měl by být u nich velmi pečlivě sledován počet CD4+ lymfocytů, počet kopií RNA HIV-1, a také vznik možných komplikací infekce HIV [1].

6 Hodnocení antiretrovirové terapie

6.1 Hodnocení efektu léčby a adherence

Za nejdůležitější parametr, hodnotící odpověď na ART a efekt ART, je v současné době považována plazmatická viremie (počet kopií HIV-1 RNA/ml) a dosažení konstantní virové suprese [1–5,8].

Cílem efektivní ART je dosažení:

- za 3 měsíce po zahájení ART – počet kopií HIV-1 RNA < 400 kopií/ml;
- za 6 měsíců po zahájení ART – počet kopií HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti [7,8].

U jedinců s velmi vysokou plazmatickou viremíí, kdy je počet kopií RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml, může dosažení virové suprese trvat déle než 6 měsíců [3].

V hodnocení virologické odpovědi se explicitně rozlišují následující stavy:

1. **Virová suprese** je definována jako počet kopií RNA HIV-1 < 20–75 kopií/ml v závislosti na použitých testech [1]. V klinických studiích je virová suprese definována jako počet kopií RNA HIV-1 < 50 kopií/ml po dobu nejméně 6 měsíců [3].
2. **Virologické selhání** je neschopnost dosáhnout suprese virové replikace, vyjádřené počtem kopií HIV-1 RNA < 200 kopií/ml plazmy. Perzistující plazmatická viremie > 200 kopií/ml je velmi často provázena zřetelnou virovou evolucí a akumulací rezistentních mutant. Proto je perzistující plazmatická viremie s počtem HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml považována za virologické selhání.
3. **Nekompletní virologickou odpovědí** se rozumí zachycení hodnot dvou po sobě následujících vyšetření počtu kopií HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml plazmy, které jsou zjištěny po 24 týdnech užívání ART. Výchozí plazmatická viremie (počet kopií HIV-1 RNA), při níž je zahájena ART, může ovlivnit dobu, potřebnou k navození virologické odpovědi. Některé režimy jsou schopny navodit virovou supresi rychleji než jiné.
4. **Virologický „rebound“** je laboratorně potvrzený počet kopií HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml plazmy následující po virologické supresi.

Tabulka 2c
Přehled inhibitorů proteínázy

Generický název Zkratka Originální obchodní název	Dávkování (s RTV = potencování malou dávkou RTV)	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
lopinavir/ritonavir LPV/r Kaletra	2 × 400/100 mg/d (2 × 2 tabl/d) s EFV či NVP: 2 × 600/150 mg/d (2 × 3 tabl/d)	průjem, hyperlipidemie, elevace aminotransferas KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	
darunavir DRV Prezista darunavir/cobicistat DRV/c, Rezolsta	s RTV: 1 × 800/100 mg/d (u naivních pacientů), 2 × 600/100 mg/d (u předléčených pacientů) s cobi: 1 × 800/150 mg/d	exantém, průjem, nauzea KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly, odlišný profil rezistence; DRV/c nezahajovat léčbu během těhotenství – nízká expozice léku během 2. a 3. trimestru těhotenství
atazanavir ATV Reyataz atazanavir/cobicistat ATV/c Evotaz	1 × 400 mg/d, s RTV: 1 × 300/100 mg/d s cobi: 1 × 300/150 mg/d	nepřímá hyperbilirubinemie až viditelný ikterus, prodloužení PR na EKG KI: warfarin, amiodaron, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	užívat s jídly nepodávat současně s H2 inhibitory a inhibitory protonové pumpy
fosamprenavir FPV Telzir	2 × 1 400 mg/d, s RTV: 2 × 700/100 mg/d nebo 1 × 1 400/200 mg/d	exantém, průjmy KI: warfarin, amiodaron, flekainid, propafenon, rifampicin, midazolam, triazolam, lovastatin, simvastatin, třezalka	

Pozn.: Saquinavir, nelfinavir, indinavir a tipranavir již nejsou doporučovány k léčbě infekce HIV.

**DOPORUČENÝ POSTUP**

5. **Virologický „blip“** je izolovaná detekce RNA HIV-1 v plazmě po virologické supresi, která je následována spontánním návratem k virologické supresi. Tranzientní virologický „blip“ není považován za prediktivní známku virologického selhání.
6. **Nízká viremie** je potvrzený nízký, ale kvantifikovatelný počet kopií RNA HIV-1 < 200 kopií/ml. Názory na prediktivní sílu takové hodnoty jsou kontroverzní. Nelze ji proto považovat za virologický „rebound“, ani za virologické selhání [1].

Tabulka 2d
Přehled inhibitorů integrázy

Generický název Zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
raltegravir RAL Isentress raltegravir HD RAL, HD Isentress HD	2 × 400 mg/d 1 × 1 200 mg/d (2 tbl à 600 mg) u ART-naivních nebo virologicky suprimovaných na předchozím režimu s RAL 2 × 400 mg/d; s rifampicinem 2 × 800 mg/d	hypersenzitivní reakce, průjem, nauzea, bolest hlavy, horečka, svalová slabost, elevace CK	nejdelší zkušenost s bezpečností, minimum lékových interakcí; Al-Mg antacida nepodávat současně či během 2 hod., lze podávat CaCO ₃ antacida, nejsou interakce CYP3A4; teratogenní vliv podobný účinku dolutegraviru není definitivně vyloučen; nedoporučeno s rifampicinem
dolutegravir DTG Tivicay	1 × 50 mg/d, u dříve léčených InSTI s prokázanou či suspektní rezistencí k InSTI 2 × 50 mg/d	hypersenzitivní reakce hepatopatie, nespavost, bolesti hlavy KI: carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, ETV, třezalka, zvýšení plazmatické koncentrace metforminu	2 hod. před nebo 6 hod. po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitamíny, doplňky stravy; defekt neurální trubice u dětí, které byly počaty v době, kdy jejich matky užívaly dolutegravir; není jasné, zda má tento fenomén souvislost s celou skupinou InSTI
elvitegravir EVG Vitekta	s cobi: 1 × 150 mg/d	nauzea, průjem, nefropatie KI: rifabutin, rifampicin, triazolam, midazolam, metylprednisolon, ergotamin, prednisolon, triamcinolon, boveprevir, simeprevir, lovastatin, simvastatin, sildenafil, jiná AR léčiva, třezalka	vyžaduje farmakologický booster cobicistat, kterému je přisuzována četnost lékových interakcí a zvýšení sérového kreatininu inhibicí jeho tubulární sekrece; 2 hod. před nebo 6 hod. po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitamíny, doplňky stravy; teratogenní vliv podobný účinku dolutegraviru není definitivně vyloučen
bictegravir BIC jen v kombinaci s TAF a FTC Biktarvy	1 × 50 mg/d pouze jako koformulace BIC/TAF/FTC	průjem, nauzea, bolest hlavy; nedoporučuje se při CrCl < 30 ml/min	nízké riziko vzniku rezistence a virologického selhání, zvyšuje hladinu sérového kreatininu inhibicí jeho tubulární sekrece, méně dlouhodobých zkušeností než u ostatních InSTI, relativně málo lékových interakcí; 2 hod. před nebo 6 hod. po užití léčiv obsahujících polyvalentní kationty, antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sucralfát, multivitamíny, doplňky stravy; teratogenní vliv podobný účinku dolutegraviru není definitivně vyloučen; KI: rifampicin



Informace o počtu CD4+ lymfocytů má zásadní význam v době zahájení pravidelného sledování pacienta k určení naléhavosti ART a profylaxe oportunních infekcí. Po nasazení ART monitoring CD4+ lymfocytů indikuje vhodnou dobu přerušení a ukončení profylaxe oportunních infekcí. U stabilizovaných pacientů význam pravidelného sledování absolutního počtu CD4+ lymfocytů ustupuje do pozadí a jak je uvedeno v *tabulce 1*, je přípustný delší interval sledování [1,3,8].

6.2 Hodnocení nežádoucích účinků antiretrovirové terapie

Samozřejmostí je velmi pečlivé sledování účinku nejen z hlediska virové suprese, ale také možných sekundárních nežádoucích jevů konkrétní léčebné kombinace.

Časné nežádoucí účinky, tj. do 4–6 týdnů, se zhodnotí na základě: anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních testů: KO+dif, natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, cystatin C, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, amyláza, glykemie, známky hypersenzitivního syndromu při léčbě ABC.

Pozdní nežádoucí účinky, tj. za >6 týdnů, se projeví v klinické nálezu a odběrech za 3, 6 a více měsíců: laboratorní testy: KO+dif, natrium, kalium, chloridy, urea, kreatinin, cystatin C, CKD-EPI (nebo MDRD), bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, amyláza, glykemie, CRP, frakce krevních lipidů, B2M, LDH, laktát. Morfologické a/nebo antropometrické známky lipodystrofie. Ukončení léčby ATV je indikováno při opakovaném zvýšení aminotransferáz nebo bilirubinémie > 90 μmol/l [7].

7 Volba antiretrovirových léků

7.1 Základní princip antiretrovirové terapie

ART je jednoznačně chápána a akceptována jako **léčba celoživotní**. Ukončení nebo krátké přerušování léčby může vést k rychlému nárůstu počtu kopií RNA HIV-1, poklesu počtu CD4+ lymfocytů a vysokému riziku progresu infekce HIV. Nové AR režimy jsou efektivnější, bezpečnější a jsou podstatně lépe tolerovány než režimy starší [1–5].

AR režim spočívá v kombinaci nejméně tří virostatik s AR aktivitou nejméně ze dvou různých skupin. Skupiny antiretrovirotik a jednotlivá léčiva jsou uvedeny v *tabulkách 2a–2e*. Obvyklý AR režim lze vyjádřit vzorcem: ([1 NRTI + 1 NtRTI] nebo 2 NRTI) + (InSTI nebo InSTI/c nebo NNRTI nebo PI/r nebo PI/c nebo EI).

Při výběru léků se zohledňuje:

- předpokládaná dobrá tolerance;
- dávkování (preferované jsou fixní kombinace více léčiv v 1 tabletě a simplifikované režimy s nižším počtem tablet; přehled dostupných léčiv uvádí *tabulka 3*);
- neuroprotektivní efekt (sekundární prevence neurokognitivní poruchy vázané na infekci HIV [HIV-associated neurocognitive disorders, HAND]: z tohoto pohledu je vhodný dostatečný podíl AR léků s penetrací do CNS – dobrou [ABV, FTC, ZDV, NVP, LPV/r] nebo alespoň uspokojivou [3TC, EFV, DRV, ATV, FPV]);
- psychické poruchy (nevhodný EFV, RPV, DTG);
- ischemická choroba srdeční a poruchy tukového metabolismu (nevhodné ritonavirem nebo cobicistatem potencionované režimy PI, EFV, EVG/c);

Tabulka 2e
Přehled inhibitorů vstupu – inhibitor fúze, antagonist CCR5 a inhibitor připevnění

Generický název Zkratka Originální obchodní název	Dávkování	Hlavní nežádoucí účinek	Poznámka
enfuvirtid T-20 Fuzeon	2 × 90 mg/1ml/d s.c.	kožní iritace v místě vpichu – bolest a zarudnutí po aplikaci periferní neuropatie (2 %) záněty horních dýchacích cest až pneumonie	náročná příprava (ředění) a vlastní aplikace
maraviroc MVC Celsentri	2 × 300 mg/d, s inhibitory CYP3A4: 2 × 150 mg/d, s induktory CYP3A4: 2 × 600 mg/d *)	bolesti břicha, kašel, slabost až ortostatická hypotenze KI: rifampicin, telaprevir, třezalka	vyžaduje vyšetření tropismu ke koreceptoru CCR5 (tropotypu C5)
ibalizumab IBA Trogarzo	iniciální dávka 2 000 mg i.v., následná udržovací dávka 800 mg i.v. à 2 týdny	možnost vzniku IRIS, průjem, exantém	pouze pro pacienty s multirezistentním HIV a virologickým selháním po více AR režimech

*) přehled léčiv potenciálně ovlivňujících hladinu maravirocu je uveden v *tabulce 7*.

DOPORUČENÝ POSTUP

Tabulka 3
Fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě

Složení	Originální obchodní název	Dávkování	Užívání
ABV/3TC	Kivexa	1 × (600/300) mg/d	nezávisle na jídle
TDF/FTC	Truvada	1 × (300/200) mg/d	nezávisle na jídle
TAF/FTC	Descovy	1 × (25/200) mg/d, resp. 1 × (10/200) mg/d	nezávisle na jídle
ZDV/3TC	Combivir	2 × (300/150) mg/d	nezávisle na jídle
ZDV/3TC/ABV	Trizivir	2 × (300/150/300) mg/d	nezávisle na jídle
LPV/r	Kaletra	2 × (400/100) mg/d nebo 1 × (800/200) mg/d	nezávisle na jídle
DRV/c	Rezolsta	1 × (800/150) mg/d	s jídlem
TAF/FTC/DRV/c	Symtuza	1 × (10/200/800/150) mg/d	s jídlem
ATV/c	Evotaz	1 × (300/150) mg/d	s jídlem
TDF/FTC/EFV	Atripla	1 × (300/200/600) mg/d	s jídlem
TDF/FTC/RPV	Eviplera	1 × (300/200/25) mg/d	s jídlem
TAF/FTC/RPV	Odefsey	1 × (25/200/25) mg/d	s jídlem
TDF/3TC/DOR	Delstrigo	1 × (300/300/100) mg/d	nezávisle na jídle
TAF/FTC/BIC	Biktarvy	1 × (25/200/50) mg/d	nezávisle na jídle
ABC/3TC/DTG	Triumeq	1 × (600/300/50) mg/d	nezávisle na jídle
TDF/FTC/EVG/c	Stribild	1 × (300/200/150/150) mg/d	s jídlem
TAF/FTC/EVG/c	Genvoya	1 × (10/200/150/150) mg/d	s jídlem
DTG/RPV	Juluca	1 × (50/25) mg/d	s jídlem

- prodloužený interval QTc na EKG (nevhodný EFV, RPV);
- hepatopatie (nevhodný NVP, méně vhodné PI);
- nefropatie (nevhodný TDF, ATV a léčiva potencionovaná cobicistatem);
- nefrolitiáza nebo cholelitiáza (nevhodný ATV);
- anemie nebo současné podání hematotoxických léků (nevhodný ZDV);
- alergie na sulfonamidy (nevhodný TPV) atd.

7.2 Iniciální léčebné režimy

ART by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy HIV-pozitivity a obdržení výsledku testu rezistence [1,3,4]. Vysoká efektivita, excelentní bezpečnostní profil a velmi dobrá tolerance InSTI jednoznačně vedly k tomu, že tyto režimy zaujaly prioritní pozici v léčbě infekce HIV. Výběr konkrétního režimu a InSTI je založen na individuálním zhodnocení potenciálních nežádoucích účinků, možných lékových interakcí, komorbidit a dalších pacientových charakteristik. Obecně je doporučeno, je-li to možné, preferovat jako iniciální režim kombinaci AR léčiv s nepotencionovaným InSTI [4]. RAL a DTG nemají žádné signifikantní interakce na enzymatickém systému CYP 3A4, což je činí vysoce bezpečnými i při bohaté souběžně podávané léčbě jiných onemocnění [1,4]. DTG a podle nejnovějších studií

také BIC, se kterým je ale zatím nejméně dlouhodobějších zkušeností z hlediska bezpečnosti i efektivity, jsou pro svůj vysoký genetický práh pro vznik rezistence vhodná antiretrovirotika pro pacienty s ne zcela optimální adherencí a compliance [3,4]. Některé klinické stavy ovlivňující výběr léčiv jsou uvedeny v *tabulce 4*.

Režimy s InSTI (InSTI v abecedním pořadí):

- BIC/TAF/FTC;
- DTG/ABC/3TC;
- DTG + (TAF nebo TDF)/FTC;
- EVG/c/TAF/FTC;
- RAL + (TAF nebo TDF)/FTC
 - RAL v dávce 400 mg 2× denně (tbl à 400 mg), nebo 1 200 mg 1× denně (tbl à 600 mg);
- RAL + ABC/3TC
 - pokud je HLA B*57:01 negativní a počet kopií RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml;
 - RAL v dávce 400 mg 2× denně (tbl à 400 mg), nebo 1 200 mg 1× denně (tbl à 600 mg).

Hlavní výhoda TAF a TDF před ABC je jejich paralelní účinnost proti HBV a není třeba předchozího testování na přítomnost alely HLA-B*57:01. Ve studiích TAF vykazoval nižší riziko kostní toxicity a nefrotoxicity, ale vyšší elevaci

Tabulka 4
Klinické situace ovlivňující výběr AR režimu

Faktory dané pacientem nebo AR režimem	Klinická situace	Doporučení	Poznámka
Výchozí faktory	CD4+ lymfocyty < 200 bb/μl	nedoporučeny režimy: - s RPV - DRV/r + RAL	vyšší míra virologického selhání při nižším počtu CD4+ lymfocytů před zahájením léčby
	RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml	nedoporučeny režimy: - s RPV - ABC/3TC + EFV nebo ATV/r - DRV/r + RAL	vyšší míra virologického selhání při nižším počtu CD4+ lymfocytů před zahájením léčby
	HLA B*57:01 pozitivní	nedoporučeny režimy obsahující ABC	vysoká pravděpodobnost hypersenzitivní reakce a potenciálně fatální reakce při pozitivitě alely HLA B*57:01
	nezbytnost urgentního zahájení léčby před provedením testu rezistence	nedoporučeny režimy s NNRTI; doporučené AR režimy - (DRV/r nebo DRV/c) + tenofovir/FTC - DTG + tenofovir/FTC	přítomnost rezistentní mutace k NNRTI je pravděpodobnější, než k PI nebo InSTI + DRV + DTG mají vysokou rezistenční bariéru
Typ AR režimu	požadavek 1 tableta 1× denně	možnosti: - BIC/TAF/FTC - DTG/ABC/3TC - DOR/TDF/3TC - EFV/TDF/FTC - EVG/c/TDF/FTC - EVG/c/TAF/FTC - RPV/TDF/FTC (jestliže počet kopií RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ lymfocytů > 200 bb/μl) - DRV/c/TAF/FTC	fixní kombinace více léčiv v jedné tabletě
	efekt jídla	nejsou závislé na jídle: - ABC - 3TC - FTC - ZDV - RAL - DTG - BIC - DOR - LPV/r (tbl.) - FPV - MVC	biologická dostupnost těchto AR není signifikantně ovlivněna jídlem; platí i pro tyto kombinace: Triumeq, Kivexa, Trizivir, Truvada, Descovy, Combivir, Kaletra
		užívat s jídlem: - TDF - RPV - ETR - EVG/c - ATV, ATV+r, ATV/c - DRV+r, DRV/c	jídlo zlepšuje absorpci uvedených režimů platí i pro tyto kombinace: Eviplera, Odefsey, Stribild, Genvoya, Juluca, Symtuza, Evotaz, Rezolsta
		režimy, které je třeba užívat nalačno: - režimy s EFV	jídlo zvyšuje absorpci EFV, a může tím zvýšit vedlejší nežádoucí účinky na CNS

DOPORUČENÝ POSTUP

Tabulka 4 – pokračování 1
Klinické situace ovlivňující výběr AR režimu

Faktory dané pacientem nebo AR režimem	Klinická situace	Doporučení	Poznámka
koinfekce	infekce HBV	preferovat TDF/FTC nebo TDF + 3TC, pokud je TDF kontraindikován: - FTC nebo 3TC s entecavirem a supresivním AR režimem	TDF, TAF, FTC a 3TC jsou aktivní proti HIV i HBV. Když jsou v léčbě užity pouze 3TC nebo FTC, mohou se rychle objevit mutace HBV; v případě výskytu 3TC rezistentní mutanty existuje riziko zkřížené rezistence s entecavirem, z toho vyplývající nutnost dávek 1 mg/d a kontroly viremie HBV à 3 měsíce.
	infekce HCV	léčba koinfikovaných HCV/HIV je stejná, jako HIV-negativních	Léčbu je třeba zahájit co nejdříve, protože hrozí rychlá progresse nemoci do jaterní cirhózy nebo HCC.
	tuberkulóza	pokud je podáván rifampicin: - režimy s EFV mají nejméně lékových interakcí; - u režimů s RAL je třeba zvýšit dávku RAL na 800 mg 2× denně; - DTG 50 mg 2× denně pouze v případě, kdy nejsou přítomny rezistentní mutace k InSTI; - nepodávat BIC (nelze ani nahradit rifabutinem), pokud je podáván režim s PI, je třeba rifampicin nahradit rifabutinem	rifampicin - je silný induktor enzymů CYP3A4 a UGT1A1, způsobujících signifikantní snížení koncentrace PI, InSTI a RPV; - má méně signifikantní efekt na koncentraci EFV než na jiné NNRTI, PI a InSTI rifabutin - je slabší induktor a má dobrý efekt, pokud jsou užívány ART režimy jiné, než s EFV
jiné stavy	chronické onemocnění ledvin (GF < 60 ml/min); TAF je možné podávat při CrCl > 30 ml/min	korekce dávek AR léčiv při nedostatečnosti ledvin podle <i>tabulky 5</i>	
		vyhnout se TDF TAF je možné podávat při CrCl > 30 ml/min	TDF je spojen s renální tubulopatií
		nepodávat při GF < 70 ml/min: - EVG/c/TDF/FTC - ATV/c s TDF - DRV/c s TDF - ATV	TDF v režimu s RTV – vyšší míra renální dysfunkce; ATV – spojován s chronickým onemocněním ledvin
		možnost: ABC/3TC při negativitě HLA B*57:01: - nepodávat ABC/3TC s EFV nebo ATV/r při RNA HIV-1 > 100 000 kopií/ml; - nepodávat ABC/3TC při CrCl < 50 ml/min, pro 3TC je třeba korekce dávky	
		jiné možnosti: - DRV/r + RAL (jestliže RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml a CD4+ lymfocyty > 200 bb/μl) - LPV/r + 3TC	
	osteoporóza	nepodávat - TDF podávat - ABC/3TC, pokud je HLA B*57:01 negativní - ABC/3TC + (EFV nebo ATV/r), pokud je RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml	TDF je spojen s větším úbytkem minerální kostní denzity, s renální tubulopatií, s úbytkem fosfátů a osteomalácií.

Tabulka 4 – pokračování 2
Klinické situace ovlivňující výběr AR režimu

Faktory dané pacientem nebo AR režimem	Klinická situace	Doporučení	Poznámka
	osteoporóza	nepodávat - TDF podávat - ABC/3TC, pokud je HLA B*57:01 negativní - ABC/3TC + (EFV nebo ATV/r), pokud je RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml	TDF je spojen s větším úbytkem minerální kostní denzity, s renální tubulopatií, s úbytkem fosfátů a osteomalácií
	psychiatrická onemocnění	vyhnout se - režimům s EFV nebo RPV pacienti s preexistujícím psychiatrickým onemocněním, kteří užívají InSTI, musí být pečlivě sledováni	EFV a RPV může způsobit exacerbaci psychiatrických symptomů a může vést k suicidii, v některých retrospektivních studiích se ukázaly nežádoucí neuropsychiatrické vlivy InSTI, zejména DTG
	HIV-demence (HAD)	vyhnout se pokud možno - režimům s EFV upřednostnit - režim s DRV nebo DTG	neuropsychiatrický efekt EFV může překrýt symptomy HAD penetrace DTG a DRV do CNS je teoretická výhoda
	opiátová substituční léčba	pokud užívá metadon - vyhnout se režimům s EFV pokud užívá EFV - je nezbytné zvýšit dávku metadonu	EFV snižuje koncentraci metadonu a může vést k abstinenčním symptomům
	vysoké kardiovaskulární riziko	preferovány jsou režimy s BIC, DOR, DTG, RAL nebo RPV vyhnout se režimům s ABC a LPV/r	
	dyslipidemie (hyperlipidemie)	pokud možno nahradit léčiva, která mají potenciál k alteraci krevních lipidů: - PI/r a PI/c - ABC - EFV - EVG/c	BIC, DOR, DTG, RAL a RPV mají malý vliv na lipidové spektrum TDF má menší vliv na lipidové spektrum než ABC nebo TAF

LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů. Poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol zůstal beze změn [1]. V souvislosti s užíváním ABC bylo některými observačními studii poukázáno na možnost vyššího rizika KV onemocnění. Jiné studie, včetně metaanalýzy 26 randomizovaných klinických studií, však tuto souvislost zpochybnily [17]. DTG není doporučen pro ženy ve fertilním věku. Pokud je nezbytné u žen ve fertilním věku zahájit léčbu DTG, musí být zavedena účinná kontracepce. Vzhledem k velmi podobné chemické struktuře BIC s DTG a nedostatkem dat o bezpečnostním profilu BIC, u žen ve fertilním věku je třeba zvážit i podávání BIC [1].

Režimy s NNRTI (v abecedním pořadí):

- DOR/TDF/3TC nebo DOR + TAF/FTC;
- EFV/TDF/FTC nebo EFV + (TAF nebo TDF)/FTC;
- RPV/(TAF nebo TDF)/FTC
- pokud je počet kopií RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml a CD4+ > 200 bb/μl.

Režimy s PI (v abecedním pořadí):

- (ATV/c nebo ATV/r) + (TAF nebo TDF)/FTC;
- (ATV/c nebo ATV/r) + ABC/3TC;
- pokud je HLA B*57:01 negativní a počet kopií RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml;
- DRV/c/TAF/FTC;
- (DRV/c nebo DRV/r) + (TAF nebo TDF)/FTC;
- (DRV/c nebo DRV/r) + ABC/3TC
- pokud je HLA B*57:01 negativní.

Potencovaný DRV je obecně preferovaný před potencovaným ATV. DRV potencovaný RTV má vysokou genetickou rezistenční bariéru a je doporučován pro pacienty, u kterých je nebezpečí nižší adherence [1]. Podle observačních studií má ATV více nežádoucích účinků a nefrotoxicý potenciál. Proto je kontraindikován při chronickém onemocnění ledvin a CrCl < 60 ml/min [1,3].

DOPORUČENÝ POSTUP

Tabulka 5
Úprava dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin

Léčivo	eGFR (mL/min)				HD
	50	30–49	10–29	< 10	
TDF	300 mg/24 hod.	300 mg/48 hod	nedoporučuje se, není-li alternativa: 300 mg/72–96 hod.	nedoporučuje se, není-li alternativa: 300 mg/7 dní	300 mg/7 dní po HD
TAF	25 mg/24 hod.	25 mg/24 hod. při CrCl > 30 ml/min	nedoporučeno		25 mg ve dnech HD po HD
ABV	300 mg/12 hod.				
ZDV	300 mg/12 hod.			100 mg/8 hod.	
FTC	200 mg/24 hod.	200 mg/48 hod.	200 mg/72 hod.	200 mg/96 hod.	200 mg/96 hod.
TDF/FTC	300/200 mg/ /24 hod.	300/200 mg/ /48 hod.	nedoporučeno		
TAF/FTC	25/200 mg/ /24 hod.		nedoporučeno		
3TC	300 mg/ /24 hod.	150 mg/24 hod.	100 mg/24 hod.	25–50 mg/ /24 hod.	25–50 mg/ /24 hod. po HD
ETV	200 mg/12 hod.				
EFV	600 mg/24 hod.				
DOR	100 mg/24 hod., ale studie při renální insuficienci nebo HD nejsou k dispozici				
RPV	25 mg/24 hod.				
TDF/FTC/RPV	nedoporučeno při CrCl < 50 ml/min, preferovat individuální léčiva a korigovat dávku TDF a FTC				
TAF/FTC/RPV	10/250/25 mg/24 hod.		nedoporučeno		
LPV/r	400/100 mg/12 hod.				
DRV + r	800/100 mg/24 hod. nebo 600/100 mg/12 hod.				
DRV/c	800/150 mg/24 hod.				
ATV + r	nedoporučuje se, není-li alternativa: 300/100 mg/24 hod.				
ATV/c	nedoporučuje se				
FPV + r	700/100 mg/12 hod., resp. 500/200 mg/12 hod.				
DTG	50 mg/24 hod. nebo 50 mg/12 hod.				
ABC/3TC/DTG	600/300/50 mg/ /24 hod. nepodávat koformulaci, ale jednotlivá léčiva				
RAL	400 mg/12 hod., popř. RAL HD 2 × 600 mg/24 hod.				400 mg/12 hod. po HD
TDF/FTC/EVG/c	nezahajovat při CrCl < 50 ml/min		nedoporučeno		
TAF/FTC/EVG/c	10/250/150/150 mg/24 hod./		nedoporučeno		
TAF/FTC/BIC	20/250/75 mg/24 hod.		nedoporučeno		
MVC	bez inhibitorů CYP3A4: 300 mg/12 hod. s inhibitory CYP3A4: při eGFR < 80 ml/min redukce dávky				
T20	90 mg/12 hod. s. c.				
IBA	iniciální dávka 2000 mg i. v., následná udržovací dávka 800 mg i. v. à 2 týdny				

Iniciální režimy, kdy nelze použít ABC, TAF, TDF nebo tato léčiva nejsou optimální

Iniciální režimy, kdy nelze použít ABC, TAF, TDF nebo tato léčiva nejsou optimální. V některých případech nelze podávat TAF nebo TDF ani ABC. To platí zejména u pacientů s preexistujícím renálním postižením, s pozitivní alelou HLA B*57:01, s vysokým KV rizikem atd. Účinnost a efektivita těchto kombinací zejména z dlouhodobého hlediska není zatím podepřena dostatečným počtem validních klinických studií. Měly by být určeny jako iniciální léčba výhradně pro pacienty, u nichž jsou zásadní kontraindikace podání ABC, TDF i TAF [1,3,4].

- DRV/c (800/150 1 tbl 1× denně) + RAL 400 mg 2× denně [3];
- DRV (800 1 tbl 1× denně) + RTV 100 mg 1 tbl 1× denně + RAL 400 mg 2× denně [1,3]
 - pokud je počet kopií RNA HIV-1 < 100 000 kopií/ml a CD4+ lymfocytů > 200 bb/μl [1];
- DRV/r (1× denně) + 3TC nebo FTC (1× denně) [1];
- DTG (50 mg 1 tbl 1× denně) + 3TC (300 mg 1 tbl 1× denně)
 - pokud je počet kopií RNA HIV-1 < 500 000 kopií/ml [3];
- LPV/r (2× denně) + 3TC nebo FTC (1× denně) [1].

7.3 Změna antiretrovirového režimu při virologické supresi

Při konstantně udržované hluboké supresi replikace HIV s počtem kopií HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti je vznik rezistentních mutací velmi málo pravděpodobný nebo

minimální. Změnu kombinace ART lze provést při virologické supresi trvající nejméně 6 měsíců.

Indikace ke změně léčebné kombinace ART:

- toxicita stávajících léčiv;
- potenciál k závažným lékovým interakcím;
- zahájení léčby HCV;
- nežádoucí účinky;
- plánování těhotenství;
- prevence dlouhodobé toxicity (tzv. pre-emptive switch);
- abnormality lipidového spektra;
- stárnutí a/nebo komorbidita s možným negativním vlivem stávajících léčiv (KV onemocnění, změny metabolických parametrů a další);
- simplifikace AR režimu;
- dosavadní režim není dále doporučován.

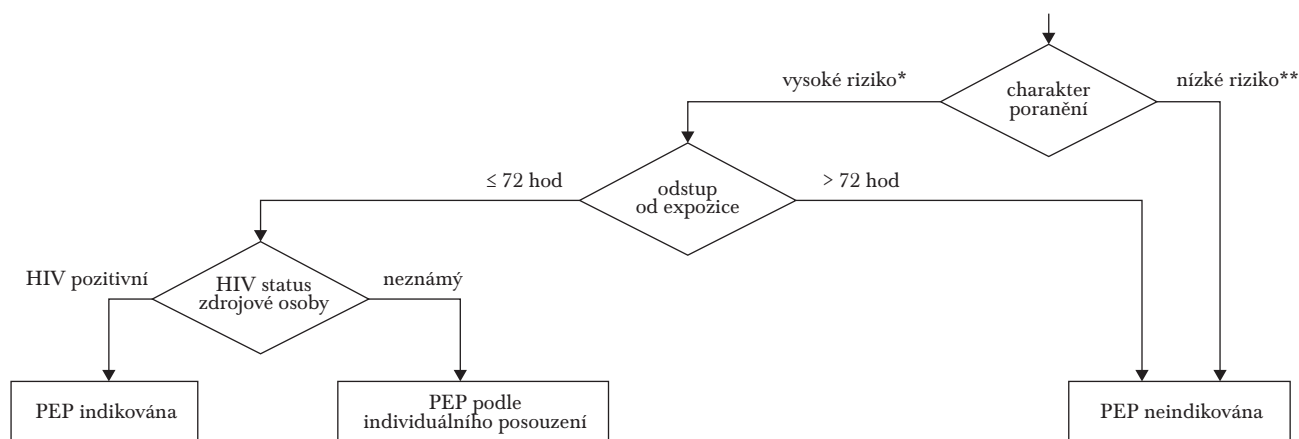
Pokud je starší režim pacientem dobře tolerován a nejsou žádné známky toxicity, změna tohoto režimu není nutná [1,3,4].

Absolutní podmínkou je udržení (zachování) virové suprese. Změna AR režimu při virové supresi je obecně bezpečná, pokud známe a bereme v úvahu předchozí léčbu a rezistenční profil.

Lze měnit starší léčiva za nové generace v rámci stejné skupiny: např. EFV na RPV, TDF na TAF, PI/r na PI/c atd.

Změna skupiny léčiv: např. potencovaný PI na RPV; NNRTI nebo potencovaný PI na InSTI nebo MVC. V pří-

Obrázek 1
Algoritmus pro zhodnocení rizika a indikace PEP (podle [8])



* Poranění s vysokým rizikem, je-li zdrojová osoba HIV-pozitivní: perkutánní poranění, expozice neintaktní kůže, expozice vaginální, rektální, expozice očí, úst a jiných sliznic krví, spermatem, vaginálním či rektálním sekretem, mateřským mlékem nebo jinou tělesnou tekutinou viditelně kontaminovanou krví HIV-pozitivní zdrojové osoby. **Poranění s nízkým rizikem bez ohledu na HIV status zdrojové osoby: perkutánní kontakt, neintaktní kůže, vagína, rektum, oči, ústa a jiné sliznice exponované moči, nosnímu sekretu, slinám, potu nebo slzám (pokud nejsou viditelně kontaminovány krví) zdrojové osoby.

DOPORUČENÝ POSTUP

padě změny na MVC jsou nutné vždy plně aktivní 2 NRTI [1].

- Jestliže měníme AR režim s potencovaným PI (což je režim s vysokou rezistenční bariérou) na režim s nižší rezistenční bariérou, je nutná plně aktivní kombinace 2 NRTI nebo 1 NRTI + 1 NtRTI [1,3].
- U koinfikovaných HIV/HBV musí být také v novém režimu zastoupena léčiva s účinností proti HBV nebo přidán entecavir. Přerušeni léčby léčivými aktivními proti HBV může být příčinou život ohrožující exacerbace hepatitidy B [1].
- Za žádných okolností se nedoporučuje monoterapie PI nebo InSTI – v několika studiích vedla k neakceptovatelné míře virologického selhání [1,3,4]. Monoterapie DRV/r připadá v úvahu jen za zcela výjimečných okolností pro jedince, kteří nemohou mít ani duální antiretrovirovou léčbu [3].
- Jsou k dispozici výsledky studií, podle kterých lze u virologicky suprimovaných jedinců použít dvojkombinace léčiv. Tuto strategii lze akceptovat u osob s dobrou adheencí, počtem CD4+ lymfocytů > 200 bb/μl. V literatuře je také, že virová suprese musí trvat alespoň 1 rok, pokud nebylo u pacienta v minulosti zaznamenáno virologické selhání nebo zjištěna rezistence, a pokud nemá hepatitidu B. Dvojkombinační režim vyžaduje velmi pečlivé monitorování eventuálního virologického selhání [1,4]. Za výše uvedených podmínek lze volit kombinace:
 - potencovaný PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r) + FTC nebo 3TC (pokud není např. vhodný ABC ani TDF nebo TAF);
 - DTG + RPV [1,3,4];
 - DRV/r + DTG [1,3,4];
 - DTG + 3TC [1].
- U virologicky suprimovaných pacientů, kteří užívají režim s DRV a mají rezistence k nejméně 2 skupinám léčiv, ale ne k InSTI, je přípustná kombinace
 - EVG/c/TAF/FTC + DRV, která významně sníží počet nutných tablet na 2 tbl. denně [1].

Po změně kombinace ART nadále musí být zachována virová suprese. Za 4–6 týdnů po změně je třeba provést vyšetření počtu kopií RNA HIV-1 a laboratorně i klinicky pacienta po určitý čas velmi pečlivě sledovat [1,3,4].

7.4 Změna antiretrovirového režimu při virologickém selhání

Pacienti s detekovatelným počtem kopií RNA HIV-1 představují heterogenní skupinu jedinců s různou délkou léčby, různou mírou rezistence, různou délkou trvání virologického selhání a různým počtem kopií RNA HIV-1. Vezmeme-li v úvahu pouze počet kopií RNA HIV-1, mohou nastat následující situace:

- Počet kopií RNA HIV-1 kvantifikovatelný, ale < 200 kopií/ml (tzv. „blip“). Předpokládá se, že riziko rezistence je v takovém případě nízké a tato hodnota není považována za virologické selhání. Změna stávajícího léčebného režimu není doporučena, ale pravidelné sledování by mělo být v intervalech 3 měsíců.
- Počet kopií ≥ 200 a < 1 000 kopií/ml je již považován za virologické selhání. Na místě je provedení aktuálního tes-

tu rezistence. Pokud tento není technicky možný (pro nižší počet kopií RNA HIV-1), mělo by se postupovat individuálně případ od případu a zvážit empiricky změnu na kombinaci, od které by se dalo očekávat navození úplné suprese [18]. Cílem nového režimu je dosažení počtu kopií RNA HIV-1 < 50 kopií/ml během 6 měsíců [3].

- Počet kopií RNA HIV $\geq 1\,000$ kopií/ml. Po vyloučení non-adherence, vytvoření přehledu dosavadní léčby a obdržení výsledku testování rezistence následuje změna léčby co nejdříve [1,3,4]. Má zabránit progresivní akumulaci rezistentních virových mutant. Některé studie ukazují, že virologická odpověď na nové AR režimy je lepší u jedinců, kteří mají v době změny režimu nižší plazmatickou viremii HIV-1 RNA a vyšší počet CD4+ lymfocytů.
 - Ve stávajícím režimu je podle výsledku rezistence třeba nahradit minimálně dva léky (lépe tři, eventuálně více) novými plně aktivními léčivými, ideálně z nových skupin antiretrovirotik nebo léčiv, která dosud nebyla užívána (např. T-20, MVC, ETV apod.) [3].
 - U jedinců, kteří mají problém s adheencí, je vhodné zvážit dle výsledků vyšetření rezistence možnost režimu s DTG nebo potencovaným DRV (vzhledem k vysoké genetické bariéře těchto léčiv pro vznik rezistence) [3,4,18].
 - Při částečné rezistenci, pokud nejsou k dispozici léčiva plně aktivní, je třeba volit více léčiv částečně aktivních [1].
 - Při virologickém selhání iniciačního režimu s NNRTI lze doporučit DTG + 2 NRTI, kdy minimálně u jednoho NRTI by měla být genotypově prokázána plná aktivita.
 - Při virologickém selhání iniciačního režimu s InSTI lze doporučit potencovaný PI + 2 NRTI, kdy nejméně 1 NRTI by měl mít zachovanou plnou aktivitu.
 - V případě virologického selhání při zjištěné rezistenci k RAL nebo EVG lze doporučit DTG + nejméně jedno plně aktivní léčivo. DTG v takových případech musí být podáván 2x denně.
 - V případě zjištění mutace k NRTI, není doporučena změna z potencovaného PI na režim, který obsahuje léčiva s nižší genetickou bariérou ke vzniku rezistence (např. NNRTI nebo RAL) [4].
 - U některých pacientů s rozsáhlou multirezistencí nemusí být úplná virologická suprese dosažitelná. V takovém případě by se mělo pokračovat režimem, ve kterém by byla minimalizována toxicita a dokázal by zachovat stávající počet CD4+ lymfocytů a zabránit rychlé klinické progresi. Ukončení nebo přerušeni léčby není ani v takovém případě doporučeno [3,18].
 - Při změně AR režimu u pacienta s koinfekcí HIV/HBV by měla být léčiva aktivní proti HIV i HBV nadále součástí nového režimu. Přerušeni této léčby by mohlo způsobit závažné hepatocelulární poškození v důsledku reaktivace HBV.

Smyslem a cílem změny kombinace ART je maximální snaha o dosažení virové suprese. Za 4–6 týdnů po změně ART je třeba provést kontrolu počtu kopií RNA HIV-1 (zda nedochází k dalšímu nárůstu) a laboratorně i klinicky pacienta po určitý čas velmi pečlivě sledovat [1,3,4,18].

Rezistence, částečná rezistence, toxicita, intolerance či jiné nežádoucí účinky mohou významně zúžit počet možných a vhodných léčiv do AR režimů. V takových situacích je lékař někdy nucen volit nekonvenční kombinace, které nelze vždy predikovat a jejichž efektivitu nelze vždy opřít o exaktní klinické studie u pacientů naivních či již léčených.

7.5 Nedoporučené léčebné režimy a kombinace antiretrovirotik

Za žádných okolností není doporučena monoterapie jakýmkoli AR léčivem vzhledem k vyššímu riziku virologického selhání a vzniku rezistence [1,18].

Antivirotika didanosin, stavudin, delavirdin, nelfinavir, indinavir, saquinavir a tipranavir již nejsou k léčbě infekce HIV v ekonomicky vyspělých zemích doporučována.

Enfuvirtid je třeba podávat subkutánně ve dvou denních dávkách. Pro tuto nevýhodnou formu aplikace platí v současné době všeobecný konsenzus nahradit enfuvirtid v léčebných režimech jiným léčivem, které má komfortnější způsob podání [8].

Některé kombinace se zásadně nedoporučují:

- dvojkombinace NRTI, trojkombinace NRTI, dvojkombinace NNRTI;
- ETV + PI (nepotencovaný RTV), ETV + FPV/r;
- nepotencovaný DRV;
- současně podávaný cobicistat + RTV jako farmakologický booster [18];
- 1 NRTI + 1 NNRTI, 1 NRTI + 1 nepotencovaný PI, 1 NRTI + RAL, RAL + MVC, potencovaný PI + MVC, potencovaný ATV + RAL [3,18].

8 Antiretrovirová terapie za specifických okolností

8.1 Těhotenství

Indikace

Těhotenství u léčené HIV pozitivní ženy nutí pokračovat v ART a u ženy s čerstvě diagnostikovanou infekcí HIV je důvodem pro zahájení ART. Léčba se nabízí všem ženám, včetně těch s nízkou viremíí HIV. Hlavním cílem ART v těhotenství je vedle léčby ženy snížení rizika vertikálního přenosu HIV. V zájmu dosažení nedetekovatelné nálože HIV v době porodu je žádoucí zahájit léčbu brzy po diagnóze a potřebných vyšetřeních v kterémkoli stupni gravidity.

Podle doby stanovení diagnózy infekce HIV ve vztahu ke graviditě může nastat několik situací:

- před otěhotněním: volí se obvyklý režim, žena ve fertilním věku nemá dostat EFV;
- screeningem v prvním trimestru: ART se zahájí po provedení potřebných vyšetření režimy popsanými níže, nejlépe v průběhu 2. trimestru;
- druhém nebo třetím trimestru: ART se zahájí co nejdříve, do kombinace se zařadí InSTI (RAL), které vedou k nejrychlejšímu snížení viremie HIV;
- v průběhu porodu nebo až u novorozence: novorozenci se zahájí ART okamžitě, alespoň ZDV v sirupu.

Volba režimu

Při volbě ART u gravidních je vedle účinnosti důležitým kritériem bezpečnost pro ženu, plod a dítě. Za potenciálně škodlivé byly označeny nejpoužívanější ZDV (srdeční vady), EFV (defekty neurální trubice u pokusných zvířat), již nedoporučovaný ddI a IDV (malformace hlavy a krku), ATV (kožní a muskuloskeletální defekty) a DTG (riziko defektu neurální trubice). Význam nižší kostní denzity novorozenců prenatálně vystavených působení tenofoviru nebyl definitivně zhodnocen, aby byl znám význam pro další vývoj dítěte.

Vzhledem k přednostem a nedostatkům jednotlivých léčiv pro těhotné jsou režimy:

- preferované:
 - základ kombinace – NtRTI+NRTI, resp. 2 NRTI: TDF/FTC, ABV/3TC,
 - třetí složka trojkombinace:
 - PI: LPV/r
 - NNRTI: RPV
 - InSTI: RAL;
- méně vhodné, akceptovatelné:
 - NRTI: ZDV/3TC (dříve používané a prověřené, anemie u ženy a novorozence, možné riziko srdečné vady),
 - PI: DRV/c – zvýšené riziko selhání léčby a přenosu infekce HIV na dítě;
- nedoporučované až nevhodné:
 - PI:
 - ATV/r – určité nejasnosti v bezpečnosti, možná retardace intrauterinního růstu, poruchy vývoje řeči,
 - ostatní PI – obecně více nedostatků a nežádoucích účinků;
 - NNRTI:
 - ETV – málo informací,
 - EFV v prvním trimestru – teratogenita: defekty neurální trubice u zvířat*;
 - InSTI:
 - EVG/c – riziko selhání léčby pro nižší sérové hladiny u těhotných žen;
- kontraindikované:
 - NRTI: ddI + d4T – laktátová acidóza (mitochondriální toxicita) u gravidní ženy, navíc možnost malformace hlavy a krku;
 - NNRTI:
 - NVP, zejména pokud je počet CD4+ > 250 bb/μl (kožní reakce, Stevensův-Johnsonův syndrom);
 - InSTI: DTG – riziko defektu neurální trubice; není jasné, zda nejde o nežádoucí účinek celé skupiny InSTI [19,20,21].

* Defekty neurální trubice po expozici efavirenu pozorované v pokusech na zvířatech se u člověka týkají prvních osmi gestačních týdnů, kdy dochází k organogenezi. Z toho důvodu nemá smysl vysazovat již podávaný efavirenz při zjištění gravidity a stačí soustředit se na vyloučení poškození plodu při ultrazvukovém vyšetření v 18–20 týdnu.

Pokud není ve třetím trimestru a zejména před termínem porodu dosaženo nedetekovatelné viremie HIV, je vhodné zvážit přidání InSTI (RAL) s přihlédnutím k výsledku stanovení rezistence HIV *in vitro*.

DOPORUČENÝ POSTUP

Úprava dávkování

V graviditě se upravují dávky PI:

- LPV/r: 2 × (600/150) mg/d
- DRV/r: 2 × (800/100) mg/d
- ATV/r: 1 × (400/100) mg/d

SQV, NFV a FPV standardní dávkování, pro TPV chybí údaje.

Sledování v graviditě

Kontroly v graviditě provádí

- praktický gynekolog: podle harmonogramu dispenzárních kontrol v těhotenství;
- gynekolog-porodník: nejméně 34.–36. týden k určení způsobu a termínu porodu;
- infektolog HIV centra: obvykle 1×/2 měsíce.

Invazivní vyšetření (odběr choriových klků, amniocentéza) jsou v indikovaných případech přípustné při nedetekovatelné viremii HIV.

Porod

Porod HIV pozitivní ženy:

- se má uskutečnit na pracovišti schopném péče o HIV pozitivní rodičku (nejlépe porodním sále Kliniky infekčních nemocí Nemocnice Na Bulovce v Praze, resp. na Gynekologicko-porodnické klinice Nemocnice Na Bulovce v Praze, popř. jiném připraveném pracovišti);
- při VL HIV > 50–100 kopií/ml se podá infuze zidovudinu;
- při VL HIV < 50–100 kopií/ml lze vést vaginální porod (pokud nejsou jiné, např. porodnické důvody), při VL HIV > 50–100 kopií/ml se vede císařským řezem;
- provádí se odběr pupečnickové krve za účelem vyloučení přítomnosti viru molekulárně genetickými metodami.

Po porodu se zastavuje laktace (antagonisty prolaktinu, obvykle carbegolinem), aby dítě nebylo kojeno.

Novorozenec HIV pozitivní matky

Vedle rutinní péče o novorozence se poskytuje:

- antiretrovirotikum profylakticky – zidovudin v sirupu 8 mg/kg.d (2–4×/d), zahájí se za 6–12 hod. po narození, za 14 dní se dávka zvýší na 12 mg/kg · d, podává se po dobu 4 týdnů, při neúplné prenatální profylaxi 6 týdnů; nedonošenému gestačního stáří < 35 a ≥ 30 týdnů 4 mg/kg.d (2×/d) p.o. nebo 3 mg/kg.d (2×/d) i.v., za 14 dní 6 mg/kg.d p.o.; nedonošenému gestačního stáří < 30 týdnů počáteční dávky stejné, po 4 týdnech zvýšení na 6 mg/kg.d p.o.;
- umělá výživa.

Odběry materiálu se provádí ke kontrole nežádoucích účinků profylaxe a stanovení časně diagnózy případné infekce HIV (VL HIV z pupečnickové krve, krevní obraz). V dalším vývoji je dítě perinatálně exponované infekci matky sledováno až do vyloučení nákazy na základě negativního výsledku přímého průkazu viru z odběrů v 1, 3, popř. 6 měsících a séronegativity protilátek anti-HIV v 18 měsících.

8.2 Virové hepatitidy

Vzhledem k rychlejší progresi jaterní nemoci je léčba virových hepatitid u HIV/HBV a HIV/HCV koinfikovaných osob preferována oproti HBV a HCV monoinfikované populaci. Infekce HIV je jednoznačným faktorem, který je asociován s progresí jaterního postižení. Podle nových doporučení se léčebné postupy u virových hepatitid HIV infikovaných osob v zásadě neliší od postupů užívaných u běžné populace.

Průběh a léčba koinfekce HIV/HBV

Antiretrovirotika ze skupiny NtRTI a NRTI – TDF, TAF, 3TC a FTC – mají duální účinek proti VHB i HIV. Antiretrovirový režim u pacientů s HBV/HIV koinfekcí by měl obsahovat tenofovir (TDF nebo TAF). Pokud to není možné, pak by měl být kompletní antiretrovirový režim neobsahující tenofovir doplněn entecavirem. Entecavir v monoterapii (tedy bez ART) je pro koinfikované HIV/HBV zcela nevhodný vzhledem k jeho částečnému antiretrovirovému účinku a z toho vyplývajícímu riziku selekce rezistentních mutantů HIV. V případě výskytu 3TC rezistentní mutanty HIV existuje riziko zkřížené rezistence s entecavirem, proto je nutné zvýšení dávek 1 mg/d a kontroly viremie HBV.

Při změně ART a vysazení tenofoviru hrozí život ohrožující akutní exacerbace chronické hepatitidy B. Tě je třeba předejít přidáním entecaviru k novému režimu a pečlivě monitorovat viremii HBV DNA.

Další informace jsou obsaženy v aktuálním Doporučeném postupu diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B [22].

Průběh a léčba koinfekce HIV/HCV

U jedinců koinfikovaných HIV/HCV dochází k exacerbaci zánětlivých procesů a ve srovnání s monoinfikovanými k rychlejší progresi jaterního onemocnění [24]. Akcelerace jaterní fibrózy, vyšší pravděpodobnost jaterního selhání či úmrtí [25], stejně jako rozvoj HCC jsou pozorovány u koinfikovaných v mladším věku [26].

Základem současné léčby VHC je podání přímo působících antivirotik (directly acting antivirals, DAA). Před zahájením terapie HCV je mnohdy potřeba upravit antiretrovirový režim:

- Inhibitory proteinázy by měl obsahovat jen jeden léčebný režim (buď antiretrovirový nebo anti-HCV) kvůli lékovým interakcím.
- Výhodné jsou kombinace s inhibitory integrázy, které mají nízký interakční potenciál (zejména RAL, DTG, zřejmě BIC).
- Tenofovir je nevhodné kombinovat se sofosbuvirem vzhledem ke vzájemné potenciaci nefrotoxicity, proto při zahájení léčby touto kombinací je nezbytný pečlivý monitoring renálních funkcí a močového nálezu. Kombinace je zvláště nevhodná pro osoby s preexistujícím renálním postižením.

Lékové interakce je třeba vždy prověřit, např. v on-line aplikaci Hepatitis Drug Interaction Checker na webových stránkách University of Liverpool www.hepdruginteractions.org a ve složitějších situacích se konzultuje klinický farmaceut.

U pacientů s koinfekcí HCV/HBV/HIV může dojít po léčbě HCV k reaktivaci HBV se závažným průběhem. Tito nemocní mají být léčeni antiretrovirovým režimem obsahujícím tenofovir, pokud to není možné, pak ART s přidáním entecaviru. V tom je nutné pokračovat minimálně 6 měsíců po skončení léčby hepatitidy C vzhledem k přetrvávajícímu riziku reaktivace HBV. V individuálních případech je nutno počítat s možností reaktivace infekce HBV i u pacientů s dříve prodělanou infekcí HBV, tedy s negativní viremíí a HBs antigenemí. Během anti-HCV léčby i po jejím skončení je vhodný pečlivý monitoring jaterních testů, HBsAg a HBV viremie.

Rychlý vývoj protivirových preparátů a velmi dynamická situace v možnostech léčby chronické VHC vyžaduje průběžné ověřování aktuálních možností léčby. Nerovnoměrné zavádění a dostupnost nových DAA v jednotlivých zemích do rutinní praxe může zásadně měnit léčebnou strategii a může být limitujícím faktorem užití optimálního postupu. Léčebná schémata pro léčbu virové hepatitidy C vycházejí z doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) a z doporučení České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP [22,27,28].

Zásady vakcinace proti HBV

Na základě observačních studií je patrné, že pacienti s HIV infekcí po vakcinaci proti HBV méně pravděpodobně vytvoří protektivní titr protilátek anti-HBs nebo u nich dochází k rychlejšímu poklesu hladiny protilátek navozených vakcinací. Podle americké ASL by měli být pacienti s nízkým počtem CD4+ lymfocytů i přesto očkováni [1]. S vakcinací u pacientů, u kterých se zahajuje ART, je vhodné počkat na dosažení počtu CD4+ lymfocytů > 200 bb/μl. Titr protilátek po vakcinaci se sleduje za 1–2 měsíce po vakcinaci. Pokud není dostatečný, je třeba provést revakcinaci [23].

8.3 Onemocnění ledvin

Renální onemocnění vyžadují zodpovědný výběr léků a případně úpravu jejich dávkování. Úpravu dávkování antiretrovirotik u nedostatečnosti ledvin uvádí *tabulka 5*.

8.4 Dyslipidemie

HIV pozitivní populace je ve zvýšeném riziku klinické manifestace kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v nižším věku. Příčina je patrně multifaktoriální, jistý potenciál

k alteraci lipidového spektra mají i některá AR léčiva. K ovlivnění dyslipidemie se doporučuje:

- změna životního stylu (dieta, fyzické cvičení, snížení hmotnosti, snížení konzumace alkoholu, zanechání kouření);
- modifikace stávajícího AR režimu na takový, který má menší potenciál k negativnímu ovlivnění metabolických parametrů;
- farmakoterapie hypolipidemiky.

Elevace **LDL-cholesterolu** je signifikantním prediktivním faktorem zvýšeného rizika KVO. Za optimální a terapeutický cíl je považována hodnota LDL-cholesterolu ≤ 2 mmol/l, za standardní hodnotu LDL-cholesterolu ≤ 3 mmol/l [3]. Nepříznivé konsekvence (včetně rizika pankreatitidy) má elevace **triglyceridů**, kde za optimální je považována hodnota ≤ 4 mmol/l. Hypertriglyceridemie má etiologický vztah k jaterní steatóze a nealkoholovému postižení jater tukem (nonalcoholic fatty liver, NAFLD) [29,30], u něhož je prokázáno, že u všeobecné populace zvyšuje riziko KVO a mortality [29].

Jako hypolipidemika první volby jsou doporučovány statiny. Míra snížení hodnoty LDL-cholesterolu se u jednotlivých léčiv liší. Při léčbě atorvastatinem a rosuvastatinem lze očekávat snížení hodnoty LDL-cholesterolu o 1,5–2,5 mmol/l, při léčbě fluvastatinem a pravastatinem snížení o 0,8–1,5 mmol/l a ezetimib je schopen dosáhnout redukce o 0,2–0,5 mmol/l. Obecně je doporučováno zahájení terapie dávkou nižší, až při eventuálním nedostatečném efektu dávku zvýšit. Při léčbě hypolipidemiky a ART je třeba brát v úvahu možné lékové interakce na úrovni cytochromových enzymů, což zvyšuje riziko rhabdomyolýzy, event. renální insuficience. Simvastatin je při terapii ART s PI kontraindikován, zatímco u ezetimibu nejsou žádné lékové interakce dosud známé [3]. Terapeutická intervence by měla být zahájena u pacientů s rizikovými faktory, s cévním onemocněním, diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem atd. Důležité je sledování klinického stavu a kontrola CK, LDH, myoglobinu a jaterních aminotransferáz. Pacienti nedostatečně reagující na terapeutická opatření včetně intervenčních, by měli být léčeni na specializovaných metabolických pracovištích [3].

Dávky hypolipidemik u pacientů léčených antiretrovirotiky jsou uvedeny v *tabulce 6*.

Tabulka 6
Použití hypolipidemik u pacientů léčených antiretrovirotiky

Léková skupina	Lék	Dávka	Vedlejší efekt
inhibitory HMG CoA reductázy (statiny)	atorvastatin	10–80 mg 1× denně	gastrointestinální příznaky, bolesti hlavy, nespavost, rhabdomyolýza, toxická hepatitida
	fluvastatin	20–80 mg 1× denně	
	pravastatin	20–80 mg 1× denně	
	rosuvastatin	5–40 mg 1× denně	
selektivní inhibitor absorpce cholesterolu	ezetimib	10 mg 1× denně	gastrointestinální příznaky

DOPORUČENÝ POSTUP

Tabulka 7
Přehled interakcí na úrovni jaterních cytochromových enzymů

Skupina	Zástupci	Výsledek
Inhibitory CYP3A4	inhibitory proteinázy (kromě tipranaviru a fosamprenaviru) itakonazol klaritromycin telitromycin	zvýšené hladiny léků, které jsou substráty
Induktory CYP3A4	efavirenz rifampicin	snížené hladiny léků, které jsou substráty

8.5 Jiné komorbidity a koinfekce

Komorbidity s sebou přinášejí nutnost současného podání více léků, z nichž zvláštní pozornost zasluhuje posouzení lékových interakcí u léků metabolizovaných cytochromovými (zejména jaterními) enzymy. Orientaci poskytuje *tabulka 7*, varování před nevhodnou kombinací umožní použití on-line aplikace na stránce University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker.

Téma je detailně rozebráno v EACS Guidelines version 9.1 – October 2018 [3].

8.6 Chirurgický pacient s infekcí HIV

HIV-pozitivita není kontraindikací k žádnému operačnímu výkonu. Indikce k operaci, předoperační i pooperační péče se řídí stejnými pravidly a kritérii jako u kteréhokoli jiného pacienta.

U pacienta, u kterého je známa HIV pozitivita a přichází k elektivnímu výkonu, je součástí předoperačního vyšetření vyjádření HIV centra, kde je pacient dispenzarizován. Obsahuje zejména informace o:

- aktuálním zdravotním stavu pacienta,
- aktivitě viru (vyjádřené tzv. virovou náloží, tedy množstvím HIV RNA kopií v krvi),
- stavu imunity (vyjádřené zejména hodnotou CD4+ lymfocytů),
- klasifikaci HIV infekce,
- současné antivirové léčbě,
- přidružených infekcích či jiných chorobách,
- případném návrhu potřebných opatření v průběhu operace či v pooperačním období.

V případě akutního chirurgického výkonu u HIV pozitivní osoby je vhodné zjistit výše uvedené údaje dotazem v dispenzarizujícím HIV centru či z dostupné dokumentace.

HIV-pozitivita nevylučuje použití metod neuroaxiální nebo regionální anestezie.

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

Pooperační péče o HIV pozitivní osoby je shodná jako u osob HIV negativních či osob s neznámým HIV statutem.

Pacient může být po operaci umístěn na takových standardních či intenzivních lůžkách chirurgických či jiných oborů, které odpovídají provedenému výkonu a potřebě péče (standardní, intenzivní, následná).

Antiretrovirová léčba nesmí být v souvislosti s operačním výkonem přerušena.

9 Hygienicko-epidemiologické zásady péče o pacienty s HIV infekcí

K osobám infikovaným virem lidské imunodeficiencie (HIV) se přistupuje stejně jako k ostatním pacientům – je jim poskytována zdravotní péče v plném rozsahu, na všech ambulantních i lůžkových pracovištích a za užití běžných postupů prevence infekcí přenosných krví a biologickým materiálem. Pacienti nejsou izolováni a sdílejí pokoje s osobami, které jsou HIV negativní, nebo jejich HIV status není znám. Léčba je poskytována v koordinaci s HIV centrem a v souladu s Metodickým návodem k řešení problematiky infekce HIV/AIDS v České republice dle Věstníku MZ 10/2016.

Zdrojem HIV může být pouze infikovaný člověk. Virus je obsažen prakticky ve všech tělních tekutinách, zejména však v krvi, spermatu, poševním sekretu a mateřském mléku. V ostatních tekutinách (lymfa, cerebrospinální mok, sliny, moč, kloubní tekutina apod.) je přítomen ve velmi nízké koncentraci, a proto se při přenosu HIV prakticky neuplatňují. Většina pacientů se známou HIV infekcí je léčena antiviroty a jejich viremie (počet kopií RNA HIV-1/ml plazmy, virová nálož) je velmi nízká nebo pod hladinou detekovatelnosti. Teoretický je přenos na zdravotnického pracovníka sice možný, ale extrémně vzácný. K prevenci nákazy HIV ve zdravotnickém zařízení je třeba dodržovat obecná pravidla platná také pro ostatní infekce přenosné krví:

- Dbát na prevenci poranění použitými ostrými předměty.
- Používat přednostně nepudrované rukavice (vyšetřovací, chirurgické). Při alergii na latex mohou být použity např. nitrilové (nesterilní) nebo neoprenové rukavice. Nepudrované rukavice umožňují po sejmutí okamžitou dezinfekci rukou.
- Nedotýkat se očí, nosu, sliznic či kůže rukama v ochranných rukavicích.
- Rukavice a ostatní osobní ochranné pomůcky ihned po výkonu sejmut a odložit do nádoby na infekční odpad a provést hygienickou dezinfekci rukou.

- Nenasazovat krytky na použité jehly. Použité ostré jedno-
rázové předměty odhazovat do pevnostěnných, nepropíchnutelných, uzavíratelných a spalitelných obalů. S infekčním odpadem se nakládá v souladu s provozním řádem pracoviště.
- Provádět všechny postupy tak, aby se minimalizoval vznik aerosolu, kapiček, rozlití krve.
- Při výkonech spojených s rizikem vstříknutí biologického materiálu do oka, či na další citlivé slizniční povrchy si nasadit ochranné brýle nebo štít.
- Při dekontaminaci a čištění použitých nástrojů a pomůcek použít rukavice a ústní roušku se štítkem.
- Dezinfekci pomůcek, ploch, nástrojů a rukou provádět virucidními dezinfekčními přípravky v souladu s dezinfekčním programem, resp. provozním řádem pracoviště. Koncentrace není třeba navyšovat, pouze dodržet doporučené dávkování a správný postup ředění.
- Při operačním výkonu lze využít „překladový instrumentační stolek“ – nedochází k přímému podávání nástrojů do ruky operátora, popř. asistenta. Nástroje si lékaři odebírají nebo odkládají na tento stolek. Dle posloupnosti výkonu instrumentačka chystá požadované nástroje a udržuje je připravené k dalšímu použití. S ostrými předměty na instrumentačním stolku pracovat s co největší opatrností (použití jednorázový skalpel a chirurgické jehly ukládat do sterilního boxu, se kterým budou následně likvidovány).

Při kontaminaci ploch biologickým materiálem (krev, plodová voda apod.) provede zdravotnický pracovník ihned dekontaminaci potřísněného místa překrytím mulem nebo papírovou vatou namočenou v dezinfekčním roztoku na plochy nebo zasypaním absorpčními granulemi s dezinfekčním účinkem. Po uplynutí výrobcem stanovené expoziční doby

provede zdravotnický pracovník očistu buničitou vatou. Dokončení a konečný úklid zajistí úklidový pracovník.

Při zasílání vzorků na vyšetření protilátek anti-HIV se postupuje způsobem obvyklým pro zasílání biologického materiálu. Žádné zvláštní balení ani forma zaslání nejsou nutné. Vzorek nemá žádné speciální označení.

Při poranění předmětem či potřísnění materiálem kontaminovaným HIV pozitivním pacientem je nutné dodržovat následující postup:

1. Řádně ošetřit ránu: Sejmout rukavice a důkladně umýt ruce vodou a mýdlem, dezinfikovat poranění přípravkem s virucidním účinkem na bázi alkoholu nebo povidonjodu (např. BraunolTM, BraunodermTM, CutaseptTM, SoftaseptTM, KodanTM), ponechat spontánní krvácení a po několika minutách opětovně vydezinfikovat ránu.
 - Kontaminace oční spojivky: okamžitě proplachovat pitnou vodou nebo antiseptickým roztokem (např. BraunolTM 1:6 ředěný fyziologickým roztokem v poměru 1 : 6).
 - Kontaminace dutiny ústní: vypláchnout pitnou vodou a poté několikrát vyplachovat ústa (po dobu 1–2 min) neředěným slizničním antiseptikem (např. OcteniseptTM nebo Skinsept mucosaTM).
 - Kontaminace neporušené pokožky: umýt mýdlem a vodou (bez kartáčku), vysušit. Místo dezinfikovat běžně používaným dezinfekčním přípravkem na ruce nebo na kůži.
2. Nahlásit poranění zaměstnavateli: Postižený, případně svědek úrazu má povinnost bez zbytečného prodlení nahlásit úraz svému nejbližšímu nadřízenému. Nadřízený pracovník provede zápis o úrazu.
3. Neprodleně kontaktovat lékaře HIV centra, který zváží dle okolností a rozsahu poranění další postup, především případnou postexpoziční profylaxi.

Tabulka 8
Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při indikaci PEP

Laboratorní vyšetření	Před zahájením PEP	1 měsíc po expozici	3 měsíce po expozici	6 měsíců po expozici
anti-HIV	+	+	+	+
KO + dif	+			
jaterní enzymy	+			
urea, kreatinin	+	+		
syfilis	+	+		
HBV	+		***	***
HCV	+		***	***
těhotenský test	+	+		

* U diagnostických souprav ELISA IV. generace lze poslední odběr provést za 4 měsíce.

** Při prokázané infekci VHB nebo neznámém statusu u zdroje, není třeba u exponovaných osob s přítomnosti ochranných protilátek anti-HBs před zahájením PEP.

*** Při prokázané infekci VHC nebo neznámém statusu u zdroje.

DOPORUČENÝ POSTUP

10 Postexpoziční profylaxe infekce HIV

10.1 Profesionální expozice a akcidentální neprofesionální poranění s kontaminací HIV

Kontaminované poranění zdravotníků a podobné expozice HIV infikované krvi jsou za jistých okolností důvodem k podání postexpoziční profylaxe (PEP) infekce HIV. Pravděpodobnost přenosu HIV souvisí s typem expozice a množstvím viru přítomného v inokulu. Podle dat Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) v USA je odhadováno, že průměrné riziko přenosu HIV po profesionální perkutánní expozici je asi 0,3 % a žádný režim PEP nedokáže pravděpodobně zajistit absolutní ochranu před možnou nákazou. Na druhé straně profesionální nákaza od úspěšně léčené HIV pozitivní osoby s nedetekovatelnou viremíí HIV je raritní.

Indikace

Bere se v úvahu:

- biologický materiál
 - infekční: krev, tělní tekutiny (mozkomíšni mok, perikardiální, pleurální a synoviální tekutina, plodová voda), genitální sekrety (sperma, cervikovaginální sekret), mateřské mléko,
 - neinfekční: moč, výkaly, sliny, zvratky, nosní sekret, sputum, slzy, pot;
- množství kontaminujícího materiálu
 - vysoce rizikové: viditelná krev v duté jehle – riziko přenosu se zvyšuje s průměrem jehly (jehly k i.v. aplikaci, k bioptickému odběru tkání) nebo na chirurgickém nástroji
 - méně rizikové: nepatrné množství krve na nástroji, jehla po i.m. nebo s.c. aplikaci;
- povaha zranění
 - vysoce rizikové: hluboký vpich nebo říznutí při operaci,
 - méně rizikové: škrábnutí, potřísnění neintaktní kůže,
 - potřísnění intaktní zdravé kůže nepředstavuje prakticky žádné riziko přenosu HIV;
- stav zdrojové osoby
 - vysoce rizikový: jistá infekce HIV neléčená (s vysokou plazmatickou viremíí),
 - méně rizikový: léčená (s předpokládanou nebo stanovenou nízkou nebo nedetekovatelnou plazmatickou viremíí),
 - možná infekce HIV: u osoby s neznámým statusem a rizikovými faktory.

PEP indikována:

- u vysoce rizikového poranění od zdrojové osoby HIV-pozitivní nebo podezřelé z infekce (jakmile je tato osoba potvrzena jako HIV-negativní, není PEP dále indikována a lze ji bezpečně ukončit);
- u méně rizikového poranění od zdrojové osoby HIV-pozitivní [8].

Provedení

Počet AR léčiv současně nasazených v rámci PEP není explicitně stanoven. Některé zdroje, zejména u rizikovějších poranění, se spíše kloní k trojkombinaci AR léčiv. Hraniční situace je možné řešit podáním dvojkombinačních režimů.

Za **preferované režimy PEP** z hlediska účinnosti, bezpečnosti a tolerance se v současné době považují kombinace obsahující TDF/FTC (1× denně) a některý z následujících léků:

- darunavir + ritonavir (DRV/r) 1× denně nebo;
- lopinavir/ritonavir (LPV/r) 2× denně;
- raltegravir (RAL) 2 × 400 mg/d;
- dolutegravir (DTG) 1× denně.

TDF/FTC je aktivní i proti HBV.

Alternativní režim lze volit s ohledem na nežádoucí účinky léků, komorbiditu exponované osoby nebo předchozí použití nebo známou rezistenci HIV u zdrojové osoby.

Zahájení PEP: PEP je nutno zahájit co nejdříve od poranění, ideálně do 24–36 hodin [16], v individuálních případech nejdéle do 72 hodin [17,18].

Trvání PEP: 28 dnů.

Sledování a poradenství

K opatřením při expozici infekci HIV nebo podezření na ni je:

- testování zdrojové osoby na HIV (předběžně možno i rychlotestem), HBV, HCV, popř. syfilis (co nejdříve, pokud lze);
- případné přehodnocení expertem (do 2–3 dnů);
- poučení o reálném riziku, příznacích primoinfekce, potřebě sexuální abstinence a ochranných opatřeních sexuálních partnerů a členů domácnosti, dokud není jednoznačně potvrzeno ani za 6 měsíců testem ELISA, že nedošlo k sérokonverzi.

Doporučený harmonogram laboratorních kontrol při PEP uvádí *tabulka 8*. Pokud jsou použity diagnostické testy IV. generace, které jsou schopny detekovat kombinaci antigen/protilátka, lze testování ukončit již po 4 měsících od expozice [16,19].

10.2 Koitální expozice

Indikace

PEP indikována:

- u análního nebo vaginálního styku s osobou HIV pozitivní nebo podezřelou z infekce;
- u receptivního orálního styku s ejakulací s osobou HIV pozitivní.

Nechráněný sexuální styk s HIV pozitivní osobou, která má dlouhodobě počet kopií RNA HIV-1 pod hladinou detekovatelnosti, není již považován za indikaci k zahájení PEP [3]. Toto stanovisko lze akceptovat, pokud si HIV-negativní sexuální partner PEP nepřeje a nejde o znásilnění.

Provedení

Provedení PEP se zásadně neliší od PEP u poranění, ale je nadstandardním postupem, který hradí klient [8]. Hraniční situace možno řešit podáním dvojkombinace antiretrovirotik.

Preexpoziční profylaxe není předmětem tohoto doporučeného postupu. Je k dispozici na webové stránce Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP: Pracovní postup pro poskytování preexpoziční profylaxe (PrEP) infekce lidským virem imunodeficiency (HIV).

Zkratky

Zkratka Význam

ABC	abacavir
AFP	alfa-1-fetoprotein
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome, syndrom získané imunodeficiency
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMS	amyláza
AR	antiretrovirový
ART	antiretrovirová terapie
AST	aspartátaminotransferáza
ATV	atazanavir
B2M	beta-2-mikroglobulin
/c	cobicistat
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	karcinoembryonální antigen
CK	kreatinfosfokináza
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula
CNS	centrální nervový systém
cobi	cobicistat
CrCl	kreatininová clearance
CRP	C reaktivní protein
DAA	Directly Acting Antivirals
ddI	didanosin
DOR	doravirin
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
d4T	stavudin
EFV	efavirenz
eGFR	estimated glomerular filtration rate, odhadovaná hodnota glomerulární filtrace
EI	inhibitor vstupu
ETV	etravirin
EVG	elvitegravir
EVG/c	elvitegravir „boostovaný“ cobicistatem
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabin
GGT	gama-glutamyltransferáza
HBV	virus hepatitidy B
HCC	hepatocelulární karcinom
HCD	horní cesty dýchací
HCV	virus hepatitidy C
HD	hemodialýza
HIV	human immunodeficiency virus, lidský virus imunodeficiency
RNA HIV-1	počet kopií RNA HIV-1, plazmatická viremie, virová nálož
IBA	ibalizumab

HSR	hypersenzitivní reakce
InSTI	inhibitor integrázy
IRIS	immune restore inflammatory syndrome, syndrom imunitní obnovy
KI	kontraindikace
KO+dif	krevní obraz a diferenciál leukocytů
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDH	laktátdehydrogenáza
LPV/r	lopinavir/ritonavir
MDRD	modification of diet in renal disease
MVC	maraviroc
NFV	nelfinavir
NNRTI	nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NRTI	nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy
NtRTI	nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy
NVP	nevirapin
PCR	polymerázová řetězová reakce
PEP	postexpoziční profylaxe
PI	inhibitor prote(in)ázy
PI/r	inhibitor prote(in)ázy „boostovaný“ ritonavirem
PPI	inhibitory protonové pumpy, proton pump inhibitors
PSA	prostatický specifický antigen
PTH	parathormon
/r	ritonavir
RAL	raltegravir
RNA	ribonukleová kyselina
RPR	rychlý plazmatický reagin (netreponemový test na syfilis)
RPV	rilpivirin
RTV	ritonavir
SQV	saquinavir
TAF	tenofovir alafenamid
TDF	tenofovir disoproxil
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> hemaglutinační test (treponemový test na syfilis)
TPV	tipranavir
T-20	enfuvirtid
USG	ultrazvuk, ultrasonografie
VHA	virová hepatitida A
VHB	virová hepatitida B
VHC	virová hepatitida C
VHE	virová hepatitida E
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace
ZDV	zidovudin
3TC	lamivudin

Literatura

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. October 25, 2018. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>.

DOPORUČENÝ POSTUP

2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization Publication 2016. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv2016/en/>.
3. EACS Guidelines version 9.1 – October 2018. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
4. 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(4):1–18.
5. Hoffmann C. Overview of antiretroviral agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015. pp 68–156.
6. Metodický návod k řešení problematiky infekce HIV/AIDS v České republice; Věstník MZČR, částka 10/2016.
7. Rozsypal H, Staňková M, Sedláček D, Snopková S, Kapla J, Aster V, Machala L, Jilich D, Dlouhý P, Kolčáková J, Zjevíková A, Jerhotová J, Olbrechtová L. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. Vydán: listopad 2012. Verze 1. Available from: <http://www.infekce.cz/DoporART12.htm>.
8. Snopková S, Rozsypal H, Aster V, Sedláček D, Kapla J, Jerhotová Z, Olbrechtová L, Zjevíková A, Dlouhý P, Jilich D, Veselý D. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. *Klin mikrobiol inf lék*. 2016;22(1):20–38.
9. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 29, 2018. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0>.
10. Schechter M. Epidemiology of HIV infection in the developed world. In: Kuritykes DR, Eron JJ, Squires KE. InPractice HIV. Last Reviewed: 01/04/2016. Jointly Provided by USF Health and Clinical Care Options, LLC. Available from: https://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Epidemiology_Testing_and_Prevention/ch2_Developed_World/Chapter-Pages/.
11. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammageing and anti-inflammageing: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp*. 2016;64(2):111–126.
12. Mosepele M, Molefe-Baikai OJ, Grinspoon SK, Triant VA. Benefits and risks of statin therapy in the HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(8):20. DOI: 10.1007/s11908-018-0628-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804227>.
13. Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(3):257–265.
14. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, Turner M, Bebawy S, Logan J, et al. CD4+/CD8+ ratio, age and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30(6):899–908.
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR. 2018; Available from: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
16. Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014;209(6):931–939.
17. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1692–1702.
18. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):441–447.
19. Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. On line: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (ve formátu .pdf). [vid. 9. 12. 2018]
20. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):48–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25383770>.
21. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 July 2014. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. 2014. Available from: <http://www.APRegistry.com>.
22. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Fraňková S, Plíšek S, Kumpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017 (cit. 12. 3. 2019). Available from: <https://www.infekce.cz/DoporVHB17.htm>.
23. Parvez MK. HBV and HIV co-infection: Impact on liver pathobiology and therapeutic approaches. *World J Hepatol*. 2015;7(1):121–126.
24. Lo Re V III, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160:369–379.
25. Debes JD, Bohjanene PR, Boonstra A. Mechanisms of accelerated liver fibrosis progression during HIV infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016;4:328–335.
26. Gjaerde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, et al. Trends in incidences and risk factors for hepatocellular carcinoma and other liver events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected individuals from 2001 to 2014: A multicohort study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):821–829.
27. Urbánek P, Husa P, Šperl J, Fraňková S, Plíšek S, Rožnovský L, Kumpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Březen 2017. Available from: <https://www.infekce.cz/DoporVHC17.htm>.
28. EASL Clinical Practice Guidelines 2018. Available from: <http://www.easl.eu/research/ourcontributions/clinical-practice-guidelines>
29. Tafesh ZH, Verna EC. Managing nonalcoholic fatty liver disease in patients living with HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:12–20.
30. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63:764–775.
31. Chirurgická a gynekologicko-porodnická péče o pacienta s HIV ve FN Brno. Dokument SŘK 2102. 2018.