

Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C

Clinical practice guidelines for chronic hepatitis C virus infection

P. Urbánek¹, P. Husa², J. Šperl³, S. Fraňková³, S. Plíšek⁴, L. Rožnovský⁵, P. Kümpel⁶
Pracovní skupina pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti ČLS JEP
Pracovní skupina pro virové hepatitidy Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP

¹ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

² Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

³ Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

⁴ Klinika infekčních chorob LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Klinika infekčního lékařství LF OU a FN Ostrava

⁶ Infekční oddělení, Slezská nemocnice v Opavě, p. o.

Článek lze
stáhnout zde:



Informace o stahování
QR kódů naleznete na:
www.qr-kody.cz/qr-ctecka



Úvod

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy C (HCV) byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Jsou založena především na doporučeních vydaných Evropskou asociací pro studium jater (EASL) v září 2016. Doporučení definují preferovaný přístup k řešení problematiky HCV infekce. V oblasti léčby chronické HCV infekce je vždy zmíněno několik variant postupu. Tato skutečnost je dána rychlým vývojem nových protivirových preparátů a jejich nerovnoměrným zaváděním do rutinní praxe v jednotlivých zemích. Bezinterferonové režimy představují optimální léčebný postup pro každého pacienta s chronickou HCV infekcí. Po přechodné období jsou ve vybraných individuálních případech přijatelné léčebné režimy založené na podání pegylovaného interferonu α (PEG-IFN- α).

Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou C v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

1. Epidemiologie HCV

Celosvětová prevalence infekce HCV se pohybuje v běžné populaci kolem 2–2,6 %. V roce 2001 bylo pomocí sérologického přehledu zjištěno, že prevalence protilátek anti-HCV v běžné populaci ČR je 0,2 %. Podle novějších údajů a modelování založeného na známých klinických údajích je za reálnou považována prevalence 0,4 %. HCV infekce je nejčastější příčinou jaterních onemocnění ve vyspělých zemích světa.

Infekce HCV patří mezi krví přenosné infekce. Hlavními cestami šíření HCV infekce jsou:

- injekční aplikace drog (po roce 1992),
- přenos krevními deriváty (před rokem 1992),
- vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos),
- iatrogenní přenos,
- tetování a piercing neprováděné za aseptických podmínek (zejména amatérsky),
- pravidelné dialyzační léčení (PDL),
- profesionální riziko expozice HCV,
- sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní (častější mezi muži majícími sex s muži (MSM) a při HCV/HIV koinfekci),

- rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní,
- přenos orgánovým štěpem před rokem 1992.

Od zahájení rutinního testování krevních dárců na přítomnost infekce HCV (v roce 1992) je hlavní cestou šíření infekce sdílení injekčního instrumentária a věcí osobní potřeby (filtry, lžičky, konjeyery) při injekční aplikaci drog.

1.1 Prevence přenosu HCV

HCV pozitivní osoba musí být poučena, jak zabránit přenosu HCV na další osoby, zejména:

- HCV pozitivní osoba nesmí darovat krev, orgány, tkáň či sperma.
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoli expozici jiné osoby infikovanou krví.
- HCV pozitivní injekční uživatelé drog by měli být zařazeni do programu kontrolované výměny injekčního instrumentária a všech dalších potřeb, pokud nejsou indikováni k odvykací léčbě.
- HCV pozitivní osoba by měla být poučena, že riziko přenosu HCV sexuální cestou je malé a infekce sama o sobě není indikací k používání ba-

riérové antikoncepce v dlouhodobém monogamním vztahu. Doporučení použití bariérové antikoncepce při náhodném sexu není tím dotčeno. Metody bezpečného sexu jsou dostatečnou prevencí přenosu.

- HCV pozitivní osoba by měla bránit i náhodnému použití svého zubního kartáčku, holicích potřeb apod. další osobou.

2. Přirozený průběh HCV infekce

Studie o přirozeném průběhu HCV infekce ukazují, že 55–85 % pacientů, kteří se infikují HCV, není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat, a infekce u nich tudíž přejde do chronického stadia. U 5–20 % osob z tohoto počtu dojde během 20–25 let k rozvoji jaterní cirhózy. Osoby s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci mají riziko rozvoje „end-stage liver disease“ (cca 30 % během 10 let) a riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC; 1–2 % ročně). Faktory asociované s progresí jaterního postižení při chronické HCV infekci jsou:

- přenos infekce ve vyšším věku (riziko narůstá po 40.–45. roce věku),
- konzumace alkoholu ≥ 50 g denně,
- obezita a jaterní steatóza z jakéhokoliv jiného důvodu,
- koinfekce HCV/HBV a HCV/HIV,
- vyšší stupeň jaterního postižení než portální fibróza v iničiální jaterní biopsii (METAVIR ≥ 2 a Ishak ≥ 3).

Chronická HCV infekce je rovněž asociována s celou řadou tzv. extrahepatálních manifestací. Nejdůležitějším stavem z této skupiny je smíšená kryoglobulinemie. Symptomatická smíšená kryoglobulinemie nebo jiná závažná forma extrahepatální manifestace HCV je indikací k protivirové léčbě bez ohledu na stupeň jaterního postižení.

3. Laboratorní vyšetřovací metody

3.1 Sérologické detekční metody

Jedná se o sérologickou detekci anti-HCV protilátek. Protilátky jsou mar-

kerem expozice–kontaktem dané osoby s HCV. Protilátky anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu. Dlouhodobě, pravděpodobně doživotně, jsou prokazatelné i u pacientů úspěšně vyléčených. Technicky se jedná o detekci protilátek metodou ELISA či některých jejích variant. V současné době se používají metody 3. generace, které mají senzitivitu 97 % a specifitu až 99 %.

3.2 Molekulárně genetické metody

Molekulárně genetické metody prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru či tkáních infikovaného jedince. Největšího rozšíření v současné době dosáhla metoda polymerázové řetězové reakce v reálném čase. Dostupná je kvalitativní varianta, většinou se však používá ve variantě kvantitativní. Koncentrace HCV RNA v biologických tekutinách se udává v IU/ml.

Kvantitativní stanovení HCV RNA v krvi by standardně mělo být prováděno metodou s dolním limitem detekce ≤ 15 IU/ml. Protože řada laboratoří používá metody na stanovení HCV RNA, jejichž dolní limit detekce nedosahuje této hodnoty (je vyšší), je třeba, aby lékař zadávající vyšetření v souvislosti s hodnocením terapie dle těchto standardních postupů požadoval na laboratoři informaci, že citlivost jejich stanovení splňuje uvedený limit.

Součástí molekulárně biologického vyšetření by mělo být i stanovení genotypu (GT) a subtypu HCV. Genotypizace je důležitá z pohledu rozdílných léčebných postupů a rozdílné účinnosti léčby u jednotlivých GT HCV. Určení subtypu, zejména u GT1, je významné pro určení rizika vzniku virologické rezistence v případě podání simepreviru (SMV) (viz dále).

3.3 Genetické vyšetření infikované osoby

Stanovení GT IL28B infikované osoby ztratilo s nástupem režimů používajících vysoce účinná přímo působící an-

tivirotika (DAA – direct-acting antiviral drugs) svou prediktivní hodnotu.

4. Screening HCV infekce

Velká část osob infikovaných HCV v tuto chvíli vůbec neví, že by mohli být infikováni. Identifikace infikovaných osob je přitom jednou ze základních podmínek efektivní péče o toto onemocnění. V ČR nejsou k dispozici data, která by mohla odůvodnit uskutečnění populačního screeningu HCV infekce. Jedinou možností, jak efektivního screeningu dosáhnout, je plná informovanost lékařů primární péče (praktičtí lékaři, gynekologové, porodníci) a specialistů, kteří se podílejí na péči o pacienty ve vysoce rizikových skupinách.

Screeningovým vyšetřením HCV infekce je vyšetření anti-HCV protilátek. Reaktivita anti-HCV by měla být vyšetřena u všech osob, u kterých je podezření, že byly někdy v průběhu života exponovány některému z rizikových faktorů přenosu HCV. Na základě znalostí o možnostech přenosu je doporučováno testování HCV infekce zejména u těchto skupin osob:

- osoby s anamnézou injekční aplikace drog, a to i v případě jediné aplikace před více lety,
- osoby ve skupinách s vysokou prevalencí HCV infekce:
 1. příjemci krevních derivátů či příjemci orgánových transplantátů před rokem 1992,
 2. HIV pozitivní osoby,
 3. hemofilici léčení před rokem 1987,
 4. osoby s anamnézou hemodialýzy (i akutní a krátkodobé),
 5. osoby s nevysvětlitelnou elevací aminotransferáz,
- děti narozené HCV pozitivním matkám (testování až po 18. měsíci věku),
- zdravotničtí pracovníci a další osoby s anamnézou poranění injekční jehlou (bez ohledu na sérologický stav event. zdroje) nebo osoby se slizniční expozicí krvi HCV pozitivní osoby,
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby,

- osoby vystavené invazivním lékařským zákrokům, osoby s anamnézou komplikovaného chirurgického výkonu nebo osoby s anamnézou dlouhodobější hospitalizace (rizika iatrogenního přenosu).

Je-li vyšetřovaná osoba anti-HCV pozitivní, nelze očekávat vymizení anti-HCV protilátek ani po spontánní či léčbou navozené eliminaci viru, a proto není žádná indikace k opakování vyšetření anti-HCV kdykoli v budoucnosti. Sérologická pozitivita anti-HCV protilátek pouze indikuje kontakt s HCV infekcí v minulosti a nekoreluje se žádnou z charakteristik onemocnění (s pokročilostí jaterního postižení, s pravděpodobností dosažení vyléčení apod.). Každá anti-HCV pozitivní osoba musí být vyšetřena specialistou.

Mezi nově doporučované a akceptované metody screeningu patří užití tzv. rychlých diagnostických setů (RDT – rapid diagnostic test). Jedná se o nově vyráběné diagnostické soupravy (kity), které detekují anti-HCV nejen v plné krvi či plazmě, ale také v kapilární krvi odebrané z bříška prstu nebo v orální tekutině (tekutina gingiválního sulku). Vyráběny jsou v různé podobě, svým provedením a jednoduchostí použití připomínají známější gravitesty. Vyšetření pomocí RDT nevyžaduje žádné zpracování odebrané tekutiny (centrifugaci apod.). Vyšetření může být provedeno při pokojové teplotě a nevyžaduje ani žádné speciální školení personálu, který s RDT pracuje. K datu vydání těchto doporučených postupů nemá žádný z RDT v ČR potřebná povolení k užití.

5. Diagnostická kritéria

5.1 Akutní HCV infekce

Akutní HCV infekce je diagnostikována velmi vzácně pro častou absenci klinických příznaků v akutním stadiu HCV infekce.

Spolehlivě lze stanovit diagnózu akutní HCV infekce pouze tehdy, je-li dokumentována sérokonverze na anti-

-HCV reaktivitu. Příčinou je skutečnost, že neexistuje sérologický marker akutní infekce HCV. O akutní HCV infekci lze také hovořit v případech, kdy jsou klinické příznaky v souladu s obrazem akutní hepatitidy. Jde především o tyto příznaky:

- sérová hladina ALT > 10x horní hranice normy,
- ikterus,
- nejsou známky chronického jaterního onemocnění nebo jiné možné příčiny akutní hepatitidy.

Positivním momentem může být i identifikace možného rizikového faktoru přenosu infekce HCV. Ve fázi akutní infekce je pozitivní sérová HCV RNA, nicméně během akutní fáze infekce byla popsána krátká období negativity sérové HCV RNA. Jedno negativní vyšetření sérové HCV RNA tedy diagnózu HCV infekce nevylučuje a také nemusí znamenat v konkrétním případě spontánní eliminaci viru. Stanovení HCV RNA je třeba opakovat. Vhodný interval mezi vyšetřeními HCV RNA k potvrzení eliminace viru je 12 týdnů.

5.2 Chronická HCV infekce

Diagnóza chronické HCV infekce je založena na pozitivním průkazu sérové HCV RNA a anti-HCV protilátek v přítomnosti biochemických nebo histologických známek chronické hepatitidy (alternativou histologických změn je neinvazivní průkaz fibrózy jater). V případech akutní HCV infekce prakticky nedochází k eliminaci viru po více než 4–6 měsících od přenosu, proto může být pro definici chronické HCV infekce užít i tento časový parametr.

6. Vyšetření před zahájením protivirové léčby

Před zahájením protivirové léčby by měla být stanovena pokročilost jaterního onemocnění. Důvodem je především snaha identifikovat osoby s jaterní cirhózou či pokročilou (přemostující) fibrózou, protože prognóza osob po

protivirové léčbě je definována stadiem postižení jater před zahájením léčby. I pacienti s trvale normální aktivitou alaninaminotransferázy (ALT) mohou mít významnou fibrózu, i u těchto osob je proto indikováno vyšetření pokročilosti postižení. Znalost stadia jaterního poškození je rovněž důležitá pro načasování zahájení protivirové léčby. Tento moment se jeví v současné době rychlého rozvoje možností léčby jako velmi důležitý. Stejně tak před zahájením léčby musí být vyšetřeny vstupní virologické parametry, které mají vztah k volbě protivirové léčby.

6.1 Jiné příčiny jaterního onemocnění

U každého pacienta s chronickou HCV infekcí by měla být provedena vyšetření, která umožňují odhalit jiná jaterní onemocnění nebo faktory ovlivňující vývoj HCV infekce. Jedná se zejména o:

- vyšetření sérologie HBV a HIV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HIV1 a anti-HIV2),
- posouzení vlivu příjmu alkoholu,
- základní vyšetření jaterních autoimunitních onemocnění,
- vyšetření možného podílu genetických a metabolických jaterních onemocnění (hereditární hemochromatóza, diabetes, obezita),
- posouzení možné hepatotoxicity současně podávaných léků.

6.2 Stanovení pokročilosti jaterního postižení

Před protivirovou léčbou by měl být stanoven stupeň pokročilosti jaterního postižení, tj. stupeň jaterní fibrózy (stage). Zvláštní důležitost má identifikace pacientů s jaterní cirhózou nebo přemostující fibrózou, protože jejich dlouhodobá prognóza po skončení léčby je dána právě tímto výchozím stupněm postižení. Pacienti s jaterní cirhózou jsou i po úspěšné protivirové léčbě indikováni k doživotní dispenzarizaci a surveillance HCC. Průkaz absence fibrózy je však také důležitý, a to především z pohledu urgency a načá-

sování protiviroidové léčby s ohledem na rychle se měnící možnosti léčby. U pacientů s klinicky jasnou jaterní cirhózou není třeba verifikovat stupeň fibrózy. Normální hladiny ALT nevyklučují přítomnost významné jaterní fibrózy.

Referenční metodou pro stanovení pokročilosti onemocnění byla po mnoho let jaterní biopsie. Umožňuje hodnocení zánětlivé aktivity (grading) i stupně fibrózy (staging). V současné době již nelze na základě mnoha publikovaných výsledků a studií indikovat jaterní biopsii pouze za účelem posouzení fibrózy jater a je nutno indikovat pouze provedení neinvazivního stanovení stupně jaterní fibrózy. Nejširšího uplatnění na tomto poli dosáhly metody měření tuhosti jater, které mají v případech chronické HCV infekce akceptovatelnou výpovědní hodnotu. Je nicméně třeba určité zkušenosti při jejich použití, existuje řada faktorů, které mohou jejich výsledky negativně ovlivnit, např. obezita.

Ke stanovení pokročilosti lze užít i některé tzv. krevní biomarkery jaterní fibrózy. Tato vyšetření jsou však spolehlivá pouze v diskriminaci jaterní cirhóza vs. non-cirhóza. K hodnocení jednotlivých stadií jaterní fibrózy se nehodí.

Kombinace vyšetření tuhosti jater a krevních biomarkerů jaterní fibrózy zvyšuje přesnost hodnocení pokročilosti jaterního procesu.

V případech, kdy jsou dostupná vyšetření stadia jaterní fibrózy rozporná, případně u osob, kdy existuje podezření na spoluúčast jiných faktorů než HCV infekce při progresi jaterní fibrózy (HBV, metabolický syndrom, autoimunitní onemocnění, abúzus alkoholu apod.), je i nadále indikace k provedení jaterní biopsie.

6.3 Virologické parametry

Před zahájením protiviroidové léčby by měly být vyšetřeny tyto parametry:

- viremie – kvantitativní stanovení sérové HCV RNA v IU/ml,
- GT a subtyp viru – toto vyšetření má zvláštní důležitost u HCV GT1, kdy

určení subtypu viru 1a nebo 1b má vliv na rozhodnutí o volbě terapeutického režimu. K tomuto účelu by měla být použita spolehlivá technika, preferovány jsou metody užívající sekvence 5' nepřekládané oblasti virové RNA plus části jiné oblasti virového genomu – nejčastěji C oblasti nebo NS5B oblasti.

V současné době nejsou komerčně dostupné diagnostické soupravy (kity) pro vyšetřování substitucí HCV spojených s rezistencí na virostatika (RAS). Testování rezistence je založeno na použití „in house“ technik populačního nebo hlubokého sekvenování. Tento technologický problém znamená, že existuje velmi limitované množství laboratoří poskytujících tento typ molekulárního vyšetření.

Z výše zmíněných důvodů není testování přítomnosti RAS HCV před první protiviroidovou léčbou standardně doporučováno. V centrech, která mají jednoduchý přístup k testování RAS, nicméně vyšetření před zahájením léčby může vést k volbě optimálního léčebného režimu. I v těchto případech by měla být testována pouze oblast NS5A, cíl inhibitorů NS5A. Test by měl být založen na populačním sekvenování a výsledek by měl být reportován jako „RAS je přítomna“ či „RAS je nepřítomna“. Použit lze i hluboké sekvenování s cut-off limitem 15 % (protože bylo prokázáno, že pouze RAS, které jsou přítomny u > 15 % sekvencí, mají klinický význam). Použitý test by měl dále spolehlivě sekvenovat oblast kódující pořadí aminokyselin v pozicích NS5A 24–93. Tab. 1 ukazuje klinicky významné RAS, tj. ty, jejichž přítomnost před léčbou může ovlivnit rozhodnutí o terapeutickém schématu.

7. Indikace zahájení terapie – kdo by měl být léčen?

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí dosud protiviroidově neléčení, v minulosti léčení neúspěšně (tj. bez dosažení setrvalé virologické odpovědi

(SVR)), kteří léčení chtějí být a nemají žádnou kontraindikaci léčby, jsou kandidáty protiviroidové terapie. Léčba by měla být bezodkladně poskytnuta pacientům s významnou fibrózou (METAVIR skóre F2 nebo F3) a s jaterní cirhózou (METAVIR F4), vč. dekompenzované cirhózy.

Další indikace k přednostnímu zahájení léčby jsou:

- pacienti s projevy mimojaterního poškození (symptomatická kryoglobulinemie nebo HCV-asociovaná imunokomplexová nefropatie, HCV asociované non-Hodgkinské lymfomy aj.),
- pacienti s rekurencí HCV po transplantaci (Tx) jater,
- pacienti ve vysokém riziku rychlé progresie jaterní fibrózy při komorbidity (zejména osoby po orgánových Tx, po Tx kostní dřeně, diabetici),
- osoby představující epidemiologické riziko – aktivní uživatelé drog, MSM, ženy plánující graviditu, pacienti v PDL; osoby aktivně užívající drogy a MSM by měli být poučeni o možných rizicích reinfekce po úspěšné terapii a měli by souhlasit s účastí v preventivních programech různého typu.

Osoby s dekompenzovanou cirhózou a MELD skóre ≥ 18 –20 bodů by měly nejdříve podstoupit Tx jater a teprve poté protiviroidovou léčbu, protože pravděpodobnost reparace jaterních funkcí a dlouhodobé přežití bez Tx je velmi nízká.

Léčba není indikována u pacientů, jejichž přežití je limitováno přidruženým onemocněním.

8. Kontraindikace zahájení terapie chronické HCV infekce

Podle dosavadních znalostí neexistují žádné absolutní kontraindikace podání jakéhokoli přímo působícího virostatika registrovaného v Evropské unii k září 2016. Omezení podání jednotlivých kombinací u pacientů s určitým stupněm renální insuficience či

konkomitantní medikací jsou součástí SPC každého preparátu a je povinností každého ošetřujícího lékaře se jimi řídit.

9. Cíle terapie chronické infekce HCV

Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – trvalá eliminace viru. Eliminace viru brání rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV infekce, vč. pokročilé jaterní fibrózy, cirhózy, dekompenzované cirhózy a HCC. Eliminací infekce je myšleno dosažení SVR, která je definována jako negativní sérová HCV RNA ve 12. nebo 24. týdnu po skončení protivirové léčby. Podle odstupu vyšetření od konce léčby se někdy používá označení tzv. SVR12 a SVR24. SVR12 a SVR24 spolu korelují v 99 % případů. Podle dlouhodobých studií znamená SVR v 99 % případů trvalé vyléčení HCV infekce, tj. u osob se SVR nedochází k pozdním relapsům onemocnění.

U osob se SVR dochází k významnému snížení jaterní morbiditativy i mortality. Pacienti s jaterní cirhózou, u nichž bylo dosaženo eradikace HCV infekce, mají významně snížené riziko dekompenzace cirhózy a HCC. Minimální riziko rozvoje HCC však trvá, proto je u těchto osob indikována standardní surveillance HCC.

U populace ve vysokém riziku přenosu HCV infekce se může objevit reinfekce. Tato je definována jako znovobjevění sérové HCV RNA min. 6 měsíců po dosažení SVR. K přesnému stanovení diagnózy reinfekce by měla být prokázána infekce jiným GT či alespoň fylogeneticky vzdáleným řetězcem proti primoinfekci.

10. Dostupná protivirová léčba

10.1 Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF; nukleotidový NS5B inhibitor) je syntetický inhibitor (analog uridinu) virové RNA dependentní RNA polymerázy (RdRp; produkt NS5B oblasti virové genomu). SOF je pro-drug, který je intracelulárně trifosforylován a následně je pomocí RdRp inkor-

Tab. 1. Klinicky významné substituce oblasti NS5A asociované s rezistencí.

Tab. 1. Clinically significant NS5A substitutions associated with resistance to antivirals.

Pozice aminokyseliny v oblasti NS5A	RAS LDV HCV GT1a léčba – SOF/LDV	RAS EBR HCV GT1a léčba – GZR/EBR	NS5A RAS HCV GT3 léčba – SOF/VEL
M28	M28A	M28A	
	M28G	M28G	
	M28T	M28T	
Q30	Q30E	Q30D	
	Q30G	Q30E	
	Q30H	Q30G	
	Q30K	Q30H	
	Q30R	Q30K	
		Q30L	
L31	L31M	L31F	
	L31V	L31M	
		L31V	
P32	P32L		
	P32S		
H58	H58D	H58D	
Y93	Y93C	Y93C	Y93H
	Y93H	Y93H	
	Y93N	Y93N	
	Y93S	Y93S	

SOF – sofosbuvir, LDV – ledipasvir, VEL – velpatasvir, GZR – grazoprevir, EBR – elbasvir, GT – genotyp, HCV – virus hepatitidy C

porován do HCV RNA. Mechanismem účinku je tzv. ukončení řetězce, kdy po navázání aktivní látky (v našem případě SOF) nemůže pokračovat další řetězení dceřiné virové RNA. SOF je účinný u všech hlavních nejrozšířenějších GT HCV (1–6), neinterferuje se syntézou lidské DNA či RNA, neinhibuje ani mitochondriální RNA polymerázy.

SOF není metabolizován systémem cytochromu, potenciál lékových interakcí je tedy mnohem omezenější než u virostatik nižších generací. SOF je substrátem lékového transportéru P-gp a „breast cancer resistance protein“ (BCRP), jeho aktivní metabolit však nikoli. Potentní inductory P-gp ve střevě (rifampicin, karbamazepin a fenytoin) snižují plazmatickou hladinu SOF, snižuje se tedy i intracelu-

lární přítomnost aktivního metabolitu a dochází ke snížení protivirové účinnosti SOF. Naopak inhibitory P-gp/BCRP zvyšují plazmatickou hladinu SOF, avšak nikoli aktivního metabolitu, takže SOF může být s inhibitory podáván současně. SOF v kombinaci s jinými DAA je kontraindikován u pacientů léčených amiodaronem pro riziko maligních arytmií.

SOF je vyráběn ve formě potahované tablety obsahující 400 mg účinné látky. Celková denní dávka je 400 mg, tj. jedna tableta denně. Dostupný lék Sovaldi (Gilead Sciences, USA).

10.2 Fixní kombinace SOF a ledipasviru

Tato kombinace je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg SOF

a 90 mg ledipasviru (LDV). Celková denní dávka je jedna tableta denně.

LDV je NS5A inhibítorem a je transportován podobně jako SOF, tj. na jeho transportu se účastní P-gp a BCRP. Lékové interakce jsou proto velmi podobné. LDV je v nezměněné podobě vylučován žlučí, ledvinami je vyloučeno pouze 1 % celkového množství. V případě fixní kombinace SOF a LDV není třeba redukce dávky u pacientů s mírnou či středně závažnou renální insuficiencí. Bezpečnost podání nebyla dosud zkoumána u pacientů s poklesem eGFR < 30ml/min/1,73 m² a u pacientů se selháním ledvin vyžadujícím hemodialýzu.

Dostupný lék Harvoni® (Gilead Sciences, USA).

10.3 Fixní kombinace SOF a velpatasviru

Fixní kombinace SOF a velpatasviru (VEL) je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg SOF a 100 mg VEL.

VEL (NS5A inhibítorem) je inhibítorem lékového transportéru P-gp a BCRP a transportních molekul v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP – organic anion-transporting polypeptide) 1B1 a OATP1B3. VEL je substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jedné dávce 100mg VEL značeného izotopem ¹⁴C byla většina aktivity (> 98 %) v plazmě tvořena nezměněnou mateřskou látkou. Nezměněný VEL je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Současné podávání kombinace SOF/VEL s léčivými přípravky, které jsou substráty výše zmíněných transportérů, může zvýšit expozici (a toxické účinky) takových léčivých přípravků. Nositelem většiny lékových interakcí je VEL, potenciál lékových interakcí SOF je minimální. Z praktického hlediska je třeba upozornit na tyto problematické lékové skupiny či léčiva:

- Současné podávání s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Je-li současné podávání považováno

za nezbytné, kombinaci SOF/VEL je třeba podávat s jídlem a užít ji 4 hod před podáním inhibitory protonové pumpy v maximálních dávkách odpovídajících 20 mg omeprazolu.

- Současné podání kombinace SOF/VEL a amiodaronu či digoxinu vede ke zvýšení koncentrací a toxicity obou antiarytmik. Proto je třeba během současného podávání těchto léčiv pacienty velmi pečlivě monitorovat.
- Současné podávání kombinace SOF/VEL a dabigatranu zvyšuje riziko krvácivých příhod. Kombinovat přípravek Eplusa® s dabigatranem je proto možné pouze tehdy, není-li jiná alternativa, a to ještě za bezprostředního sledování pacienta.
- Současné podání kombinace SOF/VEL a carbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu je považováno za kontraindikované.

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxcarbazepin, modafinil nebo efavirenz), mohou snižovat koncentraci SOF nebo VEL v plazmě a vést k poklesu terapeutického účinku jejich kombinace. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Eplusa® se nedoporučuje. Současné podávání s léčivými přípravky, které inhibují P-gp nebo BCRP, může zvýšit plazmatické koncentrace SOF nebo VEL. Léčivé přípravky, které inhibují OATP, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace VEL. Klinicky významné interakce léčivých přípravků s kombinací SOF/VEL zprostředkované inhibitory P-gp, BCRP, OATP nebo CYP450 se nepředpokládají.

Dostupný lék Eplusa® (Gilead Sciences, USA).

10.4 Dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir/ritonavir (kombinace 3D)

Dasabuvir

Dasabuvir je nenukleosidovým inhibítorem RdRp, produktu NS5B virového

genomu. Není určen k podávání v monoterapii, striktně je třeba jej kombinovat s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem (viz dále). Kombinací dochází ke spojení tří DAA s různými mechanismy účinku a nepřekrývajícími se profily rezistence vůči cílovému HCV.

Dasabuvir je metabolizován systémem cytochromu, především pomocí CYP2C8 a CYP3A. Proto se při kombinaci dasabuviru s induktory těchto systémů očekává snížení jeho plazmatické koncentrace a snížení jeho protivirového účinku. Níže jsou uvedeny příklady induktorů, které jsou z tohoto důvodu považovány za kontraindikované k současnému podání s dasabuvirem. Naopak podání silných inhibitorů CYP2C8 může vést ke vzestupu plazmatické koncentrace dasabuviru a v důsledku toho ke zvýšení množství a závažnosti možných nežádoucích účinků.

Ombitasvir

Ombitasvir je inhibítorem NS5A proteázy, paritaprevir je inhibítorem NS3/4 proteázy viru. Ombitasvir i paritaprevir jsou metabolizovány přes složky cytochromu CYP3A. Další součástí kombinace, ritonavir, není látkou s protivirovou účinností proti HCV. Je silným inhibítorem CYP3A. Jeho zařazení do 3D kombinace umožnilo snížení použité dávky paritapreviru. Při současném zachování optimální protivirové účinnosti paritapreviru tak došlo ke snížení počtu a závažnosti nežádoucích účinků.

Dostupné léky Exviera® (AbbVie, USA) potahovaná tableta obsahující dasabuvir 250 mg. Viekirax® (AbbVie, USA) obsahuje v potahované tabletě ombitasvir 12,5 mg, paritaprevir 75 mg a ritonavir 50 mg.

10.5 Grazoprevir a elbasvir

Grazoprevir (GZR; inhibitor NS3/4A proteázy) a elbasvir (EBR; inhibitor NS5A druhé generace) jsou dostupné ve fixní kombinaci v jedné tabletě obsahující

GZR 100 mg a EBR 50 mg. Doporučené dávkování je jedna tableta denně.

GZR i EBR jsou částečně metabolizovány CYP3A4, avšak metabolity nelze prokázat v plazmě. Eliminace metabolitů probíhá žlučí a stolicí. GZR je substrátem P-gp a OATP1B1, EBR je substrátem P-gp. V plazmě jsou obě látky vázány na bílkoviny a jejich poločas je 24 a 31 hod. Farmakokinetický profil obou látek je determinován funkční schopností jaterní tkáně, proto je kombinace GZR/EBR kontraindikována u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C. U pacientů s renální insuficiencí všech stupňů, vč. pacientů v PDL, není třeba redukovat dávku. Vzhledem k výše zmíněnému vztahu k CYP3A mohou induktory těchto proteinů (karbamazepin, bosentan, modafinil, fenytoin, efavirenz, etravirin atd.) snižovat jejich plazmatické hladiny, a proto je jejich současné podání považováno za kontraindikované. Podání inhibitorů CYP3A naopak zvyšuje jejich plazmatické hladiny, a proto jsou rovněž kontraindikovány cyklosporin a rifampicin. Při podání dalších farmak interferujících s CYP3A je třeba opatrnosti, jde např. o takrolimus, některé statiny či dabigatran.

Dostupný lék Zepatier® (Merck, USA).

10.6 Daclatasvir

Daclatasvir (DCV) je inhibitor replikačního komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a to syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. DCV je metabolizován pomocí CYP3A4, je inhibitorem P-gp. Má proto rovněž potenciál lékových interakcí. DCV je vyráběn ve formě tablety obsahující 60 mg účinné látky. Celková denní dávka je 60 mg, tj. jedna tableta denně.

Dostupný lék Daklinza® (Bristol Myers-Squibb, USA).

10.7 Simeprevir

SMV je specifický inhibitor virové NS3/4A serinové proteázy. Někdy bývá označováno

jako virostatikum „druhé vlny první generace“ DAA. SMV je transformován pomocí systému CYP3A4, a proto může jeho podání podléhat interakcím s inhibitory či induktory tohoto systému. Inhibitory CYP3A4 hladinu SMV zvyšují, hrozí proto vzrůst jeho sérové hladiny, který vede k vyššímu výskytu závažnějšího nežádoucího účinku. Podání induktorů CYP3A4 naopak zvyšuje odbourávání SMV, plazmatické hladiny klesají a důsledkem je ztráta protivirové účinnosti. Z důvodu tohoto potenciálu lékových interakcí je proto potřeba v rizikových případech zkontrolovat podávanou medikaci se seznamem kontraindikovaných a rizikových látek, který je součástí SPC SMV. SMV je vyráběn ve formě tobolek obsahující 150 mg účinné látky. Celková denní dávka je 150 mg, tj. jedna tableta denně.

Dostupný lék Olysio® (Janssen-Cilag, Belgie).

10.8 Ribavirin

Dávka ribavirinu (RBV) by měla být závislá na tělesné hmotnosti – 1 000 mg při hmotnosti < 75 kg a 1 200 mg při hmotnosti ≥ 75 kg a měla by být rozdělena do dvou dávek.

11. Terapie HCV infekce

V současné době je pro pacienty s chronickou HCV infekcí dostupná celá řada léčebných kombinací, ze kterých budou mít užitek jak pacienti dosud neléčení, tak osoby s neúspěšnou léčbou v minulosti. Indikace a podání jednotlivých léčebných variant je závislé na GT HCV, případně i subtypu HCV a na stupni pokročilosti jaterního postižení. Indikace jsou stejné pro HCV monoinfikované pacienty i pro pacienty s HCV/HIV koinfekcí.

Tab. 2 ukazuje bezinterferonové režimy vhodné pro jednotlivé GT HCV. Jednotlivé konkrétní možnosti léčby pro každý GT jsou rozebrány níže.

11.1 Genotyp HCV 1

11.1.1 Léčebná varianta 1 – SOF/LDV
Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsa-

hující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Dosud neléčení (naivní) pacienti bez cirhózy by měli být léčeni fixní kombinací SOF/LDV po dobu 8–12 týdnů.
- Dosud neléčení (naivní) pacienti s kompenzovanou cirhózou by měli být léčeni fixní kombinací SOF/LDV po dobu 12 týdnů s RBV.
- Režim SOF/LDV může být zkrácen na 8 týdnů u naivních pacientů bez cirhózy, jestliže je jejich vstupní sérová HCV RNA < 6 mil. IU/ml. Opatrnosti je třeba u tohoto zkrácení u pacientů s fibrózou F3.
- Opakovaně léčení pacienti, DAA naivní infikovaní GT1b s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní, by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Opakovaně léčení pacienti, DAA naivní infikovaní GT1a s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní, by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů s RBV v obvyklém dávkování.
- V případech, kdy je k dispozici spolehlivé testování NS5A, lze postupovat takto: Opakovaně léčení pacienti, DAA naivní infikovaní GT1a s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní, kteří mají před léčbou prokazatelné RAS pro LDV (tab. 1), by měli být léčeni kombinací SOF/LDV po dobu 12 týdnů s RBV. Pacienti bez těchto RAS mohou být léčeni SOF/LDV 12 týdnů bez RBV.
- Opakovaně léčení pacienti, DAA naivní infikovaní GT1a s kontraindikací nebo intolerancí RBV, by měli být léčeni kombinací SOF/LDV po dobu 24 týdnů.

Uvedená kombinace byla zkoumána v rozsáhlém programu fáze III. Ve studii ION-1 (dosud neléčené osoby, 16 % pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou) byla SVR12 99 % ve skupině pacientů bez RBV a 97 % (NS) ve skupině s RBV. Léčba byla stejně účinná při

Tab. 2. Dostupné varianty bezinterferonových režimů pro jednotlivé genotypy HCV.

Tab. 2. IFN-free combination treatment regimens available for each HCV genotype.

Kombinace	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5 a GT6
SOF/LDV ± RBV	ano	ne	ne	ano	ano
SOF/VEL ± RBV	ano	ano	ano	ano	ano
ombitasvir/paritaprevir/ /ritonavir + dasabuvir ± RBV	ano	ne	ne	ne	ne
ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir ± RBV	ne	ne	ne	ano	ne
GZR/EBR ± RBV	ano	ne	ne	ano	ne
SOF + DCV ± RBV	ano	ano	ano	ano	
SOF + SMV ± RBV	sub- optimální	ne	ne	ano	ne

SOF – sofosbuvir, LDV – ledipasvir, VEL – velpatasvir, GZR – grazoprevir, EBR – elbasvir, DCV – daclatasvir, SMV – simeprevir, RBV – ribavirin, GT – genotyp

délce podávání 12 a 24 týdnů. Ve studii ION-3 mezi dosud neléčenými pacienty bez cirhózy byla SVR12 94 % bez RBV při délce podávání 8 týdnů a 93 % s RBV při stejné délce léčby. Při léčbě bez RBV po dobu 12 týdnů byla SVR12 95 %. V ramenech s osmítýdenní léčbou však bylo zaznamenáno větší množství relapsů. Bližší pozdější analýzy ukázaly, že faktorem negativně determinujícím efekt léčby trvající 8 týdnů byla viremie ≥ 6 mil. IU/ml. Data však ani v tuto chvíli nelze hodnotit jako definitivní a je třeba vyčkat ověření, že tato kombinace podávána u dosud neléčených osob po dobu 8 týdnů je dostatečně efektivní. Studie ION-2 zkoumala účinek této kombinace u pacientů v minulosti neúspěšně léčených. Zahrnuti byli pacienti léčení kombinací PEG-IFN + RBV, ale i PEG-IFN + RBV + boceprevir nebo telaprevir. Celkem 20 % pacientů mělo jaterní cirhózu. SVR12 byla ve skupině s kombinací s RBV 94 %, bez RBV 96 %. Po 24 týdnech byla SVR12 v obou případech 99 %. Ve studii SIRIUS byla zkoumána účinnost SOF/LDV s RBV po dobu 12 týdnů vs. SOF/LDV bez RBV po dobu 24 týdnů u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou, kteří byli neúspěšně léčení kombinací PEG-IFN + RBV + boceprevir nebo telaprevir. SVR12 byla 96 a 97 %.

Sebraná data 1 566 pacientů, kteří byli léčení aktuálně doporučenými režimy SOF/LDV ve studiích fází II a III, ukázala, že přítomnost NS5A RAS v okamžiku zahájení léčby neměla vliv na SVR12 u léčebně naivních osob, bez ohledu na přítomnost či absenci cirhózy. SVR12 byla dosažena u 99 % léčebně naivních pacientů bez cirhózy v obou případech (s RAS a bez ní), u cirhotiků bylo vždy dosaženo SVR12 v 96 % případů. RAS s LDV přítomné před zahájením léčby nicméně snížily SVR12 u opakovaně léčených osob bez cirhózy léčených 12 týdnů bez RBV – 90 % ve skupině s RAS a 99 % bez ní. Podobného efektu bylo dosaženo i u HCV GT1a. Přidání RBV tento negativní efekt bazálních RAS prevnuje.

11.1.2 Léčebná varianta 2 – SOF/VEL

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčení fixní kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.

Toto doporučení se opírá o výsledky studie fáze III s názvem ASTRAL-1 u pacientů infikovaných HCV GT1, kteří byli léčení kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů bez RBV. SVR12 byla 98 %, u HCV GT1a byla SVR12 98 % a u 1b 99 %. HCV/HIV koinfekce byla studována ve studii ASTRAL-5. U léčebně naivních, opakovaně léčených, cirhotiků a necirhotiků bylo dosaženo SVR12 v 95 a 92 %.

11.1.3 Léčebná varianta 3 – ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (3D)

Tato léčebná kombinace se skládá z ombitasviru 12,5 mg, paritapreviru 75 mg a ritonaviru 50 mg v jedné tabletě (dávkování dvě tablety 1× denně spolu s jídlem) a dasabuviru 250 mg (dávkování jedna tableta 2× denně). Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Pacienti infikovaní HCV GT1b bez jaterní cirhózy by měli být léčení touto kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Naivní pacienti infikovaní HCV GT1b bez jaterní cirhózy s F0–F2 mohou být léčení touto kombinací po dobu 8 týdnů bez RBV.
- Pacienti infikovaní HCV GT1b s jaterní cirhózou by měli být léčení touto kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Pacienti infikovaní HCV GT1a bez jaterní cirhózy by měli být léčení touto kombinací po dobu 12 týdnů s RBV ve standardním váhově definovaném dávkování.
- Pacienti infikovaní HCV GT1a s jaterní cirhózou by měli být léčení touto kombinací po dobu 24 týdnů s RBV ve standardním váhově definovaném dávkování.

Uvedená doporučení jsou opřena o výsledky sedmi studií fáze III.

Studie SAPHIRE-I zkoumala SVR u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy. Léčení byli kombinací 3D s RBV po dobu 12 týdnů a SVR12 byla 95 % u GT1a

Tab. 3. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů bez jaterní cirhózy, pacientů dosud neléčených a pacientů s neúspěšnou léčbou PEG-IFN + RBV.Tab. 3. Treatment recommendations for HCV mono-infected or HCV/HIV co-infected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on treatment with PEG-IFN- α and ribavirin.

GT	Léčebně naivní (TN) nebo opakovaně léčení (TE)	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	2D	GZR/EBR	SOF + DCV	SOF + SMV
1a	TN	8–12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů s RBV	ne	12 týdnů bez RBV při HCV RNA \leq 800 000 IU/ml nebo 16 týdnů s RBV při HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml**	12 týdnů bez RBV	ne
	TE	12 týdnů s RBV* nebo 24 týdnů bez RBV					12 týdnů s RBV* nebo 24 týdnů bez RBV	
1b	TN	8–12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	8–12 týdnů bez RBV	ne	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne
	TE	12 týdnů bez RBV		12 týdnů bez RBV				
2	všichni	ne	12 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV	ne
3	TN	ne	12 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV	ne
	TE		12 týdnů s RBV*** nebo 24 týdnů bez RBV				12 týdnů s RBV*** nebo 24 týdnů bez RBV	
4	TN	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne	12 týdnů s RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV
	TE	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV				12 týdnů bez RBV při HCV RNA \leq 800 000 IU/ml nebo 16 týdnů s RBV při HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV
5/6	TN	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV	ne
	TE	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV					12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV	

SOF – sofosbuvir, LDV – ledipasvir, VEL – velpatasvir, GZR – grazoprevir, EBR – elbasvir, DCV – daclatasvir, SMV – simeprevir, GT – genotyp, RBV – ribavirin, HCV – virus hepatitidy C

* Přidat RBV pouze v případech detekce RAS, pokud je dostupné spolehlivé testování (bližší kapitola Léčebná varianta 1 – sofosbuvir/ledipasvir).

** Prodloužit na 16 týdnů a přidat RBV pouze u pacientů s RAS pro EBR před zahájením léčby, je-li testování dostupné.

*** Doplnit RBV pouze u pacientů s výchozími NS5A RAS Y93H, pokud je testování dostupné.

Tab. 4. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A), vč. pacientů dosud neléčených a pacientů s neúspěšnou léčbou PEG-IFN + RBV.

Tab. 4. Treatment recommendations for HCV mono-infected or HCV/HIV co-infected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin.

GT	Léčebně naivní (TN) nebo opakovaně léčení (TE)	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	2D	GZR/EBR	SOF + DCV	SOF + SMV
1a	TN	12 týdnů s RBV	12 týdnů bez RBV	24 týdnů s RBV	ne	12 týdnů bez RBV při HCV RNA \leq 800 000 IU/ml nebo 16 týdnů s RBV při HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml**	12 týdnů bez RBV	ne
	TE	12 týdnů s RBV* nebo 24 týdnů bez RBV					12 týdnů s RBV* nebo 24 týdnů bez RBV	
1b	TN	12 týdnů s RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne
	TE							
2	všichni	ne	12 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV	ne
3	TN	ne	12 týdnů s RBV*** nebo 24 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	24 týdnů s RBV	ne
	TE							
4	TN	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne	12 týdnů s RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV
	TE	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV				12 týdnů bez RBV při HCV RNA \leq 800 000 IU/ml nebo 16 týdnů s RBV při HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV
5/6	TN	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV	ne

SOF – sofosbuvir, LDV – ledipasvir, VEL – velpatasvir, GZR – grazoprevir, EBR – elbasvir, DCV – daclatasvir, SMV – simeprevir, GT – genotyp, RBV – ribavirin, HCV – virus hepatitidy C

* Přidat RBV pouze v případech detekce RAS, pokud je dostupné spolehlivé testování (bližie kapitola Léčebná varianta 1 – sofosbuvir/ledipasvir).

** Prodloužit na 16 týdnů a přidat RBV pouze u pacientů s RAS pro EBR před zahájením léčby, je-li testování dostupné.

*** Doplnit RBV pouze u pacientů s výchozími NS5A RAS Y93H, pokud je testování dostupné.

a 98 % u GT1b. Ve studii PEARL-IV byla SVR12 bez RBV 90 % a s RBV 97 %. Ve studii PEARL-III u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy infikovaných GT1b byla SVR12 bez RBV i s RBV

99 %. Ve studii TURQUOISE-1 u dosud neléčených osob bez jaterní cirhózy koinfikovaných HIV a stabilizovaných na režimech s atazanavirem nebo raltegravirem byla SVR12 po 12 týdnech 93 %, po

24 týdnech 91 %. U osob infikovaných GT1a byla SVR12 91 % a u infekcí GT1b byla SVR12 100 %.

U osob bez jaterní cirhózy v minulosti neúspěšně léčených PEG-IFN

a RBV léčených kombinací 3D s RBV ve studii SAPHIRE-II byla SVR12 u GT1a 96 % a u GT1b 97 %. Souhrnně u relabujících pacientů byla SVR12 95 %, u pacientů s částečnou odpovědí 100 % a 95 % u předchozích null-responderů. Ve studii PEARL-II byla SVR12 100 % u osob infikovaných GT1b a léčených 3D bez RBV a 97 % u osob léčených 3D s RBV. U dosud neléčených osob a osob v minulosti neúspěšně léčených s kompenzovanou cirhózou byla SVR12 92 % po 12týdenní léčbě a 96 % po 24týdenní léčbě s RBV (studie TURQUOISE-II). U osob infikovaných GT1a byla SVR12 92 % a u GT1b byla SVR12 99 %. U osob s hladinou AFP < 20 ng/ml, počtem trombocytů $\geq 90 \times 10^9/l$ a koncentrací albuminu $\geq 35 g/l$ byl počet relapsů 1 % po 12 týdnech a 0 % po 24 týdnech léčby. U pokročilejších pacientů s hodnotami AFP > 20 ng/ml, počtem trombocytů < $90 \times 10^9/l$ a koncentrací albuminu < 35 g/l byl počet relapsů 21 % po 12týdenní léčbě a 2 % po 24týdenní léčbě.

11.1.4 Léčebná varianta 4 – GZR/EBR

Kombinace GZR/EBR je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GZR 100 mg a EBR 50 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Dosud neléčení (naivní) pacienti a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT1b s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčení fixní kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Pokud není dostupné testování NS5A na RAS, léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT1a s jaterní cirhózou nebo bez ní a s výchozí HCV RNA > 800 000 IU/ml by měli být léčení touto kombinací po dobu 16 týdnů s RBV v obvyklém dávkování. Pacienti infikovaní HCV GT1a s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní s výchozí HCV RNA $\leq 800\,000$ IU/ml by měli být léčení 12 týdnů bez RBV.

- Pokud je dostupné testování NS5A, léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT1a s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní by měli být léčení touto kombinací po dobu 16 týdnů s RBV v obvyklém dávkování, pokud je HCV RNA > 800 000 IU/ml a jsou přítomny významné RAS pro kombinaci GZR/EBR (tab. 1). Pacienti infikovaní HCV GT1a s jaterní cirhózou nebo bez ní s výchozí HCV RNA $\leq 800\,000$ IU/ml a ti s výchozí HCV RNA > 800 000 IU/ml bez průkazu významných RAS by měli být léčení kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů bez RBV.

Tato doporučení jsou založena na výsledcích klinických studií fází II a III a na analýzách sebraných dat ze všech těchto studií.

Studie C-EDGE-TN zahrnovala léčebně naivní pacienty infikované HCV GT1a nebo 1b, kteří byli léčení kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů bez RBV. SVR12 byla u GT1a 92 % a u GT1b 99 %. Výsledek nebyl ovlivněn přítomností jaterní cirhózy. Studie C-EDGE-COINFECTION měla za cílovou populaci HCV/HIV koinfikované osoby s cirhózou nebo bez ní. Léčba probíhala 12 týdnů. SVR12 u HCV GT1a byla 97 % a u GT1b 95 %. SVR12 ve vztahu k virovému a přítomnosti významných RAS (tab. 1) ukazuje tab. 5.

Opakovaně léčené osoby byly cílovou populací studie C-EDGE-TE, léčebný režim byl GZR/EBR bez RBV po dobu 12 týdnů a SVR12 u HCV GT1a byla 92 %, u HCV GT1b 100 %. Stejný režim s RBV měl SVR12 u GT1a 93 % a GT1b 97 %. Šestnáctitýdenní podávání kombinace bez RBV vedlo k SVR12 u GT1a v 94 %, u GT1b v 98 % případů. Při podání 16 týdnů s RBV byla u obou GT SVR12 100 % (tab. 6).

11.1.5 Léčebná varianta 5 – SOF + DCV

Pacienti infikovaní HCV GT1a mohou být léčení kombinací SOF 400 mg denně

a DCV 60 mg denně. Dávka DCV musí být redukována na 30 mg u HIV/HCV koinfikovaných pacientů léčených ritoonavirem nebo atazanavirem/cobicistatem nebo elvitegravirem/cobicistatem a zvýšena na 90 mg u HIV/HCV koinfekce léčené efavirenzem.

Další indikace a režimy (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčení kombinací SOF a DCV po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Pacienti v minulosti léčení režimy založenými na podání PEG-IFN, pacienti DAA naivní infikovaní HCV GT1b s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní, by měli být léčení po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Pacienti v minulosti léčení režimy založenými na podání PEG-IFN, pacienti DAA naivní infikovaní HCV GT1a s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní, by měli být léčení po dobu 12 týdnů s RBV.
- V případě dostupnosti testování RAS by měli být pacienti v minulosti léčení režimy založenými na podání PEG-IFN, pacienti DAA naivní infikovaní HCV GT1a s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní s NS5A RAS prokazatelnými před zahájením léčby, léčení 12 týdnů s RBV. Pacienti bez NS5A RAS mohou být léčení 12 týdnů bez RBV.
- Pacienti v minulosti léčení režimy založenými na podání PEG-IFN, pacienti DAA naivní s kontraindikací nebo intolerancí RBV, by měli být léčení 24 týdnů bez RBV.

Uvedená doporučení se opírají o výsledky studií fáze IIb. Léčba po dobu 24 týdnů vedla k SVR ve 100 % případů bez RBV i s RBV u dosud neléčených pacientů. U pacientů léčených neúspěšně kombinací PEG-IFN, RBV a bocepreviru nebo telapreviru byla SVR 100% bez RBV a 95% s RBV. Dosud neléčení pacienti léčení 12 týdnů kombinací bez RBV dosáhli SVR v 98 % případů. Jedná se o výsledky studií fáze IIb s malými počty pacientů v jednotlivých skupi-

Tab. 5. SVR12 u léčebně naivních osob při kombinaci GZR/EBR ve vztahu k RAS a viremii u HCV GT1a.

Tab. 5. SVR12 rates among patients naïve to treatment with GZR/EBR HCV GT1a based on RAS and HCV RNA levels.

HCV GT1a, naivní, 12 týdnů bez RBV	SVR12 (%)
HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml a RAS nepřítomny	99
HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml a RAS přítomny	100
HCV RNA > 800 000 IU/ml a RAS nepřítomny	97
HCV RNA > 800 000 IU/ml a RAS přítomny	52

Tab. 6. SVR12 u opakovaně léčených osob při kombinaci GZR/EBR ve vztahu k RAS a viremii u HCV GT1a.

Tab. 6. SVR12 rates of GZR/EBR among treatment-experienced HCV GT1a patients based on RAS and HCV RNA levels.

HCV GT 1a, naivní, 12 týdnů bez RBV	SVR12 (%)
HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml a RAS nepřítomny*	100
HCV RNA > 800 000 IU/ml a RAS nepřítomny	97
HCV RNA > 800 000 IU/ml a RAS přítomny	29

* Žádný pacient ve studiích fáze II a III neměl při HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml prokázanou přítomnost RAS pro elbasvir.

HCV – virus hepatitidy C, GT – genotyp, RBV – ribavirin, SVR – setrvalá virologická odp.

nách. Doporučení pro HIV/HCV koinfikované pacienty se opírá o výsledky studie ALLY-2.

11.2 Genotyp HCV 2

11.2.1 Léčebná varianta 1 – SOF + VEL

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti a pacienti opakovaně léčení s kombinovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčení kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.

Toto doporučení se opírá o výsledky studie fáze III ASTRAL-2. Uvedený režim dosáhl SVR12 v 99 % případů. Ve studii ASTRAL-5 (HIV/HCV koinfekce) byla SVR12 100%.

11.2.2 Léčebná varianta 2 – SOF + DCV

Pacienti infikovaní HCV GT2 mohou být léčení kombinací SOF 400 mg denně a DCV 60 mg denně.

Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti a pacienti opakovaně léčení s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčení kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.

11.3 Genotyp HCV 3

11.3.1 Léčebná varianta 1 – SOF/VEL

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti bez jaterní cirhózy by měli být léčení fixní kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Pokud není dostupné testování NS5A RAS, opakovaně léčení pacienti bez cirhózy, léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou cirhózou by měli být léčení kombinací po dobu 12 týdnů s RBV ve standardním dávkování.
- Pokud je testování NS5A RAS dostupné, opakovaně léčení pacienti

bez cirhózy, léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou cirhózou s NS5A RAS Y93H prokazatelnou před zahájením léčby by měli být léčení kombinací po dobu 12 týdnů s RBV ve standardním dávkování. Pacienti bez této RAS mohou být léčení 12 týdnů bez RBV.

- Testování NS5A RAS u HCV GT3 je technicky složité, proto se nemusí vždy jednat o spolehlivé výsledky.
- Pacienti s kontraindikací nebo intolerancí RBV by měli být léčení po dobu 24 týdnů bez RBV.

Doporučení se opírají o výsledky studie fáze III ASTRAL III, v rámci které byli pacienti s HCV GT3 léčení kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů bez RBV. U naivních osob bez cirhózy byla SVR12 98 %, u naivních osob s kompenzovanou cirhózou 93 %, u opakovaně léčených pacientů bez cirhózy 91 % a u pacientů s cirhózou 89 %. Výše uvedená doporučení pro pacienty s RAS se opírají o analýzu všech studií fáze III, vč. HCV/HIV koinfikovaných pacientů.

11.3.2 Léčebná varianta 2 – SOF + DCV

SOF je podáván v dávce 400 mg denně, DCV 60 mg denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti bez cirhózy by měli být léčení kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Pokud není dostupné testování NS5A RAS, opakovaně léčení pacienti bez cirhózy by měli být léčení kombinací s RBV v obvyklém dávkování.
- Pokud je testování NS5A RAS dostupné, opakovaně léčení pacienti bez cirhózy s prokazatelnou RAS NS5A Y93H před zahájením léčby by měli být léčení kombinací s RBV v obvyklém dávkování po dobu 12 týdnů. Pacienti bez této RAS mohou být léčení kombinací bez RBV po dobu 12 týdnů.
- Léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti s jaterní cirhózou by měli být

léčení kombinací s RBV v obvyklém dávkování po dobu 24 týdnů.

- Pacienti s kontraindikací nebo intolerancí RBV by měli být léčeni po dobu 24 týdnů bez RBV.

Ve studii fáze IIb s touto kombinací podávanou po dobu 24 týdnů byla SVR 89 % u dosud neléčených pacientů bez jaterní cirhózy. Ve studii fáze III ALLY-3 byli pacienti léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 97 % mezi dosud neléčenými necirhotiky a 58 % mezi dosud neléčenými cirhotiky. Mezi opakovaně léčenými necirhotiky byla SVR12 94 % a mezi opakovaně léčenými pacienty s jaterní cirhózou byla SVR12 69 %. Léčba byla dobře tolerována, vedlejší reakce nikdy nevedly k ukončení léčby.

11.4 Genotypy HCV 4

11.4.1 Léčebná varianta 1 – SOF/LDV

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně.

Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů s RBV ve standardním dávkování.
- Opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní s kontraindikací nebo intolerancí RBV by měli být léčeni kombinací bez RBV po dobu 24 týdnů.

Doporučení se opírá především o výsledky studie SYNERGY. SVR12 byla 95 % (20/21 – jeden pacient ukončil studii předčasně). Nejasné zůstává, zda by u dosud neléčených osob mohla být léčba zkrácena na 8 týdnů.

11.4.2 Léčebná varianta 2 – SOF/VEL

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.

Doporučení se opírá o studie fáze III ASTRAL-1 a ASTRA-5 (HIV/HCV ko-infekce).

11.4.3 Léčebná varianta 3 – ombitasvir + paritaprevir/ritonavir (2D)

Pacienti infikovaní HCV GT4 mohou být léčeni kombinací ombitasviru (12,5 mg), paritapreviru (75 mg) a ritonaviru (50 mg) v jedné tabletě (celková denní dávka je dvě tablety denně). Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Pacienti infikovaní HCV GT4 s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni fixní kombinací 2D s RBV ve standardním dávkování po dobu 12 týdnů.

11.4.4 Léčebná varianta 4 – GZR/EBR

Kombinace GZR/EBR je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GZR 100 mg a EBR 50 mg. Standardní dávkování je jedna tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní s výchozí HCV RNA > 800 000 IU/ml by měli být léčeni kombinací po dobu 16 týdnů s RBV v obvyklém dávkování.

11.4.5 Léčebná varianta 5 – SOF + DCV

SOF je podáván v dávce 400 mg denně, DCV 60 mg denně. Konkrétní

použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti s jaterní cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů s RBV v obvyklém dávkování.
- Opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou nebo bez ní s kontraindikací nebo intolerancí RBV by měli být léčeni kombinací bez RBV po dobu 24 týdnů.

11.4.6 Léčebná varianta 6 – SOF + SMV

Dávkování SOF 400 mg denně a SMV 150 mg denně po dobu 12 týdnů. Konkrétní použití této kombinace je následující (tab. 3 a 4):

- Léčebně naivní pacienti s jaterní cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů bez RBV.
- Opakovaně léčení pacienti s jaterní cirhózou nebo bez ní by měli být léčeni kombinací po dobu 12 týdnů s RBV v obvyklém dávkování.
- Opakovaně léčení pacienti s jaterní cirhózou nebo bez ní s kontraindikací nebo intolerancí RBV by měli být léčeni kombinací bez RBV po dobu 24 týdnů.

Tato doporučení se opírají o výsledky studie fáze III PLUTO, která zahrnuje 40 pacientů s HCV GT4.

11.5 Genotypy HCV 5 a 6

Tyto GT se v ČR prakticky nevyskytují, léčebné varianty proto nebudou rozebírány. V případě nutnosti lze všechny léčebné možnosti nalézt v textu standardních doporučení vydaných EASL na www.easl.eu.

12. Monitorování léčby HCV infekce

12.1 Monitorování účinnosti léčby

Monitorování účinnosti léčby je založeno na opakovaném sledování séro-

vých koncentrací HCV RNA. K tomuto účelu je třeba užívat metody o standardní citlivosti ≤ 15 IU/ml. Nutné je dbát na to, aby při sledování jednoho konkrétního pacienta byla využívána stejná metoda, ideálně stejná laboratoř. Pro účely monitorování účinnosti léčby a pro kvalifikované rozhodování o pokračování či naopak o ukončení protivirové léčby je třeba respektovat definované časové body, kdy je vyšetření HCV RNA indikováno. Časové body, kdy je vhodné vyšetření HCV RNA, se mohou u jednotlivých léčebných variant lišit.

Obecně jde především o tyto indikace:

- ověření adherence pacienta k léčbě (týden 2 nebo 4 léčby),
- rozhodnutí o úspěchu léčby, tj. v okamžiku ukončení léčby a ve 12. a/nebo 24. týdnu po skončení léčby (SVR).

12.2. Monitorování bezpečnosti léčby HCV infekce

Dosud nebyly definovány vhodné intervaly klinických kontrol z pohledu monitorování možných nežádoucích účinků léčby. Tyto je třeba individualizovat s ohledem na dostupná data o výskytu možných vážnějších nežádoucích reakcí, které jsou však u bezinterferonových léčebných režimů velmi vzácné.

Pacienti léčení protivirovými režimy se SOF by měli mít pravidelně kontrolovány renální funkce. SMV může být příčinou zvýšení hladiny nepřímého bilirubinu a kožních reakcí. 3D kombinace může rovněž vést ke vzestupu hladiny nepřímého bilirubinu, během prvních 4 týdnů dochází často k asymptomatické elevaci ALT. Tato nekoreluje výskytem ani časově s hyperbilirubinemií. Vážné vedlejší reakce byly popsány v rámci klinických studií u cca 2,5 % pacientů léčených kombinací GZR/EBR ± RBV. Kromě s placebem srovnatelných reakcí typu cefalea, únava, dyspepsie se vyskytly kolem 10. týdne léčby asymptomatické elevace ALT do pětinašobku normy. Spon-

tánně odezněly při pokračování léčby nebo nejpозději po jejím ukončení.

12.3 Monitorování lékových interakcí během léčby HCV infekce

Dostupné nové protivirové léky často přinášejí množství lékových interakcí. Proto je třeba před podáváním a během podávání nových léčebných režimů opakovaně monitorovat současně podávanou medikaci. V nutných případech je nutné konkomitantní léčbu přerušit (pokud lze) nebo zvolit alternativu s menším rizikem interakcí.

13. Metody zvýšení adherence pacientů k léčbě

Plná adherence ke všem podávaným a výše diskutovaným preparátům je základní podmínkou dosažení vysoké úspěšnosti léčby, tj. vysoké SVR. Není-li tato podmínka splněna, je vysoké riziko selhání léčby, ať už ve formě „breakthrough“ fenoménu či relapsu HCV po skončení protivirové léčby, v případě podání DAA se dále zvyšuje také riziko vzniku virologické rezistence. Existuje několik základních opatření, jak adherenci zvýšit:

- Před zahájením léčby je nutno s pacienty diskutovat veškeré možné a očekávané vedlejší účinky léčby. Je potřeba pacientům vysvětlit, že řadě z nich lze účinně zabránit či je terapeuticky ovlivnit v případě jejich rozvoje během protivirové léčby.
- Klíčovým opatřením je přístup pacientů ke specialistům multidisciplinárního týmu s maximem zkušeností s terapií HCV infekce a se zvládnutím všech nežádoucích účinků, s monitoringem účinnosti a bezpečnosti protivirové léčby.
- Alkohol negativně ovlivňuje výsledky protivirové léčby. Během léčby by proto měla být pacientům doporučována abstinence či maximální možná redukce jeho příjmu. Pacientům s pokračující konzumací alkoholu během protivirové léčby by měla být poskytnuta veškerá další dostupná péče.

14. Péče o pacienty s dosaženou SVR

Pacienti bez jaterní cirhózy, kteří dosáhli SVR, by měli být znovu testováni ve 48. týdnu po skončení léčby. Pokud je v tomto okamžiku sérová HCV RNA nedetekovatelná, je možno považovat HCV infekci za vyléčenou v daném případě a HCV RNA již dále nemusí být vyšetřována. Pacienti se SVR, u nichž ale byly před zahájením protivirové léčby přítomny ještě jiné možné příčiny jaterního onemocnění (diabetes mellitus, zvýšený příjem alkoholu), by měli být dále sledováni v odborných poradnách. Interval sledování nebyl stanoven.

Pacienti s jaterní cirhózou a pacienti s přemostující fibrózou (METAVIR F3), kteří dosáhnou SVR, by měli být zařazeni do programů surveillance HCC a měla by být u nich monitorována možná progresivní portální hypertenze. U této skupiny nemocných je proto indikována abdominální sonografie v intervalu 6 měsíců, a pokud byly přítomny jícnové varixy před zahájením léčby, je třeba provádět endoskopické vyšetření v intervalu 1 roku. Další faktory, diabetes mellitus typu 2 či anamnéza abúzu alkoholu, mohou tento navrhovaný postup modifikovat.

U osob s vysokým rizikem infekce, jako jsou např. intravenózní uživatelé drog či homosexuálové, je třeba uvažovat i o riziku reinfekce. Riziko reinfekce je nicméně malé, publikovaná data se pohybují v rozmezí 1–8 % ročně.

15. Léčba pacientů s HCC bez indikace k Tx jater

Protivirová léčba je indikována pouze v případě, že u pacienta lze použít některou potenciálně kurativní metodu léčby HCC. V takovém případě se pravidla léčby této skupiny pacientů nijak neliší od pravidel probraných v předchozích kapitolách.

16. Léčba pacientů s pokročilým jaterním onemocněním

16.1 Kompenzovaná jaterní cirhóza

Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou představují skupinu osob, u kte-

rých by měla být protivirová léčba zahájena co nejdříve. Všechny komplikace jaterní cirhózy, dekompenzace a rozvoj HCC, se v této skupině mohou objevit v krátkém časovém horizontu. Snížení incidence dekompenzace a HCC v případech úspěšné léčby bylo prokázáno opakovaně metaanalýzami. Tito pokročilí pacienti rovněž vyžadují zvláštní péči ve smyslu prevence a včasné léčby závažných nebo potenciálně závažných nežádoucích účinků léčby. Jde většinou o pacienty, kteří jsou ve srovnání s pacienty bez cirhózy starší, mají řadu souběžné medicíny, a tudíž také léčbu hůře snášejí. Tito pacienti by měli být v současné době léčení pouze režimy bez interferonu a ideálně i bez RBV, abychom dosáhli maximální možné účinnosti a předešli závažným nežádoucím účinkům, které by mohly vést k předčasnému ukončení terapie.

16.2 Pacienti indikovaní k Tx jater

Tx jater je postupem volby u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění. Rekurence HCV infekce s reinfekcí štěpu po Tx je prakticky 100%, životnost štěpu je také u pacientů s rekurentní HCV infekcí zkrácena. U pacientů čekajících na Tx jater je protivirová léčba jednoznačně indikována, protože v případech, kdy je HCV RNA nedetekovatelná alespoň 30 dnů před vlastní Tx, nedochází k rekurenci infekce po Tx jater.

Pro pacienty před Tx jater platí následující doporučení:

- Pacienti s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh A, u nichž je indikací k Tx průkaz HCC, mají být léčení dle standardních doporučení pro pacienty s kompenzovanou cirhózou. Podávání protivirové léčby by však nemělo oddálit zařazení pacienta do čekací listiny či Tx samotnou.
- U pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C (s dekompenzovanou jaterní cirhózou) je absolutně kontraindikováno použití režimů založených na INF- α , bezinterferonové

režimy představují optimální léčebnou strategii díky absenci nežádoucích účinků a vysoké šanci na dosažení SVR. Léčba má být vedena v transplantačních centrech nebo v centrech, která mají s protivirovou léčbou dekompenzovaných cirhotiků zkušenost.

V současné době stále zůstává otevřena otázka, zda pacienti s dekompenzovanou cirhózou, kteří jsou zároveň kandidáty Tx jater, mají být léčení před Tx nebo až časně po ní. Rozhodnutí je individuální a je ovlivněno zejména předpokládanou délkou doby v čekací listině v daném transplantačním centru a pokročilostí jaterní dysfunkce. Léčba u pacienta s dekompenzovanou jaterní cirhózou před Tx má dva základní cíle – prevenci reinfekce jaterního štěpu a zlepšení jaterní funkce. Potransplantační průběh bez HCV reinfekce je pak nekomplikovaný, zlepšení jaterní funkce před Tx s následným vyřazením z čekací listiny je zásadní zejména v situaci nedostatku vhodných jaterních štěpů k Tx. Problémem však zůstává načasování a délka protivirové léčby v čekací listině. U pacientů, kteří jsou z čekací listiny vyřazeni pro zlepšení jaterní funkce, musíme i po úspěšné léčbě počítat s rizikem další dekompenzace a vzniku HCC.

Léčba kombinací SOF s RBV před Tx byla první kombinací použitou jako prevence rekurence HCV v jaterním štěpu u pacientů s GT1 a GT4. V současné době je tato kombinace již opuštěna pro nízkou účinnost.

Léčba režimy obsahujícími proteázový inhibitor nemá být použita u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C pro vysoké riziko nežádoucích účinků spojené s vyššími koncentracemi léků v krvi. Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou zařazení v čekací listině k Tx jater mají být léčení kombinací SOF a NS5A inhibitoru, tedy LDV, DCV či VEL, ideálně bez použití RBV. Účinnost léčby je však nižší než u pacientů s kompenzovanou cirhózou, riziko dekompenzace a nežá-

doucích účinků v průběhu léčby je vyšší u pacientů s MELD skóre ≥ 15 . Pacienti s dekompenzovanou cirhózou a MELD skóre ≥ 18 –20 mají být léčení až po Tx jater.

16.3 Pacienti po Tx jater

Rekurence HCV infekce po Tx jater postihuje téměř všechny pacienty. Průběh infekce po Tx je akcelerován a přibližně u 1/3 pacientů se rozvine jaterní cirhóza během 5 let po Tx. V posledních letech se jasně prokázalo, že úspěšná protivirová léčba má velmi pozitivní vliv na přežití štěpu i pacienta.

Pacienti s potransplantační rekurencí HCV infekce jsou proto kandidáty protivirové léčby. Léčba má být zahájena urgentně u pacientů s fibrotizující cholestatickou hepatitidou a rovněž u pacientů s cirhózou štěpu a portální hypertenzí, neboť tito jsou nejvíce ohroženi ztrátou štěpu a úmrtím. V současné době jsou však kandidáty protivirové léčby všichni nemocní s prokázanou rekurencí HCV. Léčba po Tx má být zahájena časně, ideálně ihned po zvládnutí časných pooperačních komplikací.

16.3.1 Léčebné varianty po Tx jater

- Pacienti s rekurencí HCV po Tx jater s GT1, GT4, GT5 a GT6 bez cirhózy (fibróza F0–F3), s kompenzovanou či dekompenzovanou cirhózou štěpu, mohou být léčení fixní kombinací SOF a LDV po dobu 12 týdnů nebo kombinací SOF s DCV a RBV po dobu 12 týdnů. Dávkování imunosupresiv není třeba upravovat, pravidelná monitorace jejich hladin je však doporučena.
- Pacienti s rekurencí HCV po Tx jater s GT2 bez cirhózy (fibróza F0–F3), s kompenzovanou či dekompenzovanou cirhózou štěpu, mají být léčení fixní kombinací SOF a DCV po dobu 12 týdnů s RBV. Dávkování imunosupresiv není třeba upravovat.
- Pacienti s rekurencí HCV po Tx jater s GT3 bez ohledu na stupeň fibrózy jaterního štěpu, mohou být léčení

kombinací SOF s DCV a RBV po dobu 24 týdnů.

- Pacienti s rekurencí HCV po Tx jater infikovaní GT1–6 bez cirhózy (fibróza F0–F3), s kompenzovanou či dekompenzovanou cirhózou štěpu, mohou být léčeni fixní kombinací SOF a VEL po dobu 12 týdnů. Pacienti infikovaní GT3 s dekompenzovanou cirhózou štěpu mají být léčeni 24 týdnů spolu s RBV. Je doporučeno pravidelné monitorování hladin imunopresiv.

Dávka RBV má být upravena individuálně dle renálních funkcí, u pacientů s cirhózou štěpu má být zahájeno podávání RBV v dávce 600 mg denně a dávka má být upravena dle tolerance. Pacienti s kontraindikací podání RBV mají být léčeni fixní kombinací SOF a LDV nebo VEL po dobu 24 týdnů.

17. Opakovaná léčba pacientů bez SVR

17.1. Léčba po terapii PEG-IFN + RBV + telaprevir/boceprevir/SMV

Pacienti léčení v minulosti trojkombinací s použitím NS3/4A inhibitoru by měli být léčeni kombinací SOF a NS5A inhibitoru.

17.2 Léčba po terapii čistě perorálním režimem DAA

Pacienti se selháním léčby kombinací DAA by měli být léčeni kombinací obsahující lék s vysokou bariérou rezistence (v současnosti jde o SOF) v kombinaci s 1–3 dalšími virostatiky, ideálně bez zkřížené rezistence s léky použitými v minulosti. Opakovaná léčba by měla obsahovat RBV a měla by trvat 12 týdnů. U pacientů s F3 nebo F4 by měla léčba trvat 24 týdnů. Při kontraindikaci RBV nebo při intoleranci RBV by měla léčba trvat 24 týdnů i u méně pokročilého onemocnění.

18. Léčba pacientů s komorbiditami

18.1 Koinfekce HBV/HCV

U naprosté většiny pacientů HBV/HCV koinfikovaných je hlavní příčinou jater-

ního onemocnění HCV, replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová hladina HBV DNA je pod hranicí detekce. Z uvedeného vyplývá, že u těchto osob je zapotřebí stanovit replikační aktivitu obou virů, tj. stanovit sérové koncentrace HBV DNA i HCV RNA. Indikováno je i vyšetření sérologie HDV (případně i HEV RNA). Pokud je hlavním patogenetickým činitelem HCV, je třeba v případech koinfekce postupovat stejně jako u monoinfekce HCV. Po dosažení eliminace HCV je určité riziko reaktivace HBV. Pokud k této situaci dojde a objeví se významná replikace HBV, je indikováno zahájení léčby nukleotidovými analogy. Nukleotidová analoga jsou indikována jako součást protivirové léčby i v případě, že významná replikace HBV je přítomna i před zahájením protivirové léčby HCV infekce.

18.2 Osoby s extrahepatálními manifestacemi HCV infekce

Delší dobu je známa asociace HCV s mnoha onemocněními autoimunitní povahy nebo povahy imunokomplexového orgánového postižení. Typickým zástupcem tohoto typu postižení je systémová vaskulitida s multiorgánovým postižením při smíšené kryoglobulinemii. Nepochybná je i asociace HCV infekce s B buněčným non-Hodgkinským lymfomem (B-NHL). U většiny těchto extrahepatálních manifestací je v tuto chvíli prokazatelný přínos bezinterferonových režimů a dosažení SVR. Podle některých prací se zdá, že dosažení SVR12 může u HCV asociovaných B-NHL vést k jejich regresi. O ústupu a zlepšení klinických manifestací smíšené kryoglobulinemie se v současné době při dosažení SVR nepochybuje.

18.3 Pacienti v pravidelném dialyzačním léčení

Pacienti zařazení do PDL představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. Základním kritériem pro zahájení protivirové

léčby pacienta v PDL je perspektiva Tx ledviny. V ostatních případech je třeba zcela individuální přístup, zvážení závažnosti jaterního postižení, celkové prognózy nemocného, a především možných rizik vyplývajících z podání protivirové léčby. Léčba pacientů v PDL by měla být vedena na pracovišti majícím s touto skupinou nemocných zkušenosti.

HCV infekce je u pacientů v PDL asociována s vyšší všeobecnou i jaterní mortalitou. Hlavním faktorem limitujícím přežití těchto nemocných však zůstává kardiovaskulární morbidita.

V průběhu roku 2016 byla vydána níže uvedená společná doporučení České hepatologické společnosti ČLS JEP a České nefrologické společnosti pro diagnostiku a terapii HCV infekce.

18.3.1 Diagnostika HCV infekce u pacientů s onemocněním ledvin

Vyšetření anti-HCV je indikováno při zahájení dispenzarizace pacienta v nefrologické ambulanci, zejména při stadiu CKD (chronic kidney disease) $\geq 3b$, dále pak při zahájení programu náhrady funkce ledvin (pravidelná hemodialýza, peritoneální dialýza, příprava k Tx ledviny). Vyšetření anti-HCV má být následně prováděno alespoň 1× ročně, při nově vzniklé elevaci ALT nad dvojnásobek normy ihned, pak s odstupem 4 týdnů. Anti-HCV pozitivní, HCV RNA negativní pacienti s CKD mají mít jako screeningové vyšetření testováno HCV RNA 1× ročně.

Při zjištění anti-HCV positivity má být testována HCV RNA. V případě, že je pozitivní, má být pacient odeslán do specializované hepatologické či infekční ambulance, má být kvantitativně stanovena HCV RNA a vyšetřen GT a subtyp viru, posouzena jaterní funkce (jaterní enzymy, bilirubin, albumin, protrombinový čas). Metodou volby je nyní neinvazivní vyšetření pokročilosti jaterní fibrózy pomocí shear-wave či transienční elastografie, jaterní biopsie má být provedena pouze u vybraných případů k vyloučení jiné

jaterní choroby, např. amyloidózy. Gastroskopie má být doplněna u pacientů s cirhózou s tuhostí jater nad 20 kPa k posouzení známek portální hypertenze.

Protivirová léčba má být zvážena u všech pacientů s CKD, s prokázanou HCV infekcí (akutní i chronickou). Interferonové režimy nejsou u pacientů v programu náhrady funkce ledvin doporučeny ani v případě, že ještě nemají pokročilou fibrózu jater. Léčebný režim určuje hepatolog/infektolog na základě následujících parametrů: GT HCV, stupeň fibrózy, přidružená medikace, perspektiva Tx ledviny. Praktický postup vyšetření anti-HCV pozitivního pacienta s CKD před zařazením do čekací listiny k Tx ledviny je uveden na schématu 1.

18.3.2 Terapeutické možnosti

Použití RBV u této populace je limitováno, dávkování je třeba individualizovat. Zprávy jsou o podávání RBV 200 mg denně, 200 mg obden nebo 200 mg 3× týdně (vždy po hemodialýze). Doporučení týkající se použití bezinterferonových režimů jsou následující:

Osoby s $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Není třeba redukovat dávku těchto preparátů či kombinací: SOF/LDV, SOF/VEL, 3D, GZR/EBR, SOF + DAC a SOF + SMV. Pro tyto osoby platí výše uvedená léčebná doporučení.

Osoby s $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

V tuto chvíli nejsou dostupná bezpečnostní a účinnostní data o režimech založených na podání SOF. SOF je eliminován hlavně ledvinami a jeho použití u CKD 4 a 5 nebo u pacientů v PDL je mimo schválené znění SPC.

Z výše uvedeného důvodu by osoby s pokročilou renální insuficiencí či osoby v PDL měly být léčeny preferenčně režimy neobsahujícími SOF.

Mezi doporučené režimy patří níže následující varianty. K jednotlivým re-

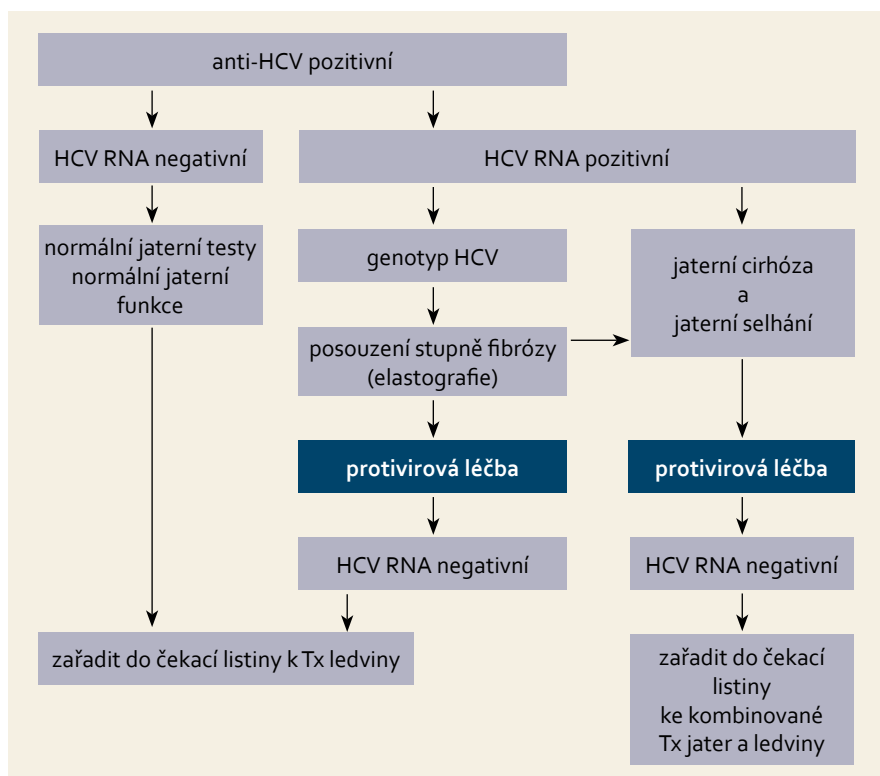


Schéma 1. Praktický postup před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny u anti-HCV pozitivních pacientů.

Scheme 1. Current recommendations for approach to anti-HCV positive patients before listing them for kidney transplantation.

žimům uvádíme i studie poskytující datovou oporu v této indikaci.

• 3D

Studie RUBY-1 (3D ± RBV, 12 týdnů) dosáhla SVR12 v 90 % u pacientů s CKD4 ($eGFR 15\text{--}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a CKD5 ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). HCV GT1b byl léčen bez RBV, pacienti s HCV GT1a s RBV v dávce 200 mg 1× denně. Většina pacientů na RBV vyvinula progresivní anémii s nutností podávání vyšších dávek erythropoetinu.

• GZR/EBR

Studie C-SURFER (GZR/EBR 12 týdnů) u pacientů s HCV GT1 a CKD4 a CKD5, 75 % osob na hemodialýze, SVR12 dosáhla v 94 % případů.

18.4 Příjemci orgánových štěpů (s výjimkou jater)

HCV infikovaní příjemci transplantované ledviny jsou ohroženi rychlým průběhem jaterní fibrózy. HCV přitom negativně ovlivňuje přežití štěpu i pa-

cienta. Přežití pacienta je ovlivněno i dalšími faktory asociovanými s HCV (HCV asociovanou glomerulonefritidou), ale i faktory bez vztahu k HCV. I v této skupině nemocných je hlavním limitujícím faktorem kardiovaskulární morbidita. Přítomnost jaterní cirhózy v okamžiku Tx ledviny je jedním z nejvýznamnějších negativních faktorů asociovaných se špatnou prognózou po Tx. Podání PEG-IFN je po orgánových Tx kontraindikováno pro riziko rejekce štěpu, proto by tito pacienti měli být léčeni bezinterferonovými režimy.

V randomizované studii u pacientů po Tx ledviny byl studován režim SOF/LDV a SVR12 bylo dosaženo ve 100 % případů u pacientů léčených s HCV GT1 po dobu 12 týdnů a HCV GT4 po dobu 24 týdnů. Obě skupiny byly léčeny bez RBV. Studie z reálné praxe již reportují příznivá data o účinnosti mnoha různých bezinterferonových režimů u pacientů po Tx ledviny.

Data o HCV infekci u pacientů před nebo po Tx srdce jsou kontroverzní. Z možností protivirotické léčby by měly být preferovány bezinterferonové režimy, zvážení rizik a přínosů je přísně individuální.

HCV infekce je považována v řadě center za kontraindikaci Tx plic, perspektiva bezinterferonové léčby po Tx ale takovou kontraindikaci činí jen relativně.

18.5 Hemofilici

Charakteristiky HCV infekce u pacientů s různými typy hemofilií se nijak neliší od pacientů HCV pozitivních bez hemofilie. Metodou volby pro určení stadia jaterního postižení jsou v této skupině neinvazivní metody, v případech, kdy je indikováno měření portosystémového gradientu, lze provést současně i jaterní biopsii transjugulárním přístupem. Úmrtí z jaterních příčin patří v této skupině pacientů mezi nejčastější příčiny úmrtí. S výjimkou omezení pro jaterní biopsii je péče o HCV pozitivní hemofiliky stejná jako pro ostatní populaci. Nová DAA lze proto u této skupiny použít podle stejných pravidel.

18.6 Aktivní uživatelé drog

Drogová závislost je uvedena v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů. Na pacienta drogově závislého je proto nutné pohlížet jako na člověka nemocného. Ani medicínsky ani eticky není tedy odůvodnitelné odmítnutí jakékoli léčby uživatelům drog. Rozhodující je vždy zvážení přínosu a rizika pro individuálního pacienta.

Aktivní abúzus alkoholu a drog negativně ovlivňuje adherenci k léčbě. Drogově závislí mají častější výskyt poruch mentálního zdraví, častější psychiatrické onemocnění. Obojí dále zhoršuje adherenci k terapii. Studie léčených pacientů s aktivní drogovou závislostí ukazují srovnatelný efekt terapie chronické HCV infekce s jinými skupinami infikovaných osob.

Zcela zásadní podmínkou pro zahájení terapie je motivace pacienta a jeho adherence k terapii. Předčasné ukončení terapie na základě špatné adherence je častější v prvních 12 týdnech. Kontrolou pomůcek a další intervencí u uživatelů drog lze snížit riziko reinfekce.

K léčbě musí být pacient motivován a musí spolupracovat, aby bylo možno snížit riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků terapie. Tyto často souvisejí se současným užíváním drog a kombinované protivirotické terapie. Léčba drogově závislých je multifaktoriální a multioborová. Předpokládá zajištění psychiatrické intervence a sociálního šetření. Drogově závislý musí být před léčbou vyšetřen psychiatrem nebo lékařem pro léčbu závislosti. K uživatelům drog musí být vždy individuální přístup.

Pacienti na substituční léčbě jsou považováni za pacienty s kontrolovaným psychiatrickým onemocněním. Postup, diagnostika a terapie virové hepatitidy C u spolupracujícího pacienta, u pacienta s aktivní drogovou závislostí (nebo na substituční terapii), je shodný s doporučeným postupem u pacientů bez závislosti.

18.7 Akutní HCV infekce

Průběh akutní HCV infekce je ve většině případů asymptomatický, ale ke chronickému průběhu onemocnění dochází v 50–90 % případů. Symptomatický průběh, ženské pohlaví, nižší věk a GT *IL28B* CC jsou faktory asociované se spontánní eliminací viru. Žádný z těchto parametrů však nemá dostatečnou individuální prediktivní hodnotu. Pacienti s diagnostikovanou akutní hepatitidou C by měli být považováni za kandidáty protivirotické léčby. Dosud byly publikovány malé studie s podáním SOF/LDV u akutní hepatitidy C vyvolané HCV GT1, SVR12 byla 93 % (13/14) po čtyřtýdenní léčbě.

Ideální okamžik zahájení protivirotické léčby nebyl u akutní HCV infekce definován. Někteří autoři považují za

ideální okamžik k zahájení léčby okamžik vzniku elevace ALT, a to bez ohledu na přítomnost či absenci dalších klinických příznaků. Alternativou postupu je vyčkat do 12. týdne od vzniku příznaků a léčbu zahájit pouze u osob, které jsou i v tomto okamžiku HCV RNA pozitivní. Tento postup se jeví racionální především v symptomatických případech u osob s GT CC lokusu rs12979860 genu *IL28B*.

18.8 Pacienti s koinfekcí HCV + HIV

18.8.1 Základní fakta

Infekce HIV negativně ovlivňuje průběh akutní i chronické HCV infekce. Proto testování event. koinfekce HCV/HIV je standardní součástí vyšetřování pacientů s infekcí HCV. Jaterní choroby, zejména vzniklé v souvislosti s chronickou HCV infekcí, jsou v současnosti nejčastější příčinou úmrtí mezi HIV pozitivními pacienty. HIV/HCV koinfikované osoby mají většinou významně vyšší viremii než osoby infikované jenom HCV.

18.8.2 Diagnóza HCV/HIV koinfekce

Všechny osoby HIV pozitivní by měly být vyšetřeny na HCV infekci. Zde je třeba myslet na skutečnost, že část osob s HIV infekcí (a především s nízkým počtem CD4 buněk) je anti-HCV negativní nebo že titr anti-HCV je minimální, a je proto neprokazatelný. U všech HIV pozitivních osob je tedy správné uvažovat vždy o vyšetření sérové HCV RNA metodou PCR. Všechny osoby HIV pozitivní, u kterých je sérová HCV RNA negativní (zejména u těch, které jsou přitom anti-HCV pozitivní), je třeba vyšetřovat opakovaně.

Pokročilost jaterního procesu se u HIV/HCV koinfikovaných posuzuje především neinvazivními metodami stejně jako u osob monoinfikovaných HCV. Všem osobám HIV pozitivním by měla být doporučena vakcinace proti HBV (pokud jsou HBsAg a anti-HBs negativní) a vakcinace proti viru hepatitidy A. Samozřejmostí je minimalizace expozice všem ostatním hepatotoxickým vlivům (zejména alkoholu).

Tab. 7. Přehled základních možných interakcí terapeutických variant HIV a HCV infekce.

Tab. 7. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV anti-retrovirals.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	abacavir	■	■	■	■	■	■	■
	emtricitabin	■	■	■	■	■	■	■
	lamivudin	■	■	■	■	■	■	■
	tenofovir	■	■	■	■	■	■	■
Non-nukleosi- dové inhibitory reverzní transkriptázy	efavirenz	■	■	■	■	■	■	■
	etravirin	■	■	■	■	■	■	■
	nevirapin	■	■	■	■	■	■	■
	rilpivirin	■	■	■	■	■	■	■
Inhibitory proteázy	atazanavir; atazanavir/ritonavir; atazanavir/cobicistat	■	■	■	■	■	■	■
	darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	■	■	■	■	■	■	■
	lopinavir/ritonavir	■	■	■	■	■	■	■
Inhibitory vstupu a integrázy	dolutegavir	■	■	■	■	■	■	■
	elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat	■	■	■	■	■	■	■
	elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid	■	■	■	■	■	■	■
	maraviroc	■	■	■	■	■	■	■
	raltegravir	■	■	■	■	■	■	■

■ Tyto léky by neměly být podávány současně.
■ Kombinace vede k potenciálním interakcím, které mohou vyžadovat úpravu dávky, změnu podávání v čase nebo další monitoraci.
■ Žádné klinicky významné interakce nejsou předpokládány.

SOF – sofosbuvir, LDV – ledipasvir, VEL – velpatasvir, GZR – grazoprevir, EBR – elbasvir, DCV – daclatasvir, SIM – simeprevir

18.8.3 Terapie HCV/HIV koinfekce

Pravidla a varianty protivirotické léčby chronické HCV infekce u HCV/HIV koinfikovaných osob se neliší od pacientů bez HIV koinfekce. Pozornost je třeba věnovat především lékovým interakcím mezi DAA a antiretrovirovými (AR) léky. Před zahájením bezinterferonové léčby infekce HCV je někdy nezbytné upravit AR terapii. Z hlediska lékových interakcí jsou z AR léků nejbezpečnější inhibitory integrázy. Naopak inhibitory proteázy by měly obsahovat jen jeden léčebný režim, buď AR nebo anti-HCV. Je rovněž nevhodné kombinovat tenofovir se SOF vzhledem ke vzájemné potenciaci nefrotoxicity. Při volbě vhodných AR a anti-HCV režimů, podávaných současně, je účelné využít programu, který se zabývá lékovými

interakcemi a je dostupný na webových stránkách www.hep-druginteractions.org. Základní přehled možných interakcí terapeutických variant ukazuje tab. 7.

U osob, u kterých i přes výše uvedené postupy dojde k progresi jaterní cirhózy, lze uvažovat o provedení jaterní Tx. V ČR tuto indikaci nelze zatím považovat za standardní.

19. Sledování pacientů neléčených a pacientů s neúspěšnou léčbou

Pacienti neléčení a pacienti s prodělanou neúspěšnou terapií (tj. bez SVR) by měli být dále pravidelně sledováni. Základním pravidlem má být zdokumentování důvodu nepodání protivirotické léčby v daném okamžiku a případně typu protivirotické odpovědi

a pravděpodobného důvodu selhání léčby (zejména při suspekci na špatnou adherenci k léčbě). Neléčení pacienti by měli podstoupit kompletní vyšetření každých 12–24 měsíců, v intervalu 2 let může být provedeno i neinvazivní měření stadia jaterní fibrózy. Pacienti s jaterní cirhózou by měli absolvovat program surveillance HCC, tj. abdominální ultrasonografii každých 6 měsíců.

20. Vakcinace proti ostatním virovým infekcím jater

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí by měli být očkováni proti virové hepatitidě A. Séronegativní pacienti (tj. HBsAg, anti-HBc total a anti-HBs negativní) by měli být očkováni i proti virové hepatitidě B.

Literatura

1. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D et al. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016. In press. Available from: www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf.
2. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47(RR-19): 1–39.
3. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010; 52(2): 191–198. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.008.
4. Castéra L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128(2): 343–350.
5. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132(5): 1978–1998.
6. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1878–1887. doi: 10.1056/NEJMoa1214853.
7. McQuaid T, Savini C, Seyedkazemi S. Sofosbuvir, a significant paradigm change in HCV treatment. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3(1): 27–35. doi: 10.14218/JCTH.2014.00041.
8. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370(20): 1889–1898. doi: 10.1056/NEJMoa1402454.
9. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370(16): 1483–1493. doi: 10.1056/NEJMoa1316366.
10. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370(20): 1879–1888. doi: 10.1056/NEJMoa1402355.
11. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015; 75(6): 675–685. doi: 10.1007/s40265-015-0381-2.
12. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: analysis of phase III ION trials. *Hepatology* 2015; 62(1): 25–30. doi: 10.1002/hep.27890.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology* 2015; 61(6): 1798–1808. doi: 10.1002/hep.27724.
14. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62(1): 79–86. doi: 10.1002/hep.27826.
15. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722.
16. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1604–1614. doi: 10.1056/NEJMoa1401561.
17. Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1973–1982. doi: 10.1056/NEJMoa1402869.
18. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65(1): 33–39. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.042.
19. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M et al. Ribavirin-free regimen with sofosbuvir and velpatasvir is associated with high efficacy and improvement of patient-reported outcomes in patients with genotypes 2 and 3 chronic hepatitis C: results from Astral-2 and -3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2016; 63(8): 1042–1048. doi: 10.1093/cid/ciw496.
20. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2608–2617. doi: 10.1056/NEJMoa1512612.
21. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2618–2628. doi: 10.1056/NEJMoa1512614.
22. Snopková S, Rozsypal H, Aster V et al. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. [online]. Dostupné z: www.infekce.cz/DoporART16.htm.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Datum schválení výborem

ČHS ČLS JEP: 7. 3. 2017

Datum schválení výborem

SIL ČLS JEP: 10. 3. 2017

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Interní klinika 1. LFUK a ÚVN Praha

U Vojenské nemocnice 1200

169 02 Praha 6

petr.urbanek@uvn.cz

EPCLUSA[®]▼

(sofosbuvir/velpatasvir)

PRVNÍ PANGENOTYPICKÝ „SINGLE-TABLET“ REŽIM^{1,a}

Sofosbuvir: Standard
pro léčbu virové
hepatitidy C¹⁻¹²

ROZŠIŘTE, CO JE MOŽNÉ

„Lidé se nerozhodují, že budou mimořádní. Rozhodují se, že dosáhnou mimořádné věci.“

Sir Edmund Hillary
První člověk, který stanul
na vrcholu Mount Everestu

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

 **EPCLUSA[®]▼**
sofosbuvir/velpatasvir

EPCLUSA[®]▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg, velpatasvirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých. **Dávkování:** Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. **Doporučená doba trvání léčby:** *Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou:* Epclusa po dobu 12 týdnů. *U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou:* lze zvážit přidání Ribavirinu. *Pacienti s dekompenzovanou cirhózou:* Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. *Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A:* Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. *Starší pacienti:* Nevyžaduje žádná úprava dávkování. *Pediatrická populace:* Nejsou dostupné žádné údaje. **Pokyny pro dávkování ribavirinu:** podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz. SPC a SPC přípravku obsahující ribavirin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) je kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** *Závažná bradykardie a srdeční blokáda:* Při užívání sofosbuviru s dalším přímo působícím antivirotem (DAA) a souběžně užívaným amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Pokud je souběžně užívání amiodaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být pečlivě monitorováni. *Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A:* Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. *Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu. Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP:* Léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a snížit terapeutického účinku u pacientů současně podáváním se nedoporučuje. *Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV:* Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxyfumarát a přípravek pro posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s eltegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxyfumarátem nebo s tenofovir-disoproxyfumarátem a posíleným (boosted) inhibitorem proteáz HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. *Současná infekce HCV/HBV:* nejsou k dispozici žádné informace. U pacientů se současnou infekcí HCV/HBV může vést clearance HCV ke zvýšené replikaci viru HBV. Hladiny HBV je nutné sledovat v průběhu léčby přípravkem Epclusa a v období po ukončení léčby. *Cirhóza třídy C dle CPT:* Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanovena. *Pacienti po transplantaci jater:* Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP, velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivě monitorování hodnot INR. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest hlavy, únava a nauzea. Při užívání sofosbuviru v kombinaci s dalším přímo působícím antivirotem a souběžně užívaným amiodaronem a/ nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování zahrnuje standardní podpůrná opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/16/1116/001. **Datum revize textu:** 10/2016.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a v současné době není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku obsahující ribavirin.

REFERENCE: 1. EPCLUSA Souhrn údajů o přípravku, říjen 2016. 2. HARVONI Souhrn údajů o přípravku, červenec 2016. 3. SOVALDI Souhrn údajů o přípravku, září 2016. 4. European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2015;63:199–236. 5. Martinello M, Dore GJ. Clin Infect Dis 2016;62:927–928. 6. Wang GP et al. Abstract PS102 presented at the International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain. Available from http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_59.htm. Accessed July 2016. 7. Hezode C et al. Abstract Lp05 presented at the Liver Meeting 2015, San Francisco, CA, USA. Available from http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_72.htm. Accessed July 2016. 8. Sulkowski MS et al. Gastroenterology 2016;150:419–429. 9. Lacombe K et al. Abstract LP23 presented at the 8th IAS conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada, 2015. Available from http://www.natap.org/2015/IAS/IAS_ATU_21Jul2015.pdf. Accessed July 2016. 10. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available from <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>. Accessed July 2016. 11. Gregg Alton on behalf of Gilead Sciences, Inc. Submission to the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Available from <http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/29/gilead-sciences-inc>. Accessed July 2016. 12. Gilead Sciences, Inc. Annual report 2015. Available from http://www.gilead.com/ar2015/assets/img/Gilead_2015_Annual_Report.pdf. Accessed July 2016.

^a EPCLUSA je jednotabletový léčebný režim bez ribavirinu a bez proteázových inhibitorů pro většinu pacientů s virovou hepatitidou C, s výjimkou pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Ribavirin se doporučuje při léčbě pacientů s dekompenzovanou cirhózou a lze jej zvažovat při léčbě pacientů s genotypem 3 s kompenzovanou cirhózou.