STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C (HCV)

Pracovní skupina pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
Pracovní skupina pro virové hepatitidy Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

Autoři
Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
MUDr. Jan Šperl, CSc.
MUDr. Soňa Fraňková
Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
MUDr. Petr Kümpel

www.ces-hep.cz
www.infekce.cz

Datum: 16. srpna 2015

STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C (HCV)

Srpen 2015

PREAMBULE **4**

1 EPIDEMIOLOGIE HCV **5**

1.1 PREVENCE PŘENOSU HCV 5

2 PŘIROZENÝ PRŮBĚH HCV INFEKCE **5**

3 LABORATORNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY **6**

3.1 SÉROLOGICKÉ DETEKČNÍ METODY 6
3.2 MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ METODY 6

4 SKRÍNING HCV INFEKCE **7**

5 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA **8**

5.1 AKUTNÍ HCV INFEKCE 8
5.2 CHRONICKÁ HCV INFEKCE 8
5.3 HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI 8

6 VYŠETŘENÍ PŘED ZAHÁJENÍM PROTIVIROVÉ LÉČBY **9**

6.1 JINÉ PŘÍČINY JATERNÍHO ONEMOCNĚNÍ 9
6.2 STANOVENÍ POKROČILOSTI JATERNÍHO POSTIŽENÍ 9
6.3 VIROLOGICKÉ PARAMETRY 10
6.4 VYŠETŘENÍ GENETICKÝCH PARAMETRŮ HOSTITELE 10
6.5 REGISTROVANÁ VIROSTATIKA 11

7 INDIKACE ZAHÁJENÍ TERAPIE CHRONICKÉ HCV INFEKCE **11**

8 CÍLE TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C **13**

9 KONTRAINDIKACE PROTIVIROVÉ LÉČBY **13**

9.1 IFN-A A RIBAVIRIN 13
9.2 PŘÍMO PŮSOBÍCÍ VIROSTATIKA 13

10 PROTIVIROVÁ LÉČIVA **13**

10.1 ÚVOD 13
10.2 PEGYLOVANÉ INTERFERONY, RIBAVIRIN 14
10.3 SIMEPREVIR 15
10.4 SOFOSBUVIR 15
10.5 FIXNÍ KOMBINACE SOFOSBUVIRU A LEDIPASVIRU 15
10.6 DASABUVIR, OMBITASVIR, PARITAPREVIR/RITONAVIR (KOMBINACE 3D) 16
10.7 DACLATASVIR 16

11 TERAPIE HCV INFEKCE **17**

11.1 GENOTYP HCV 1 19
11.1.1 Léčebná varianta 1: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir *19*
11.1.2 Léčebná varianta 2: PEG-IFN + RBV + simeprevir *19*
11.1.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir/ledipasvir *20*
11.1.4 Léčebná varianta 4: ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (3D) *20*
11.1.5 Léčebná varianta 5: sofosbuvir + simeprevir *21*
11.1.6 Léčebná varianta : sofosbuvir + daclatasvir *22*
11.2 GENOTYP HCV 2 22
11.2.1 Léčebná varianta 1: sofosbuvir + ribavirin *22*
11.2.2 Léčebná varianta 2: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir *22*
11.2.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir + daclatasvir *23*
11.3 GENOTYP HCV 3 23
11.3.1 Léčebná varianta 1: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir *23*
11.3.2 Léčebná varianta 2: sofosbuvir + ribavirin *23*

11.3.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir + daclatasvir ... 24
11.4 GENOTYPY HCV 4 ... 24
11.4.1 Léčebná varianta 1: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir ... 24
11.4.2 Léčebná varianta 2: PEG-IFN + RBV + simeprevir ... 24
11.4.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir/ledipasvir ... 25
11.4.4 Léčebná varianta 4: ombitasvir + paritaprevir/ritonavir (2D) ... 25
11.4.5 Léčebná varianta 5: sofosbuvir + simeprevir ... 25
11.4.6 Léčebná varianta 6: sofosbuvir + daclatasvir ... 26
11.5 GENOTYPY HCV 5 A 6 ... 26

12 MONITOROVÁNÍ LÉČBY HCV INFEKCE ... 26

12.1 MONITOROVÁNÍ ÚČINNOSTI LÉČBY ... 26
12.1.1 Monitorování účinnosti léčby u jednotlivých léčebných variant ... 26
12.2 MONITOROVÁNÍ BEZPEČNOSTI LÉČBY HCV INFEKCE ... 27
12.3 MONITOROVÁNÍ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ BĚHEM LÉČBY HCV INFEKCE ... 27

13 METODY ZVÝŠENÍ ADHERENCE PACIENTŮ K LÉČBĚ ... 28

14 PÉČE O PACIENTY S DOSAŽENOU SVR ... 28

15 OPAKOVANÁ LÉČBA PACIENTŮ BEZ DOSAŽENÍ SVR ... 29

16 LÉČBA PACIENTŮ S HEPATOCELULÁRNÍM KARCINOMEM BEZ INDIKACE K TRANSPLANTACI JATER ... 29

17 LÉČBA PACIENTŮ S POKROČILÝM JATERNÍM ONEMOCNĚNÍM ... 29

17.1 KOMPENZOVANÁ JATERNÍ CIRHÓZA ... 29
17.2 DEKOMPENZOVANÁ JATERNÍ CIRHÓZA ... 29
Pacienti s genotypem 1 ... 29
Pacienti s genotypy 2 a 3 ... 30
17.3 PACIENTI INDIKOVANÍ K TRANSPLANTACI JATER ... 30
17.4 PACIENTI PO TRANSPLANTACI JATER ... 30
17.4.1 Léčebné varianty po transplantaci jater ... 30

18 LÉČBA PACIENTŮ S KOMORBIDITAMI ... 31

18.1 KOINFEKCE HBV/HCV ... 31
18.2 PACIENTI V PRAVIDELNÉM DIALYZAČNÍM LÉČENÍ ... 31
18.3 PŘÍJEMCI ORGÁNOVÝCH ŠTĚPŮ ... 32
18.4 HEMOFILICI ... 32
18.5 AKTIVNÍ UŽIVATELÉ DROG ... 33
18.6 AKUTNÍ HCV INFEKCE ... 33

19 SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ NELÉČENÝCH A PACIENTŮ S NEÚSPĚŠNOU LÉČBOU ... 34

20 VAKCINACE PROTI OSTATNÍM VIROVÝM INFEKCÍM JATER ... 34

21 POUŽITÁ LITERATURA ... 35

Preambule

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy C 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) vydaných v dubnu 2015. 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. Dostupnost preparátů proto může být v konkrétním případě faktorem limitujícím užití optimálního postupu.

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 plátci zdravotní péče.

1 Epidemiologie HCV

Celosvětová prevalence infekce HCV se pohybuje v běžné populaci kolem 3 %. V roce 2001 bylo pomocí sérologického přehledu zjištěno, že prevalence protilátek anti-HCV v běžné populaci ČR je 0,2 %. HCV infekce je nejčastější příčinou jaterních onemocnění ve vyspělých zemích světa.

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

- Přenos krevními deriváty
- Injekční aplikace drog
- 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, kteří mají styk s muži)
- Rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní
- Vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos)
- Iatrogenní přenos
- 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 infikovaných nástrojů 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, krevní deriváty, orgány, tkáně či sperma
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoliv expozici jiné osoby infikovanou krví
- HCV pozitivní injekční uživatelé drog by měli být zařazeni do programu kontrolované výměny injekčního instrumentaria 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 bariérové 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 ap. další osobou

2 Přirozený průběh HCV infekce

Studie o přirozeném průběhu HCV infekce ukazují, že 55-85 % pacientů, kteří se infikují virem hepatitidy C, 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:

1. přenos infekce ve vyšším věku (riziko narůstá po 40. - 45. roce věku)
2. konzumace alkoholu ≥ 50 g denně
3. obezita a jaterní steatóza z jakéhokoliv jiného důvodu
4. koinfekce HCV/HBV a HCV/HIV
5. vyšší stupeň jaterního postižení nežli portální fibróza v iniciální 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 kryoglobulinémie. Symptomatická smíšená kryoglobulinémie je indikací k protivirové léčbě bez ohledu na stupeň jaterního postižení.

3 Laboratorní vyšetřovací metody

3.1 Sérologické detekční metody

Jedná se sérologickou detekci anti-HCV protilátek. Protilátky jsou markerem expozice - kontaktu dané osoby s virem hepatitidy C. Protilátky anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu. Přetrvávají ve značném titru i u pacientů úspěšně vyléčených. Technicky se jedná o detekci protilátek metodou EIA či některých jejích variant. V současné době se používají metody III. generace, které mají senzitivitu 97 % a specificitu až 99 %.

Pro skríningová stanovení anti-HCV lze nově využít i rychlé diagnostické testy. Tyto testy stanovují anti-HCV v různých tělních tekutinách, např. v séru, plasmě, kapilární krvi. Jsou dostupné testy i pro stanovení anti-HCV ve slinách. Všechny tyto rychlé diagnostické testy lze použít bez nutnosti odběru venózní krve a jejího dalšího zpracování. Další výhodnou je jejich jednoduchost, proveditelnost při pokojové teplotě bez nutnosti speciálního vybavení, není třeba ani složitá výuka personálu, který s daným testem zachází.

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 (RT-PCR). Dostupná je kvalitativní varianta, většinou se však používá ve variantě kvantitativní. Koncentrace HCV RNA se udává v IU/ml.

Za standardní detekční limit je považována citlivost použité techniky (polymerázové řetězové reakce) 15 IU/ml HCV RNA a méně. Protože řada laboratoří používá metody na stanovení HCV RNA, jejichž citlivost nedosahuje požadovaného standardního detekčního limitu, je třeba, aby lékař zadávající vyšetření v souvislosti s hodnocením terapie dle těchto standardních postupu požadoval na laboratoři informaci, že citlivost jejich stanovení splňuje uvedený limit.

Součástí molekulárního vyšetření by mělo být i stanovení genotypu a subtypu HCV. Genotypizace je důležitá z pohledu rozdílných léčebných postupů a rozdílné účinnosti léčby u jednotlivých genotypů HCV. Určení subtypu, zejména genotypu 1, je významné pro určení rizika vzniku virologické rezistence v případě podání simepreviru (viz dále).

4 Skríning 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 Čeké republice nejsou k dispozici data, která by mohla odůvodnit uskutečnění populačního skríningu HCV infekce. Jedinou možností, jak efektivního skríningu dosáhnout, je plná informovanost lékařů primární péče (praktičtí lékaři, gynekologové, porodníci) a specialistů, kteří se podílejí na péči o pacienty ve vysoce rizikových skupinách.

Skríningovým 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
    - příjemci krevních derivátů či příjemci orgánových transplantátů před rokem 1992
    - HIV pozitivní osoby
    - hemofilici léčení před rokem 1987
    - osoby s anamnézou hemodialýzy (i akutní a krátkodobé)
    - 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, není jakákoliv indikace k opakování vyšetření kdykoliv v budoucnosti. Sérologická pozitivita anti-HCV nekoreluje se žádnou z charakteristik onemocnění (s pokročilostí jaterního postižení, s pravděpodobností dosažení vyléčení, apod.). Každá anti-HCV pozitivní osoba musí být vyšetřena specialistou.

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 aktivita ALT > 10x horní hranice normy
- Ikterus
- Nejsou známky chronického jaterního onemocnění nebo jiné možné příčiny akutní hepatitidy

Pozitivním momentem může být i identifikace možného rizikového faktoru přenosu infekce HCV. Ve fázi akutní infekce je pozitivní HCV RNA v krvi, nicméně během akutní fáze infekce byla popsána krátká období negativity HCV RNA v krvi. Jedno negativní vyšetření HCV RNA 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 HCV RNA v krvi i anti-HCV protilátek v přítomnosti známek chronické hepatitidy, tj. elevaci sérové aktivity ALT nebo histologických známek chronické hepatitidy. 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 užit i tento časový parametr.

5.3 Hodnocení léčebné odpovědi

Terminologii pro hodnocení virologické odpovědi uvádí Tabulka 1.

Tabulka 1: Definice virologické odpovědi v průběhu protivirové terapie a po jejím skončení.

Rezistence, null response (NR)	Pokles HCV RNA ve 12. týdnu léčby o < $2\log_{10}$ proti výchozím hodnotám.
Relaps	Znovuobjevení se HCV RNA v krvi po skončení terapie.
Breakthrough (fenomén průlomu)	Během léčby, po dosažení virologické odpovědi, dojde ke znovuobjevení HCV RNA v krvi.
Částečná odpověď	Ve 12. týdnu léčby je HCV RNA detekovatelná, ale proti výchozím hodnotám je ve 12. týdnu pokles HCV RNA > 2log. Ve 24. týdnu léčby je HCV RNA i nadále detekovatelná.

Virologická odpověď na konci léčby (ETVR)	Nedetekovatelná HCV RNA v krvi metodou PCR s detekčním limitem < 15 IU/ml v okamžiku ukončení protivirové léčby.
Setrvalá virologická odpověď (SVR)	Negativní HCV RNA v krvi metodou PCR s detekčním limitem ≤ 15 IU/ml ve 12. (SVR12) nebo ve 24. týdnu po skončení terapie (SVR24).

SVR12 i SVR24 jsou akceptovaná kritéria vyléčení HCV infekce, jejich shoda je kolem 99 %. Dlouhodobé studie rovněž ukázaly, že SVR skutečně znamená trvalou eliminaci HCV infekce ve více než 99 % případů.

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 (přemosťující) fibrózu, protože prognóza osob po protivirové léčbě je definována stadiem postižení jater před zahájením léčby. I pacienti s trvale normální aktivitou ALT mohou mít významnou fibrózu, i u těchto osob je proto indikováno vyšetření pokročilosti jaterního 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,nealkoholická steatohepatitida)
- 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 přemosťující 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 surveillanci HCC. Průkaz absence fibrózy je však také důležitý, a to především z pohledu urgence a načasování protivirové léčby s ohledem na rychle se měnící možnosti léčby. U pacientů s klinicky jasnou jaterní cirhózou není třeba verifikovat stupeň fibrózy. Normální hladiny ALT nevylučují 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 lze na základě mnoha publikovaných výsledků a studií přijmout jako alternativu provedení jaterní biopsie některou z metod neinvazivního stanovení stupně jaterní fibrózy. Nejširšího uplatnění na tomto poli dosáhly metody měření jaterní elasticity, 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 jaterní elasticity a krevních biomarkerů jaterní fibrózy zvyšuje přesnost hodnocení pokročilosti jaterního procesu.

6.3 Virologické parametry

Před zahájením protivirové léčby by měly být vyšetřeny tyto parametry:

- Virémie – kvantitativní stanovení HCV RNA v krvi v IU/ml
- Genotyp a subtyp viru

Testování rezistenčních variant (RAV) HCV před první protivirovou léčbou není indikováno. Detekce rezistenčních variant přítomných před první terapií nemá větší klinický význam a tzv. populační sekvenace není dostatečně citlivá technika pro tento účel. Jedinou výjimku může tvořit snaha o detekci RAV Q80K oblasti NS3 genotypu HCV 1a ve vztahu k léčbě založené na simepreviru.

6.4 Vyšetření genetických parametrů hostitele

Určování genotypu *IL28B* ztratilo při používání vysoce účinných kombinací perorální virostatik svůj význam. Genotypizace *IL28B* je proto užitečná pouze tehdy, je-li jedinou dostupnou variantou léčby kombinace PEG-IFN + RBV nebo tehdy, je-li třeba zvolit nákladově efektivní variantu léčby v zemích s limitovanými léčebnými i ekonomickými možnostmi.

6.5 Registrovaná virostatika

Podle dosavadních znalostí neexitují žádné absolutní kontraindikace podání jakéhokoliv přímo působícího virostatika registrovaného v EU k dubnu 2015. Otázky podání jednotlivých kombinací u pacientů s určitým stupněm renální insuficience jsou v současné době řešeny samostatnými klinickými studiemi. Stejně je řešena i otázka léčby pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou.

7 Indikace zahájení terapie chronické HCV infekce

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí dosud protivirově neléčení, v minulosti léčení neúspěšně (tj. bez dosažení SVR), kteří léčeni chtějí být a nemají žádnou kontraindikaci léčby, jsou kandidáty protivirové terapie. Léčba by měla být upřednostněna u pacientů s pokročilou fibrózou (METAVIR F3-F4) a u pacientů s projevy mimojaterního postižení (symptomatická kryoglobulinémie nebo HCV-asociovaná imunokomplexová nefropatie, HCV asociované non-Hodgkinské lymfomy). U pacientů s projevy mimojaterního postižení by léčba měla být vedena bez ohledu na stupeň jaterní fibrózy. Přednostní léčba je indikována i u pacientů, kteří představují významné epidemiologické riziko šíření HCV infekce.

Léčba by dále měla být přednostně poskytnuta pacientům s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Tato skupina osob má velmi často kontraindikace léčby založené na podání IFN, ale může být naopak bezpečně a vysoce účinně léčena kombinací perorálních virostatik. Data z klinických studií i reálné praxe podporují závěry, že právě tato skupina pacientů má největší krátkodobý přínos z úspěšné léčby HCV infekce. Tento spočívá v poklesu MELD skóre, Child-Pugh klasifikace a významné je i snížení incidence všech nežádoucích událostí, jako je například dekompenzace onemocnění, rozvoj hepatocelulárního karcinomu apod. Léčba těchto pokročilých pacientů by měla být vedena ve specializovaných centrech s rozsáhlými zkušenostmi s léčbou pomocí perorálních virostatik. Mezi další skupiny osob s HCV infekcí, u kterých je přednostní indikace zahájení moderními variantami léčby, patří osoby s HIV a HBV koinfekcí, pacienti PŘED a PO transplantaci jater

Léčba je indikována také u pacientů se středně pokročilou fibrózou (METAVIR F2). Léčba pacientů s minimální fibrózou (METAVIR F0-F1) může být odložena. Odložení léčby by nicméně mělo být s pacientem diskutováno a finální rozhodnutí by mělo jeho názor zohlednit. Pacienti s odloženou léčbou by měli být sledováni v pravidelných intervalech za účelem včasného zachycení významné progrese onemocnění a diskuze o zahájení léčby s ohledem na rychlý vývoj a rozšiřování terapeutických možností. Skupiny pacientů s různým stupněm upřednostnění – prioritizace léčby ukazuje Tabulka 2

Tabulka 2: skupiny pacientů podle stupně urgence zahájení protivirové léčby.

STUPEŇ URGENCE	SKUPINA PACIENTŮ
Léčba je indikována	Všichni dosud neléčení a v minulosti léčení pacienti s kompenzovaným i dekompenzovaným jaterním onemocněním
Léčba by měla být upřednostněna	Pacienti s významnou fibrózou (F3) či cirhózou (F4) včetně dekompenzované cirhózy
	HIV koinfekce
	HBV koinfekce
	Pacienti indikovaní k transplantaci jater
	Pacient s HCV rekurencí po transplantaci jater
	Pacienti s klinicky významnými extrahepatálními manifestacemi
	Pacienti s vysilující únavou
	Osoby představující epidemiologické riziko (aktivní intravenózní toxikomani, homosexuálové, ženy ve fertilním věku plánující graviditu, hemodialyzované osoby)
Léčba je odůvodněná	Pacienti se středně pokročilou fibrózou (F2)
Léčba může být odložena	Pacienti bez fibrózy nebo s minimální fibrózou (F0-F1), kteří nemají žádnou z extrahepatálních manifestací
Léčba není indikována	Pacienti s přežitím limitovaným jiným než jaterním onemocněním

8 Cíle terapie chronické infekce virem hepatitidy C

Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – trvalá eliminace viru. Eliminace viru brání rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV infekce, včetně pokročilé jaterní fibrózy, cirhózy, dekompenzované cirhózy a hepatocelulárního karcinomu – HCC. Eliminací infekce je myšleno dosažení SVR ve smyslu výše uvedené definice (viz Tabulka 1). SVR12 a SVR24 spolu korelují v 99% případů. Podle dlouhodobých studií SVR v 99% případů znamená trvalé vyléčení HCV infekce, tj. u osob s SVR nedochází k pozdním relapsům onemocnění.

U osob se SVR dochází k významnému snížení jaterní morbidity 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.

9 Kontraindikace protivirové léčby

9.1 IFN-α a ribavirin

Protivirová léčba založená na podání pegylovaného IFN-α v kombinaci s ribavirinem je absolutně kontraindikovaná v následujících případech:

1. osoby s nekontrolovanou depresí, epilepsií či s nekontrolovaným psychotickým onemocněním.
2. těhotné ženy
3. osoby s nekontrolovaným autoimunitním onemocněním štítné žlázy, sítnice
4. osoby s dekompenzovanou jaterní cirhózou
5. osoby po orgánových transplantacích kromě jater

Použití pegylovaného IFN- α není doporučováno dále u osob s počtem trombocytů ≤ 90 000/ml a/nebo s absolutním počtem neutrofilů < 1500/ml.

9.2 Přímo působící virostatika

Podle současných znalostí o DAA nejsou absolutní kontraindikace podání léků z této skupiny.

10 Protivirová léčiva

10.1 Úvod

V posledních 10-12 letech byla standardní terapie chronické infekce HCV založena na podání kombinace pegylovaných interferonů alfa (PEG-IFN) s ribavirinem (RBV) . V roce 2011 vstoupila léčba virové hepatitidy C do zcela nového období, které je charakterizováno rychlým průnikem tzv. přímo působících virostatik (DAA, Directly Acting Antivirals) do terapeutických kombinací HCV infekce. Přímo působící virostatika mají svůj název odvozen od mechanismu účinku. Látky této skupiny přímo inhibují některý z enzymů uplatňujících se v průběhu replikačního cyklu HCV. V rámci replikace HCV dochází k syntéze jediného prekurzorového proteinu, který je translačním produktem celého virového genomu. Jeho následné štěpení

zahajuje virová proteáza, která postupně uvolňuje jednotlivé strukturální i nestrukturální proteiny. Posledním krokem procesu je uvolnění RNA polymerázy, která je klíčovým enzymem celé replikace. DAA jsou látky inhibující nejčastěji buď právě proteázu (produkt NS3/4 oblasti virového genomu) či RNA polymerázu (produkt NS5B).

V průběhu roku 2013, 2014 a první poloviny roku 2015 byly schváleny k užití u chronické HCV infekce i další preparáty, především sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir a kombinace dasabuvir, paritaprevir/ritonavir a ombitasvir. U řady dalších probíhají schvalovací procedury na úrovni FDA a EMA v současné době. Předkládané standardy se podrobně věnují použití preparátů registrovaných k použití u HCV infekce ke 30. 5. 2015. V ČR jsou v době vydání těchto doporučení ze skupiny DAA v běžném užití s definovanou úhradou pouze boceprevir, telaprevir a simeprevir. U většiny dalších zmiňovaných preparátů byla zahájena správní řízení o stanovení úhrady. Vzhledem k této situaci, rychlému vývoji a obtížně odhadnutelnému okamžiku ukončení správních řízení, je v předkládaných doporučeních (stejně jako v doporučeních EASL) uvedeno vždy několik racionálních variant léčby v daných podskupinách pacientů s chronickou HCV infekcí. Při rozhodování o optimálním léčebném postupu je třeba individuálně zohlednit především skutečně dostupné preparáty a načasování zahájení léčby.

Jednoznačným trendem léčby chronické HCV infekce je preference tzv. bezinterferonových režimů, ideálně i režimů bez podání ribavirinu. Tyto režimy však v současné době představují ekonomicky nejnáročnější variantu terapie. Zástupci České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství se ve spolupráci s účastníky každého jednotlivého správního řízení snaží o nalezení optimálního řešení této složité situace, které by zpřístupnilo moderní varianty léčby i pacientům v ČR.

10.2 Pegylované interferony, ribavirin

Účinnost kombinační terapie pegylovaných inteferonů s ribavirinem (setrvalá virologická odpověď, SVR) u genotypu 1 je 40-60 %, u genotypu 2 a 3 kolem 80 %. Dávkování těchto preparátů ukazuje Tabulka 3.

Tabulka 3: Dávkování pegylovaných interferonů a ribavirinu.

Generické jméno (firemní název)		**Doporučené dávkování**
Kombinované režimy peginterferon + ribavirin		
	Peginterferon alfa-2a (40kD) (Pegasys, Hoffmann-La Roche)	180 µg s.c. 1x týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost
	Peginterferon alfa-2b (12kD) (Pegintron, MSD)	1,5 µg/kg s.c 1x týdně
	Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough CEAG), (Copegus (Hoffmann-La Roche)	800-1400 mg p.o. denně (ve 2 dávkách). Denní dávka závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti

10.3 Simeprevir

Simeprevir (SMV) je specifický inhibitor virové NS3/4A serinové proteázy. Někdy bývá označován jako virostatikum „druhé vlny první generace“ DAA. SMV je transformován pomoci 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, které vede k vyššímu výskytu závažnějších NÚ. Podání induktorů CYP3A4 naopak zvyšuje odbourávání SMV, plasmatické hladiny klesají a důsledkem je ztráta protivirové účinnosti. Z důvodu tohoto potenciálu lékových interakcí je proto potřeba vždy zkontrolovat souběžně užívanou medikaci se seznamem kontraindikovaných a rizikových léčiv, který je součástí SPC SMV.

SMV (Olysio, výrobce Janssen-Cilag, Belgie) je dostupný ve formě tobolky obsahující 150 mg účinné látky. Celková denní dávka je 150 mg, tj. 1 tobolka denně.

10.4 Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF) je syntetický nukleotidový inhibitor (analog uridinu) virové RNA dependentní RNA polymerázy (RdRp, produkt NS5B oblasti virové genomu). Sofosbuvir je prodrug, který je intracelulárně trifosforylován, a následně je pomocí RdRp inkorporován 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 genotypů 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, nežli u virostatik nižších generací. SOF je substrátem lékového transportéru P-gp a „breast cancer resistance protein“ (BCRP), jeho aktivní metabolit však nikoliv. Potentní induktory P-gp ve střevě (rifampicin, karbamazepin a fenytoin) snižují plasmatickou hladinu SOF, snižuje se tedy i intracelulární přítomnost aktivního metabolitu a dochází ke snížení protivirové účinnosti SOF. Naopak inhibitory P-gp/BCRP zvyšují plasmatickou hladinu SOF avšak nikoliv aktivního metabolitu, takže SOF může být s inhibitory podáván současně.

SOF (Sovaldi, výrobce Gilead Sciences, USA) je dostupný ve formě potahované tablety obsahující 400 mg účinné látky. Celková denní dávka je 400 mg, tj. 1 tbl denně.

10.5 Fixní kombinace sofosbuviru a ledipasviru

Tato kombinace je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400mg sofosbuviru a 90mg ledipasviru (LDV). Celková denní dávka je 1 tbl denně.

Ledipasvir je transportován podobně jako sofosbuvir, tj. na jeho transportu se účastní P-gp a „breast cancer resistance protein“ (BCRP). Lékové interakce je proto velmi podobné. Ledipasvir je v nezměněné podobě vylučován žlučí, ledvinami je vyloučeno pouze 1% celkového množství. V případě fixní kombinace sofosbuviru a ledipasviru 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/1,73m2 a u pacientů se selháním ledvin vyžadujícím hemodialýzu.

.

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

Dasabuvir je nenukleosidovým inhibitorem RdRp, produktu NS5B virového genomu. Není určen k podávání v monoterapie, striktně je třeba jej kombinovat s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem (viz dále). Kombinací dochází ke spojení tři přímo působící antivirotik s různými mechanismy účinku mezi nimiž není zkřížená rezistence. 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 kontraindikvoané 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 je inhibitorem NS5A proteázy, paritaprevir je inhibitorem NS3/4 proteázy viru. Ombitasvir i paritaprevir jsou metabolizovány přes složky cytochromu CYP3A. Další součást kombinace ritonavir, není látkou s protivirovou účinností na HCV. 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.

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

10.7 Daclatasvir

Daclatasvir (DCV) je inhibitor replikačního komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a to sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Daclatasvir je metabolizován pomocí CYP34A, je inhibitorem P-gp. Má proto rovněž potenciál lékových interakcí, i když významně nižší než např. proteázové inhibitory první generace. .

Daclatasvir (Daklinza, výrobce BristolMyers-Squibb, USA) je dostupný ve formě tablety obsahující 60 nebo 30 mg účinné látky. Obvyklá denní dávka je 60 mg, tj. 1 tableta denně, dávka se upravuje při léčbě HIV koinfekce z důvodu lékových interakcí.

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 genotypu 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.

Tabulka 4 a Tabulka 5 ukazují přehledně dostupné možnosti protivirové léčby pro jednotlivé indikace. V dalším textu jsou popsány u každého genotypu všechny dostupné možnosti protivirové léčby se stručným přehledem dostupných klinických dat ke každé variantě.

Tabulka 4. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů bez jaterní cirhozy, pacienty dosud neléčené a pacienty s neúspěšnou léčbou PEG-IFN + RBV.

	PEG-IFN + RBV + SOF	**PEG-IFN + RBV + SMV**	**SOF + RBV**	**SOF + LDV**	**3D**	**2D**	**SOF + SMV**	**SOF + DCV**
Genotyp 1a	12 týdnů	12 tý, poté P/R 12 tý nebo 36 týdnů [1]	NE	8 – 12 tý 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 tý, poté P/R 12 tý 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

Legenda:

PEG-IFN – pegylovaný interferon alfa, **RBV** – ribavirin, **P/R** – kombinace PEG-IFN + RBV, **SOF** – sofosbuvir, **LDV** – ledipasvir, **3D** – ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasobuvir, **2D** – paritaprevir/ritonavir + ombitasvir, **SMV** – simeprevir, **DCV** – daclatasvir.

[1] celková doba léčby 24 týdnů (12+12) je doporučována pro dosud neléčené osoby a pro pacienty s relapsem po předchozí kombinaci PEG-IFN + RBV. Celková doba 48 týdnů (12 + 36) je doporučována pro pacienty s částečnou odpovědí a s null response na předchozí protivirovou léčbu kombinací PEG-IFN + RBV (je nutno ale mít na paměti, že účinnost u těchto pacientů je velmi nízká i při prodloužení léčby).

Tabulka 5. Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A), pacienty dosud neléčené a pacienty s neúspěšnou léčbou PEG-IFN + RBV.

	PEG-IFN + RBV + SOF	**PEG-IFN + RBV + SMV**	**SOF + RBV**	**SOF + LDV**	**3D**	**2D**	**SOF + SMV**	**SOF + DCV**
Genotyp 1a	12 týdnů	12 tý, poté P/R 12 tý nebo 36 týdnů [1]	NE	12 tý s RBV nebo 24 tý bez RBV nebo 24 tý s RBV[2]	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 tý, poté P/R 12 tý nebo 36 týdnů [1]	NE	12 tý s RBV nebo 24 tý bez RBV nebo 24 tý s RBV[2]	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 tý s RBV nebo 24 tý bez RBV nebo 24 tý s RBV[2]	NE	NE	NE	12 týdnů s RBV nebo 24 týdnů bez RBV

Legenda:

PEG-IFN – pegylovaný interferon alfa, **RBV** – ribavirin, **SOF** – sofosbuvir, **LDV** – ledipasvir, **3D** – ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasobuvir, **2D** – paritaprevir/ritonavir + ombitasvir, **SMV** – simeprevir, **DCV** – daclatasvir.

[1] celková doba léčby 24 týdnů (12+12) je doporučována pro dosud neléčené osoby a pro pacienty s relapsem po předchozí kombinaci PEG-IFN + RBV. Celková doba 48 týdnů (12 + 36) je doporučována pro pacienty s částečnou odpovědí a s null response na předchozí protivirovou léčbu kombinací PEG-IFN + RBV (je nutno ale mít na paměti, že účinnost léčby je velmi nízká i při prodloužení léčby)

[2] léčba by měla trvat 24 týdnů, pokud jsou přítomny tradiční negativní prediktory efektu léčby

11.1 Genotyp HCV 1

11.1.1 Léčebná varianta 1: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí Tabulka 3. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

Tato varianta se jeví jako nejúčinnější a nejjednodušší u pacientů, kteří mohou být léčení režimem obsahujícím PEG-IFN. Tento postup nemá riziko selekce rezistentních variant viru. Účinnost kombinace zkoumala studie NEUTRINO. SVR bylo dosaženo celkem v 89 % případů, u subtypu 1a v 92 % a u subtypu 1b v 82 % případů. Pacienti s jaterní cirhózou měli SVR v 80 %, pacienti bez jaterní cirhózy v 92 % případů. Žádné selhání léčby nebylo spojeno se vznikem rezistence na sofosbuvir.

V posledním roce byla publikována data z běžné praxe („real life“) ze Spojených Států (projekty TARGET a TRIO). V projektu TARGET byla celková SVR4 85%. Mezi pacienty bez jaterní cirhózy byla SVR4 90%, mezi cirhotiky 70%. V projektu TRIO byla SVR12 81% mezi dosud neléčenými pacienty bez cirhózy, 81% mezi dosud neléčenými cirhotiky, 77% mezi opakovaně léčenými pacienty bez cirhózy a 62% mezi pacienty opakovaně léčenými s jaterní cirhózou.

11.1.2 Léčebná varianta 2: PEG-IFN + RBV + simeprevir

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí Tabulka 3. Simeprevir je podáván v dávce 150 mg denně.

Simeprevir v kombinaci s dalšími dvěma preparáty by měl být podáván po dobu 12 týdnů. Další pokračování léčby se liší podle stupně jaterního postižení a efektu případné předchozí léčby:

- Dosud neléčené osoby a osoby s relapsem po předchozí terapii (včetně kompenzovaných cirhotiků) by měly být léčeny kombinací PEG-IFN + RBV po dobu dalších 12 týdnů. Celková doba léčby je tedy 24 týdnů.
- Osoby s částečnou odpovědí a předchozí null-respondeři (včetně kompenzovaných cirhotiků) by měli být léčeni kombinací PEG-IFN + RBV po dobu dalších 36 týdnů. Celková doba léčby je tedy 48 týdnů.

Ve všech případech by měla být léčba ukončena, pokud v týdnech 4, 12 nebo 24 je HCV RNA $\geq$ 25 IU/ml. Pokud dojde k naplnění těchto pravidel předčasného ukončení je třeba zvážit bezprostřední přechod na jiný režim obsahující IFN a přímo působící virostatikum nebo na režim léčby bez interferonu.

Kombinace PEG-IFN + RBV + SMV není doporučována u pacientů infikovaných subtypem HCV 1a s prokazatelnou rezistentní variantou Q80K oblasti NS3 proteázy před zahájením léčby. U pacientů s genotypem 1a s průkazem této varianty či v případech, kdy nelze z různých důvodů provést vyšetření přítomnosti této varianty, lze použití k terapii kombinaci PEG-IFN + RBV + boceprevir nebo telaprevir.

Kombinace se simeprevirem byla u dosud neléčených pacientů zkoumána ve studiích QUEST-1 a QUEST-2 celková SVR byla 80% a 81%. Kumulovaná data z obou studií ukázala, že u subtypu 1b byla SVR 85 %. U

subtypu 1a bez varianty Q80K byla SVR 84 %, v případě pozitivního průkazu pouze 58 %. Při hodnocení podle stupně jaterního postižení bylo dosaženo těchto výsledků:

- METAVIR F0-F2 SVR 84 %
- METAVIR F3 SVR 73 %
- METAVIR F4 (cirhóza) SVR 60 %

U dosud neléčených pacientů s koinfekcí HCV/HIV byla SVR 79 %. U pacientů s monoinfekcí HCV, kteří relabovali po předchozí léčbě IFN-α + RBV, bylo SVR dosaženo v 86 % případů u subtypu 1b a v 70 % u subtypu 1a (bez Q80K 78 %, při pozitivitě Q80K ve 47 %). Ve studii ATTAIN bylo SVR dosaženo u 70 % parciálních responderů a u 43 % null-responderů na předchozí terapii kombinací IFN-α + RBV. Tato úspěšnost byla v přímém srovnání významně vyšší nežli účinnost kombinace s telaprevirem ve stejných skupinách osob.

11.1.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně.

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 % ve skupině s RBV. Léčba byla stejně účinná při 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, 93% s RBV při stejné délce léčby. Při léčbě bez RBV po dobu 12 týdnů byla SVR12 95%. V ramenech s 8 týdenní léčbou bylo však zaznamenáno větší množství relapsů. Bližší pozdější analýzy ukázaly, že faktorem negativně determinujícím efekt léčby trvající 8 týdnů byla virémie ≥ 6 mil IU/ml. Data však ani v tuto chvíli nelze hodnotit jako definitivní a je třeba vyčkat ověření, že tato kombinace podávaná 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 kombiancí PEG-IFN + RBV, ale i PEG-IFN + RBV + boceprevir nebo telaprevir. 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%.

11.1.4 Léčebná varianta 4: 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: 2 tbl 1x denně spolu s jídlem) a dasabuviru 250mg (dávkování: 1 tbl 2x denně).

Pacienti infikovaní genotypem HCV 1b bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů bez ribavirinu.

Pacienti infikovaní genotypem HCV 1b s jaterní cirhózou by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů s ribavirinem ve standardním váhově definovaném dávkování.

Pacienti infikovaní genotypem HCV 1a bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů s ribavirinem ve standardním váhově definovaném dávkování.

Pacienti infikovaní genotypem HCV 1a s jaterní cirhózou by měli být léčeni touto kombinací po dobu 24 týdnů s ribavirinem ve standardním váhově definovaném dávkování.

Uvedená doporučení jsou opřena o výsledky 7 studií fáze III.
Studie SAPHIRE-I zkoumala SVR u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy. Léčeni byli kombinací 3D s ribavirinem po dobu 12 týdnů a SVR12 byla 95% u genotypu 1a a 98% u genotypu 1b. Ve studii PEARL-IV byla SVR12 bez RBV 90% a 97% s RBV. Ve studi PEARL-III u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy infikovaných genotypem 1b byla SVR12 bez RBV 99% a s RBV rovněž 99%. Ve studii TURQUOISE-1 u dosud neléčených osob bez jaterní cirhózy koinfikovaných HIV a stabilizovaných na režimech s atazanavirem nebo reltegavirem byla SVR12 po 12 týdnech 93%, po 24 týdnech 91%. U osob infikovaných genotypem 1a byla SVR12 91% a u infekcí genotypem 1b byla SVR12 100% .

U osob bez jaterní cirhózy v minulosti neúspěšně léčených PEG-IFN a RBV léčených kombiancí 3D s RBV ve studii SAPHIRE-II byla SVR12 u genotypu 1a 96% a u genotypu 1b 97%. Souhrnně u relapserů byla SVR12 95%, 100% u pacientů s částečnou odpovědí a 95% u předchozích null-responderů. Ve studii PEARL-II byla SVR12 100% u osob infikovaných genotypem 1b 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 12 týdenní léčbě a 96% po 24týdenní léčbě s ribavirinem (studie TURQUOISE-II). U osob infikovaných genotypem 1a byla SVR12 92% a u genotypu 1b byla SVR12 99%. U osob s koncentrací AFP < 20 ng/ml, počtem trombocytů $\geq 90x10^9$ /l a koncentrací albuminu $\geq$ 35 g/l bylo množství relapsu 1% po 12 týdnech a 0% po 24 týdnech léčby. U pokročilejších pacientů s hodnotami AFP > 20ng/ml, množstvím trombocytů $< 90x10^9$ /l a koncentrací albuminu < 35 g/l bylo množství relapsů 21% po 12 týdenní léčbě a 2% po 24 týdenní léčbě.

11.1.5 Léčebná varianta 5: sofosbuvir + simeprevir

Dávkování: sofosbuvir 400mg denně a simeprevir 150mg denně po dobu 12 týdnů. U pacientů s jaterní cirhózou je doporučeno doplnit kombinaci o podání RBV ve standardním váhově definovaném dávkování. U pacientů s jaterní cirhózou s kontraindikací RBV musí být uváženo prodloužení této léčby na 24 týdnů.

Toto doporučení je založeno na výsledcích studie fáze IIb COSMOS. Studie měla dvě kohorty:
Kohorta 1 byla tvořena osobami s null-response na předchozí léčbu PEG-IFN + RBV s METAVIR skóre F0-F2. Tyto osoby byly léčeny 12 nebo 24 týdnů, s nebo bez RBV. SVR12 byla 93% pro variantu BEZ RBV po dobu 12 týdnů, 96% pro variantu S RBV po dobu 12 týdnů. A 93% pro variantu BEZ RBV po dobu 24 týdnů a 79% pro variantu S RBV po dobu 24 týdnů.
Kohorta 2 byla tvořena osobami dosud neléčeným a předchozími null-respondery s METAVIR skóre F3-F4 léčenými opět s RBV a bez RBV po dobu 12 nebo 24 týdnů. SVR12 byla 93% pro variantu BEZ RBV po dobu 12 týdnů, 93% pro variantu S RBV po dobu 12 týdnů. A 100% pro variantu BEZ RBV po dobu 24 týdnů a 93% pro variantu S RBV po dobu 24 týdnů.

Předběžné výsledky dvou rozsáhlých „real life“ studií ze Spojených států svědčí pro skutečnost, že tato varianta je dobře tolerována a že hodnoty SVR12 jsou sice vysoké ale nižší nežli SVR12 dosažené ve studii COSMOS. Ze závěru těchto studií nelze učinit žádné terapeutické doporučení.

11.1.6 Léčebná varianta : sofosbuvir + daclatasvir

Dávkování: sofosbuvir 400mg denně a daclatasvir 60mg denně po dobu 12 týdnů. Tato kombinace by měla být doplněna o ribavirin v obvyklém dávkování (1000 nebo 1200 mg denně) u pacientů s jaterní cirhózou. Pacienti s jaterní cirhózou, u kterých je kontraindikace podání ribavirinu, by měli být léčeni po dobu 24 týdnů.
Uvedené doporučení se opírá o výsledky studií fáze IIb. 24 týdenní léčba vedla k SVR ve 100 % případů bez ribavirinu i s ribavirinem u dosud neléčených pacientů. U pacientů léčených neúspěšně kombinací PEG-IFN, ribavirinu a bocepreviru nebo telapreviru byla SVR 100% bez ribavirinu a 95% s ribavirinem. Dosud neléčení pacienti, kteří byli léčeni 12 týdnů kombinací bez ribavirinu, dosáhli SVR v 98 % případů. Jedná se o výsledky studií fáze IIb s malými počty pacientů v jednotlivých skupinách.

11.2 Genotyp HCV 2

Ideální léčebnou variantou se jeví kombinace sofosbuviru s ribavirinem. Pokud není tato léčebná varianta dostupná, pacienti infikovaní genotypem HCV 2 mohou být léčeni kombinací PEG-IFN a ribavirinu.

11.2.1 Léčebná varianta 1: sofosbuvir + ribavirin

Sofosbuvir je podáván v dávce 400mg denně a ribavirin ve standardním dávkování. Délka léčby je 12 týdnů.
Při použití této kombinace bylo dosaženo po 12 týdnech léčby SVR v 95 % případů. Léčba byla účinnější u pacientů bez jaterní cirhózy (97 % vs. 83 %). Pacienti s jaterní cirhózou mohou dle dosavadních znalostí profitovat z léčby prodloužené na 16 týdnů (studie FISSION) zejména pokud jde o pacienty opakovaně léčené. Navýšení SVR při takto vedené léčbě bylo proti 12 týdnům o 18 % (60 % vs. 78 %). Studie POSITRON měla léčenou skupinu osob tvořenou pacienty, kteří nebyli vhodní pro léčbu s podáním IFN nebo tuto léčbu netolerovali. Léčba v rámci studie POSITRON trvala 12 týdnů. SVR byla 93%. Při srovnání 12 a 16 týdenní léčby byla SVR 82% a 89%, mezi cirhotiky pak kratší režim vedl k SVR v 60% případů a delší režim v 78%. Pacienti s jaterní cirhózou mají proto větší přínos z léčby trvající 16 týdnů. Studie VALENCE dosáhla SVR po 12 týdnech léčby u dosud neléčených pacientů bez jaterní cirhózy v 97 % případů, 100 % u neléčených cirhotiků, 91% u opakovaně léčených osob bez jaterní cirhózy a 88% u opakovaně léčených cirhotiků. Kombinace SOF + RBV byla ve všech studiích dobře tolerována a nebyl zaznamenán žádný virologický breakthrough během léčby. Relapsy nebyly asociovány se vznikem rezistenčních variant.

11.2.2 Léčebná varianta 2: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

Dávkování PEG-IFN a RBV je obvyklé. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

Tato varianta může být užita u pacientů s jaterní cirhózou a/nebo neúspěšnou léčbou v minulosti. Tato kombinace byla studována ve studii LONESTAR-2, kde ve skupině cirhotiků bylo dosaženo SVR v 96 % případů.

11.2.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir + daclatasvir

Tato kombinace podávaná po dobu 12 týdnů je indikována u pacientů s jaterní cirhózou nebo u opakovaně léčených pacientů.
Ve studii fáze II s podáváním této kombinace po dobu 24 týdnů byla SVR 92%. V souvislosti s ostatními výsledky u genotypů obtížněji léčitelnými než je genotyp 2, je pravděpodobné, že délka léčby 12 týdnů je v této indikaci dostatečná.

11.3 Genotyp HCV 3

Pro genotyp 3 jsou dostupné 3 varianty léčby. Kombinace sofosbuviru a ribavirinu se jeví jako suboptimální, zejména u pacientů s jaterní cirhózou, kteří byli neúspěšně léčení kombinací PEG-IFN + RBV. Jako ideální se jeví kombinace PEG-IFN + ribavirin + sofosbuvir. Ledipasvir je ve studiích *in vitro* méně účinný proti genotypu 3 nežli daclatasvir. Tato kombinace byla sice zkoumána, nicméně na malém počtu osob, a protože jsou výsledky větších studií dosud očekávány, není tato kombinace aktuálně doporučována. V oblastech, kde žádná z těchto léčebných kombinací není dostupná, zůstává akceptovatelnou variantou léčby PEG-IFN + RBV.

11.3.1 Léčebná varianta 1: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

Dávkování PEG-IFN a RBV je obvyklé. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů. Tato kombinace se jeví jako nejúčinnější varianta při nejkratší délce trvání terapie. Znalosti o účinnosti této léčby pocházejí ze studie fáze IIb LONESTAR-2, kde bylo dosaženo SVR u 83 % pacientů (20/24 pacientů). Do studie vstoupilo 12 cirhotiků a 10 z nich dosáhlo SVR. Touto léčebnou kombinací bylo také dosaženo SVR 91% u pacientů neúspěšně léčených kombinací sofosbuvir + ribavirin.

11.3.2 Léčebná varianta 2: sofosbuvir + ribavirin

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně, ribavirin v obvyklém dávkování. Délka léčby je 24 týdnů.
Tato terapie je považována za suboptimální, zejména u pacientů neúspěšně léčených v minulosti s jaterní cirhózou.
Účinnost této varianty léčby ve studii VALENCE (24 týdnů) byla následující:

- Pacienti dosud neléčení bez jaterní cirhózy SVR 94 %
- Pacienti dosud neléčení s jaterní cirhózou SVR 92 %

- Pacienti opakovaně léčení bez jaterní cirhózy SVR 87 %
- Pacienti opakovaně léčení s jaterní cirhózou SVR 60%

. Kombinace SOF + RBV podávaný po dobu 12 týdnů byl zkoumán ve studii FISSION. SVR byla 56%. Lepší léčebná odpověď byla dosažena u pacientů bez jaterní cirhózy (61% vs. 34% u cirhotiků). Kombinace sofosbuviru a ribavirinu po dobu 24 týdnů byla zkoumána i u osob, které relabovali po stejném režimu podávaném po dobu 12 týdnů. SVR v tomto případě byla pouze 63%. Ve všech studiích byla léčba dobře tolerována a relapsy nebyly spojeny se vznikem rezistenčních variant.

11.3.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir + daclatasvir

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně, daclatasvir 60 mg denně. Délka léčby pacientů bez jaterní cirhózy je 12 týdnů. Pacienti neúspěšně léčení v minulosti a pacienti s jaterní cirhózou by měli být léčeni 24 týdnů. Dosud nebyla zveřejněna data o významu doplnění ribavirinu do tohoto léčebného režimu nebo o zkrácení léčby s ribavirinem na 12 týdnů v případě pacientů s cirhózou či neúspěšně léčených v minulosti.
Ve studii fáze IIb s touto kombinací podávanou po 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 ne-cirhotiky a 58% mezi dosud neléčenými cirhotiky. Mezi opakovaně léčenými ne-cirhotiky byla SVR12 94% a mezi opakovaně léčenými pacienty s jaterní cirhózou byla SVR12 69%. Léčba byla dobře tolerována, nežádoucí účinky nikdy nevedly k ukončení léčby. Nejasný zůstává význam preexistujících rezistenčních variant oblasti NS5A vedoucích k rezistenci na daclatasvir.

11.4 Genotypy HCV 4

11.4.1 Léčebná varianta 1: PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

Dávkování PEG-IFN a RBV je obvyklé. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.
Léčba dosud neléčených pacientů infikovaných genotypem HCV 4 byla součástí studie fáze III NEUTRINO. SVR12 v této skupině byla 96%. Jediný pacient, který relaboval, nevyvinul žádnou z možných rezistenčních variant. Žádná další data nejsou v tuto chvíli dostupná (opakovaně léčené osoby, HCV/HIV koinfekce apod.).

11.4.2 Léčebná varianta 2: PEG-IFN + RBV + simeprevir

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí Tabulka 3. Simeprevir je podáván v dávce 150 mg denně. Délka podávní simepreviru v kombinaci s PEG-IFN a RBV je 12 týdnů. U dosud neléčených pacientů, relapserů po předchozí léčbě (včetně cirhotiků) následuje dalších 12 týdnů léčby kombinací PEG-IFN + RBV. Celková doba léčby je tedy u dosud neléčených a u relapserů 24 týdnů. U pacientů hodnocených při předchozí léčbě jako „partial response“ a „null response“ (včetně cirhotiků) následuje po 12 týdnech léčby se simeprevirem ještě 36 týdnů léčby kombinací PEG-IFN + ribavirin. Celková doba léčby je tedy 48 týdnů. Léčba by měla být ukončena, pokud je HCV RNA > 25 IU/ml v týdnech 4, 12 nebo 24.
Dosavadní výsledky studie fáze III na 107 pacientech infikovaných genotypem 4 jsou následující:

- Dosud neléčení pacienti SVR12 83%

- Relapseři SVR12 86%
- Částečná odpověď SVR12 60%
- Null response SVR12 40%

Žádný z léčených pacientů neměl před vstupem do léčby prokazatelnou mutaci NS3 Q80K, která je asociována s rezistencí na simeprevir.

11.4.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně.

Pacienti bez jaterní cirhózy, dosud neléčení i opakovaně léčení, by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů bez ribavirinu. Ribavirin by měl být součástí léčby trvající 12 týdnů pacientů dosud neléčených i opakovaně léčených, pokud mají jaterní cirhózu. Ribavirin je v tomto případě podáván v obvyklém dávkování. Osoby mající kontraindikaci podání ribavirinu by měly být léčeny fixní kombinací po dobu 24 týdnů. Léčba fixní kombinací s ribavirinem by měla být prodloužena na 24 týdnů u pacientů opakovaně léčených s kompenzovanou jaterní cirhózou a negativními prediktory odpovědi, jako je např. počet krevních destiček ≤ 75 tis /μl.

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 léčba mohla být zkrácena na 8 týdnů.

11.4.4 Léčebná varianta 4: ombitasvir + paritaprevir/ritonavir (2D)

Pacienti infikovaní genotypem HCV 4 bez jaterní cirhózy mohou být léčeni kombinací ombitasviru (12,5 mg), paritapreviru (75 mg) a ritonaviru (50mg) v jedné tabletě (denní dávka je 2 tbl denně) po dobu 12 týdnů. Kombinace 2D je u genotypu HCV4 standardně doplněna o ribavirin v obvyklém dávkování. Součástí léčby **není** dasabuvir. Pacienti s jaterní cirhózou infikvoaní gentoypem HCV 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 ribavirinem byla 12 týdnů. SVR12 byla v obou skupinách 100%. Studie s cirhotiky v tuto chvíli probíhá a dosud nebyly zveřejněny její výsledky.

11.4.5 Léčebná varianta 5: sofosbuvir + simeprevir

Dávkování: sofosbuvir 400mg denně a simeprevir 150mg denně po dobu 12 týdnů. Kombinace by u pacientů s jaterní cirhózou měla být doplněna o ribavirin ve standardním dávkování (Tabulka 3). Pokud je ribavirin kontraindikován, léčba by měla trvat 24 týdnů.

Tato kombinace nebyla dosud zkoumána v žádné klinické studii pokročilé fáze. Její doporučení se opírá o *in vitro* prokázanou účinnost obou složek kombinace u genotypu HCV 4 a o extrapolaci výsledků studie COSMOS.

11.4.6 Léčebná varianta 6: sofosbuvir + daclatasvir

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně, daclatasvir 60 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů. U pacientů s jaterní cirhózou by léčba měla být doplněna o podání ribavirinu ve standardním dávkování (Tabulka 3). Pokud je ribavirin kontraindikován, léčba by měla trvat 24 týdnů.

Tato kombinace nebyla dosud zkoumána v žádné klinické studii pokročilé fáze. Její doporučení se opírá o *in vitro* prokázanou účinnost obou složek kombinace u genotypu HCV 4 a o extrapolaci výsledků dosažených u genotypu HCV 1.

11.5 Genotypy HCV 5 a 6

Tyto genotypy se v České republice prakticky nevyskytují, léčebné varianty proto nebudou rozebírány. V případě nutnosti lze všechny léčebné možnosti nalézt v textu standardních doporučení vydaných Evropskou asociací pro studium jater na www.easl.eu.

12 Monitorování léčby HCV infekce

12.1 Monitorování účinnosti léčby

Monitorování účinnosti léčby je založeno na opakovaném sledování koncentrace HCV RNA v krvi. 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 můžou u jednotlivých léčebných variant lišit, vždy byly však určeny tak, aby znalost HCV RNA v daném okamžiku měla vliv na předepsaný léčebný režim. Obecně jde o tyto indikace:

- Ověření adherence pacienta k léčbě (týden 2 léčby) – u bezinterferonových režimů
- Rozhodnutí o ukončení či pokračování léčby, tzv. „futility rules“.
- Rozhodnutí o případném zkrácení protivirové léčby, tzv. léčba vedená podle odpovědi (RGT, Response Guided Therapy)
- Rozhodnutí o úspěchu léčby, tj. v okamžiku ukončení léčby a ve 12. a/nebo 24. týdnu po skončení léčby (SVR)

12.1.1 Monitorování účinnosti léčby u jednotlivých léčebných variant

PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

- zahájení léčby, týdny 4, 12 během léčby
- týdny 12 a/nebo 24 po skončení léčby

PEG-IFN + RBV + simeprevir

- zahájení léčby, týdny 4, 12, 24 (konec léčby u dosud neléčených a přechozích relapsérů), + týden 48 (konec léčby u předchozích parciálních responderů a null-responderů)
- týdny 12 a/nebo 24 po skončení léčby
- týdny 12 a/nebo 24 po skončení léčby

Bezinterferonové režimy

(SOF+SMV +/- RBV 12 týdnů, SOF+DCV +/-RBV 12/24 týdnů, SOF+RBV 12/24 týdnů)

- zahájení léčby, týdny 2, 4, 12, 24
- týdny 12 a/nebo 24 po skončení léčby

Pravidla **předčasného ukončení** (futility rules) z důvodu minimální/nulové pravděpodobnosti dosažení SVR, byla definována pouze pro trojkombinaci PEG-IFN + RBV + SMV:
Léčba tímto režimem by měla být ukončena, pokud je HCV RNA ≥ 25 IU/ml v týdnu 4, 12 nebo 24.

Pro žádný jiný léčebný režim s novými DAA nebyla podobná pravidla definována.

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 reakcích.

Pacienti léčení protivirovými režimy se sofosbuvirem by měli mít pravidelně kontrolovány renální funkce. Simeprevir může být příčinou zvýšení sérové koncentrace nepřímého bilirubinu a kožních reakcí. 3D kombinace rovněž může vést ke vzestupu koncentrace nepřímého bilirubinu. Dosud bylo prokázáno, že u pacientů se mírnou, střední a těžkou renální insuficiencí není třeba redukovat dávky simepreviru, ledipasviru, a daclatasviru. Vhodná redukce sofosbuviru u pacientů s eGFR ≤ 30ml/min/1,73 m^2 nebyla dosud stanovena. Redukce dávek není třeba u kombinace sofosbuvir/ledipasvir ani u daclatasviru u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh C. Vyšší sérové hladiny účinných látek byly pozorovány u 3D kombinace u cirhózy s jaterní dysfunkcí a proto v této skupině je potřeba získat další data před vydáním finálních doporučení.

12.3 Monitorování lékových interakcí během léčby HCV infekce

Dostupné nové protivirové léky často přinášejí množství lékových interakcí. Proto je třeba během podávní nových léčebných režimů opakovaně kontrolovat současné podávanou medikaci. V indikovaných případech je třeba konkomitantní léčbu přerušit (pokud lze) nebo zvolit alternativu s menším rizikem interakcí. Významnost interakcí si lze ověřit na www.hep-druginteractions.org.

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:

1. 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.

2. Klíčovým opatřením je přístup pacientů ke specialistům multidisciplinárního týmu s maximem zkušeností s terapií HCV infekce a se zvládáním všech nežádoucích účinků, s monitoringem účinnosti a bezpečnosti protivirové léčby.

3. 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, kteří jinak dobře spolupracují, by protivirová léčba neměla být odmítnuta.

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 HCV RNA v krvi nedetekovatelná, je možno považovat HCV infekci za vyléčenou v daném případě a HCV RNA již dále nemusí být vyšetřována. V období 1 a 2 let po skončení protivirové léčby s režimy obsahujícími PEG-IFN je třeba kontrolovat funkci štítné žlázy. Pacienti se SVR, u nichž ale byly před zahájením protivirové léčby přítomny ještě jiné možné příčiny jaterního onemocnění (DM, zvýšený příjem alkoholu), by měli být dále sledováni v odborných poradnách. Interval sledování nebyl stanoven.

Pacienti s jaterní cirhózou, kteří dosáhnou SVR, by měli být zařazeni do programů surveillance HCC a měla by být u nich monitorována možná progrese 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, DM typu 2 či anamnéza abusu alkoholu může tento navrhovaný postup modifikovat.

U osob s vysoce rizikovým chováním, 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 až 5 % ročně. Reinfekci lze prokázat jen opakovaným vyšetřením HCV RNA v krvi.

15 Opakovaná léčba pacientů bez dosažení SVR

U pacientů infikovaných genotypem HCV 1, kteří byli léčení kombinací PEG-IFN + RBV + telaprevir či boceprevir, lze zvážit podání kombinace sofosbuviru a simepreviru. Zkušenosti s touto léčebnou variantou jsou dané pouze „real-life“ programem TRIO. SVR12 v tomto programu byla 83%, což jsou stejné výsledky jako pro pacienty s neúspěchem kombinace PEG-IFN + RBV. SVR12 ve stejném programu při užití režimu PEG-IFN + RBV + SOF po dobu 12 týdnů byla 73%.

Další variantou postupu je kombinace sofosbuviru a daclatasviru. Účinnost tohoto režimu (SVR) byla 100 % s ribavirinem a 95 % bez ribavirinu. V této populaci dosud nebyla zkoušena kombinace PEG-IFN + SOF + RBV. Na základě předběžných výsledků lze považovat v této indikaci za slibnou i kombinaci sofosbuviru a ledipasviru.

16 Léčba pacientů s hepatocelulárním karcinomem bez indikace k transplantaci jater

Pravidla léčby této skupiny pacientů se nijak neliší od pravidel probraných v předchozích kapitolách. U pacientů s možností jiné radikální léčby (resekce) je léčba jednoznačně indikovaná. U pacientů bez možnosti radikální léčby je nutno vždy individuálně zhodnotit prognózu pacienta a přínos léčby.

17 Léčba pacientů s pokročilým jaterním onemocněním

17.1 Kompenzovaná jaterní cirhóza

Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou představují skupinu osob, u kterých by měla být protivirová léčba zahájena co nejdříve. Všechny komplikace jaterní cirhózy, dekompenzace, rozvoj HCC, se v této skupině může objevit v krátkém časovém horizontu. Snížení incidence dekompenzace a HCC v případech úspěšné léčby bylo prokázáno opakovaně meta-analýzami. Na druhou stranu je léčba těchto pokročilých stadií onemocnění spojena s nižší pravděpodobností dosažení SVR, a to i při použití režimů s DAA. 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, mající řadu souběžné medikace, a tudíž také léčbu hůře snášejí. Preferovanými režimy v této skupině jsou v současné době bezinterferonové režimy. Použití režimů založených na interferonu se v současné době jeví jako racionální pouze v situaci, že bezinterferonové režimy nejsou dostupné.

17.2 Dekompenzovaná jaterní cirhóza

Pacienti s genotypem 1

Jediným režimem s prokázanou účinností a bezpečností u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou je fixní kombinace sofosbuviru (400 mg denně) s ledipasvirem (90 mg denně) po dobu 12 týdnů.

Pacienti s genotypy 2 a 3

Bezpečnost a účinnost byla prokázána pouze v menších studiích pro kombinaci sofosbuviru s ribavirinem po dobu 24 týdnů.

17.3 Pacienti indikovaní k transplantaci jater

Transplantace jater (Tx) je postupem volby u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění. Rekurence HCV infekce s reinfekcí štěpu po Tx je prakticky 100 %, což negativně ovlivňuje přežití příjemců i štěpů. U pacientů, kteří se připravují na Tx jater, musí být protivirová léčba vždy zvažována. Dosažení SVR před transplantací spolehlivě zabrání rekurenci HCV po transplantaci. V současné době je ale k dispozici účinná léčba i pro pacienty po transplantaci. Zahájení léčby před transplantací je nutno zvažovat i s ohledem na předpokládanou dobu čekání na transplantaci a pokročilost cirhózy. Účinnost léčby po transplantaci je totiž vyšší ve srovnání s pokročilými cirhotiky klasifikace C dle Child-Pugha. Léčbu před transplantací je nutno časovat tak, aby ji pacient mohl absolvovat pokud možno celou, transplantaci při léčbě lze připustit nejdříve po 30 dnech negativní virémie (HCV RNA).

Pacienti před transplantací jater mohou být léčeni kombinacemi antivirotik, která jsou výše popsána v odstavcích týkajících se léčby pacientů s kompenzovanou a dekompenzovanou cirhózou jater. Většina pacientů, kteří se připravují k transplantaci jater, jsou pacienti s dekompenzovanou cirhózou, jen asi 20 % z nich jsou kompenzovaní cirhotici, kteří jsou k transplantaci indikováni pro malý HCC v cirhóze.

17.4 Pacienti po transplantaci jater

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

Pacienti s potransplantační rekurencí infekce jsou proto kandidáty protivirové léčby. Dostupná data o účinnosti léčby v této skupině jsou omezená. Kombinace sofosbuvir + ribavirin po dobu 24 týdnů vedla k dosažení SVR12 u 70 % pacientů s lehkou formou rekurentní hepatitidy C (nebyli zařazováni pacienti s dekompenzovanou cirhózou štěpu a fibrotizující cholestatickou hepatitidou). Kombinace sofosbuviru a simepreviru byla účinná i u pacientů s těžkou rekurentní cholestatickou hepatitidou po Tx jater. Těžká forma rekurence byla úspěšně léčena i kombinací sofosbuviru s daclatasvirem.

17.4.1 Léčebné varianty po transplantaci jater

1. Pacienti s infekcí vyvolanou HCV genotypem 2 musí být léčeni kombinací ribavirinu ve standardním dávkování se sofosbuvirem 400 mg denně po dobu 12-24 týdnů.

2. Pacienti s infekcí vyvolanou HCV genotypem 1 mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru 400 mg denně a ledipasviru 90 mg denně po dobu 12-24 týdnů. K této kombinaci může být doplněn ribavirin v obvyklém dávkování. U této kombinace není třeba změna dávkování tacrolimu a cyklosporinu.

3. Pacienti s infekcí vyvolanou HCV genotypy 1 a 3-6 mohou být léčeni kombinací sofosbuviru 400 mg denně a daclatasviru 60 mg denně po dobu 12-24 týdnů. K této kombinaci může být doplněn ribavirin v obvyklém dávkování. U této kombinace není třeba změna dávkování tacrolimu a cyklosporinu.

4. Pacienti s HCV genotypem 1 nebo 4 mohou být léčeni kombinací sofosbuvir 400 mg denně, simeprevir 150 mg denně po dobu 12-24 týdnů. K této kombinaci může být doplněn ribavirin v obvyklém dávkování. Kombinace se simeprevirem se nedoporučuje u pacientů užívajících cyklosporin, dávkování tacrolimu není třeba měnit.

5. Pacienti s genotypem 1b mohou být léčeni kombinací paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru s ribavirinem 12 týdnů, u genotypu 1a u pacientů s cirhózou by měla být délka léčby prodloužena na 24 týdnů. Při užití této kombinace je třeba redukovat dávku tacrolimu i cyklosporinu a respektovat i ostatní lékové interakce.

18 Léčba pacientů s komorbiditami

18.1 Koinfekce HBV/HCV

Neexistují zatím žádná obecně platná doporučení pro léčbu pacientů s koinfekcí HBV/HCV. Je nutný individuální přístup a postupné uplatňování nových zkušeností s léčbou těchto pacientů. U naprosté většiny těchto pacientů replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová koncentrace HBV DNA je pod hranicí detekovatelnosti. HCV je pak hlavním nositelem a příčinou jaterního postižení. Z uvedeného vyplývá, že u těchto osob je zapotřebí stanovit replikační aktivitu obou virů, tj. stanovit sérové hladiny HBV DNA i HCV RNA. Indikováno je i vyšetření sérologie HDV (případně i HDV 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 Pacienti v pravidelném dialyzačním léčení

Pacienti zařazení do pravidelného dialyzačního léčení (PDL) představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. HCV infekce je u pacientů v PDL asociována s vyšší všeobecnou i jaterní mortalitou. Hlavním faktorem limitujícím přežití těchto nemocných však zůstává kardiovaskulární morbidita. Největším rizikem vyplývajícím z HCV infekce je reaktivace infekce po transplantaci ledviny při

imunosupresivní léčbě. K protivirové léčbě by měli proto být indikováni zejména hemodialyzovaní pacienti, kteří jsou vhodnými kandidáty transplantace 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.

Použití ribavirinu u této populace je limitováno, dávkování je třeba individualizovat. Zprávy jsou o podávání ribavirinu 200 mg denně, 200 mg obden nebo 200 mg 3x týdně (vždy po hemodialýze). Z těchto důvodů by pacienti zařazení do PDL měli být léčeni preferenčně režimy bez interferonu a ideálně i bez ribavirinu. U pacientů bez jaterní cirhózy by léčba měla trvat 12 týdnů, u pacientů s jaterní cirhózou pak 24 týdnů.

Simeprevir, daclatasvir a 3D kombinace jsou eliminovány především játry a proto se jeví jako rozumná varianta léčby u pacientů v PDL. Sofosbuvir by neměl být užit u pacientů s eGFR $\leq$ 30 ml/min/1.73m^2. Důvodem tohoto doporučení je absence dat u takto pokročilé renální insuficience. U většiny dosud registrovaných DAA nejsou dostupná data umožňující definovat potřebné redukce dávek u pacientů s renální insuficiencí. Tyto léky by proto měly být užívány pouze s velkou opatrností a léčba by měla být vedena ve specializovaných centrech s velkou zkušeností s touto specifickou podskupinou nemocných.

18.3 Příjemci orgánových štěpů[*]

HCV infikovaní příjemci transplantované ledviny jsou ohroženi rychlým průběhem jaterní fibrózy. HCV přitom negativně ovlivňuje přežití štěpu i pacienta. 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. Z tohoto důvodu by u všech HCV RNA pozitivních kandidátů Tx ledviny měl být určen stupeň jaterní fibrózy před provedením Tx. U pacientů s jaterní cirhózou a portální hypertenzí, u kterých je léčba založená na podání PEG-IFN považována za kontraindikovanou, je možno považovat za kontraindikovanou i izolovanou Tx ledviny. Zvážena by měla být kombinovaná Tx jater a ledviny. Podání PEG-IFN po Tx ledviny je kontraindikováno pro riziko rejekce štěpu, proto existuje urgentní potřeba získat data o použití bezinterferonových režimů v této indikaci. Tato data nejsou dosud dostupná. Odmítnutí protivirové terapie pacientem není absolutní kontraindikací první transplantace ledviny. Podmínkou je nepřítomnost pokročilé fibrózy jater a nízká zánětlivá aktivita.

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

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

18.4 Hemofilici

Charakteristiky HCV infekce u pacientů s různými typy hemofilií se nijak neliší od pacientů HCV pozitivních bez hemofilie. Metodou volby pro určení stádia jaterního postižení jsou v této skupině neinvazivní metody,

[*] S výjimkou jater

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.

18.5 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 jakékoliv léčby uživatelům drog. Rozhodující je vždy zvážení přínosu a rizika pro individuálního pacienta.

Aktivní abusus 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. Rychlá inhibice replikace viru hepatitidy C (již během 8 hodin po aplikaci interferonu) zabraňuje dalšímu šíření infekce.

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 užívání drog a kombinované protivirové terapie. Léčba drogově závislých je multifaktoriální a multioborová. Předpokládá zajištění psychiatrické intervence, sociálního šetření. Drogově závislý musí být před léčbou vyšetřen psychiatrem nebo lékařem pro léčbu závislostí. 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.

18.6 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 genotyp *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 protivirové léčby. V této skupině pacientů bylo dosaženo SVR > 90 % při podání monoterapie PEG-IFN alfa. Doplnění ribavirinu do kombinace v této indikaci nijak nenavyšuje SVR. Data s novými DAA v indikaci akutní HCV infekce nebyla dosud publikována.

Ideální okamžik zahájení protivirové 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 genotypem CC lokusu rs12979860 genu *IL28B*.

19 Sledování pacientů neléčených a pacientů s neúspěšnou léčbou

Pacienti neléčení a pacienti s prodělanou neúspěšnou terapií (tj. bez SVR) by měli být dál pravidelně sledováni. Základním pravidlem má být zdokumentování důvodu nepodání protivirové léčby v daném okamžiku a případně typu odpovědi na předchozí protivirovou léčbu a pravděpodobného důvodu selhání předchozí 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 a anti-HBs negativní) by měli být očkováni i proti virové hepatitidě B.

21 Použitá literatura

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2015, www.easl.eu

2. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: realworld experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Hepatology 2014;60:219A.

3. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. Hepatology 2014;60:220A.

4. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet 2014;384:1756–1765.

5. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211–221.

6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014;370:1889–1898.

7.Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. Hepatology 2014;60:1271A.

8. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1594–1603.

9. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/rombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983–1992.

10. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. Hepatology 2014;60:1136A.

11. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014;370:1604–1614.

12. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, 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;147:359–365.

13. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014;370:1973–1982.

14. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013;368:1867–1877.

15. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014;370:1993–2001.

16. Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, Doehle B, Kanwar B, et al. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. J Hepatol 2014;60:S4.

17. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58:1380A.

18. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878–1887.

19. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. Hepatology 2015;61:1127–1135.

20. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. J Hepatol 2015, v tisku.

21. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. Hepatology 2014;60:321A.

22. Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, Hassanein T, Marcellin P, 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;60:1129A.

23. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2010;52:191-198.

24. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;128:343-350.

25. Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferonbased therapy: results from PROMISE, a Phase III trial. Gastroenterology 2013;144:S151-S151.

26. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44.

27. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari JP, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart MC, et al. All-Oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):313A-314A.

28. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, et al. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. Am J Transplant 2013;13:1601-1605.

29. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):733A.

30. 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