

Možnosti bezinterferonové léčby hepatitidy C

Petr Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Souhrn

Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Pozornost je nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s ribavirinem a kombinace paritapreviru potencovaného ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir ± ribavirin.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – paritaprevir – ombitasvir – dasabuvir – ribavirin

Possibilities of IFN-free therapy of hepatitis C

Summary

Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100 %), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Primarily, it is necessary to pay attention to drug-drug interactions. However they are well documented and successfully resolvable already in general clinical practice. Current possibilities of interferon-free therapy represent combinations of sofosbuvir with other DAA or with ribavirin and combination of paritaprevir boosted by ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir (3D combination).

Key words: chronic hepatitis C – paritaprevir – ombitasvir – dasabuvir – ribavirin

Úvod

Virus hepatitidy C (HCV) představuje celosvětově jednu z hlavních příčin jaterních onemocnění. Důsledky chronické infekce HCV jsou velmi variabilní – od minimálních histologických změn po pokročilou fibrózu, cirhózu nebo hepatocelulární karcinom. Odhadem dosahuje celosvětová prevalence chronické infekce HCV 3 %, to znamená asi 160 milionů chronicky infikovaných osob.

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA – Directly Acting Antivirals), která se podávají buď v kombinaci s pegylovaným interferonem (PEG-IFN) a ribavirinem nebo v bezinterferonových (interferon-free) režimech, nebo dokonce v bezribavirinových (ribavirin-free) režimech. Výrazné změny v možnostech léčby chronické hepatitidy C vedly k rychlým inovacím doporučených postupů. Evropská asociace pro studium jater (EASL – European Association for the Study of the Liver) vydala doporučení léčby hepatitidy C v dubnu 2014 [1] a během jednoho roku došlo k takovému vývoji léčebných možností, že v rámci 50. výročního zasedání EASL ve Vídni v dubnu 2015 byla představena doporučení nová [2]. Americká asociace pro studium jater (AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases) dokonce přestala svá doporučení vydávat v tištěné formě

a zpřístupnila je pouze online na webových stránkách, na nichž jsou plynule doplňována o výsledky nových klinických hodnocení. Při každém stažení tohoto doporučeného postupu se k textu automaticky přiřadí datum, ve kterém daná verze platila a byla uživatelem získána [3].

Doporučené postupy EASL z roku 2015, pro pacienty bez jaterní cirhózy a s kompenzovanou jaterní cirhózou, jsou uvedeny v [tab. 1](#) a [2](#).

Úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C se výrazně zlepšila, proto je nutné identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV. Konkrétní screeningové programy v různých zemích závisejí na lokální epidemiologické situaci. Screening HCV musí být založen na detekci protilátek anti-HCV. Rychlé diagnostické testy mohou být použity místo klasické metody enzymatické imunoeseje. Lze při nich využít různý biologický materiál – sérum, plazmu, zaschlou kapku kapilární krve, sliny z oblasti mezi dásněmi a rty. Při průkazu protilátek anti-HCV je nutné prokazovat přítomnost nukleové kyseliny viru hepatitidy C (HCV RNA) dostatečně senzitivní metodou, s dolním limitem detekovatelnosti ≤ 15 IU/ml.

Cíle léčby chronické hepatitidy C

Primárním cílem léčby je eradikace infekce HCV, což je spojeno s prevencí vzniku hepatálních a extrahepatál-

Tab. 1. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů bez jaterní cirhózy, pacienti dosud neléčené a pacienti s neúspěšnou léčbou PEG-IFN + RBV [2]

	PEG-IFN + RBV + SOF	PEG-IFN + RBV + SMV	SOF + RBV	SOF + LDV	paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir	paritaprevir + ombitasvir	SOF + SMV	SOF + DCV
genotyp 1a	12 týdnů	12 týdnů, poté P/R 12 týdnů nebo 36 týdnů ¹	ne	8–12 týdnů bez RBV	12 týdnů s RBV	ne	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV
genotyp 1b					12 týdnů bez RBV			
genotyp 2	12 týdnů	ne	12 týdnů	ne	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV
genotyp 3	12 týdnů	ne	24 týdnů	ne	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV
genotyp 4	12 týdnů	12 týdnů, poté P/R 12 týdnů nebo 36 týdnů ¹	ne	12 týdnů bez RBV	ne	12 týdnů s RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV
genotyp 5/6	12 týdnů	ne	ne	12 týdnů bez RBV	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV

PEG-IFN – pegylovaný interferon alfa RBV – ribavirin P/R – kombinace PEG-IFN + RBV SOF – sofosbuvir LDV – ledipasvir SMV – simeprevir DCV – daclatasvir

¹ Celková doba léčby 24 týdnů (12+12 týdnů) je doporučována pro dosud neléčené osoby a pro pacienty s relapsem po předchozí kombinaci PEG-IFN + RBV. Celková doba 48 týdnů (12 + 36 týdnů) je doporučována pro pacienty s částečnou odezvou a s nulovou odezvou na předchozí protivirovou léčbu kombinací PEG-IFN + RBV.

Tab. 2. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A), pacienti dosud neléčené a pacienti s neúspěšnou léčbou PEG-IFN + RBV [2]

	PEG-IFN + RBV + SOF	PEG-IFN + RBV + SMV	SOF + RBV	SOF + LDV	paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir	paritaprevir + ombitasvir	SOF + SMV	SOF + DCV
genotyp 1a	12 týdnů	12 týdnů, poté P/R 12 týdnů nebo 36 týdnů ¹	ne	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV nebo 24 týdnů s RBV2	24 týdnů s RBV	ne	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV
genotyp 1b					12 týdnů s RBV			
genotyp 2	12 týdnů	ne	16–20 týdnů	ne	ne	ne	ne	12 týdnů bez RBV
genotyp 3	12 týdnů	ne	ne	ne	ne	ne	ne	24 týdnů s RBV
genotyp 4	12 týdnů	12 týdnů, poté P/R 12 týdnů nebo 36 týdnů ¹	ne	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV nebo 24 týdnů s RBV2	ne	24 týdnů s RBV	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV
genotyp 5/6	12 týdnů	ne	ne	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV nebo 24 týdnů s RBV2	ne	ne	ne	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV

ních komplikací infekce HCV, včetně zánětlivě-nekrotického jaterního procesu, fibrózy, cirhózy, dekompenzace cirhózy, závažných extrahepatálních manifestací a smrti. Kritériem úspěšnosti eradikace HCV je HCV RNA nedetekovatelná (≤ 15 IU/ml) 12 nebo 24 týdnů po ukončení celkové doby léčby – setrvalá virologická

odezva (sustained virologic response – SVR) SVR12 a 24. Shoda SVR12 se SVR24 je v 99 % případů a dosažení SVR koresponduje ve více než 99 % případů s definitivním vyléčením z infekce HCV. U pacientů s pokročilou fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) a cirhózou (F4 dle klasifikace METAVIR) musí probíhat doživotní pravidelný

screening hepatocelulárního karcinomu, a to i přes dosažení SVR. V případě dekompenzované cirhózy snižuje dosažení SVR pravděpodobnost transplantace jater, zda má vliv na střednědobé a dlouhodobé přežívání pacientů, není známo.

Vyšetření před zahájením léčby

Před léčbou chronické infekce HCV by měly být systematicky hledány jiné možné příčiny jaterního onemocnění a faktory, které by mohly ovlivnit přirozený průběh, progresi jaterního onemocnění a účinek antivirové léčby. Nutné je posouzení závažnosti a pokročilosti jaterního poškození, s výjimkou pacientů s klinicky jasnou cirhózou, protože terapeutické doporučení pro pacienty bez cirhózy a s cirhózou se různí. Až do vydání doporučení EASL z roku 2015 byla jaterní biopsie uváděna jako zlatý standard pro posouzení aktivity a pokročilosti jaterního zánětu. Podle tohoto doporučení se stupeň fibrózy iniciálně posuzuje neinvazivními metodami, především tranzientní nebo sonografickou elastografií, eventuálně analýzou panelu biomarkerů fibrózy v séru. Jaterní biopsie je rezervována pro případy, u nichž výsledek neinvazivních metod není jasný nebo je možná i jiná etiologie jaterního onemocnění. Samozřejmostí musí být určení vstupní výše viremie – s citlivostí ≤ 15 IU/ml, genotypu HCV a subtypů 1a a 1b. Naopak určování genotypu IL28B nemá při léčbě novými DAA význam. Testovat před léčbou rezistenci HCV na DAA se zatím nedoporučuje, protože úspěšnost moderní léčby je většinou vysoká i při přítomnosti rezistentních variant viru. Jedinou výjimkou je určování polymorfismu Q80K u G-1a před léčbou trojkombinací simeprevir + PEG-IFN + ribavirin. V případě průkazu tohoto polymorfismu by pacient s G-1a neměl být uvedenou kombinací léčen.

Kdo by měl být léčen?

O léčbě by mělo být uvažováno u všech kompenzovaných i dekompenzovaných, naivních i dříve léčených pacientů s infekcí HCV. Zvláštní naléhavost léčby je u pacientů se signifikantní fibrózou – stupeň F3 a F4 dle klasifikace METAVIR. Dekompenzovaní cirhotici (Child-Pugh B a C) by měli být urgentně léčeni bezinterferonovým režimem. Bez ohledu na stupeň fibrózy je léčba prioritní při koinfekci s HBV (hepatitis B virus) nebo HIV (human immunodeficiency virus), před transplantací a po transplantaci jater, při existenci signifikantních extrahepatálních manifestací infekce HCV (smíšená kryoglobulinemie, nefropatie, non-hodgkinský B-lymfom) a při vysilující únavě. Přednostně by měly být léčeny i osoby s rizikem přenosu infekce HCV, včetně aktivních injekčních uživatelů drog (IUD), homosexuálních mužů (MSM) s rizikovými sexuálními praktikami, žen, které plánují těhotenství, hemodialyzovaných osob a vězňů, a to bez ohledu na stupeň fibrózy. Léčba je plně oprávněná i u osob se středním stupněm fibrózy – F2 dle METAVIR. Individuální přístup k léčbě je možný v případě absence nebo přítomnosti mírné fib-

rózy (F0–F1) a pokud nejsou přítomny extrahepatální manifestace infekce HCV. Léčba není indikována při limitované délce života způsobené komorbiditami, které nejsou jaterního původu.

Bezinterferonová léčba

Bezinterferonová léčba je jedinou možností léčby u pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých nelze podat pegylovaný interferon (PEG-IFN) vzhledem k jeho kontraindikacím. Z mnoha kontraindikací jsou v klinické praxi nejčastěji zaznamenány: pokročilý jaterní proces – jaterní cirhóza (zejména stadium Child-Pugh B a C, někdy i A), psychiatrická onemocnění (zejména deprese, schizofrenie), epilepsie, autoimunitní onemocnění (nejčastěji štítné žlázy), závažná kardiovaskulární onemocnění, hematologické choroby, zejména spojené s anémií, leukopenií nebo trombocytopenií. Ve všech uvedených případech by léčba s PEG-IFN vedla s velkou pravděpodobností buď k dekompenzaci cirhózy, nebo výraznému zhoršení doprovodných onemocnění. Kritériem úspěšnosti eradikace HCV je obecně při léčbě přímo působícími antiviroty nedetekovatelná HCV RNA (≤ 15 IU/ml) 12 týdnů po ukončení léčby – SVR12. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s ribavirinem a kombinace paritaprevir potencovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir ± ribavirin.

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 1tabletové kombinaci má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 3 a 4. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru [4]. Sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem (RBV), který nemá přímý antivirový efekt, lze použít u infekce genotypy 2 a 3. Cirhotiky s genotypem 3 se touto kombinací léčit nedoporučuje pro nízkou účinnost. Kombinace SOF se simeprevirem (SMV), proteázovým inhibitorem 2. generace, je účinná proti genotypům 1 a 4 a kombinace SOF a daklatasviru, inhibitoru NS5A, má účinnost proti všem genotypům HCV, v praxi se používá zejména u cirhotiků infikovaných genotypem 3 [2].

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir a dasabuvir

Tato léčebná kombinace (lék Viekirax) obsahuje v jedné tabletě paritaprevir (inhibitor NS3/4A proteázy) v dávce 75 mg, potencovaný 50 mg ritonavirem, a ombitasvir (inhibitor NS5A) 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, 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 používá pouze paritaprevir/ritonavir + ombitasvir, tedy bez dasabuviru.

Léčba pacientů infikovaných genotypem 1 kombinací Viekirax a Exviera

Podle doporučeného postupu EASL z dubna 2015 [2] a českého doporučeného postupu [5] z října 2015 by pacienti bez jaterní cirhózy, infikovaní genotypem HCV 1b, měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů, a to bez RBV. U pacientů s jaterní cirhózou, infikovaných genotypem 1b, se do kombinace přidává RBV ve standardním váhově definovaném dávkování, což představuje denní dávku RBV 1 000 mg u pacienta s hmotností < 75 kg a 1 200 mg při hmotnosti ≥ 75 kg. Doba léčby zůstává 12 týdnů.

Pacienty infikované genotypem HCV 1a, bez jaterní cirhózy, se doporučuje léčit touto kombinací po dobu 12 týdnů s RBV ve standardním váhově definovaném dávkování. V případě genotypu 1a a jaterní cirhózy se tato kombinace podává 24 týdnů s RBV ve standardním váhově definovaném dávkování.

Uvedená doporučení jsou opřena o výsledky sedmi studií fáze III.

- Studie **SAPHIRE-I** zkoumala dosažení SVR u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy; léčení byli kombinací 3D s RBV po dobu 12 týdnů a SVR12 byla 95 % u genotypu 1a a 98 % u genotypu 1b [6].
- Ve studii **PEARL-IV** bylo dosaženo SVR12 u dosud neléčených pacientů, bez jaterní cirhózy, infikovaných genotypem 1a bez RBV v 90 % a v 97 % s RBV.
- Ve studii **PEARL-III** byla SVR12 zaznamenána u pacientů dosud neléčených, bez jaterní cirhózy, infikovaných genotypem 1b bez RBV v 99 % a s RBV rovněž v 99 % [7].
- Ve studii **TURQUOISE-I** u dosud neléčených osob, s nebo bez jaterní cirhózy, koinfikovaných virem lidského imunodeficitu (HIV) a stabilizovaných na antiretrovirových režimech s atazanavirem nebo raltegravirem byla SVR12 po 12 týdnech léčby u 94 %, po 24 týdnech u 91 % léčených; u osob infikovaných genotypem 1a byla SVR12 v 91 % a u infekcí genotypem 1b ve 100 % případů [8].
- Ve studii **SAPHIRE-II** u osob bez jaterní cirhózy, v minulosti neúspěšně léčených PEG-IFN a RBV, vedla léčba kombinací 3D s RBV k dosažení SVR12 u genotypu 1a v 96 % a u genotypu 1b v 97 % případů; souhrnně bylo u relapsů dosaženo SVR12 v 95 %, u pacientů s částečnou odpovědí na předchozí léčbu ve 100 % a u předchozích nulových responderů v 95 % případů [9].
- Ve studii **PEARL-II** byla SVR12 nalezena u 100 % osob infikovaných genotypem 1b, léčených 3D bez RBV, a u 97 % osob léčených 3D s RBV [10].

- U dosud neléčených osob a osob v minulosti neúspěšně léčených PEG-IFN a RBV, s kompenzovanou cirhózou, byla SVR12 v 92 % po 12týdenní léčbě a v 96 % po 24týdenní léčbě s RBV (studie **TURQUOISE-II**); u osob infikovaných genotypem 1a byla SVR12 v 92 % a u genotypu 1b v 99 % případů; u osob s méně pokročilou jaterní cirhózou, s hladinou alfa-fetoproteinu (AFP) < 20 ng/ml, počtem trombocytů ≥ 90 × 10⁹/l a hladinou albuminu ≥ 35 g/l, došlo k relapsu po 12 týdnech léčby v 1 % případů a po 24 týdnech léčby nebyl relaps zaznamenán žádný; u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, s hodnotami AFP > 20 ng/ml, počtem trombocytů < 90 × 10⁹ /l a hladinou albuminu < 35 g/l, byla frekvence relapsů 21 % po 12týdenní léčbě a 2 % po 24týdenní léčbě [11].

Léčba pacientů infikovaných genotypem 4 lékem Viekirax

Pacienti infikovaní genotypem HCV 4, bez jaterní cirhózy, mohou být léčeni lékem Viekirax (bez současného podávání léku Exviera) po dobu 12 týdnů. Doporučenou dávku představují 2 tablety 1krát denně s jídlem. Tato léčba je u genotypu 4 standardně doplněna RBV v obvyklém dávkování. Pacienti s jaterní cirhózou, infikovaní genotypem 4, mají být léčeni stejnou kombinací po dobu 24 týdnů.

Tato doporučení se opírají o výsledky studie PEARL-I. Tato studie zahrnovala pacienty dosud neléčené i opakovaně léčené, bez jaterní cirhózy. Délka léčby s RBV byla 12 týdnů. SVR12 bylo dosaženo v obou skupinách ve 100 % případů. Studie s cirhotiky v současnosti probíhá a dosud nebyly zveřejněny její výsledky [12].

Bezpečnost léčby přípravky Viekirax a Exviera

Na základě integrované bezpečnostní analýzy dosud publikovaných klinických studií s 3D kombinací s nebo bez RBV se prokázalo, že nejčastějšími nežádoucími účinky bylo svědění kůže, únava, nauzea, astenie a nespavost. Příčinou největšího množství nežádoucích reakcí byl RBV, jehož dávku bylo nutno u 7 % pacientů během terapie snížit. Příčinu v 3D kombinaci mělo pouze svědění kůže. Podstatné také je, že u < 2,5 % pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky léčby. Kvůli nežádoucím účinkům musela být léčba v jednotlivých studiích předčasně ukončena v 1–2 % případů. Asymptomatické zvýšení sérové aktivity alaninaminotransferázy (ALT) se obvykle objevilo během prvních 4 týdnů léčby, vždy odeznělo bez terapeutické intervence a nikdy nebylo provázáno vzestupem sérové hladiny bilirubinu. Naopak přechodný vzestup nepřímého bilirubinu v séru byl pozorován u pacientů léčených 3D a RBV, příčinou byla inhibice bilirubinových transportérů QATP1B1 a QATP1B3 paritaprevirem a hemolýza vyvolaná RBV. Vyšší frekvence vzestupu hladin celkového bilirubinu byla zaznamenána u nemocných s jaterní cirhózou. Při současném užívání léků s estrogeny bylo riziko elevace aktivity ALT vyšší [2].

Kumulovaná bezpečnostní data ze všech registračních studií se 3D kombinací shrnuje tab. 3. Je dobře vidět, že

Tab. 3. Kumulativní bezpečnostní data ze studií prověřujících kombinaci 3D ± RBV [13]

	pacienti bez jaterní cirhózy		pacienti s jaterní cirhózou	
	3D + placebo 12 týdnů (n = 202)	3D + RBV 12 týdnů (n = 593)	3D + RBV 12 týdnů (n = 142)	3D + RBV 24 týdnů (n = 121)
jakákoliv nežádoucí reakce	167 (82,7 %)	534 (90,1 %)	130 (91,5 %)	111 (91,7 %)
jakákoliv závažná nežádoucí reakce	1 (0,5 %)	14 (2,4 %)	10 (7,0 %)	5 (4,1 %)
nežádoucí reakce vedoucí k ukončení léčby	2 (1,0 %)	3 (0,5 %)	4 (2,8 %)	4 (3,3 %)
nežádoucí reakce vedoucí k modifikaci dávky ribavirinu	1 (0,5 %)	40 (6,7 %)	10 (7,0 %)	9 (7,4 %)

použité režimy (s nebo bez RBV) podávané po dobu 12 nebo 24 týdnů byly dobře tolerovány, výskyt nežádoucích reakcí byl velmi nízký [13].

Lékové interakce léků Viekirax a Exviera

Dasabuvir je nenukleosidovým inhibitorem RdRp, produktu NS5B virového genomu. Není určen k podávání v monoterapii, striktně je třeba jej kombinovat s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem. Kombinací dochází ke spojení 3 *přímo působících* antivirotek 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 považovány z tohoto důvodu za kontraindikované k současnému podání s dasabuvirem.** Naopak podání silných inhibitorů CYP2C8 může vést k vzestupu plazmatické koncentrace dasabuviru a v důsledku toho ke zvýšení množství a závažnosti možných nežádoucích účinků.

Induktory CYP3A4/CYP2C8

- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- rifampicin, nevirapin
- efavirenz
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- enzalutamid
- mitotan

Inhibitor CYP2C8

- gemfibrozil

Ombitasvir i **paritaprevir** jsou metabolizovány přes složky cytochromu CYP3A. Další součást preparátu Viekirax ritonavir není látkou s protivirovou účinností. Je silným inhibitorem 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. Tento princip je dobře znám z lékových kombinací užívaných k terapii HIV infekce.

Nicméně závislost na systému cytochromu P450 přináší podobná rizika jako u dasabuviru. Řadu látek je proto třeba i při podávání ombitasviru a paritapreviru považovat za kontraindikované. Patří k nim například alfuzosin hydrochlorid, amiodaron, astemizol, terfenadin, cisaprid, ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergometrin, kyselina fusidová, lovastatin, simvastatin, perorální midazolam, triazolam, pimozid, quetiapin, salmeterol, sildenafil (při použití k léčbě plicní arteriální hypertenze) a tikagrelor. Mezi substráty CYP3A, které byly hodnoceny ve studiích lékových interakcí a které mohou vyžadovat úpravu dávky a klinické monitorování, patří dále cyklosporin, takrolimus, amlodipin, rilpivirin, alprazolam a ketokonazol. Dalšími příklady substrátů CYP3A4, které mohou vyžadovat úpravu dávky a klinické monitorování, jsou blokátory kalciových kanálů (např. nifedipin) a trazodon. Přestože buprenorfin a zolpidem jsou také metabolizovány přes CYP3A, studie lékových interakcí naznačují, že úprava dávky při společném podávání těchto léčivých přípravků není zapotřebí [2,13,14].

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) [14].

Závěr

Bezinterferonová léčba představuje zcela zásadní změnu terapeutických možností chronické hepatitidy C. Po více než 20 letech mizí nutnost použití interferonu alfa 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 a více procent léčených, v některých podskupinách pacientů je úspěšnost léčby 100%, a to již po 12 týdnech léčby a s minimem nežádoucích účinků.

Literatura

1. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. J Hepatol 2014; 60(2): 392–420. Erratum in: J Hepatol 2014; 61(1): 183–184. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.003>>.

2. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1): 199–236. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025>>.
3. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné z WWW: <<http://www.hcvguidelines.org>>.
4. Harvoni: Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Datum revize textu 06.2015. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf>.
5. Urbánek P, Husa P, Šperl J et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Dostupné z WWW: <<http://www.ces-hep.cz/file/415/guidelines-hcv-2015-chs--sil.pdf>>.
6. 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(17): 1594–1603.
7. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1983–1992.
8. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r-ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014; 60(Suppl 1): 1136A.
9. 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.
10. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 359–365.
11. 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.
12. Pol S, Reddy KR, Baykal T et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology* 2014; 60(Suppl 1): 1129A.
13. Urbánek P, Exviera, Viekirax. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(1): 75–80.
14. University of Liverpool. Drug interactions charts. Dostupné z WWW: <<http://www.hep-druginteractions.com>>.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

✉ phusa@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 9. 11. 2015