

Aktuální farmakoterapie virových hepatitid

Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Léčba akutních virových hepatitid, která probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, se podle typů virových hepatitid většinou neliší a je zpravidla pouze symptomatická. Akutní hepatitida B je ve většině případů onemocnění s tendencí ke spontánnímu vyhojení, které si zpravidla nevyžaduje použití antivirové léčby. Podávání perorálních virostatik je indikováno pouze v případě těžké nebo protrahované akutní hepatitidy B. Léčba akutní hepatitidy E je většinou pouze symptomatická, v případě fulminantního průběhu se empiricky podává ribavirin, který je lékem volby i u chronické hepatitidy E. V současnosti je v Evropě naprostá většina pacientů s chronickou hepatitidou B indikovaných k léčbě, včetně České republiky, léčena tenofoviem nebo entekavirem. Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Současné možnosti léčby představují fixní kombinace sofosbuviru s jinými DAA – s velpatasvirem, s velpatasvirem a voxilaprevirem, s ledipasvirem, fixní kombinace glekapreviru s pibrentasvirem a fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem. Hepatitida D je v České republice velmi vzácná, léčí se pegylovaným interferonem alfa.

Klíčová slova: hepatitida A–E, tenofovir, entekavir, ribavirin, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, glekaprevir, pibrentasvir, elbasvir, grazoprevir.

Current pharmacotherapy of viral hepatitis

Acute viral hepatitis therapy is under hospitalization at departments of infectious diseases and does not differ according to different types of viral hepatitis and it is only symptomatic. Acute hepatitis B is in the most cases benign disease and it does not require antiviral therapy. Use of oral antiviral drugs is indicated only in serious or protracted acute hepatitis B. Acute hepatitis E therapy is only symptomatic in most cases, serious clinical forms of this hepatitis are treated empirically with ribavirin, this drug is also used in chronic hepatitis E. At present, the absolute majority of chronic hepatitis B patients in Europe and in the Czech Republic as well in treated with tenofovir or entecavir. Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100 %), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Current possibilities of therapy represent the fixed combinations of sofosbuvir with other DAA (velpatasvir, velpatasvir and voxilaprevir, ledipasvir), fixed combination of glecaprevir and pibrentasvir, or fixed combination of elbasvir and grazoprevir. Hepatitis D is extremely rare in the Czech Republic, pegylated interferon alpha is only one option for therapy.

Key words: hepatitis A–E, tenofovir, entecavir, ribavirin, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir.

Úvod

Virové hepatitidy (VH) jsou difúzní zánětlivě nekrotická onemocnění jater. Představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. Akutní virové hepatitidy jsou v celosvětovém měřítku nejčastějšími jaterními onemocněními a vedou k 1–2 milionům úmrtí ročně. Virová hepatitida A je pouze akutní onemocnění, ale

VH B–E mohou probíhat i chronicky pod obrazem chronické hepatitidy, jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu (HCC). Následkem chronických forem onemocnění umírají ročně další miliony osob (1–3).

Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v tabulce 1.

Léčba akutních virových hepatitid

Léčba akutních virových hepatitid, která probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, se podle typů virových hepatitid neliší. Terapeutické přístupy se nezměnily již několik desítek let a spočívají ve fyzickém a psychickém zklidnění pacienta, dietě, která

je dobře stravitelná a pestrá, a podávání podpůrných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškození jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci. V naší republice je v rámci léčby akutních i chronických virových hepatitid časté podávání různých hepatoprotektivních či hepatotonických látek. Nejčastěji podávaná hepatoprotektiva jsou rostlinného původu a jedná se především o esenciální fosfolipidy a silymarin. Rostlinné léky mají v léčbě jaterních onemocnění tradici delší než dva tisíce let, zejména v medicíně východních civilizací. Pro jejich užití u virových hepatitid však chybí dostatek důkazů z klinických studií.

Akutní hepatitida B je ve většině případů benigní onemocnění, které si nevyžaduje použití antivirové léčby. U 95–99 % imunkompetentních dospělých pacientů vymizí do 6 měsíců od vzniku onemocnění ze séra povrchový antigen viru hepatitidy B – HBsAg (tzv. australský antigen). Podávání perorálních virostatik je indikováno pouze v případě těžké protražované nebo dokonce fulminantně probíhající akutní hepatitidy B, které jsou našťastí poměrně vzácné. Hlavním cílem léčby je prevence rizika akutního nebo subakutního jaterního selhání, a tím snížení nebezpečí nutnosti provedení transplantace jater. Dalšími benefity jsou i zlepšení kvality života zkrácením manifestního jaterního onemocnění a snížení rizika přechodu infekce do chronicity. V této indikaci jsou k dispozici příznivá data o léčbě tenofovir disoproxil fumarátem (TDF), entekavirem (ETV) a historicky i lamivudinem (LAM), ale podání léků s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (TDF, ETV) je vhodnější. Lze předpokládat možnost použití tenofovir alafenamidu (TAF) v této indikaci, zatím však ještě není k dispozici dostatek dat pro takové doporučení. Délka léčby nebyla přesně stanovena, ale doporučuje se pokračovat nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe (4).

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen zřídka. Průběh akutní infekce HCV je ve většině případů asymptomatický. Symptomatická léčba akutní hepatitidy C se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid. Pacienti s diagnostikovanou akutní hepatitidou C by měli být považováni za kandidáty protivirové léčby přímo působícími virostatiky (DAA, Directly Acting

Tab. 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2009–2018 (dle Epidatru)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
VH A	1104	862	264	284	348	673	724	930	772	211
VH B	247	244	192	154	133	105	89	73	85	54
VH C	836	709	812	794	873	867	956	1104	992	1050
VH E	99	72	163	258	218	299	412	339	344	272

Legenda: VH = virová hepatitida

Tab. 2. Léky pro léčbu chronické hepatitidy B (dle Doporučeného postupu ČHS a SIL ČLS JEP z roku 2017) (4)

Účinná látka	Obchodní název	Výrobce	Dávkování
pegylovaný interferon alfa-2a	PEGASYS	Roche Pharma	180 µg 1x týdně
lamivudin	ZEFFIX	Glaxo Smith Kline	100 g 1x denně
entekavir	BARACLUDE	Bristol-Myers Squibb	0,5 nebo 1,0 mg 1x denně
	ENTECAVIR SANDOZ	Sandoz	
	ENTECAVIR MYLAN	Mylan S.A.S.	
tenofovir disoproxil fumarát	VIREAD	Gilead Sciences International	245 mg 1x denně
	TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA	Teva Pharmaceuticals CR	
	TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN	Mylan S.A.S.	
	TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ	Sandoz	
	TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA	Zentiva	
	TENOFOVIR DISOPROXIL STADA	Stada Arzneimittel AG	
tenofovir alafenamid	VEMLIDY	Gilead Sciences, s. r. o.	25 mg 1x denně

Legenda: komentář k praktickému používání dle doporučeného postupu je v textu

Antivirals). Hlavním cílem je zábrana přechodu infekce HCV do chronicity (3–5).

Hepatitida D se u nás vyskytuje jen zcela výjimečně a na toto onemocnění musíme myslet především u cizinců. Nezbytnou podmínkou infekce virem hepatitidy D (HDV) je přitom současná infekce HBV. Jedinou zatím dostupnou možností léčby infekce HDV je subkutánní podávání pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa. Tato léčba je možná jen v chronickém stadiu, v akutním stadiu infekce je kontraindikována, protože hrozí selhání jater.

Virus hepatitidy E (HEV) je nejčastější nebo druhou nejčastější (po HAV) příčinou akutní virové hepatitidy u dospělých obyvatel Asie, Středního východu a Afriky. V minulosti šlo především o infekci spojenou s cestováním do rozvojových zemí Asie, Afriky a Latinské Ameriky. V posledních letech mezi nemocnými jednoznačně převládají osoby infikované v České republice, jedná se o zoonózu, infekce se přenáší především nedostatečně tepelně upraveným vepřovým masem nebo divočinou. Léčba akutní hepatitidy E je většinou pouze symptomatická, v případě fulminantního průběhu se empiricky může podávat ribavirin.

Léčba chronické hepatitidy B

Cílem léčby chronické hepatitidy B je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což snižuje riziko vzniku cirhózy a HCC. Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k perzistenci cirkulární kovalentně vázané deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů.

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nebo pegylovaným interferonem (PEG-IFN) alfa. V současnosti je naprostá většina pacientů v Evropě, včetně ČR, léčena NA. V Evropské unii jsou v současnosti schválena následující NA: entekavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarát (TDF), tenofovir alafenamid (TAF), lamivudin (LAM), adefovir dipivoxil (ADV) a telbivudin (TBV). TBV není v České republice komerčně dostupný. TAF (Vemlidy) je již v ČR dostupný, zatím ale nemá stanovenou úhradu. Lze ho předepsat,

ale pacient si lék musí zaplatit sám nebo může být uhrazen z nemocničního rozpočtu.

Hlavní výhodou léčby vysoce účinnými NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence (ETV, TDF, TAF) je predikovatelně vysoká a dlouhodobá antivirová účinnost vedoucí k dosažení nedetekovatelné HBV DNA v séru u naprosté většiny adherentních pacientů a příznivý bezpečnostní profil těchto léků. Těmito NA může být léčen každý pacient s chronickou hepatitidou B a představují jedinou možnost léčby u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, po transplantaci jater, s extrahepatálními manifestacemi infekce HBV, akutní hepatitidou B nebo závažnou exacerbací chronické hepatitidy B.

K prevenci vzniku reaktivace HBV při imunosupresi a prevenci přenosu HBV od pacientů s vysokou virémií, kteří nesplňují typická indikační kritéria pro léčbu, lze použít jen NA.

Chronická infekce HBV je dynamický proces interakcí mezi virem a imunitním systémem infikovaného člověka, který prochází v časovém horizontu několika desetiletí různými fázemi. Rozlišuje se proto **chronická hepatitida B**, charakterizovaná zánětlivě-nekrotickými a fibrotickými změnami v játrech, zvýšenou aktivitou alaninaminotransferázy (ALT) a **chronická infekce HBV**, kdy nejsou známky zánětlivého procesu v játrech přítomny a aktivita ALT je zpravidla normální. Pro léčbu HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formy chronické hepatitidy jsou obecně platná stejná doporučení:

- Všichni pacienti s HBeAg pozitivní i HBeAg negativní **chronickou hepatitidou B**, definovanou hladinou HBV DNA v séru > 2000 IU/ml, aktivitou ALT > horní hranice normy (upper limit of normal – ULN) a/nebo minimálně středně těžkým zánětlivě-nekrotickým procesem nebo fibrózou, by měli být léčeni.
- Pacienti s kompenzovanou i dekompenzovanou **jaterní cirhózou** potřebují léčbu, pokud lze u nich detekovat HBV DNA v séru (jakákoliv hladina), a to bez ohledu na aktivitu ALT.
- Pacienti s **hladinou HBV DNA v séru > 20000 IU/ml a aktivitou ALT > 2 × ULN** (označování jako nemocní se zjevně aktivní hepatitidou B) by měli zahájit léčbu bez ohledu na stupeň fibrózy. Neinvasivní vyšetření je u nich vhodné k posouzení pokročilosti fibrózy a pro potvrzení nebo vyloučení jaterní cirhózy.
- Pacienti s HBeAg pozitivní **chronickou infekcí HBV**, s trvale normální aktivitou ALT a vysokou

Tab. 3. Přímě působící antivirotika (DAA) proti HCV (3, 5)

Generický název	Zkratka	Mechanismus účinku	Fixní kombinace
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy	+ VEL (EPLUSA) + VEL, VOX (VOSEVI) + LDV (HARVONI)
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor	Viz SOF
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor	Viz SOF
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor	Viz SOF
Glekaprevir	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor	+ PIB (MAVIRET)
Pibrentasvir	PIB	NS5A inhibitor	Viz GLE
Grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor	+ EBR (ZEPATIER)
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor	Viz GZR

Legenda: v závorce jsou uvedeny názvy komerčně dostupných léků

hladinou HBV DNA v séru, by měli být léčeni, pokud jsou starší 30 let, a to bez ohledu na závažnost histologických změn v játrech.

Pacienti s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní **chronickou infekcí HBV** a rodinným výskytem HCC, jaterní cirhózy nebo EHM mohou být léčeni, i když nejsou splněna obecná indikační kritéria (4).

Logickým základem pro léčbu PEG-IFN je navození dlouhodobé imunologické kontroly časově omezenou léčbou. Hlavní nevýhodou této léčby je vysoká variabilita odpovědi na léčbu a nepříznivý bezpečnostní profil, který způsobuje, že významná část pacientů není pro tuto léčbu vhodná nebo ji odmítá.

Všechny léky použitelné pro léčbu chronické infekce HBV jsou uvedeny v tabulce 2. V praxi se používají především TDF a ETV. Zatímco délka léčby PEG-IFN je jasně dána (48 týdnů), nelze dobu léčby NA předem stanovit a u většiny pacientů jde o léčbu mnohaletou až celoživotní (4).

Léčba chronické hepatitidy C

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tady dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Jde o zcela odlišný cíl, než je tomu při léčbě infekce HBV nebo virem lidského imunodeficitu (HIV), kdy se snažíme dosáhnout dlouhodobé (trvalé) virologické

a klinické remise, ale úplná eradikace infekce není zatím dostupnými léky možná. Chronická infekce HCV může být spojena s výskytem celé řady extrahepatálních manifestací (zejména se smíšenou kryoglobulinémií, řadou ledvinových chorob, non-Hodgkinským B-buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepši nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby (2, 3, 5).

Léčba chronické hepatitidy C prodělala v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe byla postupně uvedena přímě působící antivirotika (DAA), která se podávají nyní pouze v bezinterferonových (interferon-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky PEG-IFN alfa a ribavirinu, nemají prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %. Je potřeba dát pozor na lékové interakce, které jsou však dobře popsány a v praxi většinou řešitelné.

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují fixní kombinace sofosbuviru s jinými DAA – s velpatasvirem, s velpatasvirem a voxilaprevirem, s ledipasvirem, fixní kombinace glekapreviru s pibrentasvirem a fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem. Přímě působící antivirotika v klinické praxi jsou uvedena v tabulce 3 (3, 5).

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který in vitro vykazuje

EPCLUSA[▼]

(sofosbuvir/velpatasvir)

PRVNÍ PANGENOTYPOVÁ A PANFIBROTICKÁ LÉČBA HCV*

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

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

*viz plná verze Souhrnu údajů o přípravku



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

EPCLUSA[▼] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých. **Dávkování:** Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. **Doporučená doba trvání léčby:** Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou: Epclusa po dobu 12 týdnů. U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou: lze zvážit přidání Ribavirinu. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou: Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A: Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. Starší pacienti: Nevyžaduje žádná úprava dávkování. Pediatrická populace: Nejsou dostupné žádné údaje. **Pokyny pro dávkování ribavirinu:** podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC a SPC přípravku obsahující ribavirin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) je kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** Závažná bradykardie a srdeční blokáda: Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir s amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být pečlivě monitorováni. Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A: Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresu klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. Porucha funkce ledvin: U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu. Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP: Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku a jejich současné podávání se nedoporučuje. Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV: Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/ emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a posílením (boosted) inhibitorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Použití u diabetických pacientů: Po zahájení léčby přímo působícími antidiabetiky může dojít ke zlepšení kontroly glykémie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. Je tedy třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. Je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. Současná infekce HCV/HBV: Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antivirovými. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Cirhóza třídy C dle CPT: Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanovena. Pacienti po transplantaci jater: Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP, velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivé monitorování hodnot INR. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest hlavy, únava a nauzea. Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování zahrnuje standardní podpůrná opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/16/1116/001. **Datum revize textu:** 12/2018.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrn údajů o přípravku obsahující ribavirin.

Gilead Sciences s.r.o.

Empiria (Regus), Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4, Česká republika

EPC/CZ/19-01//1015c



GILEAD

aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci (HARVONI, Gilead Sciences, s. r. o.) má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru. Fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangenotypovou účinností a vysokou bariérou pro vznik rezistence, je obsažena v léku EPCLUSA, Gilead Sciences, s. r. o. Kombinovaný preparát VOSEVI, Gilead Sciences, s. r. o. obsahuje 400 mg SOF, 100 mg VEP a 100 mg voxilapreviru (VOX). VOX je NS3/4 A proteázový inhibitor 2. generace účinný proti všem genotypům HCV (1–6), a to včetně většiny známých rezistentních mutantů viru (RAS). Léky EPCLUSA a VOSEVI mají pangenotypovou účinnost, lze je tedy použít při infekci všemi genotypy viru hepatitidy C (3, 5, 6, 7, 8); podle platných evropských (2018) a českých (2019) doporučení by dosud neléčení i opakovaně léčení pacienti s genotypem 3 a kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) měli být léčeni lékem VOSEVI po dobu 12 týdnů (3, 5).

V České republice je situace složitější a je třeba vycházet z platných podmínek úhrady léku VOSEVI:

Přípravek VOSEVI je hrazen k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C: 1) genotypu 1, 2 nebo 3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni režimem s daklatasvirem, ledipasvirem, ombitasvirem nebo sofosbuvirem (s výjimkou pacientů předléčených kombinací sofosbuviru a velpatasviru). Maximální délka léčby je 12 týdnů. 2) genotypu 3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni nebo kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je 8 týdnů (5).

Glekaprevir s pibrentasvirem

Fixní kombinace NS3/4 A proteázového inhibitoru 2. generace glekapreviru (GLE) a pibrentasviru (PIB), NS5A inhibitoru 2. generace, je obsažena v léku MAVIRET, Abbvie, s. r. o. Jedna tableta kombinovaného preparátu obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIB, denní dávka jsou 3 tablety. Lék má

Tab. 4. Dostupné varianty bezinterferonových režimů pro jednotlivé genotypy HCV (3, 5)

HCV GT	Pangenotypové režimy			Genotypově-specifické režimy	
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR
1a	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ano ^b
1b	Ano	Ano	Ne*	Ano	Ano
2	Ano	Ano	Ne*	Ne	Ne
3	Ano ^c	Ano	Ano ^d	Ne	Ne
4	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ano ^e
5	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ne
6	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ne

Legenda:

EBR – elbasvir, GLE – glekaprevir, GZR – grazoprevir, LDV – ledipasvir, PIB – pibrentasvir, SOF – sofosbuvir, VEL – velpatasvir, VOX – voxilaprevir

* V této indikaci je kombinace SOF/VEL/VOX účinná, nicméně upřednostněno je podání dvojkombinačních režimů.

^a Dosud neléčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou.

^b Dosud neléčení i v minulosti léčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou a koncentrací HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml

^c Dosud neléčení i v minulosti léčení pacienti bez cirhózy

^d Dosud neléčení nebo v minulosti léčení s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou

^e Dosud neléčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou a koncentrací HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml

pangenotypovou účinnost, lze jej tedy použít při infekci všemi genotypy viru hepatitidy C (9).

Grazoprevir s elbasvirem

Jedná se o fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace (ZEPATIER, Merck, Sharp and Dohme, s. r. o.) je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 (10, 11).

Tabulka 4 obsahuje bezinterferonové režimy vhodné pro jednotlivé genotypy HCV (3, 5).

Léčba chronické hepatitidy D

Cílem léčby je útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní v důsledku supresivního vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Většinou se podává PEG IFN-α po dobu 48 týdnů, eventuálně i déle. Výsledky léčby současné infekce HBV a HDV nejsou dobré. Většinou dojde jen k přechodnému utlumení replikace HDV a po skončení léčby je často HDV RNA v séru znovu pozitivní. Nukleosidová a nukleotidová analoga používaná v léčbě chronické infekce HBV nejsou proti HDV účinná (HDV nemá vlastní polymerázu) (4).

Léčba chronické hepatitidy E

Infekce HEV v naprosté většině případů nepřechází do chronicity. U těžce imunosuprimovaných osob je však chronická infekce HEV častá (až v 60 %). Samotná redukce dávky imunosupresiv vede asi u 30 % pacientů s chronickou hepatitidou

E k vymizení replikace HEV. Pokud nelze dávku imunosupresiv snížit, nebo redukce dávky nevedla k požadovanému efektu, podává se empiricky ribavirin, většinou v monoterapii, někdy i v kombinaci s PEG-IFN. Není zatím přesně stanovena denní dávka ribavirinu (většinou 600 mg) a délka podávání (zpravidla 12 týdnů). K vymizení infekce HEV dochází většinou během několika týdnů léčby (15).

Závěr

Dlouhodobá léčba chronické hepatitidy B nukleotidovými nebo nukleosidovými analogy s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence prodlužuje délku života a zlepšuje jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC.

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

Velké množství kazuistik udává příznivý vliv ribavirinu na zlepšení prognózy nemocných s těžce probíhající akutní hepatitidou E a eradikaci chronické infekce HEV. Zatím se jedná pouze o empirické podávání ribavirinu, klinické studie zatím chybí.

LITERATURA

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version April 2016. Dostupné z: www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en.
2. Urbánek P. Hepatitida C. Praha: Mladá fronta 2017.
3. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol (2018). Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
4. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. Datum vydání: 2017. Dostupné z: www.ces-hep.cz
5. Urbánek P, Fraňková S, Husa P, Šperl J, Plíšek S, Rožnovský L, Kümpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Datum vydání: 2019. V tisku, bude dostupné z: www.ces-hep.cz
6. Harvoni. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_cs.pdf.
7. Epclusa. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_cs.pdf.
8. Vosevi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_cs.pdf.
9. Maviret. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/maviret-epar-product-information_cs.pdf
10. Zepatier. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_cs.pdf.
11. Husa P, Husová L. První zkušenosti s fixní kombinací elbasvir/grazoprevir v reálné praxi v České republice. Klin mikrobiol inf lek 2017; 23(4): 137–141.
12. Viekirax. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_cs.pdf.
13. Exviera. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/exviera-epar-product-information_cs.pdf.
14. Urbánek P, Exviera, Viekirax. Gastroent Hepatol, 2015; 69: 75–80.
15. Mihalčin M, Husa P. Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E. Vnitřní lékařství 2019; 65: (v tisku).