Historie a současnost léčby hepatitid B a C

Petr Husa sr

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Infekce virem hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV) jsou celosvětově významnými příčinami chronického onemocnění jater. Péče o pacienty infikované HBV nebo HCV se za posledních 20 let významně zlepšila díky lepšímu porozumění patofyziologii onemocnění, zdokonalení diagnostiky, terapeutických a preventivních možností. Cílem léčby chronické hepatitidy B je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC). Chronickou infekci HBV lze v současnosti léčit buď tenofovirem, či entekavirem per os (naprostá většina případů), a to dlouhodobě (roky) nebo i doživotně, nebo pegylovaným interferonem α -2a, který se podává injekčně jednou týdně po dobu 48 týdnů (omezená možnost použití). Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. V současnosti jsou standardem léčby chronické infekce HCV bezinterferonové režimy, které mají účinnost 95–100 % a minimum nežádoucích účinků a kontraindikací.

Klíčová slova: bezinterferonová léčba – chronická hepatitida B – chronická hepatitida C

History and presence of hepatitis B and C therapy

Summary

Infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are the world's major causes of chronic liver disease. Care of patients infected with HBV and HCV and/or over the last 20 years has significantly improved thanks to the better understanding of the pathophysiology of disease, improvement of diagnostic, therapeutic and preventive options. The goal of treatment of chronic hepatitis B is to extend the length of life and improve its quality through the barriers of the progression of chronic hepatitis to cirrhosis, decompensation cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Chronic HBV infection can be currently treated either with tenofovir or entecavir orally (absolute majority of cases), and that in the long-term (years), or even for life-long therapy, or with pegylated interferon α -2a, which is given by injection once a week for 48 weeks (limited possibility of use). The primary goal of chronic hepatitis C treatment is to cure the infection, by achieving a sustained virological response defined as undetectable virus nucleic acid (HCV RNA) in peripheral blood 12 or 24 weeks after the end of therapy. At present, IFN-free regimens become the standard of chronic HCV therapy with the efficiency of 95–100 % and with minimum of side effects and contraindications.

Key words: chronic hepatitis B – chronic hepatitis C – IFN-free therapy

Úvod

Infekce viru hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV) jsou celosvětově významnými příčinami chronického onemocnění jater. Dlouhodobý efekt infekce těmito viry je velmi variabilní, kolísá od minimálních histologických změn až po extenzivní fibrózu a cirhózu s hepatocelulárním karcinomem nebo bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). Odhaduje se, že na světě žije 350–400 milionů osob s chronickou infekcí HBV a asi 115 milionů osob chronicky infikovaných HCV, ale většina z nich o těchto infekcích neví. Koinfekce HBV/HCV je častá především u injekčních uživatelů drog (IUD) žijících v geografických oblastech, v nichž se infekce HBV vyskytuje endemicky (jižní a jihovýchodní Asii, subsahar-

ská Afrika). Podle odhadů Světové zdravotnické organizace umírá celosvětově každý rok 0,5–1 milion osob na konečná stadia chronické infekce HBV (dekompenzovanou jaterní cirhózu a HCC). Podle stejných odhadů počet úmrtí v důsledku chronické infekce HCV stále dramaticky narůstá – v roce 1990 zemřelo 333 000 infikovaných, v roce 2010 to bylo 499 000 a v roce 2013 již 704 000 osob s infekcí HCV. Předpokládá se, že roční úmrtnost bude narůstat ještě několik dekád. Většina osob se totiž infikovala ve 2. polovině 20. století v důsledku rozšíření transfúzní léčby, parenterálních zákroků a injekčního užívání drog. Progrese hepatitidy C do jaterní cirhózy a HCC je většinou velmi pomalá a trvá 30–60 let, proto se v současnosti zvyšuje výskyt ter-

minálních projevů infekce HCV u osob infikovaných před mnoha desetiletími. Od 90. let minulého století incidence infekce HCV celosvětově klesá vzhledem ke známé etiologii onemocnění, testování krevních dárců a produktů i vzhledem k bezpečnějším injekčním praktikám mezi IUD. V některých zemích je však v posledních letech patrný nárůst infekce mezi IUD a muži, kteří mají sex s muži (men who have sex with men – MSM) [1]. V České republice došlo k masivnímu rozvoji IUD až po revoluci v roce 1989, proto je vývoj infekce HCV u nás oproti jiným rozvinutým státům světa zhruba o 20–30 let opožděn.

Péče o pacienty infikované HBV nebo HCV se za posledních 20 let významně zlepšila díky lepšímu porozumění patofyziologii onemocnění, zdokonalení diagnostiky, terapeutických a preventivních možností.

Léčba hepatitidy B

Akutní hepatitida B je ve většině případů benigní onemocnění, které si nevyžaduje použití antivirové léčby. U 95–99 % imunokompetentních dospělých pacientů vymizí do 6 měsíců od vzniku onemocnění ze séra povrchový antigen viru hepatitidy B – HBsAg (australský antigen). Podávání virostatik je indikováno pouze v případech těžké protrahované nebo dokonce fulminantně probíhající akutní hepatitidy B, které jsou našťastí poměrně vzácné. Cílem léčby je zábrana rozvoje jaterního selhání a snížení nebezpečí nutnosti provedení transplantace jater. Nejvíce zkušeností je v těchto indikacích s lamivudinem, ale lze předpokládat, že podání léků s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (entekavir, tenofovir) by bylo vhodnější, ale zatím chybí dostatek zkušeností s těmito novějšími léky u akutní hepatitidy B. Interferon α , pegylovaný (PEG-IFN) či konvenční, je v této indikaci jednoznačně kontraindikován, protože při jeho podávání hrozí jaterní selhání. Délka antivirové léčby akutní hepatitidy B není přesně stanovena, ale doporučuje se pokračovat nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 6 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe. Pokud nelze odlišit akutní hepatitidu B a akutní exacerbaci chronické hepatitidy B, je na místě antivirová léčba. Problémem interpretace výsledků malých klinických studií věnovaných této problematice je nejednotná definice těžké nebo fulminantní hepatitidy B.

Cílem léčby chronické hepatitidy B je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což snižuje riziko vzniku cirhózy a HCC. Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k perzistenci cirkulární kovalentně vázané deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů. Moderní historie léčby chronické infekce HBV začíná počátkem 90. let minulého století, kdy se začal podávat konvenční interferon (IFN) α v různých terapeutických schématech. Účinek

IFN byl převážně imunomodulační. Prvním antivirovým lékem zavedeným do praxe byl lamivudin, nukleozidový inhibitor reverzní transkriptázy. Mohl se používat i u pacientů s kontraindikacemi IFN, především při pokročilé jaterní cirhóze. Během několika let se ukázalo, že tento lék je z hlediska krátkodobého použití velmi účinný, ale při dlouhodobé medikaci postupně narůstá ve virové populaci zastoupení mutantů na lamivudin rezistentních. Příčinou byla nízká genetická bariéra pro vznik rezistence u tohoto léku. Tento nedostatek částečně odstranila kombinace lamivudinu s nukleotidovým inhibitorem adefovir dipivoxilem, která se podávala pacientům infikovaným mutantou HBV rezistentní na samotný lamivudin. Adefovir dipivoxil je však nefrotoxický, proto se podával v dávce, která neměla optimální antivirový efekt, a byl postupně nahrazen jiným nukleotidovým inhibitorem – tenofovirem. Ten je v současnosti celosvětově nejčastěji používaným lékem proti infekci HBV, ale i HIV. Tenofovir je účinný nejen na přirozeně se vyskytující typ viru (wild-type), ale i na mutanty viru rezistentní na lamivudin, telbivudin i entekavir. Mutanty rezistentní na tenofovir nebyly dosud popsány. Léčba nukleozidovým analogem entekavirem je rovněž celosvětově rozšířena, nevýhodou je nemožnost použití při rezistenci na lamivudin (rychle vzniká i rezistence na entekavir) a vyšší cena. Naopak výhodou je absence nefrotoxického účinku entekaviru, který při léčbě v současnosti používanou formou tenofovirem – tenofovir disoproxillem hrozí [2]. V roce 2017 však bude zaveden do praxe tenofovir alafenamid, který je stejně antivirově účinný jako tenofovir disoproxil, ale podstatně méně nefrotoxický [3]. Telbivudin se nikdy v České republice nepoužíval, protože má nízkou bariéru pro vznik rezistence (srovnatelnou s lamivudinem) a výrazně vyšší cenu.

Chronickou infekci HBV lze v současnosti léčit buď pegylovaným interferonem (PEG-IFN) α -2a, který se podává injekčně jednou týdně po dobu 48 týdnů, nebo tenofovirem či entekavirem per os, a to dlouhodobě (roky) nebo i doživotně [2]. Naprostá většina pacientů je však v České republice léčena perorálními preparáty, protože pacientů vhodných pro léčbu (PEG-IFN) je nyní velmi málo. Hlavní historické milníky v léčbě chronické hepatitidy B jsou uvedeny na schématu.

Prevence a profylaxe infekce HBV

Velmi účinná vakcinace proti infekci HBV je dlouhodobě dostupná. Používají se rekombinantní vakcíny. K dispozici je i kombinovaná vakcína proti HAV a HBV. Od roku 2001 se v naší republice plošně očkují děti – nejprve

Schéma. Historie léčby chronické hepatitidy B

od 13. týdne života, od roku 2010 po zrušení očkování proti tuberkulóze od 9. týdne života. Do roku 2013 byly očkovány i 12leté děti, od tohoto roku jen děti, které nebyly očkovány hexavakcínou v kojeneckém věku. Kromě toho pokračuje očkování rizikových skupin obyvatelstva (novorozenci HBsAg pozitivních matek, pacienti před zahájením hemodialyzační léčby, zdravotníci a další profese) započaté koncem 80. let minulého století. Hyperimunní imunoglobulin se podává novorozencům matek infikovaných HBV a osobám s chronickou infekcí HBV, které podstoupily transplantaci jater.

Léčba hepatitidy C

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR – sustained virologic response) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Pacienti s pokročilou jaterní fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) nebo jaterní cirhózou (F4) zůstávají i po dosažení SVR v riziku vzniku závažných jaterních komplikací, i když fibróza většinou regreduje a nebezpečí vzniku jaterního selhání a portální hypertenze je sníženo. Podle výsledků recentních klinických studií je u úspěšně léčených osob riziko vzniku HCC signifikantně redukováno oproti neléčeným pacientům a pacientům, kteří nedosáhli SVR, ale není zcela eliminováno. Chronická infekce HCV je spojena s výskytem celé řady extrahepatálních manifestací (zejména se smíšenou kryoglobulinemií, řadou ledvinových chorob, non-hodgkinským B buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby [4,5].

Léčba chronické infekce HCV prodělává v posledních 5 letech zcela mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA – directly acting antivirals), která se podávají především v bezinterferonových (interferon-free) režimech, nebo dokonce v bezribavirinových (ribavirin-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu (RBV), nemají prakticky kontraindikace a jejich účinnost se blíží 100 % [4,5].

První pokusy léčit chronickou hepatitidu C začaly záhy po objevu HCV v roce 1989. Nejprve se pozornost hepatologů obrátila na konvenční IFN α , který se v té době používal pro léčbu chronické infekce HBV. 6 ani 12 měsíců monoterapie tímto lékem nevedlo u hepatitidy C k přesvědčivým výsledkům (SVR 5–15 %). K prvnímu významnému zlepšení účinnosti léčby došlo po přidání ribavirinu k IFN α . Ribavirin je analog guanosinu, který nemá přímý antivirový efekt. Ani po 20 letech intenzivního používání není znám mechanismus, kterým ribavirin

zvyšuje efekt IFN α – nejčastěji se mluví o mutagenním efektu ribavirinu. Skokem se pravděpodobnost dosažení SVR zvýšila na 35–40 %. Začátkem 20. století byl konvenční IFN α nahrazen depotní formou – PEG-IFN. Tento je možné podávat jen jednou týdně, což je nejen pro pacienta příjemnější, ale především účinnější – úspěšnost léčby vzrostla při infekci genotypem 1 na zhruba 50 %, při infekci genotypy 2 a 3 až na 80–85 %. DAA 1. generace (boceprevir a telaprevir) se začala používat v roce 2011, a to zásadně s PEG-IFN a ribavirinem a jen při infekci genotypem 1 HCV. Trvalého vyléčení z chronické infekce HCV bylo dosahováno zhruba u 70 % léčených, ale za cenu výrazného nárůstu nežádoucích účinků.

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové. Historie léčby chronické infekce HCV a její úspěšnost je patrná z grafu [6].

Koho léčit?

O léčbě by mělo být uvažováno u všech kompenzovaných i dekompenzovaných, naivních i dříve léčených pacientů s infekcí HCV, kteří s léčbou souhlasí a nemají kontraindikace léčby. Zvláštní naléhavost léčby je u pacientů se signifikantní fibrózou – stupeň fibrózy F2 a F3 nebo jaterní cirhózou – F4 dle klasifikace METAVIR, a to včetně dekompenzovaných cirhotiků. Prioritní

Graf. Historie léčby chronické hepatitidy C [6]

DAA – přímo působící antivirotika/direct-acting antiviral agents
 IFN – interferon IFN-free – bezinterferonová léčba RBV – ribavirin
 PegIFN – pegylovaný interferon SVR – setrvalá virologická odpověď

je léčba u nemocných s klinicky signifikantními extrahepatálními projevy infekce HCV, s rekurencí infekce HCV po transplantaci jater, u pacientů s rizikem rychlé progresy jaterní choroby v důsledku komorbidit (po transplantaci jiných orgánů než jater, kostní dřeně, diabetiků). Přednostně by měly být léčeny i osoby se zvýšeným rizikem přenosu infekce HCV, včetně aktivních IUD, MSM s rizikovými sexuálními praktikami, žen, které plánují těhotenství, hemodialyzovaných osob a vězňů. Po úspěšné léčbě je nutné poučit IUD a MSM o možnosti reinfekce HCV, pokud budou pokračovat v rizikových aktivitách. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, zařazení na čekací listinu před transplantací jater, s MELD skóre ≥ 18 –20, by měli být nejdříve transplantováni a až potom antivirové léčení. Pokud je však pravděpodobné, že budou čekat na transplantaci jater více než 6 měsíců, měli by být léčeni již před transplantací.

Léčba není indikována při limitované délce života způsobené komorbiditami, které nejsou jaterního původu [4].

Možnosti bezinterferonové léčby

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými přímo působícími antivirovými (DAA – direct-acting antiviral agents) nebo s ribavirinem (RBV), kombinace paritapreviru potencovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir a kombinace elbasviru s grazoprevirem [1]. V České republice jsou již od jara 2017 komerčně dostupné kombinace sofos-

buviru s velpatasvirem a elbasviru s grazoprevirem. Přímo působící antivirovika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení jsou uvedena v tab [7].

Při bezinterferonové léčbě je nutné věnovat pozornost především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používaných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. V současnosti jde o nenahraditelnou pomůcku pro lékaře zabývajícího se léčbou chronických hepatitid B a C [8].

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky nebo ribavirinem

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který in vitro vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru [9]. Sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem (RBV), který nemá přímý antivirový efekt, lze použít u infekce genotypy 2 a 3, ale účinnost této kombinace se v současnosti považuje za nedostatečnou [4,5]. Kombinace SOF se simprevirem (SMV), proteázovým inhibitorem druhé vlny 1. generace, je účinná proti genotypu 4 (u genotypu 1 se považuje nyní za suboptimální) a kombinace SOF a daklatasviru (DCV), inhibitoru NS5A, má účinnost proti všem genotypům HCV [4,5,10]. Od července roku 2016 je v Evropské unii schválena i fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangenotypovou účinností a vyšší bariérou pro vznik rezistence [11].

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir a dasabuvir

Tato léčebná kombinace obsahuje v jedné tabletě (lék Viekirax) paritaprevir (inhibitor NS3/4A proteázy druhé vlny 1. generace) v dávce 75 mg, potencovaný 50 mg ritonaviru, a ombitasvir (inhibitor NS5A 1. generace) v dávce 12,5 mg. Doporučenou dávku představují 2 tablety jednou denně s jídlem. Ve druhé tabletě (lék Exviera) je dasabuvir, nenukleosidový inhibitor NS5B polymerázy v dávce 250 mg. Podává se 2krát denně 1 tableta. Tato kombinace léčiv, která se pro zjednodušení označuje jako 3D režim, blokuje všechny dosud známé úrovně replikace HCV. Ritonavir nepůsobí proti HCV, ovlivňuje farmakokinetiku a umožňuje podávání paritapreviru v nižší dávce a pouze jednou denně. Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypem 1, v případě infekce genotypem 4 se

Tab. Přímo působící antivirovika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení [7]

lék	zkratka	třída
glekaprevir (ABT-493)	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor
pibrentasvir (ABT-530)	PIP	NS5A inhibitor
voxilaprevir (GS-9857)	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor
ruzasvir (MK-8408)	RZV	NS5A inhibitor
MK-3682	-	nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
daklatasvir	DCV	NS5A inhibitor
dasabuvir	DSV	neukleosidový inhibitor NS5B polymerázy
elbasvir	EBR	NS5A inhibitor
grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor
ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor
ombitasvir	OBV	NS5A inhibitor
paritaprevir	PTV	NS3/4A proteázový inhibitor
simprevir	SMV	NS3/4A proteázový inhibitor
sofosbuvir	SOF	nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

Léky uvedené na zeleném pozadí zatím celosvětově čekají na uvedení do klinické praxe.

používá pouze paritaprevir + ombitasvir (2D režim), tedy bez dasabuviru [12–14].

Elbasvir s grazoprevirem

Jedná se o novou vysoce účinnou fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 [15].

Antivirotika s pravděpodobnou dostupností v roce 2017

V průběhu roku 2017 lze oprávněně očekávat schválení dalších velmi účinných přímo působících virostatik. Jedná se o fixní kombinaci sofosbuviru (400 mg), velpatasviru (100 mg) a voxilapreviru (VOX – 100 mg). VOX je NS3/4A proteázový inhibitor 2. generace účinný proti všem genotypům HCV (1–6), a to včetně většiny známých rezistentních mutant viru (RAS). V klinických studiích POLARIS 1–4 byla prokázána vysoká účinnost této fixní kombinace i u velmi problematických pacientů, u kterých selhala léčba s NS5A inhibitory. Bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem [16–19].

Ve studiích ENDURANCE 1, 2 a 4 byla zase prokázána vynikající účinnost a bezpečnost fixní kombinace NS3/4A proteázového inhibitoru 2. generace glekapreviru (GLE) a pibrentasviru (PIP), NS5A inhibitoru 2. generace, u pacientů infikovaných genotypy 1, 2, 4–6. Jedna tableta kombinovaného preparátu obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIP, denní dávka jsou 3 tablety [20–22]. Studie SURVEYOR-II, část 3, ukázala, že kombinace GLE a PIP je účinná i u pacientů infikovaných genotypem 3, a to včetně cirhotiků. Právě pacienti s jaterní cirhózou infikovaní genotypem 3 byli považováni za poslední nevyřešený terapeutický problém chronické infekce HCV. V uvedené studii byla délka léčby 12 nebo 16 týdnů a SVR12 dosáhlo 91–98 % léčených [23].

Závěr

Bezinterferonová léčba představuje zcela zásadní změnu terapeutických možností chronické hepatitidy C. Po více než 20 letech mizí nutnost použití interferonu a se všemi jeho nežádoucími účinky, kontraindikacemi i nutností injekční aplikace. Za absolutní minimum účinnosti se u bezinterferonové léčby bere dosažení SVR v 90 % případů. Většinou je však tohoto cíle dosaženo u ≥ 95 % léčených, v některých podskupinách pacientů je úspěšnost léčby 100%, a to již po 12 týdnech léčby a s minimem nežádoucích účinků.

Naproti tomu se léčebné možnosti chronické infekce HBV již téměř 10 let nezměnily. Dlouhodobé podávání tenofoviru nebo entekaviru sice výrazně zlepšuje kvalitu života a prodlužuje jeho délku, ale k trvalé eradikaci infekce HBV nevede.

Literatura

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version April 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en>>.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012; 57(1): 167–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>>.

3. Brouwer WP. Tenofovir alafenamide for hepatitis B: evolution or revolution? Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1(3):174–175. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30083-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30083-8)>. Dostupné z WWW: <<http://www.thelancet.com/gastrohep>>.

4. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Summary. Dostupné z WWW: <<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>> [3.3.2017].

5. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné z WWW: <<http://www.hcvguidelines.org>> [3.3.2017].

6. Foster GR et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3. N Engl J Med 2015; 373(27): 2608–2617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>>.

7. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to Direct-Acting Antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology 2016; 151(1): 70–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.003>>.

8. University of Liverpool. Drug interactions charts. Dostupné z WWW: <<http://www.hep-druginteractions.org>>.

9. HARVONI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf>. [15.8.2016].

10. SOVALDI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf>. [15.8.2016].

11. EPCLUSA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf>. [15.8.2016].

12. VIEKIRAX. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf>. [15.8.2016].

13. EXVIERA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf>. [15.8.2016].

14. Urbánek P, Exviera, Viekirax. Gastroent Hepatol 2015; 69(1): 75–80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14735/amgh201575>>.

15. ZEPATIER. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf>. [15.8.2016].

16. Bourlière M, Gordon SC, Ramji A et al. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 12 weeks as a salvage regimen in NS5A inhibitor-experienced patients with genotype 1–6 infection: The phase 3 POLARIS-1 study. Hepatology 2016; 63(Suppl 1): 102A-103A.

17. Jacobsson IM, Asselah T, Nahass R et al. A randomized phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in DAA-naïve genotype 1–6 HCV infected patients: The POLARIS-2 study. 67th Annual meeting of AASLD, Boston, 11.-15.11. 2016. Dostupné z WWW: <http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_33.htm>.

18. Foster GR, Thompson A, Ruane PJ et al. A randomized, phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks for patients with genotype 3 HCV infection and cirrhosis: The POLARIS-3 study. Hepatology 2016; 63(Suppl 1): 135A-136A.

19. Zeuzem S, Flamm SL, Tong M et al. A randomized, controlled, phase 3 trial of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in Direct-Acting Antiviral-experienced patients with genotype 1–6 HCV infection: The POLARIS-4 study. Hepatology 2016; 63(Suppl 1): 56A. Dostupné z WWW: <http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_18.htm>.

20. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S et al. ENDURANCE-1: Efficacy and safety of 8-versus 12-week treatment with ABT-493/ABT-530 in patient with chronic HCV genotype 1 infection. Hepatology 2016; 63(Suppl 1): 132A-133A. Dostupné z WWW: <http://dx.doi.org/http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_32.htm>.

21. Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N et al. ENDURANCE-2: Safety and efficacy of ABT-493/ABT-530 in hepatitis C virus genotype 2-infected patients without cirrhosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2016; 63(Suppl 1): 39A. Dostupné z WWW: <http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_14.htm>.

22. Asselah T, Hezode C, Zadeikis N et al. ENDURANCE-4: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 treatment in patients with chronic HCV genotype 4, 5, or 6 infection. *Hepatology* 2016; 63(Suppl 1): 63A.

23. Wyles DL, Poordad F, Wang S et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection with prior treatment experience and/or cirrhosis.

Hepatology 2016; 63(Suppl 1): 62A-63A. Dostupné z WWW: <http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_20.htm>.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

✉ **phusa@med.muni.cz**

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.muni.cz

Doručeno do redakce 6. 3. 2017

Přijato po recenzi 20. 5. 2017

Mikulov

5.–7. 10. 2017
www.meritis.cz/mikulov2017

DOVOLUJEME SI VÁS
POZVAT NA

**XXXIV.
KONFERENCI
ČESKÉ
SPOLEČNOSTI
PRO
HYPERTENZI**

XXVI.
KONFERENCI
PRACOVNÍ
SKUPINY
PREVENTIVNÍ
KARDIOLOGIE
ČKS

**BLOK ČESKÉ
ASOCIACE
SRDEČNÍHO
SELHÁNÍ ČKS**