

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

Koordinátoři:

Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

MUDr. Jan Galský, Ph.D.

MUDr. Jan Šperl, CSc.

Autoři – abecední řazení:

MUDr. Jan Galský, Ph.D.	Infekční oddělení Nemocnice Mělník	galsky@nspmelnik.cz
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.	Klinika Infekčních chorob FN Brno	phusa@fnbrno.cz
MUDr. Václav Hejda	Interní klinika FN Plzeň	hejda@fnplzen.cz
MUDr. Petr Kumpel	Infekční oddělení Nemocnice Opava	petr.kumpel@nemocnice.opava.cz
RNDr. Vratislav Němeček, CSc.	NRL pro virové hepatitidy, SZÚ, Praha	nemecek@szu.cz
MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.	Infekční klinika FN Hradec Králové	pliseks@lfhk.cuni.cz
MUDr. Jan Šperl, CSc.	Kl. hepatogastroenterologie IKEM	jase@medicon.cz
Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.	Interní klinika I.LF UK a ÚVN Praha	petr.urbanek@uvn.cz
MUDr. Miroslava Volfová, CSc.	Hepato-Gastroenterologie HK, s.r.o.	miroslava.volfova@hepato-gastro.com

www.ces-hep.cz

www.infekce.cz

Datum: 4. ledna 2012

STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM
HEPATITIDY C (HCV)
leden 2012

PREAMBULE	4
1 EPIDEMIOLOGIE HCV	5
1.1 PREVENCE PŘENOSU HCV	5
2 LABORATORNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY	5
2.1 SÉROLOGICKÉ DETEKČNÍ METODY	5
2.1.1 <i>Indikace k vyšetření protilátek anti-HCV</i>	6
2.2 MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ METODY	6
2.2.1 <i>Indikace k vyšetření HCV RNA</i>	6
3 PŘIROZENÝ PRŮBĚH HCV INFEKCE	6
4 POUŽÍVANÁ TERMINOLOGIE	7
4.1 CHRONICKÁ HCV INFEKCE	7
4.2 AKUTNÍ HCV INFEKCE	7
4.3 STANDARDNÍ DETEKČNÍ LIMIT STANOVENÍ HCV RNA	7
4.4 VIROLOGICKÁ ODPOVĚĎ A JEJÍ KLASIFIKACE BĚHEM PROTIVIROVÉ LÉČBY	8
5 KRITERIA PRO ZAHÁJENÍ TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C	8
6 CÍLE TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C	8
7 INICIÁLNÍ TERAPIE HCV INFEKCE	9
7.1 PŘÍMO PŮSOBÍCÍ VIROSTATIKA, DAA	9
7.2 NAIVNÍ (DOSUD NELÉČENÝ) PACIENT S CHRONICKOU HCV INFEKČÍ VYVOLANOU GENOTYPEM HCV 1 ..	9
7.2.1 <i>Publikované studie s použitím BOCEPREVIRU</i>	9
7.2.2 <i>Pravidla léčby s použitím BOCEPREVIRU</i>	10
7.2.3 <i>Publikované studie s použitím TELAPREVIRU</i>	10
7.2.4 <i>Pravidla léčby s použitím TELAPREVIRU</i>	11
7.3 NAIVNÍ (DOSUD NELÉČENÝ) PACIENT S CHRONICKOU HCV INFEKČÍ VYVOLANOU GENOTYPEM HCV 2 NEBO 3 1 1	
8 OPAKOVANÁ LÉČBA PACIENTŮ S GENOTYPEM HCV 1 A PŘEDCHOZÍ NEÚSPĚŠNOU PROTIVIROVOU TERAPIÍ	12
8.1.1 <i>Publikované studie s použitím BOCEPREVIRU</i>	12
8.1.2 <i>Publikované studie s použitím TELAPREVIRU</i>	12
8.1.3 <i>Pravidla opakované léčby s použitím BOCEPREVIRU nebo TELAPREVIRU</i>	12
9 JEDNONUKLEOTIDOVÉ POLYMORFISMY (SNP) GENU <i>IL28B</i> A JEJICH VÝZNAM	13
10 SOUČASNÉ POSTAVENÍ A ROLE KOMBINACE PEG-IFN + RBV	13
10.1 ÚČINNOST TERAPIE PEG-IFN + RBV A PŘEDPOVĚDNÍ FAKTORY ODPOVĚDI NA TERAPII	14
10.2 MODIFIKOVANÝ TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS DOSUD NELÉČENÉHO PACIENTA S CHRONICKOU HCV INFEKČÍ	15
10.3 TERAPIE PŘI KONTRAINDIKACI RIBAVIRINU	15
10.4 OPAKOVANÁ TERAPIE PEG-IFN + RBV	15
10.4.1 <i>Pacienti relabující a pacienti s NR na předchozí terapii PEG-IFN + RBV</i>	16
10.4.2 <i>Pacienti léčení režimy s konvenčním IFN</i>	17
11 TERAPIE CHRONICKÉ INFEKCE VIREM HEPATITIDY C U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ	17
11.1 POKROČILÉ JATERNÍ ONEMOCNĚNÍ (JATERNÍ CIRHÓZA)	17
11.2 DĚTI VE VĚKU DO 18 LET	17

**STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM
HEPATITIDY C (HCV)**
leden 2012

11.3	DIALYZOVANÍ NEMOCNÍ	18
11.4	AKTIVNÍ UŽIVATELÉ DROG	19
11.5	PACIENTI S KOINFEKČÍ HCV + HIV	20
11.5.1	<i>Základní fakta</i>	20
11.5.2	<i>Diagnóza HCV/HIV koinfekce</i>	20
11.5.3	<i>Terapie</i>	20
11.6	PACIENTI S KOINFEKČÍ HCV + HBV.....	21
11.7	PACIENTI SE SYMPTOMATICKOU SMÍŠENOU KRYOGLOBULINÉMIÍ	22
11.8	PACIENTI S CHRONICKOU HCV INFEKČÍ A S KLINICKOU MANIFESTACÍ PORFYRIA CUTANEA TARDA.....	22
12	KRITERIA VYLÉČENÍ HCV INFEKCE.....	22
13	ROLE A POSTAVENÍ JATERNÍ BIOPSIE.....	22
13.1	JATERNÍ BIOPSIE PŘED LÉČBOU	22
13.2	JATERNÍ BIOPSIE PO LÉČBĚ.....	23
13.3	OPAKOVÁNÍ JATERNÍ BIOPSIE.....	23
14	MOŽNOSTI HISTOLOGICKÉHO HODNOCENÍ.....	23
15	DISPENZARIZACE PACIENTŮ S INFEKČÍ VIREM HEPATITIDY C	24
15.1	BĚHEM LÉČBY	24
15.2	PO UKONČENÍ LÉČBY	24
15.3	PACIENTI S TRVALE NORMÁLNÍ AKTIVITOU ALT	25
15.4	PACIENTI S JATERNÍ CIRHÓZOU PŘI CHRONICKÉ HCV INFEKCI	25
16	VYŠETŘOVÁNÍ SÉROVÉ HCV RNA	26
16.1	GENOTYPIZACE HCV.....	26
17	VAKCINACE PROTI OSTATNÍM VIROVÝM INFEKČÍM JATER	26
18	POUŽITÁ LITERATURA	27

**STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM
HEPATITIDY C (HCV)**
leden 2012

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 aktualizovaných doporučeních Americké asociace pro studium jaterních chorob z roku 2011 (AASLD) a na doporučeních vydaných ve stejném roce Evropskou asociací pro studium jater (EASL). Doporučení představují preferovaný přístup k řešení všech níže probíraných aspektů péče o pacienty s virovou hepatitidou C. Nedílnou součástí dokumentu jsou i doporučení racionálních preventivních opatření bránících přenosu viru hepatitidy C.

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

1 Epidemiologie HCV

Celosvětová prevalence infekce HCV se pohybuje v běžné populaci kolem 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
- Pravidelné dialyzační léčení (PDL)
- Profesionální riziko expozice HCV
- Sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní
- Rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní
- Vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos)
- Iatrogenní přenos
- Transplantovanými orgány

Recentní studie ukazují na to, že až v 90 % se podaří některý z rizikových faktorů u infikované osoby identifikovat, nicméně je zapotřebí velmi podrobného a aktivního dotazování.

1.1 Prevence přenosu HCV

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

- HCV pozitivní osoba nesmí darovat krev, orgány, tkáň či sperma (sperma lze jen své partnerce, orgány lze jen HCV pozitivním příjemcům).
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoli expozici jiné osoby infikovanou krví
- HCV pozitivní 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. Metody bezpečného sexu jsou dostatečnou prevencí přenosu. Doporučení použití bariérové antikoncepce při náhodném sexu není tím dotčeno.
- HCV pozitivní osoba by měla bránit i náhodnému použití svého zubního kartáčku, holicích potřeb, nůžek na nehty a dalších nástrojů na manikúru či pedikúru dalšími osobami.

2 Laboratorní vyšetřovací metody

2.1 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

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

leden 2012

EIA či některých jejích variant. V současné době se používají metody III. generace, které mají senzitivitu 97 % a specificitu až 99 %.

2.1.1 Indikace k vyšetření protilátek anti-HCV

Vyšetření anti-HCV protilátek je možno chápat jako vyšetření skriningové u všech osob, u kterých je podezření, že byly někdy v průběhu života virem exponovány.

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 s mukosální expozicí krvi HCV pozitivní osoby
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby

2.2 Molekulárně genetické metody

Molekulárně genetické metody prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru či tkáních infikovaného jedince. Všechny používané metody jsou dnes dostupné ve variantě kvalitativní i kvantitativní. Vzhledem k poslednímu vývoji terapeutických možností a z toho vyplývajících požadavků na molekulárně genetická vyšetření většina pracovišť rutinně provádí kvantitativní hodnocení. Z dostupných metod největšího rozšíření nalezla metoda amplifikace nukleové kyseliny v reálném čase – *real time PCR*. Molekulárně genetické metody umožňují určit i genotyp viru HCV.

2.2.1 Indikace k vyšetření HCV RNA

- osoby anti-HCV pozitivní
- osoby s nevysvětlitelnou jaterní chorobou, které jsou anti-HCV negativní a lze je považovat za imunokompromitované
- kvantitativní stanovení virémie - osoby, u kterých je zvažována protivirová léčba. V těchto případech by také měl být určen genotyp HCV.

3 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 přejde do chronického stadia. U 5-20 %

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

leden 2012

osob z tohoto počtu dojde během 20-25 let k rozvoji jaterní cirhózy. Osoby s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci mají riziko rozvoje nevratného selhání jater (cca 30 % během 10 let) a riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC, 2-8 %, resp. u SVR 9,2 % a u NR 13,1 % za 5 let,). 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 jaterní fibrózy nežli portální fibróza v iniciační 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 fibrózy jaterního postižení.

4 Používaná terminologie

4.1 Chronická HCV infekce

Chronická HCV infekce je definována jako prokazatelná přítomnost viru v organismu po dobu delší nežli 6 měsíců - pozitivní průkaz sérové HCV RNA metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) s detekčním limitem 50 IU/ml a méně. Za chronickou infekci je nutno považovat dále každou prokázanou infekci s neznámým okamžikem vzniku.

4.2 Akutní HCV infekce

Akutní HCV infekce je diagnostikována velmi vzácně pro častou absenci klinických příznaků v akutním stadiu HCV infekce. Naše znalosti jsou proto velmi limitovány. Stejně tak neexistuje terminologická jednotka. Za akutní HCV infekci někteří považují pouze prokazatelnou sérokonverzi z anti-HCV negativity na anti-HCV pozitivitu a HCV RNA pozitivitu v daném období. Jiní autoři k tomuto kritériu ještě přidávají nutnost prokázané elevace ALT $\geq 10x$ ULN (horní limit normy) současně s první sérologickou pozitivitou nebo v období 6-12 měsíců před prvním pozitivním sérologickým vyšetřením.

4.3 Standardní detekční limit stanovení HCV RNA

Za standardní detekční limit je považována citlivost použité techniky (polymerázové řetězové reakce) 50 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.

4.4 Virologická odpověď a její klasifikace během protivirové léčby

Terminologii pro hodnocení virologické odpovědi uvádí Tabulka 1.

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

Rychlá virologická odpověď (RVR)	HCV RNA < 50 IU/ml ve 4. týdnu terapie
Časná virologická odpověď (EVR)	HCV RNA > 50 IU/ml ve 4. týdnu léčby a nedetekovatelná ve 12. týdnu léčby
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.
Pomalá virologická odpověď, opožděná virologická odpověď (slow/delayed virological response, DVR)	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 nedetekovatelná.
Rezistence, null response (NR)	pokles HCV RNA ve 12. týdnu o < 2log ₁₀ proti výchozím hodnotám
Virologická odpověď na konci léčby (ETVR)	Nedetekovatelná sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem v okamžiku ukončení protivirové léčby.
Setrvalá virologická odpověď (SVR)	Negativní sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem ve 24. týdnu po skončení terapie.
Relaps	Znovuobjevení sérové HCV RNA u pacienta s dosažením ETVR, ke kterému dojde po skončení terapie.
Breakthrough (fenomén průlomu)	Během léčby, po dosažení některé z forem virologické odpovědi, dojde k novému vzplanutí infekce, tj. původně negativní sérová HCV RNA se stává opět pozitivní.

5 Kriteria pro zahájení terapie chronické infekce virem hepatitidy C

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí jsou potenciálními kandidáty protivirové léčby. Terapie je jednoznačně doporučena pro pacienty se zvýšeným rizikem vzniku jaterní cirhózy. Tito pacienti jsou charakterizováni detekovatelnou sérovou HCV RNA metodou PCR, jaterní biopsií s portální nebo přemostující fibrózou a s alespoň střední aktivitou zánětu. Většina těchto pacientů má také trvale vyšší aktivitu ALT. Trvale normální aktivita ALT není kontraindikací zahájení protivirové léčby. V některých zvláštních skupinách pacientů nejsou rizika a přínosy terapie přesně definovány. Případná léčba těchto pacientů by měla být zahájena po pečlivém individuálním zvážení konkrétního případu.

6 Cíle terapie chronické infekce virem hepatitidy C

Cílem terapie je zabránit rozvoji komplikací HCV infekce, což je podmíněno dosažením eradikace infekce. Eradikací infekce je myšleno dosažení SVR ve smyslu výše uvedené definice (viz Tabulka 1). Zlepšení jaterní histologie, včetně poklesu *stupně (stage)* jaterní fibrózy bylo dosaženo u pacientů po kombinované terapii

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

leden 2012

pegylovanými interferony a ribavirinem (viz dále), zejména u osob, které dosáhly SVR. U osob se SVR dochází k významnému snížení jaterní morbidity i mortality.

7 Iniciální terapie HCV infekce

Dosavadním terapeutickým standardem pro pacienty s chronickou HCV infekcí bylo užití kombinace pegylovaného interferonu (PEG-IFN) a ribavirinu (RBV). Délka kombinované léčby je 48 týdnů pro genotypy HCV 1, 4, 5 a 6 a 24 týdnů pro genotypy HCV 2 a 3. U pacientů infikovaných genotypem HCV 1 je tímto postupem dosahováno SVR ve 40-50 % případů, u genotypů HCV 2 a 3 je SVR dosahováno v 80 % (i více).

Od poslední aktualizace českých standardních postupů došlo na poli HCV infekce ke dvěma podstatným změnám:

1. byla vyvinuta a do léčby zavedena přímo působící virostatika (*Directly Acting Antivirals, DAA*).
2. byly identifikovány jednonukleotidové polymorfismy (*Single Nucleotide Polymorphism, SNP*) se vztahem ke spontánní i léčbou indukované eliminaci viru.

Z těchto důvodů považují autoři doporučeného postupu za nutné přikročit k aktualizaci doporučení.

Aktualizace léčebných doporučení se týká především pacientů infikovaných genotypem HCV 1.

7.1 Přímě působící virostatika, DAA

Jedná se o zcela novou skupinu preparátů pronikající do terapie HCV infekce. Jde v současné době celkem o 5 tříd látek, které inhibují některý z kroků replikačního cyklu HCV. V současnosti je v různých fázích klinického zkoušení několik desítek těchto preparátů. Souhlas regulačních orgánů (FDA, EMA) k užití při léčbě chronické HCV infekce mají od roku 2011 zatím pouze 2 inhibitory NS3/4A serinové proteázy viru - **boceprevir** a **telaprevir**. Boceprevir i telaprevir vykázaly během dosavadních klinických zkoušek významnou aktivitu proti genotypu HCV 1, telaprevir má aktivitu i vůči genotypu HCV 2 nikoliv však 3. Boceprevir má pravděpodobně aktivitu i proti genotypům HCV 2 a 3. Nicméně žádný z těchto preparátů by neměl být v současné době užit k léčbě infekcí těmito dvěma genotypy. Stejně tak nelze boceprevir ani telaprevir použít v monoterapii, protože dochází k velmi rychlé selekci rezistentních variant HCV.

7.2 Naivní (dosud neléčený) pacient s chronickou HCV infekcí vyvolanou genotypem HCV 1

Optimálním léčebným režimem pacientů s chronickou HCV infekcí vyvolanou genotypem HCV 1 je užití bocepreviru nebo telapreviru v kombinaci s PEG-IFN a RBV. Boceprevir i telaprevir musí být užity k léčbě v kombinaci s PEG-IFN a RBV ve váhově definovaném režimu dávkování.

Níže rozebírané studie byly zorganizovány s použitím principů tzv. *Response Guided Therapy* (RGT), tj. léčby vedené (zkrácení či prodloužení léčby) podle dosažené virologické odpovědi.

7.2.1 Publikované studie s použitím BOCEPREVIRU

Studie SPRINT-2: Schéma studie fáze III s boceprevirem ukazuje Obrázek 1. Boceprevir nebyl podáván od počátku protivirové léčby, ale až po 4 týdenní tzv. *lead in* fázi vedené kombinací PEG-IFN + RBV. Podkladem pro toto uspořádání byly studie nižších fází a analýzy vzniku rezistencí na boceprevir. Pokud byl podáván

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

leden 2012

boceprevir od počátku léčby, docházelo k rozvoji virologické rezistence a prolomení příznivého efektu léčby. Kontrolní větev označená jako PR 48 týdnů představuje standardní dvojkombinační léčbu. Výsledky studie rozdělené podle rasy ukazuje Obrázek 2. Vyčlenění černé rasy bylo provedeno z důvodu výrazně odlišné prevalence jednotlivých genotypů polymorfismů lokusu rs12979860 genu *IL28B* (blíže viz kapitola 9). V populaci jiného původu než afroamerického, je při použití bocepreviru dosahováno SVR v cca 67 % případů proti 40 % při použití standardní dvojkombinace PEG-IFN + RBV.

Vyšší úspěšnosti (%SVR) léčby obsahující boceprevir bylo dosaženo i při analýze účinku léčby v podskupinách definovaných podle známých predikčních faktorů efektu léčby PEG-IFN + RBV. Především ve skupinách osob s vyšším stupněm jaterní fibrózy i s vyšší výchozí hladinou sérové HCV RNA. SVR byla přitom srovnatelná ve skupinách s RGT a s fixním trváním léčby. Z tohoto důvodu je RGT doporučována pro pacienty bez jaterní cirhózy. RGT není zatím doporučována pro pacienty s jaterní cirhózou, resp. léčba u nich nemá být zkracována. Nicméně v tomto ohledu není zatím dostatek dat a v budoucnu může dojít ke změně tohoto doporučení.

FDA dále doporučuje poněkud odlišné schéma než bylo použito v klinických studiích pro pacienty s tzv. pomalou odpovědí (Tabulka 1, nesplňují kritérium pro vedení RGT). V těchto případech by léčba s boceprevirem měla trvat 32 týdnů (tj. od 4. do 36. týdne léčby) a pak by měla následovat ještě 12ti týdenní léčba kombinací PEG-IFN + RBV.

Obrázek 1: schéma uspořádání studie SPRINT-2.

Obrázek 2: výsledky studie SPRINT-2 podle rasy

7.2.2 Pravidla léčby s použitím BOCEPREVIRU

1. Doporučená dávka bocepreviru je 800 mg 3x denně, užití je vhodné kombinovat s požitím alespoň menšího množství jídla. Podání bocepreviru je indikováno po 4 týdnech terapie kombinací PEG-IFN + RBV (tzv. *lead in* fáze). Délka trojkombinační léčby má být 24 – 44 týdnů.
2. Pacienti **bez jaterní cirhózy** léčení trojkombinací PEG-IFN, RBV + boceprevir se 4 týdenní *lead in* fází, kteří jsou HCV RNA negativní v týdnu 8 a 24 mohou být léčeni po dobu 28 týdnů celkově (tj. 4 týdny *lead in* a 24 týdnů trojkombinace).
3. Pacienti s jaterní cirhózou by měli být léčeni po dobu 48 týdnů (tj. 4 týdny *lead in* a 44 týdnů trojkombinace).
4. Trojkombinace obsahující boceprevir by měla být ukončena, pokud je HCV RNA > 100 IU/ml ve 12. týdnu léčby nebo je HCV RNA detekovatelná ve 24. týdnu léčby.

7.2.3 Publikované studie s použitím TELAPREVIRU

Studie ADVANCE: schéma organizace studie ukazuje Obrázek 3. Osoby, které dosáhly ve studii tzv. eEVR (*extended Early Virological Response*, prodloužená časná virologická odpověď = negativní sérová HCV RNA ve 4. a ve 12. týdnu léčby) byly VŽDY léčeny 24 týdnů. Část osob ze skupiny s eEVR byla léčena trojkombinací s telaprevirem 8 a část 12 týdnů. Osoby bez eEVR byly vždy léčeny 48 týdnů, telaprevir užívaly rovněž 8 či 12 týdnů. Kontrolní větví byla větev s léčbou standardní dvojkombinací PEG-IFN + ribavirin. Výsledky ITT

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

leden 2012

analýzy studie ukazuje Obrázek 4. Je patrné, že větve používající telaprevir se navzájem nelišily ve smyslu dosažení RVR a SVR, ale významně častěji bylo v nich dosaženo RVR i SVR ve srovnání se standardní léčbou.

Mezi pacienty s pokročilou jaterní fibrózou bylo dosaženo SVR v 62 % ve větvi s 12 týdenní léčbou telaprevirem a v 53 % při 8 týdenní léčbě telaprevirem. Pokud pacienti s pokročilou fibrózou dosáhli eEVR, bylo SVR dosaženo v 80 % případů. Výchozí virémie měla přitom minimální prediktivní hodnotu pro dosažení SVR. Při virémii $\geq 800\,000$ IU/ml bylo dosaženo SVR v 74 % případů, při virémii $< 800\,000$ IU/ml byla SVR dosažena v 78 % případů. Prediktivní hodnota výchozí virémie je proto menší nežli při použití kombinace PEG-IFN + RBV.

Obrázek 3: schéma uspořádání studie ADVANCE.

Obrázek 4: výsledky studie ADVANCE (ITT analýza).

Studie ILLUMINATE: studie byla uspořádána na základě znalostí výsledků studie ADVANCE, její schéma ukazuje Obrázek 5. Studie byla uspořádána pro ujasnění významu RGT u pacientů s eEVR. Princip RGT zde byl uplatněn tak, že pacienti, kteří dosáhli eEVR byli ve 20. týdnu randomizováni k ukončení léčby ve 24. týdnu léčby nebo k pokračování léčby kombinací PEG-IFN + RBV až do 48. týdne. Obrázek 6 ukazuje výsledky. Je patrné, že celková účinnost ve smyslu dosažení SVR byla 72 %. Prakticky stejnou účinnost 24 týdenní a 48 týdenní léčby pak lze interpretovat tak, že pro osoby, které dosáhnou eEVR na trojkombinační léčbě je dostačující léčba trvající 24 týdnů, naopak pro osoby, které eEVR nedosáhnou je indikována léčba na dobu 48 týdnů s tím, že v druhé polovině léčby je tato vedena kombinací PEG-IFN + RBV. eEVR byla dosažena celkem u 65 % pacientů, takže u těchto pacientů je možno uvažovat o léčbě trvající celkem 24 týdnů. RGT není ani v tomto případě doporučována pro pacienty s jaterní cirhózou, nicméně opět z důvodu absence většího množství klinických dat.

Obrázek 5: schéma uspořádání studie ILLUMINATE.

Obrázek 6: výsledky studie ILLUMINATE.

7.2.4 Pravidla léčby s použitím TELAPREVIRU

1. Doporučená dávka telapreviru je 750 mg 3x denně spolu s jídlem, nejlépe tučným. Telaprevir se podává od počátku léčby v trojkombinaci (není lead in fáze) po dobu 12 týdnů a následuje 12 – 36 týdnů dvojkombinační léčby PEG-IFN + RBV.
2. Pacienti bez jaterní cirhózy léčení trojkombinací PEG-IFN + RBV + telaprevir, kteří jsou HCV RNA negativní v týdnu 4 a 12, mohou být léčení po dobu jenom 24 týdnů.
3. Pacienti s jaterní cirhózou by měli být léčení po dobu 48 týdnů.
4. Trojkombinace obsahující telaprevir by měla být ukončena pokud je HCV RNA > 1000 IU/ml ve 4. nebo 12. týdnu léčby nebo detekovatelná ve 24. týdnu léčby.

7.3 Naivní (dosud neléčený) pacient s chronickou HCV infekcí vyvolanou genotypem HCV 2 nebo 3

Pro pacienty infikované genotypy HCV 2 nebo 3 platí nadále stejná pravidla jako před zavedením DAA. Standardní léčbou je kombinace PEG-IFN + RBV, tak jak je podrobně rozebráno v kapitole 10. Terapeutický algoritmus pro genotypy HCV 2 a 3 ukazuje Obrázek 12.

8 Opakovaná léčba pacientů s genotypem HCV 1 a předchozí neúspěšnou protivirovou terapií

8.1.1 Publikované studie s použitím BOCEPREVIRU

Studie RESPOND-2: schéma uspořádání studie ukazuje Obrázek 7 a výsledky Obrázek 8. Pro srovnání s jinými studiemi je nutné si uvědomit, že skupina zde označená jako předchozí „non-responders“ byla definována jako skupina osob, u nichž při předchozí terapii došlo ve 12. týdnu léčby k poklesu HCV RNA ≥ 2 log proti výchozím hodnotám, ale nikdy nebyla HCV RNA negativní. Z výsledků je patrné významné navýšení odpovědi ve smyslu SVR u obou skupin pacientů při použití fixního léčebného trojkombinačního schématu s boceprevirem proti opakování standardní protivirové léčby PEG-IFN + RBV.

Obrázek 7: schéma studie RESPOND-2.

Obrázek 8: výsledky studie RESPOND-2, % SVR podle terapeutické větve a efektu předchozí léčby.

8.1.2 Publikované studie s použitím TELAPREVIRU

Studie REALIZE: schéma studie ukazuje Obrázek 9. Při hodnocení všech skupin pacientů bylo dosaženo SVR v 65 % při použití trojkombinace PEG-IFN/RBV + TVR. V kontrolní větvi („Standard of Care“, SOC) bylo SVR dosaženo pouze v 17 % případů. Zajímavější jsou přirozeně výsledky v jednotlivých skupinách podle odpovědi na předchozí protivirovou léčbu, které ukazuje Obrázek 10. Je patrné, že i ve skupině osob rezistentních na předchozí léčbu (null-response) je dosahováno přibližně 6 × vyšší účinnosti (% SVR) než při použití opakované standardní léčby kombinací PEG-IFN a RBV.

Obrázek 9: schéma uspořádání studie REALIZE.

Obrázek 10: SVR ve studii REALIZE ve skupinách podle účinku předchozí protivirové léčby.

8.1.3 Pravidla opakované léčby s použitím BOCEPREVIRU nebo TELAPREVIRU

1. Opakovaná léčba s boceprevirem nebo telaprevirem v kombinaci s PEG-IFN a RBV je doporučena pro pacienty, kteří relabovali nebo měli částečnou odpověď při předchozí protivirové léčbě v jakékoliv variantě.
2. Pro pacienty s „null response“ je možno zvážit podání kombinace telaprevir + PEG-IFN + RBV. Pro užití bocepreviru v této indikaci není v současnosti dostatek klinických dat, nicméně studie nadále probíhají.
3. Léčba vedená podle odpovědi (*Response Guided Therapy, RGT*) s použitím bocepreviru nebo telapreviru v kombinaci s PEG-IFN a RBV může být použita u pacientů s částečnou odpovědí a relapserů.
4. U pacientů s „null response“ není RGT indikována.

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

leden 2012

5. Léčba by měla být ukončena u pacientů s opakovanou léčbou vedenou trojkombinací s boceprevirem pokud mají ve 12. týdnu léčby HCV RNA > 100 IU/ml. Důvodem je vysoká pravděpodobnost rozvoje virové rezistence při dalším pokračování léčby.
6. Léčba by měla být také ukončena u pacientů s opakovanou léčbou vedenou trojkombinací s telaprevirem pokud mají ve 4. nebo 12. týdnu léčby HCV RNA > 1000 IU/ml. Důvodem je opět vysoké riziko vzniku virové rezistence.

9 Jednonukleotidové polymorfismy (SNP) genu *IL28B* a jejich význam

IL28B je gen kódující interferon typu III, IFN- λ 3, který je lokalizován na 19. chromozomu. V oblasti genu *IL28B* bylo dosud identifikováno několik jednonukleotidových polymorfismů (SNP) s úzkým vztahem k nejrůznějším parametrům HCV infekce. Mechanismus, jakým je pozitivní efekt příznivého genotypu zprostředkován nebyl dosud objasněn.

Dosud nejvýznamnějším SNP lokalizovaným v oblasti genu *IL28B* je SNP rs12979860. Tento SNP má silný vztah k efektu protivirové léčby ve smyslu predikce její úspěšnosti. Rozlišovány jsou varianty tvořené alelami C a T. Genotyp CC v této lokalizaci je asociován s 2.5x vyšší účinností protivirové terapie nežli genotypy TT a CT. Různý výskyt tohoto výhodného genotypu v různých geografických oblastech a populacích vysvětluje do značné míry různou účinnost protivirové léčby v různých etnikách a rasách. Asociace genotypu CC rs12979860 s dosažením SVR představuje dosud nejpřesnější a nejcitlivější prediktivní hostitelský faktor efektu léčby dostupný před zahájením léčby. Polymorfismy genu *IL28B* se staly standardním kritériem, podle kterého jsou stratifikováni pacienti s chronickou HCV infekcí ve všech klinických studiích s moderními variantami protivirové léčby. Předpovědní hodnota genotypů *IL28B* pro efekt protivirové terapie je vyšší nežli předpovědní hodnota výchozí hladiny HCV RNA, stupně jaterní fibrózy, věku, pohlaví a je vyšší u genotypu HCV 1 nežli pro genotypy HCV 2 a 3.

V současné době není dostatek dat k tomu, aby bylo možno na základě znalostí genotypů *IL28B* doporučit selekci pacientů vhodných ke kombinaci PEG-IFN + RBV nebo DAA+PEG-IFN + RBV. Stejně tak není dostatek důkazů pro modifikaci léčebné dávky či délky léčby pro pacienty s rozdílnými genotypy *IL28B*.

Kromě již zmíněného polymorfismu bylo popsáno v genu pro *IL28B* dalších 6 SNP v této oblasti se vztahem k HCV. Tyto SNP rovněž umožňují predikci šance na virologickou odpověď ještě před zahájením léčby, ale žádný z nich nedosáhl takové významnosti jako SNP rs12979860.

10 Současné postavení a role kombinace PEG-IFN + RBV

DAA nejsou v současné době v ČR dostupná k běžnému rutinnímu užití. K léčbě chronické HCV infekce proto zatím nelze podat ani boceprevir ani telaprevir. Česká hepatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a Společnost infekčního lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně podnikají od roku 2011 veškeré kroky nutné k tomu, aby v pokud možno nejkratší době byla tato virostatika v ČR dostupná.

Je však nepochybné, že po určité přechodnou dobu zůstane kombinace pegylovaných interferonů a ribavirinu terapeutickou možností pro pacienty s chronickou HCV infekcí. Pro toto přechodné období by měly

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

leden 2012

být použity následující doporučené postupy, které vycházejí především z modifikovaných doporučení pro léčbu HCV infekce publikované Evropskou asociací pro studium jater v červnu 2011.

10.1 Účinnost terapie PEG-IFN + RBV a předpovědní faktory odpovědi na terapii

V současné době jsou pro terapii HCV infekce schválené dva typy pegylovaných interferonů dvou různých výrobců, viz Tabulka 2. Uvedená dávkovací schémata byla schémata užitá ve třech registračních studiích s kombinovanou terapií PEG-IFN + RBV.

Tabulka 2: Léky užívané v terapii chronické HCV infekce.

Generické jméno (firemní název)	Doporučené dávkování
<i>Kombinované režimy peginterferon + ribavirin</i>	
Peginterferon alfa-2a (40kD) (Pegasys, Hoffmann-La Roche)	180 µg s.c. 1x týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost
Peginterferon alfa-2b (12kD) (Pegintron, Schering-Plough CEAG)	1,5 µg/kg s.c 1x týdně
Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough CEAG), (Copegus (Hoffmann-La Roche))	800-1200 mg p.o. denně (ve 2 dávkách). Denní dávka závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti pacienta
<i>Režimy užívané ve speciálních situacích</i>	
Peginterferon alfa-2a (40kD) jako monoterapie	180 µg s.c. 1x týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost
Peginterferon alfa-2b (12kD) jako monoterapie	1,5 µg/kg s.c 1x týdně
<i>Konvenční interferon (nepegylovaný interferon)</i>	
Interferon alfa-2a (Roferon, Hoffmann-La Roche)	3 MU s.c. 3x týdně
Interferon alfa-2b (Introna, Schering-Plough, CEAG)	3 MU s.c. 3x týdně

Výsledky terapie kombinací PEG-IFN + RBV ze tří registračních studií v závislosti na základních výchozích parametrech a použitým terapeutickým schématu ukazují Tabulka 3 a Tabulka 4

Tabulka 3: Výsledky (% SVR) v registračních studiích s kombinací PEG-IFN + RBV.

Léčebný režim	SVR (%)
PEG-IFN alfa 2b 1,5ug + RBV 800 mg	
HCV GT 1	42
HCV GT non-1	82
HCV RNA < 2 mil cp/ml	78
HCV RNA > 2 mil cp/ml	42
PEG-IFN alfa-2a 180ug + RBV 1.0-1.2g	
HCV GT 1	46
HCV GT 2+3	76

**STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM
HEPATITIDY C (HCV)**
leden 2012

Tabulka 4: Výsledky studie (% SVR) s různým dávkováním a různou délkou podávání RBV.

Výchozí parametr	Léčebný režim (%SVR)			
	PEG-IFN alfa-2a 180ug + RBV 800 mg 24 týdnů	PEG-IFN alfa-2a 180ug + RBV 1,0 - 1,2 g 24 týdnů	PEG-IFN alfa-2a 180ug + RBV 800 mg 48 týdnů	PEG-IFN alfa-2a 180ug + RBV 1,0 - 1,2 g 48 týdnů
HCV GT 1, vysoká virémie	16	26	35	46
HCV GT 1, nízká virémie	41	51	53	61
HCV GT 2+3	78	78	73	77

Nejdůležitější faktory asociované s dosažením SVR jsou:

- genotypy HCV 2 a 3
- nízká virémie (udávaná různými autory v rozmezí 400 000- 800 000 IU/ml)
- nižší stupeň fibrózy (F1,F2)
- nižší tělesná hmotnost či menší povrch těla.
- dosažení RVR
- genotyp *IL28B*

10.2 Modifikovaný terapeutický algoritmus dosud neléčeného pacienta s chronickou HCV infekcí

Po roce 2001 byla publikována řada klinických studií, které se snažily dosáhnout větší individualizace léčebného schématu, nežli byla fixní schémata použita v registračních studiích s pegylovanými interferony. Jedná se první kroky ve smyslu zavádění již zmíněné *Response Guided Therapy* (RGT), tedy léčby modifikované podle dosažené odpovědi v počátcích protivirové léčby.

Principy RGT obsahuje modifikovaný algoritmus kombinované léčby PEG-IFN + RBV, který ukazuje Obrázek 11 (genotyp HCV 1) a Obrázek 12 (genotypy HCV 2 a 3).

Obrázek 11: léčba vedená podle dosažené virologické odpovědi během terapie, genotyp HCV 1.

Obrázek 12: léčba vedená podle dosažené virologické odpovědi během terapie, genotypy HCV 2 a 3.

10.3 Terapie při kontraindikaci ribavirinu

Při kontraindikaci ribavirinu je odůvodnitelná monoterapie IFN, např. u pacientů na hemodialýze. Monoterapií IFN lze dosáhnout významně nižší SVR nežli kombinovanou terapií. Monoterapie má být přednostně vedena pegylovaným IFN.

10.4 Opakovaná terapie PEG-IFN + RBV

U pacientů infikovaných genotypem HCV 1, u kterých došlo k selhání předchozí protivirové léčby je třeba v současné době pečlivě zvážit, zda je nezbytně nutné léčbu zahájit ještě před uvedením DAA na trh v ČR. U těchto pacientů je dosaženo při terapii založené na podání DAA významně vyšší účinnosti nežli při

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

leden 2012

opakovaném použití kombinace PEG-IFN + RBV. Blíže viz kapitola 8. Tato vyšší pravděpodobnost dosažení SVR může odůvodnit odložení opakované léčby. Pacienti musí být o této skutečnosti informováni před případným zahájením opakované léčby kombinací PEG-IFN + RBV.

Pacienti infikovaní genotypy HCV 2 a 3, u nichž léčba PEG-IFN + RBV podle pravidel pro první léčbu selhala, mohou být pravděpodobně léčeni opakováním kombinace PEG-IFN + RBV podle běžných pravidel pro genotyp HCV 1 (tj. 48 týdnů při váhově definovaném režimu dávkování RBV).

Při úvahách o opakované léčby pacientů s chronickou HCV infekcí je třeba zvážit následující faktory:

- genotyp HCV
- předchozí léčebný režim a rozdíl v účinnosti mezi současnými léčebnými možnostmi a tímto režimem
- pravděpodobnou příčinu selhání dosavadní léčby (např. virologická rezistence vs. nízké dávkování)
- genotyp *IL28B* – pokud je znám
- závažnost existujícího jaterního postižení (stupeň jaterní dysfunkce)
- spolupráci a motivaci pacienta pro další léčbu
- epidemiologická rizika
- genotyp HCV a další prediktivní (pozitivní i negativní) faktory terapie
- toleranci léčby

Pro opakování léčby s použitím kombinace PEG-IFN + RBV platí následující skutečnosti a pravidla.

Komentář [PU1]: tady je to myšleno pro opakování léčby PEG + RBV po předchozím PEG + RBV. V té kap výše, je to rozděleno proto, že tam je zmínka o DAA a ty jsou jen pro GT 1.

10.4.1 Pacienti relabující a pacienti s NR na předchozí terapii PEG-IFN + RBV

Znalosti o průběhu virologické odpovědi v počátcích léčby a o jejím vztahu k dosažení SVR ukazují na to, že reálnou naději na dosažení SVR mají pouze pacienti, kteří jsou ve 12. týdnu opakované léčby HCV RNA negativní (EVR ve smyslu výše uvedené definice). Pacienti, kteří byli ve 12. týdnu léčby pozitivní, dosáhli SVR pouze v 7 % případů (studie EPIC-3). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii REPEAT s použitím kombinace PEG-IFN alfa-2a a RBV.

Opakovaná léčba by měla být vedena po dobu delší nežli 12 týdnů pouze v těch případech, kdy je ve 12. týdnu dosaženo negativní sérové HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem. Optimální trvání léčby je v těchto případech 72 týdnů.

Revidovaná aktuální znění SPC preparátů PEG-IFN umožňují v indikaci opakované léčby použít PEG-IFN alfa-2a i PEG-IFN alfa-2b. Oba preparáty by měly být podávány v kombinaci s ribavirinem.

Při úvahách o zahájení opakované léčby je třeba pečlivě zvážit, zda stupeň jaterní dysfunkce u daného pacienta není již indikací ke zvážení jaterní transplantace. V těchto případech by protivirová léčba měla být vedena pouze v transplantačních centrech.

U pacientů s NR na předchozí léčbu je nutno počítat s významně nižší pravděpodobností úspěchu léčby nežli u pacientů relabujících.

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

leden 2012

10.4.2 Pacienti léčení režimy s konvenčním IFN

Počet pacientů, kteří byli v minulosti léčeni pouze některým z režimů založených na podání nepegylovaného rekombinantního či přirozeného interferonu je v současné době v ČR pravděpodobně velmi málo. V těchto případech je možno použít analogický terapeutický postup jako pro pacienta dosud neléčeného. Kvalifikace odpovědi i prediktivní hodnoty jednotlivých typů virologické odpovědi a dalších faktorů jsou velmi podobné jako v případech dosud neléčených pacientů.

SVR lze dosáhnout u 25-40 % pacientů, u kterých selhala monoterapie konvenčním IFN alfa a u cca 10 % pacientů, u kterých selhala kombinace konvenční IFN + RBV. Pacienti s genotypy HCV 2 a 3 odpovídají na opakovanou léčbu lépe nežli pacienti s genotypem HCV 1.

11 Terapie chronické infekce virem hepatitidy C u zvláštních skupin pacientů

11.1 Pokročilá jaterní onemocnění (jaterní cirhóza)

Současné znalosti o účinku či rizicích a nežádoucích účincích protivirové terapie s použitím DAA u pacientů s jaterní cirhózou jsou limitované a byly probrány v kapitole 7. S ohledem na nedostupnost DAA lze i nadále uvažovat o nutnosti léčit tyto pacienty kombinací PEG-IFN + RBV.

Znalosti o bezpečnosti a účinnosti interferonu (konvenčního či pegylovaného) s ribavirinem či bez ribavirinu u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním jsou odvozeny z analýzy podskupin ve větších klinických studiích. SVR je dosahováno významně méně často nežli u pacientů bez cirhózy. Pro pacienty s dekompenzovanou jaterní cirhózou je terapií volby jaterní transplantace. Studie s protivirovou terapií u pacientů čekajících na jaterní transplantaci v současné době probíhají, u některých pacientů byly však pozorovány potenciálně život ohrožující vedlejší účinky protivirové léčby. Průběh léčby v řadě případů vyžaduje doplnění protivirové léčby o podpůrnou terapii hluboké myelosuprese růstovými faktory. Terapie by v této indikaci měla být vedena pouze v rámci klinických studií v transplantačních centrech.

11.2 Děti ve věku do 18 let

11.3 Děti ve věku do 18 let

Doporučení týkající se diagnostiky (včetně jaterní biopsie) u dětí s podezřením na HCV infekci jsou stejná jako pro dospělé osoby. V této věkové skupině nebyla DAA dosud zkoumána. Děti narozené anti-HCV pozitivním matkám mají velmi často transplacentárně přenesené protilátky a trvání positivity je závislé na titru, většinou přetrvává méně než 12-15 měsíců po narození. K vyloučení perinatální akvirace může být využit rt-PCR na HCV RNA ve čtvrtém měsíci života. U dětí do 2-3 let je pozorována spontánní eradikace viru, proto není doporučováno rutinní testování HCV RNA u novorozenců HCV RNA pozitivních matek. Testování anti-HCV a HCV RNA by mělo být provedeno až po 18. měsíci věku dítěte, i s přihlédnutím, že kombinovaná terapie je do 3 let života kontraindikována.

Extrahepatální manifestace, včetně kryoglobulinemie, vaskulitidy a membranoproliferativní glomerulonefritidy, nejsou u dětí popisovány. Děti mohou být koinfikovány HBV nebo HIV, zvláště při perinatální akviraci infekce. U dětí mohou být přítomny protilátky, anti-LKM1 (v evropských studiích až v 10 %), ANA a

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

leden 2012

ASMA. Děti s anti-LKM1 pozitivitou mají ve vzorku jaterní biopsie vyšší skóre fibrózy, těžší průběh jaterního onemocnění a horší odpověď na terapii.

V roce 2003 byla FDA schválena kombinovaná léčba interferonem alfa a ribavirinem u dětí ve věku od 3 do 17 let, v roce 2009 ve stejné věkové skupině byla schválena kombinovaná léčba peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. Léčba peginterferonem alfa-2b je i v indikacích v SPC Pegintronu (EMA).

Studie s monoterapií IFN dosahovaly poněkud vyšší účinnosti (% SVR) nežli u dospělých, cca 33-45 % (podle systematického přehledu* 36 %), SVR u kombinované terapie konvenčním IFN a ribavirinem 43-60 % (49 %). Studie s monoterapií PEG-IFN jsou zcela ojedinělé s SVR 43 %. Kombinovaná terapie PEG-IFN + RBV podle systematického přehledu dosahuje SVR v 69 %, u GT 1 51 %, u GT 2,3 98 % a v malých studiích u GT 4,9 a 12 75 %, respektive 80 %. Léčba konvenčním IFN, pegylovaným interferonem a ribavirinem u dětí do 3 let věku je považována za kontraindikovanou. V současné době je doporučena kombinovaná terapie s individuálním přístupem u dětí starších 3 let pegylovaným interferonem a ribavirinem s lepší adharencí i vyšším SVR než u konvenčního interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem. Obvyklé dávkování je u PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg 1x týdně a ribavirin 15mg/kg denně, respektive u PEG-IFN alfa-2a 180µg/1,73m² 1x týdně a ribavirin 15mg/kg denně. Optimální doba zahájení antivirové terapie u dětí není jednoznačně dána. Při vertikálním přenosu infekce nebo v časném dětství je HCV infekce asociována s minimálním klinickým nálezem a pomalou progresí jaterní fibrózy. Na druhé straně negativním prediktivním faktorem úspěšnosti terapie je doba od přenosu infekce k zahájení terapie a věk při přenosu infekce. Znamky progredující fibrózy by měly být indikací k zahájení terapie. Kritický věk pro rozvoj fibrózy a tedy pro zahájení terapie je 8 let věku dítěte u vertikálního přenosu nebo u přenosu v časném dětství.

U starších dětí a adolescentů je indikována terapie u potvrzené přítomnosti viru po dobu delší než 6 měsíců. V současnosti je doporučována jako standardní kombinovaná léčba dětí pegylovaným interferonem a ribavirinem s lepší adharencí i vyšším SVR než u konvenčního interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem. Obvyklé dávkování je u PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg 1x týdně a ribavirin 15mg/kg denně, respektive u PEG-IFN alfa-2a 180µg/1,73m² 1x týdně a ribavirin 15mg/kg denně., alternativou může být kombinace konvenčního rekombinantního interferonu alfa v minimální dávce 1,75 IU/m² 3x týdně s ribavirinem 15mg/kg/den, což odpovídá u ribavirinu nejvyšší odpovědi na terapii při minimalizaci vzniku vedlejších účinků. Podle genotypu by měla být u genotypu 1 a 4 léčba vedena 48 týdnů, u genotypu 2 a 3 pak 24 až 48 týdnů podle dosažení EVR, respektive RVR.

Léčba dětí a adolescentů v České republice může být upravena odlišně v samostatném dodatku těchto doporučených postupů.

Obrázek 13: Účinnost různých variant protivirové léčby u dětí.

11.4 Dialyzovaní nemocní

Pacienti zařazení do pravidelného dialyzačního léčení (PDL) představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. Důležitým kritériem pro rozhodování o zahájení protivirové léčby pacienta v PDL je perspektiva transplantace ledviny. V ostatních případech je třeba uplatnit individuální přístup, zvážení závažnosti a především možných rizik vyplývajících z podání protivirové léčby. Léčba pacientů v PDL by měla být vedena na pracovišti mající s touto skupinou nemocných zkušenosti.

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

leden 2012

Terapie by měla být vedena zpočátku redukovanou dávkou PEG-IFN za současné a trvalé blízké monitorace stavu pacienta. Pro PEG-IFN alfa-2a bylo prokázáno, že dávka 135 µg vede u HD pacientů k dosažení podobných hladin léku jako dávka 180 µg. Optimální dávka ribavirinu pro kombinaci není jednoznačně definována. Jako bezpečné se jeví podávání RBV v dávce 200 - 400 mg týdně. Na základě několika menších pilotních studií lze při dobré toleranci za frekventní monitorace stavu pacienta uvažovat i o podání dávek vyšších.

Odmítnutí protivirové terapie pacientem není absolutní kontraindikací transplantace ledviny. Protivirová léčba podaná po provedení transplantace ledviny je spojena s vysokým rizikem rejekce a selhání štěpu, podání interferonu (konvenčního i pegylovaného) je proto v této situaci kontraindikováno, výjimkou je fibrotizující cholestatická hepatitida s progredujícím selháním jater.

11.5 Aktivní uživatelé drog

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

Aktivní 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. Zvýšení adherence lze dosáhnout pravidelnými kontrolami a aplikací pegylovaného interferonu v ordinaci 1x týdně. Předčasné ukončení terapie na základě špatné adherence je častější v prvních 12 týdnech. Kontrolou pomůcek a další intervencí u uživatelů drog lze snížit riziko reinfekce.

K léčbě musí být pacient motivován a musí spolupracovat, aby bylo možno snížit riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků terapie. Tyto často souvisejí se současným užíváním drog a kombinované 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 závislosti. Často se jeví jako výhodné zahájení terapie antidepresivy (SSRI) nejméně 14 dní před zahájením terapie PEG-IFN a RBV. 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.

Obrázek 14: Terapeutický algoritmus pro aktivní uživatele drog .

11.6 Pacienti s koinfekcí HCV + HIV

11.6.1 Základní fakta

- HIV negativně ovlivňuje průběh akutní i chronické HCV infekce. Pacienti HIV pozitivní s chronickou infekcí HCV mají 3 × vyšší riziko rozvoje jaterní cirhózy nežli osoby HIV negativní. Vyšší riziko je i pro rozvoj hepatocelulárního karcinomu.
- Jaterní choroby, zejména vzniklé v souvislosti s chronickou HCV infekcí jsou v současnosti nejčastější příčinou úmrtí mezi HIV pozitivními pacienty.
- HIV/HCV koinfikované osoby mají významně vyšší virémii nežli osoby infikované jenom HCV
- Hladina CD4⁺ -lymfocytů je nejspolehlivějším prediktorem progresu jaterního postižení u osob HIV/HCV pozitivních. Dalšími predikčními faktory jsou: pohlaví, trvání HCV infekce a konzumace alkoholu.
- Přes možné hepatotoxické vlivy kombinované antiretrovirové terapie (cART) se zdá, že její podání výrazně zpomaluje progresi jaterního postižení u HCV/HIV osob. Všem koinfikovaným osobám, by proto některý z režimů cART měl být podán.
- Data o průběhu HIV infekce u koinfikovaných osob, tj. jak průběh HIV ovlivňuje HCV infekce, nejsou dosud jednoznačná a nelze z nich dělat žádné závěry.

11.6.2 Diagnóza HCV/HIV koinfekce

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

Jaterní biopsie se týkají stejná doporučení jako u HIV negativních osob (viz kapit 13). Vzhledem k vyššímu riziku závažnějšího jaterního postižení je u koinfikovaných osob jaterní biopsie jednoznačně indikována. Všem osobám HIV pozitivním by měla být doporučena vakcinace proti HBV (pokud jsou HBsAg a anti-HBs negativní) a vakcinace proti viru hepatitidy A (HAV). Samozřejmostí je minimalizace expozice všem ostatním hepatotoxickým vlivům (zejména alkoholu).

11.6.3 Terapie

Standardním terapeutickým postupem je kombinace PEG-IFN a ribavirinu v běžném dávkování jako u osob HIV negativních. Kombinovaná terapie chronické HCV infekce při koinfekci HIV je plně indikována u pacientů s normálním počtem CD4⁺ -lymfocytů, i když SVR je dosahováno méně často (ve 20-44 % případů) než u samotné infekce HCV. Častější je výskyt vedlejších účinků terapie.

Ribavirin je inhibítor IMPDH (inozin monofosfát dehydrogenázy), proto je kontraindikovaná kombinace s purinovým analogem didanosinem. Současná terapie ribavirinem a didanosinem zvyšuje

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

leden 2012

mitochondriální toxicitu, může vést k pankreatitidě, k laktátové acidóze a k dekompenzaci jaterní cirhózy. Terapie stavudinem také zvyšuje toxicitu. Současná terapie se zidovudinem zvyšuje riziko dřevňového útlu (kombinace interferonu, zidovudinu a samotného HIV). Opatrnost musí být i při podání nenukleosidového inhibitoru RT efavirenzu, který zhoršuje neuropsychický efekt interferonu. U koinfekce HIV a HCV by měla být zahájena včasná cART, jež je pozitivním prediktivním faktorem úspěšnosti terapie chronické HCV infekce. Někteří experti doporučují zahájení cART u sníženého počtu CD4⁺-lymfocytů pod 500/μl. Ve stávajícím doporučeném postupu je zahájení cART při absolutním počtu CD4⁺-lymfocytů <350/μl. Zahájení cART závisí nejen na počtu CD4⁺-lymfocytů, ale i na virové náloži HIV RNA a klinické stavu pacienta.

Zhodnocení histologického nálezu z jaterní biopsie je důležité v rozhodovacím procesu terapie. Pokud je chronická virová hepatitida zjištěna v iniciačních stádiích HIV infekce, je zahájena nejdříve terapie chronické virové hepatitidy. Při absolutním počtu CD4⁺-lymfocytů <200/μl je nutná nejdříve restaurace pomocí cART a následné rozhodnutí o terapii HCV infekce. U akutní virové hepatitidy by měla být pro velké riziko rozvoje chronické HCV infekce zahájena terapie HCV vždy, a to buď monoterapií interferonem alfa nebo kombinací PEG-IFN + RBV. Nejpříznivějším predikčním faktorem efektu terapie je genotyp jiný nežli 1, nízká virová nálož a dobrá adherence k terapii. Monoterapie PEG-IFN je účinnou variantou (SVR v 20 %) pro pacienty s některou kontraindikací či nesnášenlivostí ribavirinu.

Terapie HCV infekce má pozitivní efekt i pro pacienty bez dosažení SVR: >30 % osob bez dosažení virologické odpovědi během léčby vykázalo významné histologické zlepšení. Zdá se tedy, že u pacientů HCV/HIV koinfikovaných s pokročilou fibrózou či již rozvinutou jaterní cirhózou představuje udržovací terapie racionální postup. Pokles CD4⁺-lymfocytů, ke kterému obligatorně dochází, je ve většině případů reverzibilní po skončení léčby. Snížení virové nálože HIV během terapie (anti-HIV aktivitou interferonu alfa) se po ukončení terapie vrací k původním hodnotám.

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

11.7 Pacienti s koinfekcí HCV + HBV

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 problémových pacientů. U naprosté většiny těchto pacientů replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová hladina HBV DNA je pod hranicí detekovatelnosti. Pro současnou infekci potom svědčí pozitivita HBsAg, někdy jen průkaz celkových protilátek anti-HBc. Podle výsledků klinických studií je kombinovaná terapie PEG-IFN a RBV u koinfikovaných pacientů stejně účinná vzhledem k infekci HCV, jako při samostatné infekci HCV. K trvalému zvládnutí infekce HBV však nedochází a naopak útlum replikace HCV může vést k výraznému nárůstu replikace HBV s následnou akutní exacerbací chronické hepatitidy B s možnými závažnými klinickými následky (rychlá progresie chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy). U osob, u kterých i přes výše uvedené postupy dojde k progresi jaterní cirhózy, lze uvažovat o provedení jaterní transplantace. V ČR díky nízké prevalenci HIV nebyl takový pacient k transplantaci indikován a program transplantace pro HCV+HIV nebyl dosud zahájen.

11.8 Pacienti se symptomatickou smíšenou kryoglobulinémií

Indikace protiviřové léčby se v těchto případech řídí stejnými zásadami jako v typických případech infekce HCV. Ohledně vhodného terapeutického schématu není jednoznačné doporučení. Iniciální terapie by měla spočívat v podání standardní dvojkombinace PEG-IFN + ribavirin po dobu vždy alespoň 48 týdnů (bez ohledu na genotyp viru). Tento režim poskytuje nejvyšší naději na dosažení SVR, která podmiňuje trvalé vymizení produkce kryoglobulinů. Pokud tato léčba selže, dojde k relapsu infekce, nebo je pacient rezistentní, je možno uvažovat o dlouhodobé (v některých případech i o doživotní) monoterapii PEG-IFN, která ve většině případů vede k omezení viřové replikace a tím k omezení (či dokonce k vymizení) produkce kryoglobulinů v důsledku čehož dochází k udržení klinické remise onemocnění.

11.9 Pacienti s chronickou HCV infekcí a s klinickou manifestací porfyria cutanea tarda

Porfyria cutanea tarda (PCT) je považována za jednu z extrahepatálních manifestací chronické HCV infekce. Mechanismus ovlivnění aktivity uroporfyrinogen dekarboxylázy (URO-D) v případě HCV infekce není dosud znám. Zdá se, že při úvahách o podání protiviřové léčby se v těchto případech lze rovněž řídit stejnými zásadami jako v typických případech infekce HCV. Dosud není jasné, zda dosažení remise PCT (klinické i laboratorní) je podmínkou pro zahájení protiviřové terapie. Podle současných znalostí se zdá vhodnější nejdříve dosáhnout remise PCT terapií antimalariky (např. chlorochinem) a teprve poté zahájit protiviřovou terapii. Zdá se, že pouze protiviřová léčba sama k navození remise PCT nevede.

12 Kriteria vyléčení HCV infekce

Kriteriem vyléčení HCV infekce je dosažení *setrvalé viřologické odpovědi* (viz kap 4.4).

Pozn.: Z definice setrvalé odpovědi byla vypuštěna normální aktivita ALT. Zvýšená aktivita ALT může v některých případech přetrvávat, a je dána pokročilostí jaterního poškození (významná fibróza, cirhóza jater). Výše zmíněné kritérium vyléčení se proto týká pouze infekce virem hepatitidy C, nikoli vyléčení jaterního onemocnění.

13 Role a postavení jaterní biopsie

13.1 Jaterní biopsie před léčbou

Hlavním přínosem jaterní biopsie provedené před léčbou je poskytnutí informací o stadiu fibrózy a stupni zánětu jaterní tkáně. Oba tyto parametry jsou významnou informací jak pro lékaře, tak i samotného pacienta. Znalost histologického nálezu umožňuje s vysokou pravděpodobností identifikovat pacienty s vysokým rizikem progresu jaterního onemocnění, případně s již rozvinutou jaterní cirhózou, kteří nemusejí mít jedinou laboratorní či klinickou známku takto pokročilého jaterního onemocnění.

Jaterní biopsie je indikována u pacientů s trvale normální aktivitou ALT při chronické HCV infekci. Tito pacienti mají ve 14-40 % případů významnější nežli portální fibrózu. Osoby s takto pokročilou fibrózou

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

leden 2012

jsou ve vysokém riziku progresu fibrózy bez ohledu na trvale normální biochemickou aktivitu. U osob s trvale normální biochemickou aktivitou a pokročilou fibrózou až cirhózou je indikována protivirová terapie zcela jednoznačně a jaterní biopsie jedinou metodou, která může k tomuto rozhodnutí vést.

Jaterní biopsie je i nadále standardní součástí diagnostického procesu v případech chronické HCV infekce. V současnosti neexistuje alternativní metoda, která by byla schopna poskytnout analogické informace jinou (neinvazivní) cestou. Stanovení různých markerů fibroprodukce umožňuje stanovení pokročilých stupňů fibrózy jater, nikoli však dřívějších stadií onemocnění. Ani jiné metody (aktivita ALT, výpočet diskriminačního skóre ap.) nenahrazují histologické hodnocení aktivity v plném rozsahu.

Samotný fakt neprovedení jaterní biopsie (při kontraindikacích výkonu či při odmítnutí pacientem) nelze považovat za kontraindikaci zahájení protivirové terapie.

13.2 Jaterní biopsie po léčbě

Jaterní biopsie po ukončení terapie není standardní součástí terapeutického procesu. U pacientů se SVR lze předpokládat histologické zlepšení.

13.3 Opakování jaterní biopsie

U pacientů neléčených pro minimální stupeň jaterní fibrózy v iniciální biopsii může být opakovaná jaterní biopsie vhodným nástrojem ke zhodnocení progresu postižení. V těchto případech je doporučován interval mezi biopsiemi 4-5 let. O opakování jaterní biopsie je možno uvažovat také v případech neúspěšné terapie.

14 Možnosti histologického hodnocení

Základem histologického hodnocení je podrobný slovní popis se zhodnocením dle současné nomenklatury. Druhá část hodnocení spočívá v použití skórovacích systémů. Největšího rozšíření se dostalo Ishakově modifikaci původního Knodellova hodnocení a systému METAVIR, viz Tabulka 2. Použití těchto systémů umožňuje:

- kvantitativní zhodnocení aktivity
- odlišit *grade* a *stage*
- posoudit progresi či naopak regresi změn u každého konkrétního pacienta
- vzájemné srovnání různých skupin nemocných



Tabulka 5: Nejčastěji používané systémy histologického hodnocení.

Staging	METAVIR	Systém dle Ishaka
0	Žádná fibróza	Žádná fibróza
1	Periportální fibróza	Fibrózní expanze některých portálních polí s nebo bez krátkých vazivových sept
2	Porto-portální septa (> 1 septum)	Fibrózní expanze většiny portálních traktů s nebo bez krátkých vazivových sept
3	Porto-centrální septa	Fibrózní expanze většiny portálních traktů s ojedinělými porto-portálními přemostěními
4	Cirhóza	Fibrózní expanze portálních polí s významnými přemostěními (porto-portálními nebo porto-centrálními)
5	---	Významná přemostění (porto-portální či porto centrální) s ojedinělými uzly (inkompletní cirhóza)
6	---	Cirhóza

15 Dispenzarizace pacientů s infekcí virem hepatitidy C

15.1 Během léčby

Je doporučováno následující schéma laboratorních a klinických kontrol (v týdnech): 0, 2, 4, 8 a 12. V dalším období lze intervaly individualizovat podle dosaženého účinku a tolerance. Intervaly mezi klinickými a laboratorními kontrolami by však neměly přesáhnout 8 týdnů.

15.2 Po ukončení léčby

Není jednoznačné doporučení k dispenzarizaci pacientů po skončení léčby. Během prvních 3 měsíců po skončení terapie je nutné zkontrolovat pacienta z pohledu odeznění nežádoucích účinků terapie (anemie, leukopenie apod.). K posouzení odpovědi na léčbu je indikováno vyšetření sérové HCV RNA 24 týdnů po skončení terapie. Dosáhne-li pacient setrvalé virologické odpovědi, je v nekomplikovaných případech indikována klinická i laboratorní kontrola v intervalu 1 roku, po 2 letech mohou být pravděpodobně pacienti bez známek pokročilé

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

leden 2012

jaterní fibrózy či cirhózy uvolnění z dispenzarizace. Pacienti se stupněm fibrózy F3 a F4 v iniciační biopsii mají zůstat v dispenzarizaci a má jim být prováděn screening HCC.

15.3 *Pacienti s trvale normální aktivitou ALT*

Tito pacienti, pokud nejsou léčeni, by měli být dispenzarizováni a pravidelně kontrolováni v intervalu 6 měsíců.

15.4 *Pacienti s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci*

Dispenzarizace nemocných s jaterní cirhózou se neliší od doporučení pro jiné etiologie jaterní cirhózy.

16 Vyšetřování sérové HCV RNA

Vyšetření HCV RNA je indikováno:

- v rámci prvotního vyšetření při ověřené pozitivitě anti-HCV
- v odůvodněných případech i při anti-HCV negativitě (koinfekce HCV/HIV, pacienti v PDL apod.)
- v průběhu léčby ve 24. týdnu terapie a ve 48. týdnu terapie
- po skončení terapie ve 24. týdnu.
- dále kdykoliv při podezření na breakthrough fenomen.
- před zahájením protivirové léčby
- ve 4., 8. a 12. týdnu léčby

16.1 Genotypizace HCV

Genotypizace HCV je indikována před zahájením protivirové léčby.

17 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.

18 Použitá literatura

1. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; vol. 55 245–264
2. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology* 2011, 1433-1444
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
4. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
5. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365:1014-1024.
6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-1217
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-2428.
8. Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. et al.: Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline, *Hepatology*, 2004; vol 39, No.4: 1147 –1171
9. Manns, M.P., McHutchison, J.G., Gordon, S.C., et al.: PEG-interferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Lancet*, 2001; 358, p 958-965
10. Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C., et al.: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982
11. Hadziyannis, S.J., Sette, H., Morgan, T.R., Balan, V. et al.: Peginterferon alfa-2a (40kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern. Med* 2004; 140:346-355
12. Zeuzem, S., Buti, M., Ferenci, P. et al.: Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*, 2006; 44: 97-103
13. Zeuzem, S., Pawlotsky, J-M, Lukasiewicz, E., et al.: International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2005; 43: 250-257.
14. 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
15. Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of Hepatitis C in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2010; 5(7): e11542. doi:10.1371/journal.pone.0011542
16. Schwarz KB, et al. Peginterferon with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children and adolescents: final results of the PEDS-C trial. *Hepatology* 2008, 48(4Suppl) 418A

**STANDARDNÍ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP CHRONICKÉ INFEKCE VIREM
HEPATITIDY C (HCV)**
leden 2012

17. Wirth S et al. Children with HCV infection show high sustained virologic response on peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment. *Hepatology* 2008, 48(4Suppl) 392A
18. Wirth S, Ribes-Kominckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010, Apr, 52(4), 501-507