

Když vakcína nestačí

Pavel Dlouhý

**Infekční oddělení, HIV centrum a Covidárium
Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem**

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

COVID-19

Neočkovaní a průlomové infekce

- **Symptomatická terapie; antikoagulace**
- **Antivirotika**
 - remdesivir, favipiravir, molnupiravir
- **Imunizace**
 - Rekonvalescentní plasma
 - Monoklonální protilátky
- **Imunosupresiva proti cytokinové bouři**
 - dexamethason
 - baricitinib, toculizumab

COVID-19, pasivní imunizace

Rekonvalescentní plasma

- ❖ **imunoglobuliny: botulismus, vzteklna, záškrt, tetanus, hepatitida B, neštovice, CMV**
- ❖ **rekonvalescentní plasma u covidu-19**
 - **původně v kritickém stavu**
 - **výsledky studií kontroverzní (Recovery)**
 - **efekt SNAD d první 3 dny, vysoký titr neutralizačních protilátek**
 - **logistika nevýhodná**

COVID-19, pasivní imunizace

Monoklonální protilátky

- ❖ **bamlanivimab + etesivimab**
 - BLAZE-1, 70% redukce hospitalizace a úmrtí
- ❖ **REGN-COV2: casirivimab + imdevimab**
 - COV-2067, 70% redukce hospitalizace a úmrtí
- ❖ léčebné podání: prevence progresu covidu-19
- ❖ postexpoziční profylaxe u kontaktů
 - COV-2069, -66% redukce nákazy, -81% symptomů
- ❖ pro dospělé a děti od 12 let a 40kg

COVID-19, pasivní imunizace

Monoklonální protilátky (2)

Léčebné podání:

- ❖ vysoké riziko progresse
- ❖ pozitivní PCR či antigenní test
- ❖ do 10 dnů od počátku příznaků
- ❖ stav nevyžaduje
 - hospitalizaci pro covid-19
 - léčbu kyslíkem pro covid-19

COVID-19, pasivní imunizace

Monoklonální protilátky (3)

Postexpoziční profylaxe:

- ❖ vysoké riziko progresse
- ❖ do 4 dnů od kontaktu
- ❖ neočkovaný nebo předpoklad nedostatečné imunitní odpovědi po očkování
- ❖ úzký kontakt

COVID-19, pasivní imunizace

Monoklonální protilátky (4)

Postexpoziční profylaxe – **úzký kontakt:**

- ❖ do 2 metrů více než 15 minut
- ❖ fyzický kontakt (objímání, líbání)
- ❖ jídlo či pití ze společného nádobí
- ❖ expozice aerosolu (kýchání, kašel)
- ❖ v pobytovém zařízení na stejném úseku
- ❖ v nemocnici ve stejném pokoji

COVID-19

Pacient s vysokým rizikem

- ❖ BMI > 35 kg/m²
- ❖ chronické onemocnění ledvin včetně dialyzovaných
- ❖ chronické onemocnění jater
- ❖ diabetes mellitus
- ❖ primární nebo sekundární imunodeficit
- ❖ imunosupresivní léčba
- ❖ chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. CHOPN, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, spánková apnoe)

COVID-19

Pacient s vysokým rizikem (2)

- ❖ onkologické onemocnění s aktuální léčbou
- ❖ trombofilní stav v dispenzární péči
- ❖ neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
- ❖ stav po transplantaci solidního orgánu nebo kostní dřeně
- ❖ věk ≥ 65 let
- ❖ věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, BMI > 30 kg/m²

Doporučený postup HIV / AIDS v ČR (2016)

DOPORUČENÝ POSTUP

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

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti, J. E. Purkyně

S. SNOPOKOVÁ¹, H. ROZSYPAL², V. ASTER², D. SEDLÁČEK³, J. KAPLA⁴, Z. JERHOTOVÁ⁵,
L. OLBRECHTOVÁ⁶, A. ZJEVÍKOVÁ⁶, P. DLOUHÝ⁷, D. JILICH⁸, D. VESELÝ⁸

¹Klinika infekčních chorob, FN Brno a LF MU Brno, pracoviště Bohunice,

²Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK v Praze a Nemocnice Na Bulovce, ³Infekční klinika, FN Plzeň,

⁴Klinika infekčních nemocí, FN Hradec Králové, ⁵Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.,

⁶Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, ⁷Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.,

⁸Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce

Odborný garant: Terapeutická skupina Národní komise pro řešení problematiky HIV/AIDS v ČR
Schváleno: Výborem Společnosti infekčního lékařství dne 21. 1. 2016

SOUHRN

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

V uvedeném textu jsou předkládány obecné principy postupu při přijetí člověka infikovaného HIV do péče AIDS centra, zahájení antiretrovirové léčby a dalšího sledování. Vědecký výzkum, vývoj léčiv a nová klinická data během posledních let vedly ke změně některých terapeutických pohledů a preferencí při léčbě infekce HIV. Jsou lépe konkretizovány a specifikovány určité stavy, které ovlivňují

HIV / AIDS

Moderní léčba

Simplifikace:

- ❖ 1 x denně
- ❖ 1 tableta
- ❖ jídlo
- ❖ interakce
- ❖ bez NÚL

| | | | |
|---|--|---|--|
| Aptivus (tipravavir) | 2 x 250 mg tobolka každých 12 hodin |  | |
| | souběžně s přípravkem Norvir 2 x 100 mg každých 12 hodin |  | |
| Crixivan (indinavir) | 2 x 400 mg tobolka každých 8 hodin |  | |
| Invirase (sachinavir) | 5 x 200 mg želat. tobolka každých 12 hodin |  | 2 x 500 mg tableta každých 12 hodin |
| | souběžně s přípravkem Norvir 1 x 100 mg každých 12 hodin |  | souběžně s přípravkem Norvir 1 x 100 mg každých 12 hodin |
| Kaletra (lopinavir/ ritonavir) | 3 x kombinovaná tobolka 133,3 mg/33,3 mg každých 12 hodin |  | dosud neléčení pacienti 6 x kombinovaná tobolka každých 24 hodin |
| | 2 x kombinovaná tableta 200 mg/50 mg každých 12 hodin |  | dosud neléčení pacienti 4 x kombinovaná tableta každých 24 hodin |
| Norvir (ritonavir) | 3 x 100 mg želat. tobolka každých 12 hodin zvyšování dávky o 100 mg každých 12 hodin ve dvoudenních až třídenních intervalech |  | doporučená titrace dávky začátek nejméně 300 mg každých 12 hodin |
| | 6 x 100 mg želat. tobolka každých 12 hodin |  | doporučená dávka |
| Reyataz (atazanavir) | pacienti po předchozí léčbě 2 x 150 mg tobolka každých 24 hodin |  | dosud neléčení pacienti 2 x 200 mg tobolka každých 24 hodin |
| | souběžně s přípravkem Norvir 1 x 100 mg každých 24 hodin |  | |
| Viracept (nelfinavir) | 5 x 250 mg tableta každých 12 hodin |  | 3 x 250 mg tableta každých 8 hodin |
| | |  | 2 x 625 mg tableta každých 12 hodin |
| Telzir (fosamprenavir) | 1 x 700 mg tableta každých 12 hodin |  | souběžně s přípravkem Norvir 1 x 100 mg každých 12 hodin |
| | |  | |

Obr. 4 Proteázové inhibitory.

HIV / AIDS

Zahájení léčby – studie START

- Mezinárodní randomizovaná studie

- 215 center v 35 zemích

Randomized 1:1

ART-naivní dospělí s CD4+
> 500 / mm³
(N = 4685)

Ihned ART

41

Odložení ART

(dokud CD4+ neklesnou
 $\leq 350 / \text{mm}^3$)

86

Interim výsledky: **závažné AIDS a non-AIDS události, n**

- Studie **ukončena předčasně** na základě interim analýzy:

- Riziko závažných komplikací či smrti **redukováno o 53%** u léčby ihned

HIV / AIDS

Kdy začít léčit

IHNED - aktivně nabízeno všem HIV+ :

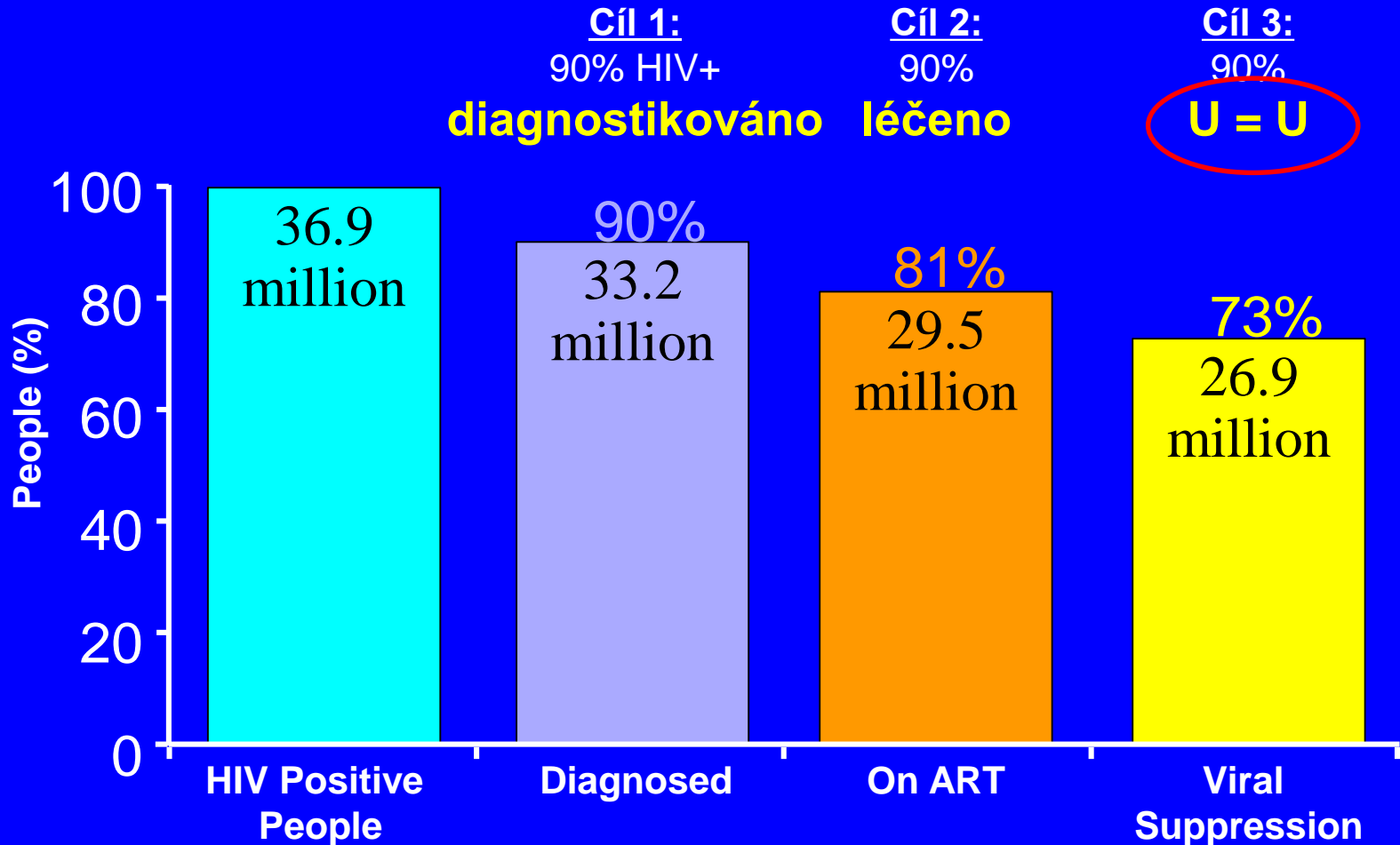
- ❖ lepší prognóza pacienta
- ❖ nižší riziko šíření infekce
- ❖ U = U ... nedetekovatelný virus = neinfekční

LÉČBA JAKO PREVENCE

- ❖ doživotní léčba
- ❖ nelze vyléčit ... nelze eradikovat

Cíle UNAIDS

90 – 90 - 90



HIV / AIDS

Postexpoziční profylaxe

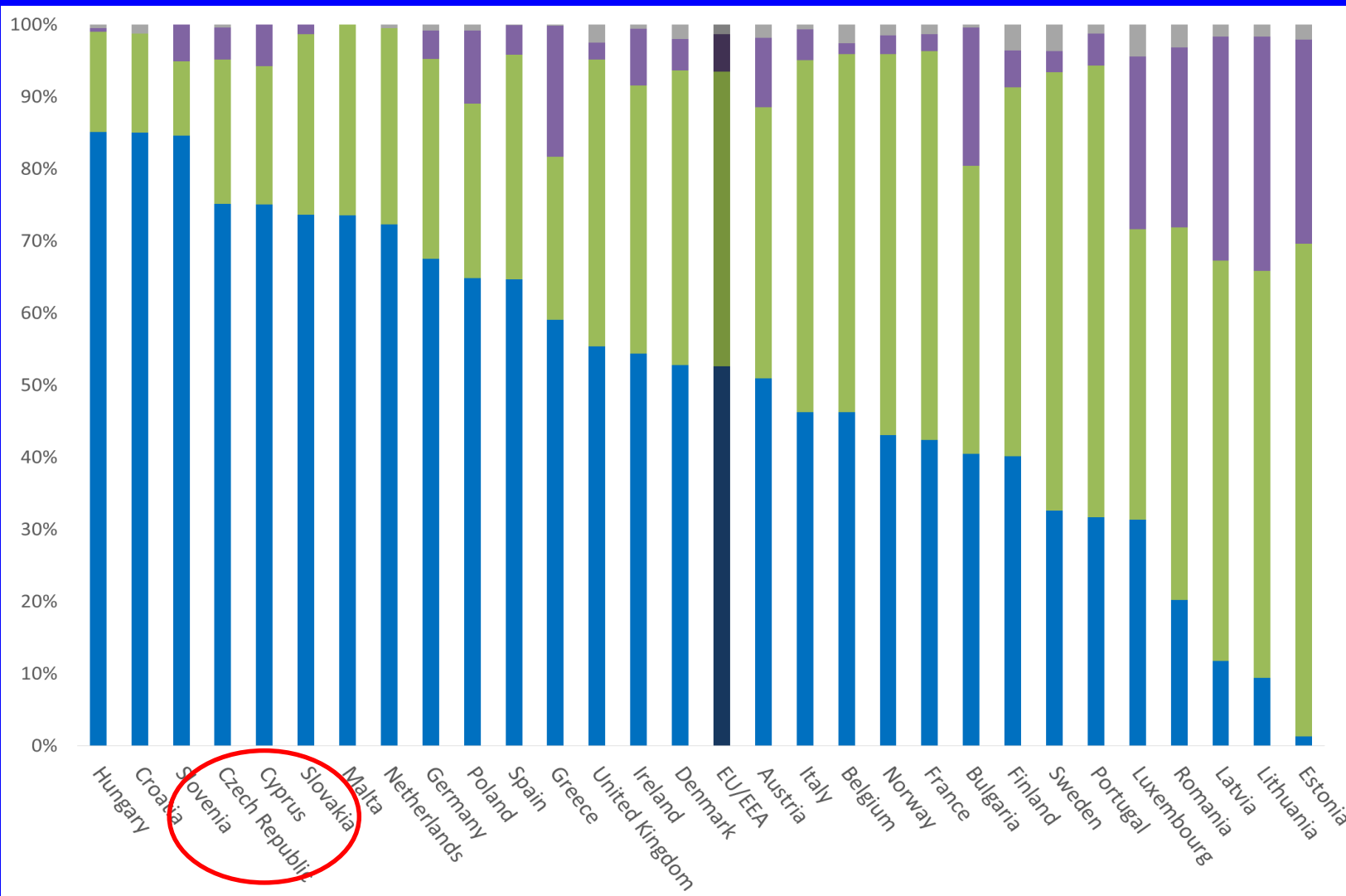
Zdravotníci:

- ❖ do 72 hodin, na 28 dnů trojkombinace

Ostatní:

- ❖ poranění
- ❖ pohlavní styk
- ❖ stejné režimy

HIV EU - přenos

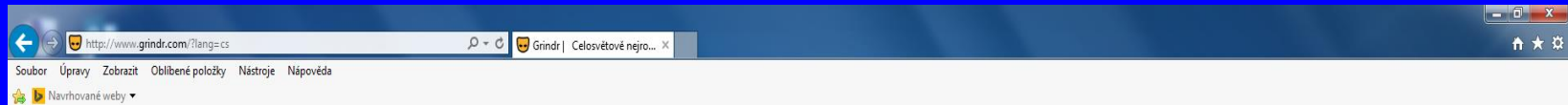


Injekční uživatelé drog

Heterosexual

Sex mezi muži

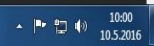
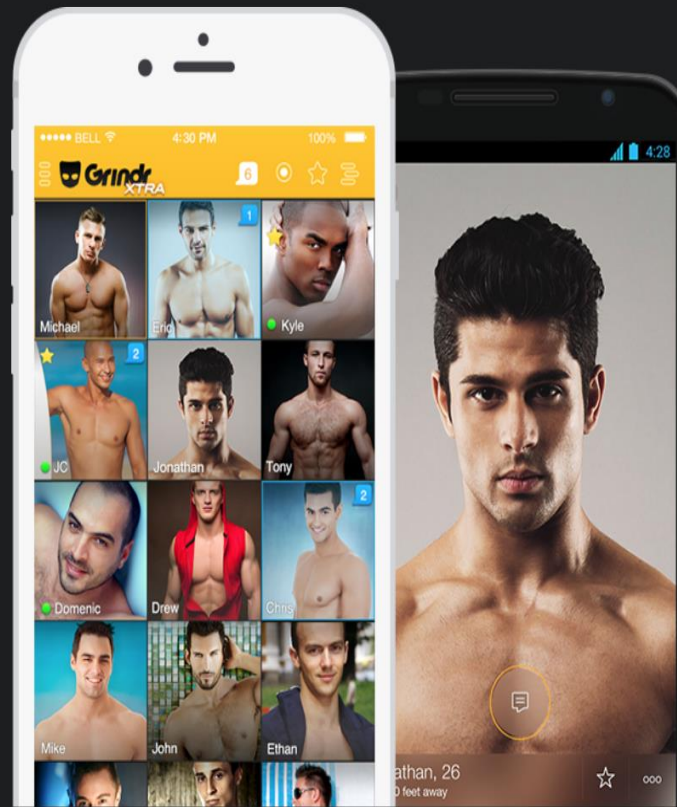
MIMS



[Blog](#) [Advertise](#) [Jobs](#)

**Přidejte se k
celosvětově
nejrozšířenější
sociální síti pro
gaye**

Stáhněte si aplikaci zdarma ještě dnes



HIV / AIDS

Preexpoziciční profylaxe = PreP

Articles

Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial



Sheena McCormack*, David T Dunn*, Monica Desai, David I Dolling, Mitzy Gafos, Richard Gilson, Ann K Sullivan, Amanda Clarke, Iain Reeves, Gabriel Schembri, Nicola Mackie, Christine Bowman, Charles J Lacey, Vanessa Apea, Michael Brady, Julie Fox, Stephen Taylor, Simone Antonucci, Saye H Khoo, James Rooney, Anthony Nardone, Martin Fisher, Alan McOwan, Andrew N Phillips, Anne M Johnson, Brian Gazzard, Owen N Gill



Summary

Background Randomised placebo-controlled trials have shown that daily oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir–emtricitabine reduces the risk of HIV infection. However, this benefit could be counteracted by risk compensation in users of PrEP. We did the PROUD study to assess this effect.

Methods PROUD is an open-label randomised trial done at 13 sexual health clinics in England. We enrolled HIV-negative gay and other men who have sex with men who had had anal intercourse without a condom in the previous 90 days. Participants were randomly assigned (1:1) to receive daily combined tenofovir disoproxil fumarate (245 mg) and emtricitabine (200 mg) either immediately or after a deferral period of 1 year. Randomisation was done via web-based access to a central computer-generated list with variable block sizes (stratified by clinical site). Follow-up was quarterly. The primary outcomes for the pilot phase were time to accrue 500 participants and retention; secondary outcomes included incident HIV infection during the deferral period, safety, adherence, and risk compensation. The trial is registered with ISRCTN (number ISRCTN94465371) and ClinicalTrials.gov (NCT02065986).

Findings We enrolled 544 participants (275 in the immediate group, 269 in the deferred group) between Nov 29, 2012, and April 30, 2014. Based on early evidence of effectiveness, the trial steering committee recommended on Oct 13, 2014, that all deferred participants be offered PrEP. Follow-up for HIV incidence was complete for 243 (94%) of 259 patient-years in the immediate group versus 222 (90%) of 245 patient-years in the deferred group. Three HIV infections occurred in the immediate group (1.2/100 person-years) versus 20 in the deferred group (9.0/100 person-years) despite 174 prescriptions of post-exposure prophylaxis in the deferred group (relative reduction 86%, 90% CI 64–96, $p=0.0001$; absolute difference 7.8/100 person-years, 90% CI 4.3–11.3). 13 men (90% CI 9–23) in a similar population would need access to 1 year of PrEP to avert one HIV infection. We recorded no serious adverse drug reactions; 28 adverse events, most commonly nausea, headache, and arthralgia, resulted in interruption of PrEP. We detected no difference in the occurrence of sexually transmitted infections, including rectal gonorrhoea and chlamydia, between groups, despite a suggestion of risk compensation among some PrEP recipients.

Interpretation In this high incidence population, daily tenofovir–emtricitabine conferred even higher protection against HIV than in placebo-controlled trials, refuting concerns that effectiveness would be less in a real-world setting. There was no evidence of an increase in other sexually transmitted infections. Our findings strongly support the addition of PrEP to the standard of prevention for men who have sex with men at risk of HIV infection.

Funding MRC Clinical Trials Unit at UCL, Public Health England, and Gilead Sciences.

Lancet 2016; 387: 53–60

Published Online
September 10, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2)

See Comment page 6

*Equal contribution

MRC Clinical Trials Unit at UCL,
London, UK

(Prof S McCormack MSc,
Prof D T Dunn PhD,
M Desai MPH, D I Dolling MSc,
M Gafos PhD); HIV & STI
Department, Public Health
England Centre for Infectious
Disease Surveillance and
Control, London, UK (M Desai,
A Nardone PhD,
Prof O N Gill MB); The Mortimer
Market Centre, Central and
North West London NHS
Foundation Trust, London, UK
(R Gilson MD); St Stephen's
Centre, Chelsea and
Westminster Healthcare NHS
Foundation Trust, London, UK
(A K Sullivan MD,
Prof B Gazzard MD); Claude
Nicol Centre, Royal Sussex
County Hospital, Brighton &
Sussex University Hospitals
NHS Trust, Brighton, UK
(A Clarke BM,
Prof M Fisher FRCP); Homerton
University Hospital NHS
Foundation Trust, London, UK
(I Reeves MBChB); Manchester

HIV / AIDS

Preexpoziční profylaxe = PreP

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection

J.-M. Molina, C. Capitant, B. Spire, G. Pialoux, L. Cotte, I. Charreau, C. Tremblay, J.-M. Le Gall, E. Cua, A. Pasquet, F. Raffi, C. Pintado, C. Chidiac, J. Chas, P. Charbonneau, C. Delaugerre, M. Suzan-Monti, B. Loze, J. Fonsart, G. Peytavin, A. Cheret, J. Timsit, G. Girard, N. Lorente, M. Préau, J.F. Rooney, M.A. Wainberg, D. Thompson, W. Rozenbaum, V. Doré, L. Marchand, M.-C. Simon, N. Etien, J.-P. Aboulker, L. Meyer, and J.-F. Delfraissy, for the ANRS IPERGAY Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Antiretroviral preexposure prophylaxis has been shown to reduce the risk of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in some studies, but conflicting results have been reported among studies, probably due to challenges of adherence to a daily regimen.

METHODS

We conducted a double-blind, randomized trial of antiretroviral therapy for pre-exposure HIV-1 prophylaxis among men who have unprotected anal sex with men. Participants were randomly assigned to take a combination of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) or placebo before and after sexual activity. All participants received risk-reduction counseling and condoms and were regularly tested for HIV-1 and HIV-2 and other sexually transmitted infections.

RESULTS

Of the 414 participants who underwent randomization, 400 who did not have HIV infection were enrolled (199 in the TDF-FTC group and 201 in the placebo group). All participants were followed for a median of 9.3 months (interquartile range, 4.9 to 20.6). A total of 16 HIV-1 infections occurred during follow-up, 2 in the TDF-FTC group (incidence, 0.91 per 100 person-years) and 14 in the placebo group (incidence, 6.60 per 100 person-years), a relative reduction in the TDF-FTC group of 86% (95% confidence interval, 40 to 98; $P=0.002$). Participants took a median of 15 pills of TDF-FTC or placebo per month ($P=0.57$). The rates of serious adverse events were similar in the two study groups. In the TDF-FTC group, as compared with the placebo group, there were higher rates of gastrointestinal adverse events (14% vs. 5%, $P=0.002$) and renal adverse events (18% vs. 10%, $P=0.03$).

CONCLUSIONS

The use of TDF-FTC before and after sexual activity provided protection against HIV-1 infection in men who have sex with men. The treatment was associated with increased rates of gastrointestinal and renal adverse events. (Funded by the National Agency of Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS] and others; ClinicalTrials.gov number, NCT01473472.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Molina at the Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint-Louis, 1 Ave. Claude Vellefaux, 75475 Paris, France, or at jean-michel.molina@aphp.fr.

*A complete list of investigators in the France Recherche Nord et Sud Sida-HIV et Hépatites (ANRS) Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays (IPERGAY) study group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on December 1, 2015, at NEJM.org.

N Engl J Med 2015;373:2237-46.

DOI: 10.1056/NEJMoa1506273

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

HIV / AIDS

Preexpoziční profylaxe = PreP

Pravidelně:

- ❖ studie PROUD, UK, 1 rok
- ❖ Truvada 1 x 1 tbl. denně
- ❖ n = 544
- ❖ HIV+: 3 vers. 20, 13 / 1 / rok

HIV / AIDS

Preexpoziční profylaxe = PreP

Jednorázově (on demand):

- ❖ studie IPERGAY, Francie, 9 měsíců
- ❖ Truvada 2-1-1 tbl.
- ❖ n = 400
- ❖ **HIV+: 2 vers. 14**

Virové hepatitidy

Výskyt VHC v ČR

| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|
| VH A | 862 | 264 | 284 | 348 | 673 | 723 | 930 | 772 | 211 | 240 | 183 |
| akutní VH B | 244 | 192 | 154 | 133 | 105 | 90 | 73 | 85 | 54 | 41 | 27 |
| chronick á VH B | 136 | 162 | 147 | 147 | 193 | 193 | 208 | 248 | 269 | 276 | 142 |
| VH C | 709 | 812 | 794 | 873 | 867 | 945 | 1103 | 992 | 1050 | 1138 | 771 |
| VH E | 72 | 163 | 258 | 218 | 299 | 409 | 339 | 344 | 272 | 268 | 223 |

ISIN, prvozáchyty?

Hepatitida C

Epidemiologie

- ❖ krví ve zdravotnictví – transfuze do roku 1992, dialýza, opakovaně použité pomůcky
- ❖ **krví dnes – IUD**, tetování, piercing, žiletka
- ❖ pohlavním stykem (riziko 7%, **MSM**)
- ❖ z matky na dítě (riziko 5%)

Chronická hepatitida C

Interferon-free režimy

- ❖ 2-3 měsíce, 1 nebo 3 tbl. jednou denně, bez NÚL
- ❖ již po měsíci virémie = 0
- ❖ režimy:
 - glecaprevir + pibrentasvir (Maviret)
 - sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa)
 - sofosbuvir + velpatasvir + voxilapevir (Vosevi)
 - elbasvir + grazoprevir (Zepatier)

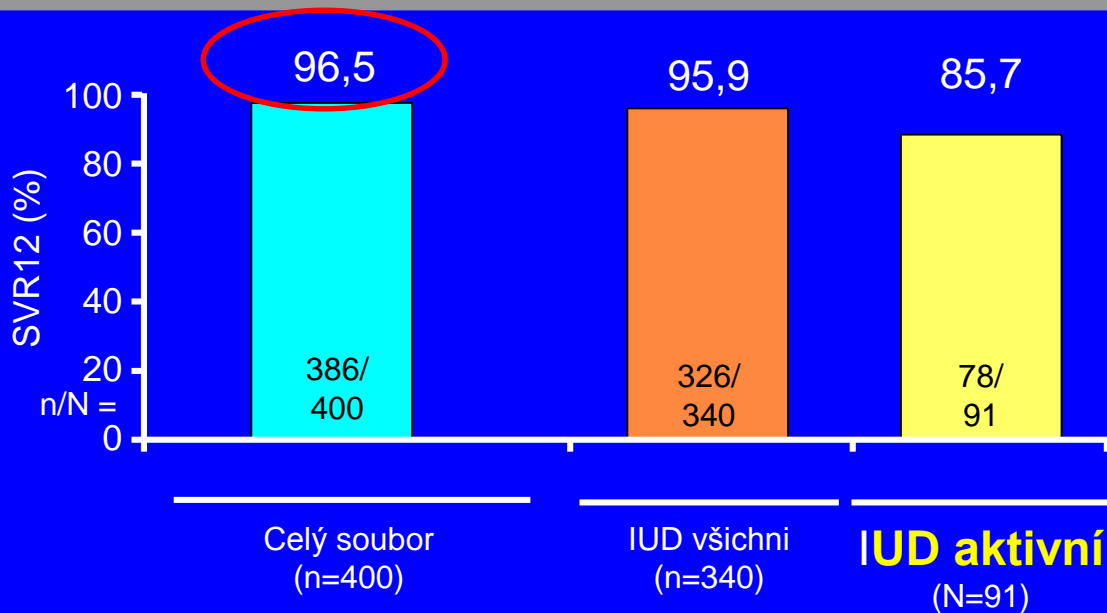
Chronická hepatitida C

Cíle léčby HCV

- ❖ eliminace viru z těla dnes u 99% léčených
- ❖ prevence
 - cirhózy, transplantace
 - hepatocelulárního karcinomu (-71%)
 - mortality (-43%)
- ❖ **neinfekčnost: LÉČBA JAKO PREVENCE**

Hepatitida C - léčba

Vlastní zkušenosti



- ❖ posledních 400 pacientů léčených DAA (2018-2021, Ústí n.L.)
- ❖ 67% GT1, 33% GT3

Eliminace HCV

WHO globální plán (2013)

CÍLE 2030

90% diagnostikováno

80% léčeno

❖ incidence

❖ snížení počtu **nových případů o 90%**

❖ (o 30% do roku 2020)

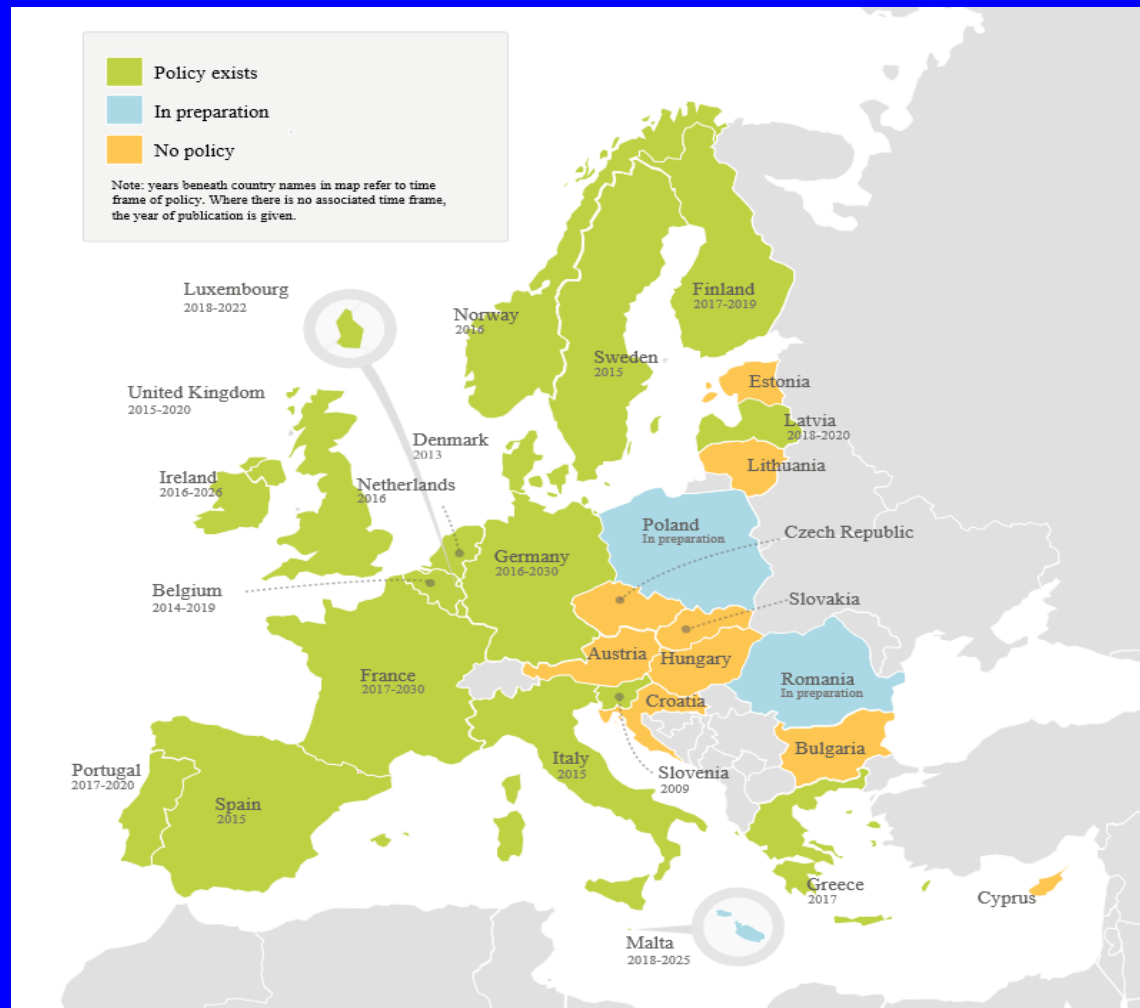
❖ mortalita

❖ redukce **úmrtí na HCV o 65%**

❖ (o 10% do roku 2020)

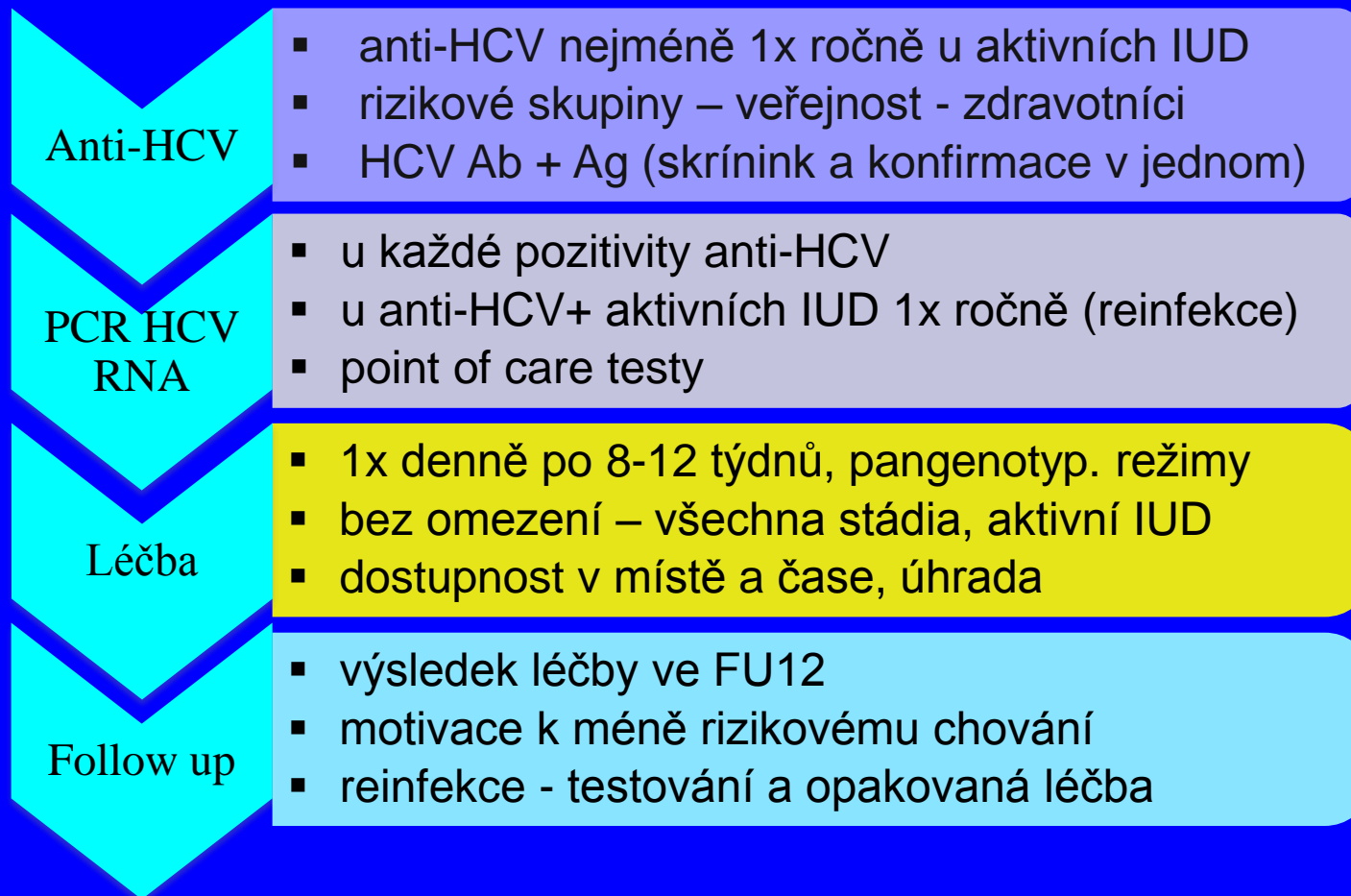
Chronické hepatitidy

Akční plány členů WHO



Eliminace HCV

HCV kaskáda péče



Hepatitida C léčba

Vyloučené skupiny

- ❖ **aktivní uživatelé drog**
- ❖ **v substitučním programu**
- ❖ **bezdomovci**
- ❖ **vězni**
- ❖ **nepojištění**
- ❖ **non-adherence**

Hepatitida C léčba

Vyloučené skupiny

- ❖ aktivní uživatelé drog
- ❖ v substitučním programu
- ❖ bezdomovci
- ❖ vězni
- ❖ nepojištění
- ❖ non-adherence

Tradiční model zdravotní péče:
pacient si hledá lékaře
!! často nefunguje !!

Hepatitida C léčba - IUD

Přizpůsobit služby

- ❖ **nízkoprahovost**
 - bez objednání, doporučení, čekacích lhůt
 - vhodné ordinační hodiny
- ❖ **bez výčitek a moralizování**
- ❖ **upomínky (léky, návštěvy)**
- ❖ **pomoc psychiatra/adiktologa, sociálních a peer pracovníků**



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



Chronická hepatitida C

DAA v ČR (2019)

| ZP | DAA | IFN+RBV | Celkem |
|------------|-------------|---------|--------|
| VZP | 1395 | 276 | 1671 |
| Ostatní ZP | 1029 | 97 | 1126 |
| celkem | 2424 | 373 | 2797 |

Hepatitida C léčba

Když vakcína nestačí

- ❖ pasivní imunizace – monoklonální protilátky
- ❖ HIV/AIDS
 - léčba jako prevence u HIV+
 - PrEP
- ❖ hepatitida C
 - eliminační program WHO do roku 2030
 - snížení počtu **nových případů o 90%**



Děkuji za pozornost