

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, Ph.D.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
Ing. Mgr. Tomáš Látal
TRIOS, spol. s r. o., Praha
Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK Praha
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
MUDr. Eva Zampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

S. Plíšek

111

PŮVODNÍ PRÁCE

Oční forma toxoplazmózy – hledání strategie léčby

P. Prášil, S. Plíšek, P. Boštík

112

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Efluxní pumpy bakterií – role v rezistenci na antibiotika a jejich možné inhibitory

K. Hricová, M. Kolář

116

DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B

*P. Husa, J. Šperl, P. Urbánek, S. Plíšek,
P. Kumpel, L. Rožnovský*

121

Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV)

*P. Urbánek, P. Husa, J. Šperl, S. Plíšek,
L. Rožnovský, P. Kumpel*

134

ZPRÁVA

Zpráva ze 17. kongresu Evropské společnosti klinické virologie

E. Bartáková

147



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouňlova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.
Mgr. Hedvíka Nevečeřalová

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 520,- Kč.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
Dpt. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institute for Postgraduate Medical Education, Prague

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

Ing. Mgr. Tomáš Látal
Trios, spol. s r. o., Prague

Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis., 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac., Prague

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis., 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice



PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563

redakce@trios.cz, http://knil.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Mgr. Hedvika Nevečeřalová

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

CONTENTS

EDITORIAL

S. Plíšek

111

ORIGINAL ARTICLE

Ocular toxoplasmosis – seeking a strategy for treatment

P. Prášil, S. Plíšek, P. Boštík

112

REVIEWS

Bacterial efflux pumps – their role in antibiotic resistance and potential inhibitors

K. Hricová, M. Kolář

116

GUIDELINES

Diagnosis and therapy of chronic hepatitis B: Czech national guidelines.

*P. Husa, J. Šperl, P. Urbánek, S. Plíšek,
P. Kümpel, L. Rožnovský*

121

HCV chronic infection standard diagnostics and therapy guidelines

*P. Urbánek, P. Husa, J. Šperl, S. Plíšek,
L. Rožnovský, P. Kümpel*

134

NEWS

Report from the 17th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology

E. Bartáková

147

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé,

dostáváte do rukou poslední vydání našeho mezioborového časopisu v roce 2014. Jsem přesvědčen, že publikované články pro Vás mohou být užitečným zdrojem informací, a děkuji i touto cestou autorům jednotlivých sdělení.

Prvním článkem je původní práce hradeckých autorů o oční formě toxoplazmózy, zejména o možnostech její léčby. Jejím cílem bylo porovnání efektivity terapie při různých léčebných schématech a zjištění vlivu léčby na počet recidiv. Pro určení správné diagnózy a následné vedení léčby je nezbytná úzká spolupráce zkušeného oftalmologa s infektologem. Práce by měla být výzvou k diskusi, která by mohla vést k vypracování standardu léčby oční formy toxoplazmózy v České republice.

Další článek olomouckého pracoviště je přehledový a týká se velmi aktuální tematiky rezistence bakterií na antibiotickou léčbu. V práci popisované efluxní pumpy jsou jedním z faktorů vzniku rezistence na antibiotika. Jedná se vlastně o zvýšené aktivní vylučování antibiotika ven z bakteriální buňky. Nejvíce prostudované jsou efluxní pumpy u *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*. Výzkum se orientuje nejen na problematiku efluxních pump, ale i na možnost jejich inhibice.

Dále v tomto čísle uveřejňujeme dva aktualizované Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chronických virových hepatitid B a C, které jsou vypracovány zástupci dvou odborných společností – Společnosti infekčního lékař-

ství a České hepatologické společnosti ČLS JEP. Budoucnost teprve ukáže, do jaké míry a kdy budeme moci používat moderní terapeutické postupy, zvláště u chronické virové hepatitidy C.

Vzhledem k vánočnímu času, kdy píšu tento úvodník, si dovolím ještě dvě poznámky k dění v roce 2014:

1. Vzhledem k výskytu eboly v západní Africe se podařilo po opakovaných intenzivních jednáních navázat seriózní spolupráci civilního a vojenského sektoru při potenciální péči o pacienta s VNN.
2. Ministerstvo zdravotnictví na základě aktivity SIL provádí analýzu dostatečné kapacity infekčních lůžek v ČR.

Velice si vážím toho, že Vás mohu i touto cestou pozvat na Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie (KMINE), který se koná ve dnech 23.–25. září 2015 v Kongresovém centru – Harmony Club Hotel ve Špindlerově Mlýně.

Přeji Vám v novém roce pevné zdraví a hodně spokojenosti v osobním i pracovním životě.

Stanislav Plíšek
zástupce šéfredaktora

Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro vás rok 2015 byl radostný a úspěšný. Nechť se vám daří ve vaší práci i v osobním životě.

Redakce

PF 2015

Oční forma toxoplazmózy – hledání strategie léčby

P. PRÁŠIL¹, S. PLÍŠEK¹, P. BOŠTÍK^{1,2}

¹Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

²Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

SOUHRN

Prášil P., Plíšek S., Boštík P.: **Oční forma toxoplazmózy – hledání strategie léčby**

Cíl: Porovnat efektivitu terapie oční formy toxoplazmózy při terapii pyrimethamin + klindamicin (či sulfadiazin) + kortikoid (skupina č. 1) oproti podávání azithromycinu, nebo kombinace azithromycin s kortikoidem či samotný kortikoid (skupina č. 2). Zjistit počty recidiv v závislosti na způsobu léčby.

Materiál a metodika: Bylo analyzováno celkem 25 léčených pacientů s oční formou toxoplazmózy za posledních 5 let (2008–2013). Do skupiny č. 1 bylo zařazeno celkem šestnáct nemocných (tři pacienti nebyli zařazeni) a do skupiny č. 2 šest nemocných.

Výsledky: Skupina č. 1 vykazovala rychlejší zlepšení očního nálezu (10,7 dnů) než skupina č. 2 (signifikantní zlepšení 29,6 dnů). Ve skupině č. 1 bylo zaznamenáno 5 recidiv, 13krát nebyla recidiva zaznamenána, u skupiny č. 2 došlo k recidivě vždy (celkem 13 recidiv). 23 pacientů vykazovalo pozitivitu specifických IgG protilátek.

Závěr: Pyrimethamin + klindamicin (či sulfadiazin) + kortikoid by podle našich zkušeností měla být léčba první volby u pacientů s oční formou toxoplazmózy.

Klíčová slova: *Toxoplasma gondii*, oční toxoplazmóza, terapie

SUMMARY

Prášil P., Plíšek S., Boštík P.: **Ocular toxoplasmosis – seeking a strategy for treatment**

Aim: To compare the effectiveness of treatment for ocular toxoplasmosis with pyrimethamine + clindamycin (or sulfadiazine) + a corticoid (Group 1), or azithromycin or a combination of azithromycin with a corticoid or a corticoid alone (Group 2). To determine the relapse rate depending on the treatment approach.

Material and methods: A total of 25 patients treated for ocular toxoplasmosis over the last five years (2008–2013) were analyzed. Group 1 comprised 16 patients (3 were excluded) and Group 2 consisted of 6 patients.

Results: Visual improvement was more rapid in Group 1 (day 10.7) than in Group 2 (significant improvement on day 29.6). There were 5 cases of relapse in Group 1; in 13 cases, no relapse was noted; all patients in Group 2 relapsed (a total of 13 relapses). Twenty-three patients were positive for specific IgG antibodies.

Conclusion: According to our experiences, pyrimethamine + clindamycin (or sulfadiazine) + a corticoid should be the treatment of choice in patients with ocular toxoplasmosis.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, ocular toxoplasmosis, therapy

Klin mikrobiol inf lék 2014;20(4):112–115

Adresa: MUDr. Petr Prášil, Ph.D., Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: PPrasil@seznam.cz

Došlo do redakce: 28. 11. 2014

Přijato k tisku: 15. 12. 2014

Úvod

V roce 1923 publikoval český oftalmolog MUDr. J. Janků v Časopise lékařů českých článek „Pathogenesa a patologická anatomie tak zvaného vrozeného kolobomu žluté skvrny v oku normálně velikém a mikrophtalmickém s nálezem parazitů v sítnici.“ [1]. Tato publikace otevřela dveře dnes hojně diskutované a citované diagnóze oční formy toxoplazmózy. I přes to, že tato forma toxoplazmózy je známa již více než devadesát let, její patogenese není zcela jasná, názory na její léčbu se neustále mění a nejsou jednotné.

Oční forma toxoplazmózy probíhá pod obrazem akutní či recidivující chorioretinitidy, která většinou postihuje jedno oko. Projevuje se zamženým viděním, zhoršením vizu, výpadky zorného pole, skotomy, bolestí očí a fotofobií. Neléčené onemocnění může vést ke glaukomu, vzniku zadních synechií a v některých případech až ke ztrátě vidění. Oftalmologický nález odpovídá ložiskové nekrotizující retinitidě s tvorbou vyvýšených žlutobílých plátů s neostrými okraji („cottonpatch“), které s oblibou postihují centrální části sítnice. Hojení je spojeno s tvorbou jizev s depozity

pigmentu [2–5]. Toxoplazmová chorioretinitida může být důsledkem recentní kongenitální toxoplazmózy nebo postnatálně získané infekce. Dále se diskutuje i o důsledcích nepoznané vrozené infekce, která se může manifestovat prakticky kdykoliv v průběhu života v důsledku sekundárních imunopatologických mechanismů bez vztahu k recentnímu akvírování patogenního prvoka *Toxoplasma gondii*. V případech častých recidiv tohoto onemocnění se zvažuje imunologicky zprostředkovaný zánět bez vztahu k akutní akvizici protozoální infekce [2–7]. Diagnostika tohoto onemocnění patří jednoznačně do rukou zkušeného oftalmologa, který stanoví diagnózu podle patologického klinického nálezu na očním pozadí. Laboratorní diagnostika, ve smyslu stanovení specifických antitoxoplazmových protilátek, bývá nepřínosná [8–10]. V souvislosti s ne zcela jasnou patogenezí panují rozpaky i ohledně terapie. Hledají se co nejefektivnější terapeutická schémata. Podávání pyrimethaminu (první den 75–100 mg, dále pak 25–50 mg jedenkrát denně) + sulfadiazinu (0,5–1 g každých 6 hodin), nebo pyrimethaminu + klindamicinu (300–900 mg každých 6 až 8 hodin) v kombinaci s acidum folinicum (10–15 mg jedenkrát denně s odstupem asi 6–8 hodin od podání pyrimethaminu) a kortikoidem (prednison 1–2 mg/den) je stále považováno za klasickou léčbu. V posledních letech se ujala léčba azitromycinem. Z nových metod se zkouší podání klindamicinu v monoterapii či v kombinaci s kortikoidem subkonjunktiválně či intravitálně. U těžkých forem se zkouší aplikace bevacizumabu (Avastin™) intravitálně k potlačení sekundární neovaskularizace [11–16]. Ani v České republice nepanuje shoda v terapii. V rámci infekčních oddělení a klinik je spíše preferována klasická terapie pyrimethamin + sulfadiazin či pyrimethamin + klindamicin, doplněná o kortikoid a acidum folinicum. Terapeutický efekt obou variant se zdá podobný. Není však výjimkou pacient léčený azitromycinem bez kortikoidu nebo s ním, případně je podán jen kortikoid samotný. Tato varianta léčby je častěji uplatňována oftalmology nebo při recidivě onemocnění.

Cíl práce

Porovnat efektivitu terapie oční toxoplazmózy při různých léčebných schématech, zjistit počty recidiv v závislosti na způsobu léčby. Posoudit význam specifických sérologií.

Materiál a metodika

Analyzovali jsme soubor pacientů, kteří byli sledováni na Klinice infekčních nemocí (KIN) Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové s diagnózou oční formy toxoplazmózy (toxoplazmové chorioretinitidy) za posledních 5 let. Léčení byli buď na KIN, nebo na jiných pracovištích. U těchto nemocných byly sledovány a hodnoceny následující parametry: věk, pohlaví, stanové postižení oka, typ a délka podávané léčby, doba signifikantního zlepšení zraku a/nebo oftalmologického nálezu od zahájení terapie. Retrospektivně byly dohledány recidivy očního postižení v anamnéze včetně typu podávané léčby, dále byly sledovány následné recidivy (taktéž s typem

podávané terapie). Laboratorně byly stanoveny specifické séropozitivity protilátek proti prvoku *Toxoplasma gondii*. Nejasné či nekorespondující nálezy byly dále analyzovány. Jednotliví pacienti a jejich parametry jsou uvedeny v tabulce 1.

Výsledky

Celkem bylo zařazeno 25 pacientů (15 žen a 10 mužů). Průměrný věk činil 25,8 let (ženy 26,7 let, muži 24,4 let), nejmladším dvěma pacientům byl necelý 1 rok (kongenitální toxoplazmóza), nejstaršímu 52 let. Nevýznamně častěji bylo postiženo oko pravé – celkem 12 případů (u sedmi žen a pěti mužů), oko levé – celkem 9 případů (u šesti žen a tří mužů), ve čtyřech případech bylo postižení oboustranné (u dvou žen a dvou mužů). Průměrná doba léčby bez ohledu na typ terapie činila 21,6 dnů. K signifikantnímu zlepšení očního nálezu došlo v průměru 15. den. Toto zlepšení bylo subjektivní a prakticky korelovalo se zlepšeným oftalmologickým nálezem. Nebyl brán ohled na typ podávané léčby. Efekt terapie se nedostavil u tří nemocných. Při 21denní terapii pyrimethamin + klindamicin (či sulfadiazin – jeden případ) + prednison (tato léčba je standardně zavedená na KIN) došlo ke zlepšení očního nálezu v průměru 10,7. den od zahájení terapie (celkem 16 pacientů s nezařazením tří pacientů nereagující na léčbu). V ostatních léčebných schématech (azitromycin, nebo azithromycin s kortikoidem, či samotný kortikoid) došlo ke zlepšení v průměru až 29,6. den.

Recidivy toxoplazmové chorioretinitidy byly hodnoceny retrospektivně i prospektivně v závislosti na typu podávané terapie. Opět nebyli hodnoceni nemocní, kteří nereagovali na léčbu. Při léčbě pyrimethamin + klindamicin (či sulfadiazin) + prednison došlo celkem k 5× k recidivě, ale 13× byla terapie úspěšná bez zaznamenané recidivy. Při léčebném schématu azithromycin + kortikoid došlo k recidivě vždy – celkem 7×. V ostatních schématech (samotný prednison či azithromycin či Solu-medrol) došlo opět vždy k recidivě – celkem 5×. Z celkového počtu 25 pacientů jich mělo 23 pozitivní specifické antitoxoplazmové protilátky ve třídě IgG, ostatní třídy specifických protilátek byly negativní. Jeden klient byl sérologicky kompletně negativní a trpěl opakovanými recidivami chorioretinitidy i přes opakovanou specifickou léčbu. Z nemocných, kteří nereagovali na podávanou terapii – jeden vykazoval sérologické atributy akutní toxoplazmózy (klinicky uzlinová forma), oční nález byl následně oftalmologem interpretován jako jiné postižení než toxoplazmová chorioretinitida. Další pacient nereagující na specifickou terapii byl následně revmatologem ve shodě s oftalmologem diagnostikován jako autoimunní vaskulitida s očním postižením. Třetí nemocný měl kompletně negativní specifické sérologické vyšetření i s časovým odstupem.

Diskuze

V relativně malém počtu pacientů nebyl zaznamenán významný rozdíl incidence toxoplazmové chorioretinitidy mezi pohlavími, taktéž nebyl zachycen zásadní rozdíl v postižení levého či pravého oka. Literárně nebyla dohledána

zvýšená stranová prevalence. U dvou případů kongenitální toxoplazmózy bylo postižení oboustranné, kdy tento nález je v souladu s postižením novorozence při kongenitální toxoplazmóze [3–6, 10]. Další případ oboustranného postižení oka u 52leté ženy s opakovanými recidivami, které navíc nereagovaly na podávanou léčbu, vzbuzoval již zpočátku pochybnosti o parazitární etiologii, což se nakonec potvrdilo, a nitrooční postižení bylo diagnostikováno jako autoimunní vaskulitida. Tento ojedinělý případ, kdy pacient je středního a vyššího věku, vykazuje oboustranné oční postižení, které nereaguje na specifickou terapii, by klinika vždy měl vést k dalšímu diagnostickému úsilí. Poslední zaznamenaný případ oboustranného postižení u 37letého muže s recidivami onemocnění není zatím diagnosticky dořešen, ale i zde je podezření na non-toxoplazmovou etiologii. U oboustranných očních postižení (pokud se nejedná o vrozenou toxoplazmózu) je tudíž vždy toxoplazmová etiologie více než nejistá.

Doposud není jednota stran léčebných schémat, doby léčby a její efektivity. V odborné veřejnosti se vedou diskuze o patogenezi toxoplazmové chorioretinitidy, zvláště pak ve vztahu k jejím recidivám. Hledají se laboratorní markery, které by odlišily sekundární postinfekční imunopatologické mechanismy nitroočního postižení, které by směřovaly k tomu, zda nasadit léčbu imunosupresivní či antiinfekční. Jsou

zkoumány koncentrace granulocyty-stimulujícího faktoru, interferony, interleukiny (IL β 1, IL 2, IL 6, IL 8, IL 10), chemokiny (C-C motif), ligandy (ligand 2, CCL2), tumor nekrotizující faktor α , nebo i signální aktivační proteiny a další markery. Zatím se nepodařilo topizovat jednoznačný laboratorní prediktivní faktor, který by jednoznačně verifikoval sekundárně navozený autoimunitní proces [17,18]. Proto přístup k léčbě oční formy toxoplazmózy bude mít v budoucnosti jistě ještě vývoj. Nicméně v současné době musíme podpořit názor četných autorit [2–5,7,10,14], že standardní terapií toxoplazmové chorioretinitidy by měla být kombinace pyrimethamin + sulfadiazin (či klindamicin) + kortikoid doplněná o podání acidum folinicum. Při této terapii byl u námi sledovaných pacientů zaznamenán nejčasnější efekt léčby (signifikantní zlepšení v průměru již 10,7 dnů). Dále jsme zaznamenali nejmenší počet recidiv onemocnění. U jiných léčebných schémat těchto příznivých výsledků dosaženo nebylo. Toto by spíše podporovalo teorii reaktivace toxoplazmových cyst, podobně jako u pacientů ve vysokém stupni imunodeficitu (např. infekce HIV/AIDS či u hematologických nemocných), u kterých se manifestuje mozková toxoplazmóza.

Sérologie u očních forem toxoplazmózy má až druhořadou výpovědní hodnotu. U toxoplazmových chorioretinitid, které jsou ve spojení s kongenitální toxoplazmózou, je pat-

Tabulka 1
Pacienti s oční formou toxoplazmózy

Poř. číslo	Věk v letech	Sex Z/M	Postiž. oka L/P	Terapie	Délka terapie dny	Signifik. zlepšení po dnech	Recidiva anamn. při terapii	Recidiva následná a ev. terapie	Sérol. poz. ve třídě	Poznámka
1	25	Z	P	P+K+Pr	21	5	0	0	IgG	
2	1	Z	P+L	P+K+Pr	21	10	0	0	IgG	kongenitální
3	32	M	P	P+K+Pr	21	7	0	0	IgG	
4	22	Z	L	P+K+Pr	21	8	0	2 roky, 3 roky	IgG	
5	1	M	P+L	P+S+Pr	21	12	0	0	IgG	kongenitální
6	38	Z	P	P+K+Pr	21	10	0	0	IgG	
7	27	Z	L	P+K+Pr	21	8	0	0	IgG	
8	25	M	P	P+K+Pr	21	13	0	4 roky -AZT	IgG	
9	15	Z	P	Pr	30	15	0	5 let P+K+Pr	IgG	
10	14	M	P	P+K+Pr	21	5	0	0	IgG	
11	41	Z	P	AZT+Pr	30	20	0	1 rok, 5 let P+K+Pr	IgG	
12	37	M	P+L	AZT+Pr	25	15	0	1 rok, 5 let P+K+Pr	IgG	
13	26	Z	L	AZT+Pr	15	10	0	1 rok P+K+Pr, 5 let P+K+Pr	IgG	
14	38	M	L	P+K+Pr	21	10	0	0	IgG	
15	25	Z	P	Pr	30	90	0	1 rok, 5 let P+K+Pr.	IgG	
16	19	Z	L	AZT	15	10	0	5 let P+K+Pr	IgG	
17	11	M	P	P+K+Pr	21	40	0	0	IgG	
18	34	M	L	P+K+Pr	21	5	2 roky AZT	0	IgG	
19	31	Z	L	P+K+Pr	21	8	6 let P+K, 1 rok AZT+Pr	0	negat	
20	38	M	L	P+K+Pr	21	ne	1 rok AZT +Pr	0	negat	
21	52	Z	P+L	P+K+Pr	21	ne	10 let AZT	1 rok AZT	IgG	autoimunní vaskulitida
22	14	M	P	P+K+Pr	21	8	0	0	IgG	
23	32	Z	P	P+K+Pr	21	10	1 rok Solu-Medrol	0	IgG	
24	13	Z	L	P+K+Pr	21	12	0	0	IgG	
25	33	Z	P	P+K+Pr	21	ne	0	0	vše	uzlinová forma, jiná etiologie oč. zánětu

P - pyrimethamin

K - klindamicin

S - sulfadiazin

Pr - prednison

AZT - azithromycin

ná dynamika specifických protilátek. V průběhu týdnů dochází ke zvyšování specifických IgG protilátek. Akutní protilátky ve třídách IgM, IgE a IgA nemusí být přítomny (ale mohou se aktivovat v čase v souvislosti s vyzríváním imunitního systému dítěte). Jednorázové sérologické vyšetření tedy má malou výpovědní hodnotu ve vztahu k akutní toxoplazmové chorioretinitidě, kdy diagnóza kongenitální toxoplazmózy bývá ve spojení s dalším postižením (např. neurologickým).

Pro recidivující oční postižení je typická jen specifická pozitivita IgG protilátek a vzácně IgA protilátek [7–9]. IgG pozitivita (podpořená vysokou hodnotou IgG avidity) nás informuje jen o proběhlé (často asymptomatické) infekci prvokem *Toxoplasma gondii*. Záchyt akutních protilátek u dospělých nemocných či v dětském věku ve spojení s očním nálezem spíše neguje toxoplazmovou chorioretinitidu a upřednostňuje jinou etiologii nitroočního zánětu. Z našeho souboru 25 pacientů jich 23 vykazovalo IgG pozitivitu. U jednoho pacienta byla pozitivita specifických protilátek ve všech třídách, nereagoval však na specifickou léčbu zlepšením očního nálezu. Při fyzikálním vyšetření byl shledán uzlinový syndrom, proto se domníváme, že šlo o uzlinovou formu toxoplazmózy a etiologie očního postižení byla jiná. Další dva pacienti měli kompletně negativní sérologie a chorioretinitida u nich recidivovala (u jednoho z nich s velmi spornou, spíše negativní odpovědí na opakovanou terapii), proto je zde rovněž důvodné podezření na jinou etiologii. Typický sérologický nálezu u toxoplazmové chorioretinitidy u dospělých pacientů je tudíž pozitivita IgG protilátek s vysokou IgG aviditou. Záchyt akutních specifických protilátek, které v čase vykazují dynamiku (samozřejmě s vyloučením kongenitální toxoplazmózy), tuto diagnózu nepodporují.

Závěr

Oční forma toxoplazmózy (toxoplazmová chorioretinitida) se může vyskytovat v rámci kongenitální toxoplazmózy, ale i v dětství nebo v dospělosti. Je provázena častými recidivami. Patogeneze postižení oka není zcela objasněna. Stanovení diagnózy tohoto onemocnění patří do rukou zkušeného oftalmologa. Infektolog ve spolupráci s očním specialistou léčbu řídí a v odůvodněných případech musí být schopen i diagnózu oční formy toxoplazmózy zpochybnit.

Léčbou první volby by měla být podle našich zkušeností terapie pyrimethamin + sulfadiazin (či klindamicin) + kortikoid, doplněná o podání acidum folinicum. Nabízí se otázka, jaké jsou zkušenosti s terapií oční formy toxoplazmózy na jiných infektologických pracovištích. Podle zjištěných zkušeností a v souladu s literárními údaji by mohl být v brzké době vypracován standard léčby oční formy toxoplazmózy v České republice.

Literatura

- Janků J. Pathogenese a patologická anatomie tak zvaného vrozeného kolobomu žluté skvrny v oku normálně velikém a mikrophthalmickém s nálezem parazitů v stítnici. *Čas lék čes.* 1923;62:1021–1027.
- Stejskal F. Toxoplazmóza. In: Beneš J(eds.), et al. *Infekční lékařství.* Praha: Galén. 2009;332–335
- Dostál V. Toxoplazmóza. In: Dostál V(eds.), et al. *Infektologie.* Praha: Karolinum. 2004;272–275.
- Rabadan PM, Bouza E. Toxoplasmosis. In: Cohen J. et al. *Infectious Diseases.* 2nd edition. Edinburgh: Mosby. 2004;2448–2453.
- Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii.* In: Mandell GL, et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th edition. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005;3170–3193.
- Moshfeghi D, Dodus E, Couto C, et al. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retina necrosis. *Ophthalmology.* 2004;111:716–725.
- Prášil P. Současné možnosti diagnostiky a terapie toxoplazmózy u HIV negativních pacientů. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2009;15(3):83–90.
- Kodym P, Tolarová V. Návrh standardních diagnostických metodik: schéma postupů vyšetřování na toxoplazmózu. *Zprávy CEM.* 1997;6:27–28.
- Kodym P, Tolarová V. Vyšetřování na toxoplazmózu a interpretace výsledků: komentář k návrhu standardních metodik. *Zprávy CEM.* 1997;6:26–29.
- Buttler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clin Experiment. Ophthalmol.* 2013;41(1):95–108.
- Torun N, Sherif Z, Garweg J, et al. Diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis: a survey of German – speaking ophthalmologists. *Ophthalmologe.* 2008;105(11):1023–1028.
- Lakhanpal V, Schocket SS, Nirankari VS. Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 1983;95(5):605–613.
- Ben Yahia S, Herbort CP, Jenzer S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary and rescue treatment for choroidal neovascularization to ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol.* 2008;28(4):311–316.
- Rajapakse S, ChrishanShivantan M, Samaranyake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systemic review of randomized trials. *Pathog Glob Health.* 2013;107(4):1621–169.
- Balaskas K, Vaudaux J, Boillat-Blanco N, Guex-Crosier Y. Azithromycin versus Sulfadiazine and Pyrimethamine for non-vision-threatening toxoplasmic retinochoroiditis: a pilot study. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):296–302.
- Jasper S, Vedula SS, John SS, Horo S, Sepah YJ, Nguyen QD. Corticosteroids for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4).
- Rey A, Molis B, Llorens V, Pelegrin L, Mesquida M, Adán A. Cytokine profiling reveals decreased serum levels of CCL2 in active ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2013; [Epubaheadofprint].
- Zhou W, Quan JH, Lee ZH, Shin DW, Cha GH. *Toxoplasma gondii* proliferation require down-regulation of host nox 4 expression via activation of PI3 kinase/Akt signaling pathway. *PLoS One.* 2013;18(5):e66306.

Efluxní pumpy bakterií – role v rezistenci na antibiotika a jejich možné inhibitory

K. HRICOVÁ, M. KOLÁŘ

Ústav mikrobiologie, LF UP v Olomouci

SOUHRN

Hricová K., Kolář M.: **Efluxní pumpy bakterií – role v rezistenci na antibiotika a jejich možné inhibitory**

Efluxní pumpy, které jsou schopny odčerpávat z bakteriální buňky aktivně antibiotika, můžeme jmenovat jako jeden z možných mechanismů vzniku antimikrobiální rezistence. Mezi nejvýznamnější skupinu efluxních pump, schopných vyplavovat i více typů antibiotik, řadíme RND (resistance – nodulation – division) pumpy. Jedná se o tři na sebe navazující proteiny, procházející napříč buněčnou stěnou bakterie, umožňující vypuzení látky přímo ven z bakteriální buňky. Nejvíce prostudovanými jsou efluxní pumpy AcrAB-TolC u *Escherichia coli* a MexAB-OprM u *Pseudomonas aeruginosa*. Efluxní pumpy jsou schopny odčerpávat i jiné než antibakteriální látky, např. dezinfekční prostředky, čímž snižují jejich účinek. Jednou z možností, jak efluxní pumpy inaktivovat, je použití tzv. inhibitorů efluxních pump (efflux pump inhibitor = EPI). Mezi potenciální inhibitory testované *in vitro* můžeme řadit např. phenylalanyl arginyl β -naphthylamide (PA β N), carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) nebo látky z řad fenothiazinů.

Klíčová slova: efluxní pumpy, rezistence, inhibitory efluxních pump, dezinfekce

SUMMARY

Hricová K., Kolář M.: **Bacterial efflux pumps – their role in antibiotic resistance and potential inhibitors**

Efflux pumps capable of actively draining antibiotic agents from bacterial cells may be considered one of potential mechanisms of the development of antimicrobial resistance. The most important group of efflux pumps capable of removing several types of antibiotics include RND (resistance – nodulation – division) pumps. These are three proteins that cross the bacterial cell wall, allowing direct expulsion of the agent out from the bacterial cell. The most investigated efflux pumps are the AcrAB-TolC system in *Escherichia coli* and the MexAB-OprM system in *Pseudomonas aeruginosa*. Moreover, efflux pumps are able to export other than antibacterial agents such as disinfectants, thus decreasing their effectiveness. One potential approach to inactivation of an efflux pump is to use the so-called efflux pump inhibitors (EPIs). Potential inhibitors tested *in vitro* involve, for example, phenylalanyl-arginyl- β -naphthylamide (PA β N), carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) or agents of the phenothiazine class.

Keywords: efflux pumps, resistance, efflux pump inhibitors, disinfectants

Klin mikrobiol inf lék 2014; 20(4):116–120

Adresa: Mgr. Kristýna Hricová, Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: hricova.k@email.cz

Došlo do redakce: 30. 10. 2014

Přijato k tisku: 1. 12. 2014

Úvod

Rezistence bakterií na používaná antibiotika je všeobecně známou problematikou. Mechanizmy vzniku rezistence jsou různé, od produkce bakteriálních enzymů, schopných modifikovat nebo rozrušit strukturu antibiotik, přes změnu cílových míst až ke zvýšenému vylučování antibiotika ven z bakteriální buňky [1].

Poslední uvedený způsob je nazýván bakteriálním efluxem. Jedná se o aktivní odčerpávání látky prostřednictvím proteinových pump zabudovaných v cytoplazmatické membráně (u gramnegativních i v buněčné stěně) bakterií. Pumpy mohou být specializované pro jeden typ substrátu nebo pro řadu strukturálně nepříbuzných látek. V případě schopnosti vylučovat různá antibiotika jsou označovány ja-

ko MDR (multiple drug resistance) pumpy. Díky této schopnosti jsou považovány za jeden z důležitých důvodů vzniku multirezistence bakterií [2]. Objev bakteriálního efluxu ve spojitosti s multirezistencí je datován do 80. let 20. století, kdy byl identifikován u komunitních i nemocničních bakterií [3]. Efluxní pumpy se vyskytují u grampozitivních i gramnegativních bakterií, přičemž mezi nejčastější druhy, u kterých je zřejmá spojitost se vznikem multirezistence, lze řadit *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Význam efluxních pump nabývá na důležitosti především v souvislosti se stoupající rezistencí bakteriálních patogenů k antimikrobním přípravkům. V řadě případů se vedle produkce enzymů inhibujících účinek příslušných antibiotik

současně uplatňuje omezený průnik a právě aktivita efluxních pump. Z tohoto důvodu je vhodné tuto problematiku stručně charakterizovat.

Všeobecně mezi látky, jejichž transport efluxní pumpy umožňují, můžeme řadit barviva (krystalová violeť, ethidium bromid aj.), detergenty (Triton X-100, SDS aj.), dezinfekční prostředky (chlorhexidin, kvartérní amoniové sloučeniny aj.) a antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, fluorchinolony, tetracyklin aj.) [4–6].

Studie bakteriálních genomů dokazují, že cca 6–18 % genů je zodpovědných za kódování proteinů umožňujících transport přes membránu. Fyziologická role efluxních pump pravděpodobně spočívá ve schopnosti vypuzovat z bakteriální buňky určitý typ látky, který se do nich dostal z vnějšího prostředí. Příkladem mohou být enterobakterie vylučující žlučové soli v trávicím traktu hostitele [2,7]. Efluxní pumpy se nevyskytují pouze u bakterií, jsou přítomny také v eukaryotických buňkách, např. u hub, prvoků a v buňkách lidského těla. Za normálních fyziologických podmínek se efluxní pumpy vyskytují v buňkách orgánů, u nichž je potřeba vylučovat odpadní a cizorodé látky, např. u jater, ledvin, tenkého střeva či placenty [8]. Vliv efluxních pump na vznik rezistence proti chemoterapeutikům byl potvrzen také u rakovinných buněk [9].

Efluxní pumpy se vyskytují jak u bakterií citlivých na antibiotika (přirozená fyziologická role transportérů), tak u bakterií rezistentních, přičemž geny kódující efluxní pumpy se vyskytují na chromozomech i plazmidech. Jedná-li se o efluxní pumpu specializovanou pouze pro jeden typ látky, je většinou kódována na mobilních genetických elementech. Geny pro MDR pumpy se naopak ve většině případů nachází přímo v bakteriálním chromozomu [10,11]. Nicméně existují případy u grampozitivních i gramnegativních bakterií, kdy lze tyto geny nalézt na mobilních elementech [12].

Rezistence může být způsobena dvěma možnými způsoby, a to zvýšenou expresí genů kódujících proteiny efluxních pump, což má za následek jejich vyšší počet a rychlejší vypuzení antibiotika. Druhou možností je přítomnost takového substrátu, který zvýší afinitu k antibiotiku, a tím zefektivní jeho průchod ven z buňky [13].

Efluxní pumpy jsou aktivní transportéry tvořené proteiny. Zdrojem energie pro transport dané látky je většinou protonový gradient na membráně. Podle sekvence aminokyselin je můžeme rozdělit do 5 skupin. První skupinou jsou RND (resistance-nodulation-division) pumpy. Další představují pumpy MF (major facilitator), MATE (multidrug and toxic efflux) a SMR (small multi-drug resistance/staphylococcal multiresistance family). Odlišný zdroj energie, a to hydrolyzu ATP, využívají ABC pumpy [2].

RND pumpy

Velká pozornost je věnována pumpám typu RND. Tyto pumpy (na rozdíl od ostatních 4 zmiňovaných, které mají jednoduchou stavbu a jsou lokalizovány na vnitřní membráně) se skládají ze tří na sebe navazujících částí. RND pumpy patří mezi nejvíce prostudovanou skupinu, protože se vyznačují velmi širokým spektrem vylučovaných látek. Vyskytují se hlavně u gramnegativních bakterií [4]. Pumpy typu RND jsou kódovány geny přítomnými na chromozomu

i plazmidech [12]. energii pro transport látky získávají na základě protonového gradientu na membráně, kdy do cytoplazmy přichází jeden proton na úkor vyloučené molekuly vypuzované látky [13].

Velmi často studovanou efluxní pumpou je RND pumpa u *E. coli* (AcrAB-TolC), kterou lze považovat za modelovou. Tato pumpa se skládá ze tří částí. První částí je transportní protein ve vnitřní plazmatické membráně (AcrB), následovaný pomocným proteinem v periplazmatickém prostoru (AcrA) a proteinem vnější membrány (TolC) [14] (obr. 1).

Vnitřní membránový protein (inner membrane protein = IMP) je zodpovědný za rozpoznání molekuly, která má být exportována ven z buňky. Společným znakem látek procházejících efluxní pumpou je lipofilní charakter, nebo alespoň obsahují lipofilní doménu [5]. Pomocný protein v periplazmatickém prostoru (membrane fusion protein = MFP) má kruhovitou strukturu a propojuje vnitřní a vnější membránový protein. Je nepostradatelnou součástí pro posun transportované látky [12]. Vnější membránový protein (outer membrane protein = OMP) je ukotven přímo ve vnější membráně. Po aktivaci pomocného a vnitřního proteinu se spustí otevření periplazmatického konce a dojde k transportu substrátu [12,15].

Nefunguje-li jediná složka, není eflux umožněn. Na základě tohoto tříčlenného složení je zřejmé, že vypuzovaná látka je exportována přímo ven z buňky [5].

MF pumpy

Jednu z velkých skupin pump (až 58 zástupců) tvoří MF, někdy také zvané MFS (major facilitator superfamily) pumpy. Jsou schopny transportovat cukry, metabolity či léčiva. V tomto případě se většinou jedná o jednosložkové pumpy poháněné protonovým gradientem. Příkladem tohoto typu pump je NorA pumpa u *S. aureus*. Lze však najít zástupce i u gramnegativních bakterií, kdy MF pumpa navazuje na vnější membránový protein [12,16].

MATE pumpy

Dříve byly tyto pumpy řazeny do skupiny MF, ale z důvodu jiné sekvence aminokyselin v proteinu byly překlasi-fikovány jako MATE pumpy. Navíc jako zdroj energie využívají k protonovému gradientu i gradient Na^+ iontů. Typickým příkladem této skupiny je NorM pumpa u *Vibrio parahaemolyticus* [12].

SMR pumpy

Ideálním modelem pumpy pro studium této skupiny, z důvodu její jednoduchosti a kompaktní velikosti, je EmrE pumpa u *E. coli*. Zvýšená exprese genu kódující tuto pumpu způsobuje rezistenci k řadě hydrofobních látek, od tetracyklinů po dezinfekční prostředky. Ve skupině grampozitivních bakterií rovněž existuje modelový zástupce, a to Smr pumpa u *S. aureus* [17].

ABC pumpy

Pumpy typu ABC (jako jediné z pěti uvedených) využívají pro získání energie ATP. Skládají se ze dvou proteinových domén, kdy jedna z nich je ukotvena napříč cytoplazmatic-

kou membránou, druhá se nachází na její vnitřní straně a komunikuje s cytoplazmou. Na ní se pak nachází 2 vazebná místa pro substrát a další 2 místa pro umožnění hydrolýzy ATP. Efluxní pumpy této skupiny se vyskytují vzácně. Jako příklad lze uvést LmrA pumpu u *Lactococcus lactis* [12,18].

Efluxní pumpy u gramnegativních bakterií

Gramnegativní bakterie se mohou lépe chránit, a to z důvodu složitější stavby buněčné stěny ve srovnání s gram pozitivními bakteriemi. Ta díky svému hydrofobnímu složení nedovolí jednoduchý průchod hydrofilním látkám. Efekt efluxních pump a následně jejich inhibitorů je tedy mnohem zřetelnější u gramnegativních bakterií [3,8].

Gramnegativní bakterie mohou zvyšovat rezistenci i tím, že ovlivňují vstup a výstup antibiotika z/do buňky. Toho

může být dosaženo kontrolou permeability vnější membrány (snížením počtu porinů, které umožňují vstup látek do buňky a/nebo zvýšením efektivity bakteriálního efluxu, obvykle zvýšením počtu efluxních pump) [18].

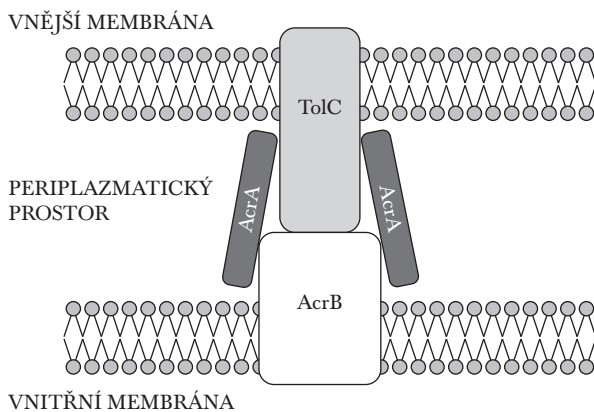
Riziko vzniku multirezistence je větší z důvodu přítomnosti RND pump. Tyto tříčlenné pumpy, které díky unikátní stavbě překlenují cytoplazmatickou i vnější membránu, umožňují zvýšený bakteriální eflux různých antibiotik, a tím mohou zapříčinit vznik multirezistence. To může být i důvodem, proč jen málo dalších pump, které nespádají do RND typů, je spojeno se vznikem rezistence k používaným antibiotikům [12].

Výhodou gramnegativních bakterií je dále vysoký počet funkčních efluxních pump. Například u *E. coli* bylo potvrzeno přes třicet odlišných pump. Pokud některá z nich není z jakéhokoliv důvodu funkční, existuje řada dalších, které jsou schopny ji nahradit [19].

Jako příklad jsou v následujícím textu detailněji popsány efluxní pumpy u *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*.

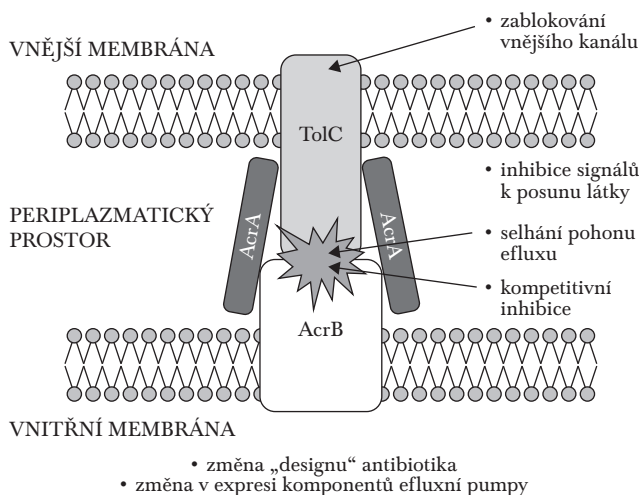
Obr. 1

Struktura AcrAB-TolC pumpy u *E. coli* (vnitřní membránový protein AcrB/pomocný protein AcrA/vnější membránový protein TolC)



Obr. 2

Potenciální cíle pro inhibici efluxních pump (vytvořeno podle Pagès & Amaral [24])



Escherichia coli

Analýzou genomu *E. coli* byla zjištěna existence 7 RND transportérů, 5 z nich bylo funkčně analyzováno a hledala se souvislost s multirezistencí. Jedná se o pumpy AcrAB, AcrEF, AcrD, YhiUV a MdtABC. Všechny tyto pumpy mají společné pojitko, a tím je vnější membránový protein TolC. Nejdůležitější pumpou je AcrAB pumpa, která v případě nefunkčnosti může být nahrazena pumpou AcrEF [18]. Pumpy AcrD, YhiUV a MdtABC ve vzniku multirezistence nehrají až tak velkou roli [12].

AcrAB-TolC je schopna transportovat širokou škálu látek, např. akriflavin, krystalovou violeť, ethidium bromid, SDS či mastné kyseliny. Z antibiotik se pak jedná o chloramfenikol, beta-laktamy, aminoglykosidy a zejména fluorochinolony [12]. Ze skupiny SMR pump lze jmenovat EmrE pumpu, která expeduje látky do periplazmatického prostoru a způsobuje zvýšené vylučování tetracyklinů nebo erytromycinu [4].

Pseudomonas aeruginosa

Jako jedna z prvních RND efluxních pump byla popsána MexAB-OprM pumpa u *P. aeruginosa*. Tato pumpa je schopna exportovat velké množství látek, jako jsou barviva či organická rozpouštědla. Z antibiotik jsou to například beta-laktamy, makrolidy, chloramfenikol, sulfonamidy či tetracykliny. Výjimkou jsou ale karbapenemy, které nejsou touto pumpou dobře odčerpávány [12]. Za zmínku stojí informace, že MexAB-OprM pumpa výrazně přispívá k rezistenci na beta-laktamová antibiotika, a to jak u kmenů s produkci beta-laktamázy, tak i bez ní [20].

Přítomnost klinických izolátů s prokázanou nadměrnou produkcí MexAB-OprM pump je stále zřetelnější, a to v humánní i veterinární medicíně [12]. V membráně *P. aeruginosa* se nachází více typů Mex-pump, např. MexXY-OprM, MexCD-OprJ a MexEF-OprN [21].

Substráty efluxních pump Beta-laktamová antibiotika

Do třídy beta-laktamových antibiotik řadíme peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy. Převládajícím mechanismem bakteriální rezistence u této skupiny antibiotik je tvorba beta-laktamáz, které dané antibiotikum degradují. Za zmínku stojí také rezistence ke karbapenemům způsobená mutační ztrátou porinu OprD, který je hlavní cestou vstupu tohoto antibiotika do buňky [10].

V souvislosti s efluxními pumpami lze zmínit práci Yoneyama a kol. [22] z roku 1997, potvrzující zvýšenou citlivost *P. aeruginosa* po vypnutí funkce pumpy MexAB-OprM. Mezi klinickými izoláty s rezistencí k beta-laktamovým antibiotikům byly nalezeny kmeny s nadprodukcí pump typu MexAB-OprM. U experimentů, kde proběhla inhibice MexAB-OprM pumpy, při současné nadexpresi beta-laktamáz, nebyla rezistence k beta-laktamům příliš znatelná [10].

Fluorochinolony

Tato skupina antibiotik, uvedená do praxe v 80. letech 20. století, je schopná působit na grampozitivní i gramnegativní bakterie. Má široké spektrum použití, a to v komunitním i nemocničním prostředí. K rezistenci na tuto skupinu látek přispívají dva mechanismy: 1) cílená modifikace DNA-gyrázy (příp. topoizomerázy IV) a 2) činnost efluxních pump spadající do skupiny RND u gramnegativních bakterií a MF skupiny u grampozitivních [10,23].

MexAB-OprM pumpa u *P. aeruginosa* je exprimována stále a přispívá k rezistenci na fluorochinolony. Už ve studii z roku 1998 zmiňuje Nikaido, že je-li u *P. aeruginosa* inaktivován i jediný gen, který má přímou souvislost s funkcí pumpy MexAB-OprM, stanou se pak tyto mutanty mnohem citlivějšími [4]. I další pumpy u *P. aeruginosa* (jako např. MexCD-OprJ a MexEF-OprN) mohou zapříčinit vznik rezistence k fluorochinolonom. Nejsou však běžně exprimovány a je nutná mutace *nfxB* pro jejich expresi a následnou efluxní funkci [23].

Převládajícím systémem, který má za následek rezistenci na fluorochinolony u *E. coli*, je pumpa AcrAB-TolC. Je homologem Mex pumpy u *P. aeruginosa*. [10,23].

Inhibitory efluxních pump

Multirezistentní bakterie, způsobující infekce v komunitním i nemocničním prostředí, mohou mít svůj původ rezistence v nadměrné expresi genů kódujících efluxní pumpy. Pochopením molekulární a genetické podstaty těchto transportérů lze dojít k potenciálnímu řešení tohoto problému. Mimo jiné je možné použít inhibitory efluxních pump (EPI = efflux pump inhibitor), které zamezí vypuzování antibiotik z bakteriálních buněk [24]. Inhibitory by měly být takového charakteru, aby umocnily účinek použitého antibiotika bez ohledu na původní rezistenci bakterie [25]. EPI slibují nadějnou strategii v prevenci vzniku multirezistence. Z důvodu vysoké toxicity objevených a zkoušených inhibitorů a nejasnosti působení v makroorganizmu (např. verapamil nebo reserpin) nebylo prozatím možné jejich zavedení do klinické léčby [8].

Velmi rozšířené a dobře prostudované jsou pumpy typu AcrAB-TolC a MexAB-OprM. Tyto pumpy jsou nezbytné pro přežití dané bakterie, zejména je-li v kontaktu s látkou, která ji může likvidovat. Naštěstí pro budoucí výzkum bylo objeveno již několik látek, které byly schopny jejich inhibice [24]. Inhibice efluxních pump u gramnegativních bakterií může být zacílena následovně (obr. 2):

1. změna regulačních kroků k expresi efluxních pump,
2. inhibice signálů pro průchod látky přes vícečlennou pumpu,
3. blokování vnějšího kanálu (TolC, OprM),
4. selhání zdroje energie pro transportér nebo mechanismu dodávání energie,
5. vytvoření situace kompetitivní nebo nekompetitivní inhibice pro navázání na vazebné místo,
6. změna chemického „designu“ antibiotika, vedoucí k nerozpoznání efluxní pumpy.

Ve studiích z roku 2011 jsou navrženy ještě další dva možné mechanismy inhibice. Jedná se o zredukování přístupu vápenatých iontů, které pomáhají pumpě v transportu látky [26] a o inhibici enzymů, které poskytují vodíkové ionty pro protonový gradient jako zdroj energie pro transport [27].

Pagès & Amaral [24] ve studii z roku 2009 shrnují konkrétní látky, které byly studovány jako potenciální inhibitory efluxních pump. Jejich účinek byl zkoušen na řadě enterobakterií a *P. aeruginosa*. Jedná se o následující látky:

- phenylalanyl arginyl β -naphthylamide (PA β N),
- globomycin,
- carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP),
- chinolonové deriváty,
- arylpiperazinové deriváty,
- fenothiaziny (např. chlorpromazin).

V roce 2007 se Stavri a kol. [3] věnovali inhibitorům z přírodních zdrojů, zejména z rostlin. Aktivita některých použitých látek byla velmi zřetelná. Lze jmenovat např. alkaloid reserpin z kořenů rostlin rodu *Rauwolfia* sp.) či alkaloid berberin z dřevitiny (*Berberis* sp.). Oba dobře působí jako inhibitor efluxní pumpy u *S. aureus*. Reserpin je vhodným inhibitorem zejména u grampozitivních bakterií. Jeho nevýhodou je však vysoká toxicita, vylučující možnost použití v klinické praxi [8].

Mezi další přírodní látky s inhibičním účinkem můžeme řadit např. geraniol, esenciální olej získaný ze smilku italského (*Helichrysum italicum*). Tento v kombinaci s PA β N významně zvyšuje účinnost beta-laktamů, chinolonů a chloramfenikolu u některých enterobakterií a *P. aeruginosa* [28].

Efluxní pumpy ve spojitosti s dezinfekčními prostředky

Řada bakterií disponuje efluxními pumpami, které jsou schopny vypuzovat z bakteriální buňky i dezinfekční látky. Ty jsou na rozdíl od antibiotik, které jsou zacíleny na velmi specifické struktury či metabolické procesy, schopny nespécificky účinkovat na různé úrovni. V závislosti na typu použité dezinfekce mohou být těmito cíli buněčná stěna, cytoplazmatická membrána, funkční i strukturální proteiny,

DNA i RNA či ostatní komponenty bakteriální buňky [29,30].

Bakterie se proti účinku dezinfekce brání přirozenou i získanou rezistencí. Mezi přirozený obranný mechanismus můžeme řadit všeobecně vnější povrchy bakterií (povaha a složení buněčné stěny, spory u rodů *Bacillus* či *Clostridium*). V některých případech jsou bakterie schopny dezinfekční látky degradovat za pomoci enzymů. Také přítomnost efluxních systémů napomáhá bakterii k přežití. Stanovení hranice mezi přirozenou a získanou rezistencí nebývá vždy jednoznačné. Degradace a eflux mohou být mechanizmy, které může mikroorganismus získat mutací či přímým přenosem genu(ů) mobilními elementy [31,32].

Díky efluxu, ať už primárnímu nebo získanému, se snižuje koncentrace použité dezinfekce uvnitř bakteriální buňky. Mezi konkrétní látky, které je bakterie schopna vyloučit za pomoci efluxní pumpy, lze řadit např. kvartérní amoniové sloučeniny, chlorhexidin, fenoly či stříbro [31]. Látky typu kvartérních amoniových sloučenin nebo chlorhexidin se navíc používají v potravinářském průmyslu k zabránění kontaminace potravinového řetězce [33].

Historický průřez postupného vzniku rezistence na dezinfekční prostředky vytvořil ve své práci Russell [34]. Nejedná se o novodobý fenomén, ale tento problém je znám již od konce 19. století, kdy se pro dezinfekci začaly používat fenoly a chlornany. Ve velké studii z roku 1999 popisují McDonnell & Russell [32] mechanismy působení různých typů dezinfekcí a zaměřují se i na rezistenci k dezinfekčním látkám, kdy je znatelný rozdíl mezi působením na různé bakterie. Naprosto nejodolnější je *P. aeruginosa*, a to díky odlišné stavbě své buněčné stěny obsahující Mg^{2+} ionty, které ji zpevňují. Navíc disponuje tak malými porinami, které neumožňují průchod použitých dezinfekcí. Studie Poola [35] z roku 2005 potvrzuje souvislost efluxních pump se snižováním citlivosti k dezinfekčním prostředkům a uvádí, že kvartérní amoniové sloučeniny, chlorhexidin, triclosan i Ag^+ ionty jsou pomocí efluxních pump vypuzovány z bakteriálních buněk.

Podpořeno grantem IGA_LF_UP_2014_021.

Literatura

- Kolář M. (2000) Antibiotická léčba v praxi, I. vydání, Nakl. Solen (str. 9) ISBN 80-5835-1.
- Webber MA, Piddock LJV. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;51:9–11.
- Stavri M, Piddock LJ, Gibbons S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007;59:1247–1260.
- Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis.* 1998;27:32–41.
- Nikaido H, Takatsuka Y. Mechanism of RND multidrug efflux pumps. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1794(5):769–781.
- Prag G, Falk-Brynhildsen K, Jacobsson S, Hellmark B, Unemo M, Söderquist B. Decreased susceptibility to chlorhexidine and prevalence of disinfectant genes among clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *APMIS.* 2014; Mar 15. doi: 10.1111/apm.12239.
- Rosenberg EY, Bertenthal D, Nilles ML, Bertrand KP, Nikaido H. Bile salts and fatty acids induce the expression of *Escherichia coli* AcrAB multidrug efflux pump through their interaction with Rob regulatory protein. *Mol Microbiol.* 2003;48(6):1609–1619.
- Ughachukwu P, Unekwe P. Efflux pump-mediated resistance in chemotherapy. *Ann Med Health Sci Res.* 2012;2(2):191–198.
- Xia CQ, Smith PG. Drug efflux transporters and multidrug resistance in acute leukemia: Therapeutic impact and novel approaches to mediation. *Mol Pharmacol.* 2012;82:1008–1021.
- Lokomovskaya O, Watkins W. Inhibition of efflux pumps as a novel approach to combat drug resistance in bacteria. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2001;3(2):225–236.
- Butaye P, Cloeckaert A, Schwarz S. Mobile genes coding efflux-mediated antimicrobial resistance in gram-positive and gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22:205–210.
- Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;57:1486–1513.
- Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:382–402.
- Du D, Wang Z, James NR, et al. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature.* 2014 May 22;509(7501):512–5. doi: 10.1038/nature13205. Epub 2014 Apr 20.
- Zgurskaya HI, Krishnamoorthy G, Ntrel A, Lu S. Mechanism and function of the outer membrane channel TolC multidrug resistance and physiology of enterobacteria. *Front Microbiol.* 2011;2:189.
- Floyd JL, Smith KP, Kumar SH, Floyd JT, Varela MF. LmrS is a multidrug efflux pump of the major facilitator superfamily from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5406–5412.
- Costa SS, Vivieros M, Amaral L, Couto I. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: an update. *Open Microbiol J.* 2013;7:59–71.
- Amaral L, Martins A, Spengler G, Molnar J. Efflux pumps of gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Front Pharmacol.* 2014;4:Article 168.
- Pageš J-M, Masi M, Barbe J. Inhibitors in efflux pumps in gram-negative bacteria. *Trends Mol Med.* 2005;11(8):382–389.
- Nakae T, Nakajima A, Ono T, Saito K, Yoneyama H. Resistance to β -lactam antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* due to interplay between the MexAB-OprM efflux pump and β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(5):1301–1303.
- Nikaido H, Pageš J-M. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;19:382–402.
- Yoneyama H, Ocaktan A, Tsuda M, Nakae T. The role of mex-gene products in antibiotic extrusion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;233:611–618.
- Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(9):2233–2241.
- Pageš J-M, Amaral L. Mechanism of drug efflux and strategies to combat them: Challenging the efflux pump of gram-negative bacteria. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1794(5):826–833.
- Marquez B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. *Biochimie.* 2005;87:1137–1147.
- Martins A, Machado L, Costa S, et al. Role of calcium in the efflux system of *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:410–414.
- Amaral L, Cerca P, Spengler G, et al. Ethidium bromide efflux by *Salmonella*: modulation by metabolic energy, pH, ions and phenothiazines. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38:140–145.
- Lorenzi V, Muselli A, Bernardini AF, et al. Geraniol restores antibiotic activity against multidrug-resistant isolates from gram-negative species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2209–2211.
- Bridier A, Briandet R, Thomas V, Dubois-Brisssonnet F. Resistance of bacterial biofilms to disinfectants: a review. *Biofouling.* 2011;27(9):1017–1032.
- Meyer B, Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? *J Hosp Infect.* 2010;76:200–205.
- Maillard J-Y. Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: should it be of genuine concern? *J Hosp Infect.* 2007;65(S2):60–72.
- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147–179.
- Mavri A, Možina SS. Development of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to biocides. *Int J Food Microbiol.* 2012;160:304–312.
- Russell AD. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. *J Hosp Infect.* 2004;57(2):97–104.
- Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:20–51.

Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B

Datum vydání doporučení: září 2014

garantuje

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Česká hepatologická společnost ČLS JEP
Tento doporučený postup byl schválen výbory SIL ČLS JEP a ČHS ČLS JEP v září 2014.

P. HUSA¹, J. ŠPERL², P. URBÁNEK³, S. PLÍŠEK⁴, P. KÜMPEL⁵, L. ROŽNOVSKÝ⁶

¹Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, ²Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha, ³Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, ⁴Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové, ⁵Infekční oddělení Slezské nemocnice Opava, ⁶Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

SOUHRN

Husa P., Šperl J., Urbánek P., Plíšek S., Kümpel P., Rožnovský L.: **Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2014.**

Nová doporučení odrážejí nárůst poznatků, které byly publikovány od vydání předchozího českého doporučeného postupu v dubnu 2009.

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) 350–400 milionů lidí. Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 bylo 0,56 % našich občanů chronicky infikováno HBV. Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom (HCC).

Cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním 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, a to zejména u pacientů bez jaterní cirhózy.

V současnosti jsou možné dvě strategie léčby chronické hepatitidy B – časově omezená a časově neomezená (dlouhodobá) léčba. Pro časově omezenou léčbu lze obecně použít pegylovaný interferon alfa (PEG-IFN), entecavir (ETV) nebo tenofovir (TDV). Léčba PEG-IFN v délce 48 týdnů je hlavně doporučena pro HBeAg pozitivní pacienty s nejlepšími předpoklady dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe. Časově omezená léčba ETV nebo TDV je možná, pokud během léčby dojde k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe. Potřebnou dobu léčby nelze před léčbou stanovit, závisí to na tom, zda a kdy se podaří v průběhu léčby dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe (je nutné pokračovat v antivirové léčbě ještě 12 měsíců po této sérokonverzi). Pokud nedojde během léčby ETV či TDV k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe nebo u HBeAg negativních pacientů, je nutná dlouhodobá (časově neomezená) léčba. Tato strategie je doporučována cirhotikům bez ohledu na iničiální stav HBeAg nebo dosažení HBeAg/anti-HBe sérokonverze během léčby. Výhodami ETV a TDV jsou jejich vysoká účinnost a optimální rezistenční profil.

Klíčová slova: virus hepatitidy B (HBV), hepatitida B, pegylovaný interferon alfa, tenofovir, entecavir, lamivudin

SUMMARY

Husa P., Šperl J., Urbánek P., Plíšek S., Kümpel P., Rožnovský L.: **Diagnosis and therapy of chronic hepatitis B: Czech national guidelines. The date of release: September 2014.**

The new recommendations reflect the increase in knowledge that has been reported since the release of previous Czech guidelines in April 2009.

According to qualified estimates, there are 350–400 million people with chronic hepatitis B (HBV) infection worldwide. The Czech Republic is among the countries with a low prevalence of HBV infection. According to the latest seroprevalent study, 0.56 % of the Czech citizens were chronically infected with HBV in 2001. HBV infection can lead to serious life-threatening liver damage – fulminant hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The goals of treatment are to prolong the length of life and improve its quality by preventing the progression of chronic hepatitis to cirrhosis, cirrhosis decompensation and development of HCC. The goals can be achieved if HBV replication is suppressed in a sustained manner. Then, the accompanying reduction in histological activity lowers the risk of cirrhosis and HCC, particularly in non-cirrhotic patients.

Currently, two different strategies for treating chronic hepatitis B are available. Treatment of finite duration is with pegylated interferon (PEG-IFN), entecavir (ETV), or tenofovir (TDV). A 48-week course of PEG-IFN is mainly recommended for HBeAg-positive patients with the best chance of anti-HBe seroconversion. Finite-duration of ETV or TDV treatment is available for HBeAg-positive patients who seroconvert to anti-HBe on treatment. However, treatment duration is unpredictable prior to the therapy as it depends on the timing of anti-HBe seroconversion and the treatment continuation following anti-HBe seroconversion (therapy should be prolonged for additional 12 months after anti-HBe seroconversion). Long-term ETV or TDV therapy is necessary for HBeAg-positive patients who do not develop anti-HBe seroconversion and for HBeAg-negative patients. This strategy is also recommended for patients with cirrhosis irrespective of the initial HBeAg status or anti-HBe seroconversion on treatment. The advantage of ETV and TDV is based on their high potency and optimal resistance profile.

Keywords: hepatitis B virus (HBV), hepatitis B, pegylated interferon alfa, tenofovir, entecavir, lamivudine

Adresa: prof. MUDr. Petr Husa, CSc., Klinika infekčních chorob, Lékařská fakulta MU a FN Brno, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, e-mail: phusa@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 29. 9. 2014
Přijato k tisku: 10. 10. 2014

Preambule

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy B (HBV) byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti (ČHS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Nová doporučení odrážejí nárůst poznatků, které byly publikovány od vydání předchozího doporučeného postupu ČHS a SIL v dubnu 2009 [1,2]. Základem pro tvorbu tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z roku 2012 [3]. Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou B v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

V textu je na řadě míst uvedena kvalita důkazů a síla doporučení, která vychází ze systému GRADE. Kvalita důkazů je hodnocena od A (vysoká), přes B (střední) až po C (nízká). Síly doporučení potom 1 (silné doporučení) nebo 2 (slabší doporučení) [3].

1. Proč léčit chronickou infekci virem hepatitidy B?

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno HBV 350–400 milionů lidí. Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 bylo 0,56 % našich občanů chronicky infikováno HBV. Novější výsledky sérologických studií nejsou k dispozici. Ročně je hlášeno 150–250 případů akutních virových hepatitid B. Do chronického stadia přejde méně než 5 % akutních hepatitid B u dospělých imunokompetentních pacientů. Imunokompromitovaní nemocní (pacienti v chronickém hemodialyzačním programu, pacienti podstupující protinádorovou či imunosupresivní léčbu, koinfikovaní virem lidského imunodeficitu – HIV) mají sníženou schopnost rozeznat a/nebo eliminovat infekci HBV, a proto u nich přechází infekce HBV do chronicity ve více než 50 %. Pravděpodobnost chronicity u novorozenců infikovaných HBV vertikálně od matky je vyšší než 90 %, při infikování dětí mladších 5 let je pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV 25–50 %. Infekce novorozenců a malých dětí jsou v současné době v České republice naprosto výjimečné díky screeningu všech těhotných žen na přítomnost HBsAg a následné pasivní a aktivní imunizaci novorozenců HBsAg pozitivních matek. Navíc od roku 2001 je v naší republice prováděna plošná vakcinace dětí proti HBV – nyní od 9. týdne věku a 12letých dětí, pokud nebyly očkovány již v kojeneckém věku proti HBV.

Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a prokázány je i příčinný vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (HCC) – primárním karcinomem jater. Akutní jaterní selhání, jaterní cirhóza nebo HCC vyvolané infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace pro provedení transplantace jater. V celosvětovém měřítku ročně umírá 0,5–1 milion osob na dekompenzovanou jaterní cirhózu a/nebo HCC a tato konečná stadia infekce HBV reprezentují indikaci pro 5–10 % transplantací jater. Morbidita a mortalita spojená s chronickou infekcí HBV závisí na výši virové replikace a vývoji jaterní cirhózy nebo HCC. Podle výsledků longitudinálních studií kolísá v době stanovení diagnózy chronické hepatitidy B pětiletá pravděpodobnost vzniku jaterní cirhózy mezi 8 % a 20 %. Pět let přežije 80–86 % původně kompenzovaných cirhotiků, ale zhruba u 20 % z nich dojde v tomto období k dekompenzaci cirhózy. Naproti tomu prognóza nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou je špatná – pravděpodobnost pětiletého přežívání bez transplantace jater je pouze 14–35 %. Celosvětově narůstá incidence HCC. V současnosti se jedná o pátý nejčastější karcinom, který představuje kolem 5 % všech karcinomů. Roční incidence vzniku HCC je u pacientů s cirhózou vzniklou na podkladě chronické infekce HBV mezi 2–5 %.

V současnosti dostupné terapeutické možnosti mají jak krátkodobý, tak dlouhodobý přínos. Léčba jednoznačně zvyšuje kvalitu života a je „cost effective“, tj. při splnění indikačních kritérií a při použití standardních postupů je terapie levnější než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy.

2. Přirozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Infekce HBV je spojena s velmi heterogenním spektrem jaterních onemocnění:

- I. **Akutní hepatitida B** – převážně benigní onemocnění končící ve většině případů spontánním uzdravením, v 0,1–1 % případů probíhá onemocnění fulminantně s vysokou mortalitou.
- II. **Chronická hepatitida B** – infekce trvající déle než 6 měsíců. Jde o nesourodou skupinu nemocných, kterou lze rozdělit z hlediska přirozeného vývoje chronické HBV infekce na následující podskupiny:

1. **Fáze imunitolerance HBV.** Přechodná fáze imunitolerance, trvající i roky, bývá v počáteční fázi vývoje chronické hepatitidy B. Toto období, trvající zpravidla 15–25 let, je typické pro nemocné, infikované vertikálně od

matky. Pacienti ve fázi imunotolerance jsou charakterizováni pozitivitou HBeAg, vysokou úrovní replikace HBV, jejímž odrazem je vysoká hladina HBV DNA v séru, normální nebo nízkou aktivitou ALT, mírnou nebo žádnou zánětlivě-nekrotickou aktivitou a žádnou nebo pomalou progresí jaterní fibrózy. Během této fáze je pravděpodobnost vzniku HBeAg/anti-HBe sérokonverze velmi nízká. Mechanismus poškození jater virem hepatitidy B je imunitně zprostředkovaný, replikace HBV sama nevede k destrukci hepatocytu. Vzhledem k vysoké virémii jsou pacienti během této fáze vysoce kontaginózní.

- 2. Chronická hepatitida B ve fázi replikační (imunoreaktivní), HBeAg pozitivní forma.** Jedná se o infekci tzv. „wild“ typem HBV, tj. nemutovaným virem. Jde o HBsAg i HBeAg pozitivní pacienty s vysokou virémií (HBV DNA v séru > 20 000 IU/ml, což odpovídá přibližně 10^5 kopií/ml dle staršího způsobu vyjadřování virémie), aktivita ALT je obvykle zvýšena, často fluktuující, může však být i normální. V jaterní biopsii jsou prokazatelné středně nebo vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny a rychlejší progresi fibrózy. Tato fáze může vzniknout po několika letech trvání imunotolerance, je častější u osob infikovaných v dospělosti a může trvat od několika týdnů do několika let. Pravděpodobnost vzniku spontánní sérokonverze HBeAg/anti-HBe je ve srovnání s předchozí fází zvýšena.
- 3. Chronická hepatitida B, HBeAg negativní forma.** Tato fáze může následovat HBeAg/anti-HBe sérokonverzi, ke které došlo během imunoreaktivní fáze chronické hepatitidy B, a představuje pozdní stadium přirozeného vývoje chronické hepatitidy B. Jedná se o HBsAg pozitivní, ale HBeAg negativní pacienty, s relativně vysokou virémií (HBV DNA v séru je většinou mezi 2 000–20 000 IU/ml, což odpovídá 10^4 – 10^5 kopií/ml), menší část nemocných má HBV DNA v séru > 20 000 IU/ml (10^5 kopií/ml). Negativita HBeAg je podmíněna mutací v tzv. pre-core nebo v basal core promotor (BCP) oblasti genu viru. Aktivita ALT je obvykle alespoň intermitentně zvýšena, může však být i trvale normální. Typické je kolísání hladiny HBV DNA a aktivity ALT. V jaterní biopsii jsou často prokazatelné středně nebo vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny. Pacienti jsou ve vysokém riziku progresi jaterního procesu do pokročilé fibrózy, jaterní cirhózy a HCC. K odlišení této závažné fáze chronické hepatitidy B, od mnohem příznivějšího inaktivního nosičství HBsAg, je nutné minimálně po dobu 1 roku kontrolovat aktivitu ALT a hladinu HBV DNA v séru, a to v tříměsíčních intervalech.
- 4. Chronická hepatitida B ve fázi nízké replikace, tzv. inaktivní nosiči HBV.** HBsAg pozitivní a HBeAg negativní pacienti s velmi nízkou (< 2 000 IU/ml, tj. 10^4 kopií/ml) nebo nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v séru a s normální aktivitou ALT. Někteří inaktivní nosiči HBV mohou mít HBV DNA v séru > 2 000 IU/ml (zpravidla < 20 000 IU/ml) ve spojení s trvale normální aktivitou ALT. V jaterní biopsii nelze prokázat významné zánětlivé změny. Tento stav svědčí pro imunologickou kontrolu HBV infekce a má dobrou prognózu s velmi nízkým rizikem vzniku jaterní cirhózy nebo HCC u většiny pacientů. K sérokonverzi HBsAg/anti-HBs dochází spon-

tánně u 1–3 % případů ročně, obvykle po několika letech trvale nedetekovatelné HBV DNA v séru. Na druhé straně může dojít i k progresi do chronické hepatitidy B, převážně HBeAg negativní formy.

- 5. HBsAg negativní fáze infekce HBV.** Po ztrátě HBsAg může replikace HBV na nízké úrovni přetrvávat. HBsAg je negativní, celkové anti-HBc protilátky jsou pozitivní, anti-HBs protilátky mohou být detekovatelné, ale nemusí. Perzistence HBV v organismu i po dosažení HBsAg negativity je trvalá, u některých HBsAg negativních jedinců s izolovanou pozitivitou anti-HBc lze prokázat nízkou úroveň virémie (HBV DNA < 200 IU/ml, tedy 10^2 kopií/ml), u jiných nelze HBV DNA v séru prokázat ani nejcitlivější polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) v reálném čase. I u nich však lze většinou prokázat nízkou koncentraci HBV DNA v jaterní tkáni. Klinický význam této „okultní“ infekce HBV je nejasný, ale imunoprese může vést k reaktivaci infekce HBV. Ztráta HBsAg je spojena se snížením rizika vzniku jaterní cirhózy, její dekompenzace a vývoje HCC. Pokud dojde ke vzniku cirhózy ještě před ztrátou HBsAg, pacient zůstává v riziku HCC a celoživotní surveillancí HCC je nutná.

3. Diagnostika infekce HBV

Přehled sérologických a molekulárně genetických nálezů u infekce HBV a jejich význam je uveden v *tabulce 1*. Uvedené nálezy představují nejčastější a nejjednodušší možné varianty. V případech různých mutací virového genu se mohou sérologické nálezy významně lišit. Při nejasnostech je proto vhodné konzultovat specializované pracoviště.

K průkazu HBV DNA v séru se používá vysoce senzitivní PCR v reálném čase. Výsledky získané touto metodou jsou udávány v mezinárodních jednotkách na mililitr (IU/ml). Dolní detekční limit této metody je 10–15 IU/ml. Hladinu HBV DNA vyjádřenou v IU/ml lze orientačně přepočítat na kopie na mililitr pomocí vzorce: HBV DNA (IU/ml) \times 5 = HBV DNA (kopie/ml). Jako klinicky významná úroveň replikace HBV se uvádí hladina > 20 000 IU/ml (10^5 kopií/ml) u HBeAg pozitivní chronické hepatitidy B. U HBeAg negativní chronické hepatitidy B se jako významná bere většinou hladina HBV DNA v séru > 2 000 IU/ml (10^4 kopií/ml), s přihlédnutím k aktivitě ALT, histologickému nálezu, věku a přítomnosti rizikových faktorů HCC.

Indikace kvantitativního stanovení HBV DNA v séru metodou PCR v reálném čase jsou uvedeny v kapitole 14.

4. Cíle léčby chronické infekce virem hepatitidy B

Cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním progresi 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 u pacientů bez jaterní cirhózy,

a pravděpodobně i u cirhotiků, i když na nižší úrovni (B1). Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k persistenci kovalentně vázané cirkulární deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů. Perzistence cccDNA je vysvětlením rekurence HBV u imunosuprimovaných pacientů. Navíc genom HBV integruje do hostitelského genomu a může vést ke vzniku HCC.

5. Klíčové body úspěšné léčby chronické infekce HBV

Léčba musí redukovat hladinu HBV DNA v séru na co nejnižší úroveň, ideálně pod dolní limit citlivosti PCR v reálném čase (10–15 IU/ml). Tato virologická suprese vede k biochemické remisi (normalizaci aktivity ALT), zlepšení histologického nálezu a prevenci vzniku komplikací. Tohoto cíle je v současnosti dostupnou léčbou dosaženo jen výjimečně. Realističtějšími cílovými body léčby jsou virologická remise setrvalá nebo udržovaná během antivirové léčby.

1. Ideální výsledek léčby představuje u pacientů HBeAg pozitivních i negativních setrvalé vymizení HBsAg s/bez sérokonverze do anti-HBs. Tím dochází ke kompletní a definitivní remisi chronické hepatitidy B a zlepšení dlouhodobé prognózy (A1).
2. U HBeAg pozitivních pacientů se za uspokojivý výsledek léčby považuje dosažení trvalé sérokonverze HBeAg/anti-HBe, což je spojeno s trvalou virologickou a biochemickou remisí, trvajícím i po skončení antivirové léčby, a zlepšením prognózy onemocnění (A1).
3. Pokud se léčbou nepodaří dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe, považuje se během léčby nukleosidovými či nukleotidovými analogy za úspěch pokles hladiny HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase (virologická remise během léčby). Dosažení tohoto stavu je známkou úspěšné léčby i u pacientů s HBeAg negativní chronickou hepatitidou B (A1).

6. Definice odpovědi na antivirovou léčbu

6.1 Léčba pegylovaným či konvenčním interferonem (IFN) alfa

- **primární rezistence** (non-response) nebyla dosud jasně prokázána;
- **virologická odpověď** je definována jako HBV DNA v séru < 2 000 IU/ml. Obvykle se hodnotí po 6 měsících léčby, v době ukončení léčby a 6 a 12 měsíců po skončení léčby;
- **setrvalá virologická odpověď po skončení léčby** je definována jako HBV DNA v séru < 2 000 IU/ml nejméně 12 měsíců po skončení léčby

6.2 Léčba nukleosidovými či nukleotidovými analogy (NA)

- **primární rezistence** (non-response) je definována jako pokles HBV DNA v séru o méně než 1 dekadický logaritmus během prvních 3 měsíců léčby;
- **parciální virologická odpověď** – jedná se o pokles HBV DNA v séru o více než 1 dekadický logaritmus, ale ne pod hranici detekovatelnosti (metodou PCR v reálném čase), po nejméně 6 měsících léčby NA u pacientů s dobrou adherencí k léčbě;
- **virologická odpověď** – HBV DNA je pod hranicí detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase;
- **virologický breakthrough** – potvrzený vzestup HBV DNA nejméně o 1 dekadický logaritmus od nejnižší dosažené hodnoty (nadir) během léčby NA;
- **HBV rezistence na NA** – selekce variant HBV, u kterých substituce aminokyselin vede ke snížené citlivosti na podávaný NA. Vznik těchto variant je příčinou primární rezistence nebo virologického breakthrough;
- **histologická odpověď** je definovaná jako pokles nekroinflammatorní aktivity oproti výchozí hodnotě nejméně o 2 body při použití HAI (histology activity index) nebo Ishakova skórovacího systému, bez zhoršení fibrózy;
- **kompletní odpověď** – dosažení setrvalé virologické odpovědi a současně i ztráta HBsAg.

Tabulka 1

Typické sérologické a molekulárně genetické nálezy jednotlivých stadií přirozeného vývoje infekce HBV

	<i>HBsAg</i>	<i>anti-HBs</i>	<i>HBeAg</i>	<i>anti-HBe</i>	<i>IgG anti-HBc</i>	<i>IgM anti-HBc</i>	<i>HBV DNA</i>
Akutní VH B	+	-	+	-	+	+	+
Chronická VH B ve fázi replikační - HBeAg pozitivní	+	-	+	-	+	+/-	+
Chronická VH B ve fázi replikační - HBeAg negativní	+	-	-	+/-	+	+/-	+
Chronická VH B - inaktivní nosičství	+	-	-	+	+	-	-
Postinfekční protilátky	-	+	-	+	+	-	-
Postvakcinační protilátky	-	+	-	-	-	-	-

VH B = virová hepatitida B

7. Obecné indikace k léčbě chronické hepatitidy B

Pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu chronické hepatitidy jsou obecně platné stejné indikace. O léčbě by mělo být uvažováno, pokud je hladina HBV DNA v séru $> 2\ 000$ IU/ml, ALT $>$ horní hranice normy (upper limit of normal – ULN) a výsledek jaterní biopsie (nebo neinvazivního vyšetření) ukazuje na střední až těžký zánětlivě-nekrotický proces a/nebo přinejmenším střední fibrózu při použití standardního skórovacího systému (např. aktivita \geq A2 nebo fibróza \geq F2 dle systému METAVIR) (A1). V případě splnění výše uvedených virologických a histologických kritérií má být léčba zahájena i při normální aktivitě ALT (A1). Při rozhodování o léčbě je nutné vzít také do úvahy věk, zdravotní stav, rodinný výskyt jaterní cirhózy, HCC a extrahepatálních komplikací.

8. Indikace k léčbě chronické hepatitidy B u zvláštních skupin pacientů

8.1 Pacienti v imunotolerantní fázi infekce HBV

Většina pacientů v imunotolerantní fázi infekce HBV je pod 30 let věku, mají trvale normální ALT, vysokou hladinu HBV DNA v séru (obvykle $> 10^7$ IU/ml), jsou bez projevů jaterního onemocnění, bez rodinné anamnézy jaterní cirhózy či HCC. U těchto pacientů není nutné okamžitě provést jaterní biopsii ani je začít léčit. Jejich pravidelné a dlouhodobé sledování (v intervalu 3–6 měsíců) je však nezbytné (B1). Pokud jde o osoby starší 30 let a/nebo s jaterní cirhózou či HCC v rodinné anamnéze, je na místě zvážit provedení jaterní biopsie a zahájení léčby.

8.2 Pacienti HBeAg negativní s trvale normální aktivitou ALT a nízkou virémií

Jedná se o pacienty, u kterých je trvale normální aktivita ALT stanovená v intervalu 3 měsíců po dobu nejméně 1 roku a HBV DNA v séru mezi 2 000 a 20 000 IU/ml, bez známek jaterního onemocnění. V tomto případě není nutné okamžitě provedení jaterní biopsie ani léčba (B1). Na místě je monitorování aktivity ALT (každé 3 měsíce) a HBV DNA (každých 6–12 měsíců) po dobu nejméně 3 let (C1). Pokud iničiální biochemický a virologický nález přetrvává nejméně 3 roky, je možné takového pacienta označit jako inaktivního nosiče HBV. Posouzení závažnosti fibrózy pomocí neinvazivních metod je u těchto pacientů vhodné (C2).

8.3 Pacienti se zjevně aktivní chronickou hepatitidou B

U HBeAg pozitivních i negativních pacientů s aktivitou ALT $> 2 \times$ ULN a hladinou HBV DNA v séru $> 20\ 000$ IU/ml je léčba indikována i bez předchozího provedení jaterní biopsie (B1). Histologické vyšetření může sice přinést nové důležité informace, ale nijak neovlivní rozhodnutí léčit. Neinvazivní vyšetřovací metody pomohou posoudit pokročilost jaterní fibrózy a zejména přítomnost či absenci cirhózy, proto je jejich provedení velmi vhodné, zejména u pacientů léčených bez předchozí jaterní biopsie (B1).

8.4 Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou

Pokud je u nich detekovatelná jakákoliv hladina HBV DNA v séru metodou PCR v reálném čase, mají být léčeni, i když je ALT normální (B1).

8.5 Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou

Nemocní s dekompenzovanou jaterní cirhózou a detekovatelnou HBV DNA v séru vyžadují urgentní zahájení antivirové léčby, protože útlum virové replikace může u nich vést ke klinickému zlepšení. U velmi pokročilé jaterní cirhózy nemusí být léčba úspěšná a je nutná transplantace jater (A1).

9. Léky pro léčbu chronické infekce HBV

Pro léčbu chronické infekce HBV lze obecně použít následující léky:

- pegylovaný interferon alfa-2a (PEG-IFN),
- interferon alfa (IFN), tzv. konvenční,
- lamivudin (LAM),
- adefovir dipivoxil (ADV),
- entecavir (ETV),
- tenofovir (TDV),
- telbivudin (TBV).

Pegylovaný IFN alfa-2a se podává v dávce 180 μ g jednou týdně podkožně. Doba léčby je 48 týdnů u pacientů HBeAg pozitivních i negativních. Je nejúčinnějším lékem ve smyslu dosahování sérokonverzí HBeAg/anti-HBe, HBsAg/anti-HBs či setrvalých virologických odpovědí (u HBeAg negativní formy).

Doporučená dávka **konvenčního IFN alfa** je 5–10 milionů mezinárodních jednotek (IU) třikrát týdně subkutánně po dobu 4–6 měsíců, nebo denně po dobu 4 měsíců u HBeAg pozitivních nemocných. U HBeAg negativní formy infekce je doporučována delší doba léčby, zpravidla 12 měsíců.

Dobu léčby analogy nukleosidovými (LAM, ETV, TBV) ani nukleotidovými (ADV, TDV) nelze předem stanovit a řídí se pravidly uvedenými v kapitole 12.

Tenofovir

Tenofovir v monoterapii (245 mg jednou denně) je určen:

- k dlouhodobé léčbě i časově omezené léčbě chronické hepatitidy B u dosud neléčených pacientů,
- k pokračující léčbě úspěšně léčených pacientů s chronickou hepatitidou B,
- k léčbě pacientů s rezistencí na LAM, ETV a/nebo ADV,
- k léčbě akutní hepatitidy B s těžkým nebo protražovaným průběhem,
- k dlouhodobé profylaxi reaktivace HBV při imunosupresi u HBsAg pozitivních pacientů.

Tenofovir a lamivudin

Tenofovir (245 mg jednou denně) v kombinaci s lamivudinem (100 mg jednou denně) je určen:

- k léčbě pacientů, kteří nedosáhnou virologické odpovědi monoterapií tenofovirem (opakovaně měřitelná virémie více než 3 měsíce po zahájení léčby).

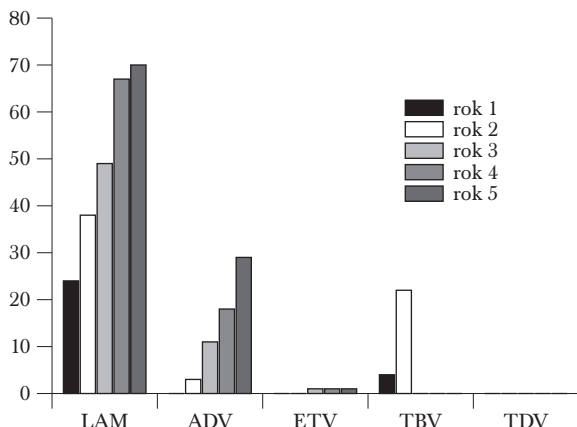
Entecavir 0,5 mg

Entecavir 0,5 mg v monoterapii je určen:

- pro pokračující léčbu úspěšně léčených pacientů s chronickou hepatitidou B (bez mutanty rezistentní na lamivudin),

Graf 1

Srovnání četnosti výskytu rezistence spojené s léčbou různými NA v závislosti na délce léčby [3]



- k dlouhodobé léčbě i časově omezené léčbě chronické hepatitidy B u dosud neléčených pacientů,
- k dlouhodobé profylaxi reaktivace HBV při imunosupresi u HBsAg pozitivních pacientů.

Entecavir 1,0 mg

Entecavir v monoterapii je určen:

- k dlouhodobé léčbě chronické hepatitidy B u pacientů s rezistencí na lamivudin s intolerancí nebo kontraindikací tenofoviru,
- k léčbě akutní hepatitidy B s těžkým nebo protrahovaným průběhem,
- k dlouhodobé léčbě i časově omezené léčbě chronické hepatitidy B u dosud neléčených pacientů, kteří zahájí léčbu až při dekompenzaci jaterní cirhózy.

Lamivudin

Lamivudin (100 mg jednou denně) je určen:

- v kombinaci s tenofovirem k léčbě pacientů s chronickou hepatitidou B, kteří nedosáhnou virologické odpovědi na monoterapii tenofovirem (opakovaně měřitelná virémie více než 3 měsíce po zahájení léčby),
- v kombinaci s adefovirem k léčbě pacientů s chronickou hepatitidou B s intolerancí tenofoviru,
- v monoterapii k pokračující dlouhodobé léčbě pacientů s chronickou hepatitidou B s dobrou virologickou odpovědí na lamivudin (tj. s negativní virémií),
- k léčbě těžké akutní nebo protrahované hepatitidy B. Podávání lamivudinu u těžké akutní nebo protrahované hepatitidy B by mělo být zahájeno pouze v případě, že není možné nebo přípustné podávat jiné alternativní antivirologikum, u kterého je menší pravděpodobnost vzniku rezistence,
- k časově omezené profylaxi reaktivace chronické hepatitidy B u imunosuprimovaných pacientů s HBV DNA v séru < 2 000 IU/ml, kteří jsou: HBsAg pozitivní a/nebo HBsAg negativní a současně anti-HBc pozitivní. Profylaxe lamivudinem je ukončena 12 měsíců po ukončení imunosuprese.

Adefovir a lamivudin

Adefovir (10 mg jednou denně) v kombinaci s lamivudinem (100 mg jednou denně) je určen:

- k dlouhodobé léčbě pacientů s rezistencí na lamivudin, kteří netolerují tenofovir.

Telvivudin

Telvivudin v monoterapii (600 mg jednou denně) je potentním inhibitorem replikace HBV, ale vzhledem k nízké rezistenční bariéře a relativně vysoké ceně se v České republice prakticky nepoužívá.

Srovnání četnosti vzniku rezistence při léčbě různými NA je uvedeno v grafu 1.

10. Předpovědní faktory úspěšné léčby chronické infekce HBV

10.1 Pro léčbu pegylovaným či konvenčním interferonem (IFN) alfa

1. Před léčbou

Vyšší pravděpodobnost dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe je u nemocných, kteří mají před léčbou relativně nízkou virémii (HBV DNA < 2 × 10⁸ IU/ml), vysokou aktivitu ALT (> 2–5 × ULN) a histologicky vysokou zánětlivou aktivitu (≥ A2) (B2). Pacienti infikovaní genotypem A nebo B lépe odpovídají na léčbu IFN alfa než při infekci genotypy C nebo D. Obecně však má infekce určitým genotypem HBV malou individuální předpovědní hodnotu a sám genotyp nesmí ovlivnit rozhodnutí o léčbě. U HBeAg negativních pacientů nebyly dosud nalezeny významné vstupní předpoklady dosažení virologické odpovědi.

2. V průběhu léčby

Pokud ve 12. týdnu léčby poklesne HBV DNA < 20 000 IU/ml, je 50% pravděpodobnost dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe u původně HBeAg pozitivních pacientů a 50% pravděpodobnost dosažení setrvalé virologické odpovědi na léčbu u HBeAg negativních. Sérokonverze HBeAg/anti-HBe je častější, pokud během léčby dojde k imunologicky podmíněným vzestupům aktivity ALT (ALT flares) následovaných poklesem sérové hladiny HBV DNA (B2). Rovněž pokles hladiny HBsAg ve 12. týdnu léčby pod 1 500 IU/ml je silným prediktorem sérokonverze HBeAg/anti-HBe (C2). Naopak hladina HBsAg > 20 000 IU/ml nebo absence poklesu hladiny HBsAg během prvních 12 týdnů léčby jsou spojeny s malou pravděpodobností dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe (C2). U HBeAg negativních osob evropského původu infikovaných genotypem D je kombinace absence poklesu hladiny HBsAg a poklesu HBV DNA o méně než 2 dekadické logaritmy během prvních 12 týdnů léčby prediktorem neúspěšné léčby PEG-IFN, která by měla být v tomto případě předčasně ukončena (B2).

10.2 Pro léčbu nukleosidovými či nukleotidovými analogy

1. Před léčbou

Před léčbou jsou příznivými předpovědními faktory HBV DNA < 2 × 10⁸ IU/ml, vysoká aktivita ALT a vysoká histologická aktivita jaterního procesu (A1). Úspěšnost léčby žádným NA není ovlivněna genotypem HBV (A1).

2. V průběhu léčby

Virologická odpověď (negativní HBV DNA v séru) ve 24. týdnu léčby LAM nebo TBV a ve 48. týdnu léčby ADV jsou spojeny s nižším nebezpečím vzniku rezistence a tím s větší pravděpodobností dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe (u HBeAg pozitivních) a setrvalé virologické odpovědi u HBeAg negativních (**B1**). Pokles hladiny HBsAg během léčby NA u HBeAg pozitivních pacientů může předpovídat následnou ztrátu HBeAg nebo HBsAg (**C2**).

11. Úspěšnost léčby chronické hepatitidy B

Srovnání úspěšnosti roční léčby různými léky používanými pro léčbu chronické hepatitidy B je patrné z *tabulky 2* (HBeAg pozitivní pacienti) a *tabulky 3* (HBeAg negativní pacienti). Obecně lze říci, že srovnání účinnosti jednotlivých preparátů je velmi obtížné, protože nejde o výsledky přímých head-to-head studií, ale o data z různých klinických studií, které se lišily svým designem a zejména citlivostí setů použitých pro detekci HBV DNA v séru, což mohlo velmi významně ovlivnit dosažené výsledky.

U **HBeAg pozitivních pacientů** došlo k vymizení HBsAg u 3–7 % léčených PEG-IFN a 3 % léčených TDV. Při léčbě ostatními léky byla po 1 roce léčby ztráta HBsAg jen výjimečně prokázána.

U **HBeAg negativních pacientů** ke ztrátě HBsAg došlo u 4 % léčených PEG-IFN. Při léčbě ostatními léky nebyla po 1 roce léčby ztráta HBsAg zaznamenána.

12. Strategie léčby chronické hepatitidy B

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – časově omezená a časově neomezená (dlouhodobá) léčba.

12.1 Časově omezená léčba chronické hepatitidy B

Pro časově omezenou léčbu lze obecně použít:

PEG-IFN alfa

Hlavní výhodou léčby PEG-IFN je absence vzniku rezistence a potenciál léku pro dosažení imunologicky podmíněné kontroly infekce HBV, manifestující se jako setrvalá virologická odpověď po skončení léčby a v některých případech i ztráta HBsAg. 48týdenní léčba PEG-IFN se doporučuje především pro HBeAg pozitivní pacienty s nejlepšími výchozími předpoklady pro dosažení sérokonverze HBeAg/anti-HBe (viz bod 10.1) (**A1**).

ETV nebo TDV

Pouze u HBeAg pozitivních pacientů. Potřebnou dobu léčby není možné před léčbou stanovit, stejně tak nelze předem stanovit, zda bude postačovat časově omezená léčba, nebo zda bude nutná dlouhodobá, časově neomezená léčba. Závisí to na tom, zda se podaří v průběhu léčby dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe či nikoliv (**A1**). Doba léčby má pokračovat 12 měsíců po dosažení HBeAg/anti-HBe sérokonverze. Při splnění této podmínky lze očekávat trvalou sérokonverzi HBeAg/anti-HBe v 40–80 % případů (**B1**).

Tabulka 2

Výsledky léčby HBeAg pozitivních pacientů (u PEG-IFN 6 měsíců po 48 nebo 52 týdnech léčby, u NA po 48 nebo 52 týdnech dosud probíhající léčby) [3]

	PEG-IFN-2a	PEG-IFN 2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDV
Dávka	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
Anti-HBe sérokonverze (%)	32	29	16–18	22	21	12–18	21
HBV DNA < 60–80 IU/ml (%)	14	7	36–44	60	67	13–21	76
ALT normální (%)	41	32	41–72	77	68	48–54	68
Ztráta HBsAg (%)	3	7	0–1	0,5	2	0	3

Tabulka 3

Výsledky léčby HBeAg negativních pacientů (u PEG-IFN 6 měsíců po 48 týdnech léčby, u NA po 48 nebo 52 týdnech dosud probíhající léčby) [3]

	PEG-IFN-2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDV
Dávka	180 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
HBV DNA < 60–80 IU/ml (%)	19	72–73	88/	90	51–63	93
ALT normální (%)	59	1–79	74	78	72–77	76
Ztráta HBsAg (%)	4	0	0	0	0	0

Pacient musí být předem informován o nežádoucích účincích navržené léčby a měl by se podílet na rozhodnutí, zda chce být léčen PEG-IFN nebo NA (A1).

12.2 Časově neomezená (dlouhodobá) léčba chronické hepatitidy B

Tato léčba je indikována u následujících pacientů:

- HBeAg pozitivních, u kterých se nepodaří během léčby NA dosáhnout sérokonverze HBeAg/anti-HBe,
- u HBeAg negativních léčených NA,
- u cirhotiků bez ohledu na stav HBeAg.

Cílem dlouhodobé léčby je suprimovat replikaci HBV, tedy udržet HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti metodou PCR v reálném čase, a tím zastavit či zpomalit progresi jaterního onemocnění (C1).

Pro dlouhodobou léčbu jsou nejlepšími léky ETV nebo TDV, a to vzhledem k jejich vysoké účinnosti a současně vysoké genetické bariéře pro vznik rezistence, což má při dlouhodobé léčbě mimořádný význam (A1). V současné době není k dispozici dostatek dat pro doporučení iniciální kombinované léčby s ETV nebo TDV (C1).

13. Primární selhání léčby chronické hepatitidy B

13.1 Primární rezistence na IFN alfa (pegylovaný či konvenční)

Primární rezistence (non-response) nebyla dosud prokázána.

13.2 Primární rezistence na NA

Jako primární rezistence (non-response) na NA se označuje situace, kdy během prvních 12 týdnů léčby poklesne hladina HBV DNA v séru o < 1 log₁₀ IU/ml oproti výchozí (baseline) hodnotě. Nejčastější je u ADV (10–20 %), protože se musí podávat v suboptimální denní dávce vzhledem

k nefrotoxicitě vyšších a účinnějších dávek ADV. Řešením je rychlý přechod na TDV nebo ETV. Primární rezistence je vzácná u LAM, TBV, ETV nebo TDV, proto je na místě nejdříve kontrola compliance pacienta. Pokud se in vitro prokáže přítomnost mutanty HBV rezistentní na některé z těchto NA, je nutný rychlý přechod na léčbu NA účinným na rezistentní mutantu viru (B1).

13.3 Parciální virologická odpověď na léčbu NA

Tímto termínem se označuje pokles hladiny HBV DNA v séru > 1 log₁₀ IU/ml oproti výchozí (baseline) hodnotě, ale pomocí velmi citlivé PCR v reálném čase lze HBV DNA v séru prokázat. U léků s nízkou genetickou bariérou proti vzniku rezistence se hodnotí ve 24. týdnu (LAM, TBV), resp. ve 48. týdnu (ADV) léčby. Při zaznamenání parciální virologické odpovědi je nutné vždy nejprve zkontrolovat compliance pacienta s léčbou a přejít na léčbu účinnějším lékem – ETV nebo TDV, při respektování zkřížené rezistence HBV na NA (A1).

U pacientů iniciálně léčených ETV nebo TDV se posuzuje event. parciální virologická odpověď po 48 týdnech léčby. Názory na způsob pokračování léčby se mezi experty různí. V každém případě je nutné posoudit hladinu HBV DNA v séru ve 48. týdnu léčby a kinetiku jejího poklesu. Pokud dojde k poklesu virémie, je možné pokračovat v léčbě stejným lékem (ETV nebo TDV), protože pravděpodobnost dosažení virologické odpovědi s prodlužující se délkou léčby stoupá a riziko vzniku rezistence je malé. Jiní odborníci doporučují přidání dalšího léku do kombinace (tedy TDV k ETV nebo naopak) pro oddálení rezistence v budoucnosti (C2).

13.4 Virologický breakthrough při léčbě NA

Vznik virologického breakthrough je u pacientů s dobrou adhezencí k léčbě spojen se vznikem mutant HBV rezistentních na daný NA. Vznik rezistence je spojen s vysokou vstupní virémií, pomalým poklesem HBV DNA v séru během antivirové léčby a s volbou NA, které nemá optimální účinnost (B1).

Při volbě léků pro následnou terapii je nutné vzít do úvahy dosud známá data o zkřížené rezistenci mezi jednotlivými NA, která jsou uvedena v tabulce 4 (A1). V případě vzniku rezistentní mutanty na LAM (TBV) je záměna lamivudinu (TBV) za tenofovir považována za stejně účinnou jako přidání TDV k LAM (TBV) (B1, C1). Pokud vznikne rezistence na ADV, je možná náhrada adefoviru entecavirem nebo tenofovirem (B1). V případě rezistence na ETV, která je vzácná u pacientů neléčených v minulosti LAM, je na místě náhrada entecaviru tenofovirem nebo přidání TDV k ETV (C1). Rezistence na TDV zatím popsána nebyla, proto nejsou zkušenosti s léčbou TDV rezistentní mutanty viru. Kdyby k této situaci došlo, přichází do úvahy

Tabulka 4

Zkřížená rezistence mezi mutantami HBV, které vznikají při léčbě NA nejčastěji (S = citlivost, R = rezistence, I = snížená citlivost) [3]

Varianta HBV	Úroveň citlivosti na NA				
	LAM	TBV	ETV	ADV	TDV
Divoký typ (wild-type)	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

přidání ETV, TBV nebo LAM k TDV. V případě, že pacient nebyl v minulosti léčen LAM, je možná i náhrada tenofoviru entecavirem (C2)

14. Monitorování virologických a sérologických parametrů během léčby a po jejím skončení

14.1 Léčba interferonovými preparáty

Hladina HBV DNA v séru se stanovuje metodou PCR v reálném čase před léčbou, v 6. a 12. měsíci léčby a 6 a 12 měsíců po skončení léčby. U pacientů HBeAg pozitivních se ve stejných intervalech provádí i stanovení HBeAg a anti-HBe (A1).

Pacienti po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe musí být dlouhodobě sledováni, protože je po skončení léčby možná séroreverta a může vzniknout HBeAg negativní forma chronické hepatitidy B (A1).

Nedetekovatelná HBV DNA (metodou PCR v reálném čase) v období po skončení léčby je optimálním výsledkem léčby HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B, protože je spojena s velkou pravděpodobností ztráty HBsAg v budoucnosti. Proto je v případě HBV DNA negativity nutná kontrola HBsAg v intervalu 6 měsíců. Kvantifikace HBsAg zatím není rutinní metodou. Její význam je zmíněn v kapitole 10.

14.2 Léčba NA

Hladina HBV DNA v séru se stanovuje metodou PCR v reálném čase před léčbou, po 3 měsících léčby (posouzení virologické odpovědi) a dále během léčby v intervalu 3–6 měsíců. U léků s vysokou účinností a genetickou bariérou pro vznik rezistence (ETV a TDV) lze intervaly mezi vyšetřeními HBV DNA v séru prodloužit, pokud byla prokázána virologická odpověď a je dobrá adherence ze strany pacienta. U pacientů HBeAg pozitivních se ve stejných intervalech se každých 6 měsíců provádí i stanovení HBeAg a anti-HBe (A1). Pokud dojde k sérokonverzi HBeAg/anti-HBe je vhodné kontrolovat každých 12 měsíců, zda nedošlo ke ztrátě HBsAg.

15. Monitorování nežádoucích účinků během léčby NA

Všechna NA jsou vylučována ledvinami, proto je nutná redukce dávek nebo prodloužení intervalů mezi jednotlivými dávkami při poklesu clearance kreatininu. Nefrotoxický potenciál mají nukleotidová analoga větší než analoga nukleosidová, a to zejména ADV. Doporučuje se monitorovat renální funkce (sérový kreatinin, glomerulární filtraci) a sérovou hladinu fosforu během léčby ADV a TDV u všech pacientů a během léčby nukleosidovými analogy u pacientů v riziku renálního postižení (C1). Renální funkce by měly být vyšetřeny po 3 měsících léčby a potom každých 6 měsíců, pokud nedochází k jejich zhoršování. Vzácně byly publikovány i případy osteoporózy u HIV pozitivních pacientů léčených TDV. Myopatie byla vzácně prokázána při léčbě TBV. Probíhají studie hodnotící možnou karcinogenitu ETV při dlouhodobém podávání. Dlouhodobá bezpečnost

kombinované léčby několika NA, včetně TDV a ETV, není zatím známa.

16. Léčba pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child A)

Pokud lze u nich detekovat HBV DNA v séru metodou PCR v reálném čase, mají být léčeni, i když je ALT normální (B1). Dlouhodobá a účinná suprese HBV DNA může stabilizovat stav pacienta, oddálit nebo trvale odstranit potřebu transplantace jater. PEG-IFN lze použít jen u dobře kompenzovaných cirhotiků. Preferovaná je monoterapie ETV nebo TDV vzhledem k účinnosti, minimálnímu riziku vzniku rezistence a nežádoucích účinků (A1). Léčba NA je u naprosté většiny cirhotiků časově neomezená.

17. Léčba pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child B a C)

Nemocní s dekompenzovanou jaterní cirhózou a detekovatelnou HBV DNA v séru vyžadují urgentní zahájení antivirové léčby ve specializovaných centrech s napojením na transplantační jednotky. Lékem volby jsou NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence, tedy ETV (v této indikaci 1 mg jednou denně) nebo TDV (A1), interferon alfa (pegylovaný i konvenční) je kontraindikován. Léčbou navozená suprese virové replikace může vést k pomalému zlepšování klinického stavu, a to v horizontu 3–6 měsíců, ale u velmi pokročilých cirhotiků nemusí být antivirová léčba vždy úspěšná a je nutná transplantace jater. I přes úspěšnou léčbu NA zůstávají tyto pacienti v riziku vzniku HCC, a proto je nutná dlouhodobá surveillance HCC.

18. Léčba nemocných před a po transplantaci jater pro konečná stadia chronické infekce virem hepatitidy B

Před transplantací je nutné u všech HBsAg pozitivních pacientů dosažení co nejnižší hladiny HBV DNA v séru. Pokud dojde před transplantací jater k poklesu HBV DNA v séru pod hranici detekovatelnosti, snižuje se pravděpodobnost rekurence HBV ve štěpu. Lékem volby jsou NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence, tedy ETV nebo TDV (A1). Podávání NA po transplantaci je s velkou pravděpodobností doživotní. V současnosti je nejvíce zkušeností s kombinací LAM a/nebo ADV a hyperimunního imunoglobulinu proti HBV (HBIg). Touto léčbou lze redukovat riziko reinfekce štěpu pod 10 %. Mezi zatím jen studované postupy patří:

- možnost snížit dávky HBIg nebo zkrátit dobu podávání tohoto imunoglobulinu,
- ETV bez HBIg,
- TDV s emtricitabinem (Truvada) s/bez HBIg.

19. Profylaxe reaktivace a rekurence infekce HBV

Replikace HBV sama o sobě nevede k destrukci infikovaných hepatocytů, virus není ve většině případů cytopatogenní. Imunosupresivní léčba sice sníží imunitní reakci namířenou proti infikovaným hepatocytům, na druhou stranu oslabí imunitní kontrolu replikace viru. Zvyšuje se podíl in-

fikovaných hepatocytů, replikace HBV výrazně stoupá a dosáhne úrovně, kdy již vede k přímému poškození infikovaných hepatocytů a HBV se tím stává cytopatogenní. Klinickým korelátem popsaných pochodů je rozvoj fibrotizující cholestatické hepatitidy, což je závažné život ohrožující onemocnění, během několika měsíců vede bez účinné léčby u většiny případů k selhání jater. Stav, kdy imunosupresivní léčba vede k výraznému nárůstu replikace HBV a vzplanutí hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg, se označuje jako reaktivace chronické hepatitidy B. Rekurencí se rozumí stav, kdy se pacient, který prodělal hepatitidu B a vymizel u něj HBsAg ze séra, stane znovu HBsAg pozitivním a replikace HBV rychle roste. Virová nukleová kyselina totiž perzistuje trvale v hepatocytech ve formě tzv. cccDNA (covalently closed circular DNA), a to i u pacientů, kteří se stali HBsAg negativními. K úplné eliminaci HBV nikdy nedojde. Stav dříve nazývaný eliminací viru je jen účinnou imunitní kontrolou replikace s poklesem virémie pod hranici detekovatelnosti. Ztráta imunitní kontroly replikace viru vlivem imunosupresivní léčby tak vede k rekurenci hepatitidy B. Z uvedených důvodů je nezbytné, aby byl u všech pacientů před zahájením chemoterapie nebo imunosupresivní terapie proveden screening HBsAg a anti-HBc (A1).

K reaktivaci replikace HBV dochází u 20–50 % inaktivních nosičů HBsAg podstupujících imunosupresivní či protinádorovou terapii. Reaktivace replikace HBV je častější, pokud chemoterapeutické režimy obsahují rituximab samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy. Reaktivaci hepatitidy B jsou ohroženi nejvíce pacienti s maligními lymfomy léčení rituximabem, ale i pacienti se solidními tumory, pacienti po transplantaci kostní dřeně, pacienti po orgánových transplantacích, dále pacienti s autoimunními chorobami léčení klasickými imunosupresivy a nově i anti-TNF a anti-CD20 protilátkami. Reaktivace byla popsána i po transarteriální chemoembolizaci HCC. Reaktivace hepatitidy B obvykle přichází po 2–4 cyklech chemoterapie a klinický obraz kolísá od asymptomatického zvýšení aktivity aminotransferáz (50 %) k obrazu těžké akutní hepatitidy s ikterem (10 %), nejzávažnější variantou je fulminantní selhání jater (5 %).

V současné době je u pacientů HBsAg pozitivních preferována léčba preemptivní, která se zahajuje nejméně týden před chemoterapií nebo imunosupresí bez ohledu na výši hladiny HBV DNA v séru. U pacientů s nízkou vstupní virémií (HBV DNA v séru < 2 000 IU/ml) se doporučuje podávat protivirové léky ještě 12 měsíců po skončení imunosupresivní či protinádorové terapie (A1). Ukončení léčby je možné jen u pacientů, u kterých se nepředpokládá opakovaná chemoterapie. V opačném případě je nutná léčba celoživotní. Léčba pacientů s vysokou vstupní virémií (> 2 000 IU/ml) musí pokračovat až do dosažení stejných cílových kritérií jako u imunokompetentních pacientů (B1). V současnosti je v této indikaci nejvíce zkušeností s LAM, ale zejména u nemocných s vysokou vstupní virémií (> 2 000 IU/ml) a předpokládanou dlouhodobou nebo opakovanou imunosupresí by měl mít přednost ETV nebo TDV kvůli výrazně nižšímu nebezpečí vzniku rezistence (C1).

U pacientů s pozitivitou anti-HBc protilátek a negativitou HBsAg je nezbytné stanovení HBV DNA v séru. V případě

pozitivity HBV DNA (okultní infekce HBV) je na místě stejný postup jako u HBsAg pozitivních osob (C1). Pokud je HBV DNA v séru negativní, je nutné monitorování aktivity ALT a přítomnosti HBV DNA v séru v intervalu 1–3 měsíce podle typu imunosupresivní terapie a přítomnosti komorbidit. V případě rekurence infekce HBV je nezbytné zahájení léčby NA, a to nejlépe ještě před vzestupem aktivity ALT. Profylaktické podávání LAM je doporučeno při léčbě rituximabem, u příjemců kostní dřeně a kmenových buněk (C2). Optimální délka profylaxe není v těchto indikacích známa.

HBsAg negativní příjemci štěpu jater od anti-HBc pozitivních dárců by měli dostávat profylakticky LAM, a to po časově neomezenou dobu (B1).

20. Léčba zvláštních skupin pacientů s chronickou infekcí HBV

20.1 Těhotné ženy

Podle americké klasifikace US FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories, která rozlišuje 5 kategorií léků (A, B, C, D, X) podle možného ovlivnění těhotenství, patří TBV a TDV do kategorie B (tedy s druhým nejnižším rizikem) a LAM, ADV, ETV do kategorie C. Nejvíce informací o bezpečnosti NA pochází od HIV pozitivních žen léčených léky účinnými současně proti infekci HIV i HBV. Protivirová léčba u gravidních žen by neměla být zahajována, pokud to není vzhledem k aktivitě a pokročilosti jaterního procesu nezbytné. Preferovaný je v těhotenství TDV, protože má vysokou genetickou bariéru proti vzniku rezistence a k dispozici je nejvíce informací o bezpečném podávání během těhotenství (B1). Bezpečnost léčby ETV v těhotenství není známa. Interferon alfa (pegylovaný i konvenční) je v graviditě kontraindikován (A1).

20.2 Ženy plánující těhotenství

Pokud se jedná o ženu bez pokročilé fibrózy počítající s těhotenstvím v blízké době, je možné počkat se zahájením léčby až po porodu, event. až po ukončení kojení (C1). V případě pokročilé fibrózy nebo cirhózy je na místě okamžité zahájení léčby, pokud lze těhotenství plánovat do budoucna. Přednost by měla mít časově omezená léčba PEG-IFN, pokud nejsou přítomny její kontraindikace (C1). Nutností je adekvátní antikoncepce během této léčby. Pokud není možné léčit PEG-IFN, nebo tato léčba selhala, je nutná léčba NA (C1). Vzhledem k předpokládané nutnosti léčby i během event. těhotenství v budoucnosti má přednost v této indikaci TDV (B1).

20.3 Ženy, které neplánovaně otěhotněly během antivirové léčby

Pokud se jedná o ženu s pokročilou fibrózou nebo cirhózou, je nutné pokračovat v léčbě za těchto podmínek:

- interferon alfa (konvenční nebo pegylovaný) musí být vysazen a nahrazen NA,
- NA kategorie rizika C (ETV, ADV) by měla být nahrazena NA kategorie B.

Preferovaný je v této indikaci TDV, protože má vysokou účinnost a genetickou bariéru proti vzniku rezistence

a k dispozici je nejvíce informací o bezpečném podávání během těhotenství.

20.4 Prevence perinatálního přenosu HBV u hyperviremiických matek

Prevence perinatálního přenosu HBV standardní kombinací pasivní a aktivní imunizace nemusí být u matek s velmi vysokou virémií dostatečně účinná. U žen s hladinou HBV DNA v séru $> 10^{6-7}$ IU/ml, které jsou většinou HBeAg pozitivní, je riziko vertikálního přenosu HBV $> 10\%$ i přes podání HBIG a vakcinaci. Podle výsledků klinických studií (LAM, TBV) nebo názoru expertů (TDV) může podávání NA v posledním trimestru u pacientek s vysokou HBV DNA v séru zvýšit účinnost pasivní a aktivní imunizace proti HBV (B1). Pokud byla léčba NA pouze z důvodu prevence perinatálního přenosu, může být ukončena během prvních 3 měsíců po narození dítěte (C1).

20.5 Kojící matky

HBsAg lze v mateřském mléce prokázat, ale kojení není kontraindikováno u HBsAg pozitivních matek, zejména při standardní pasivní a aktivní imunizaci novorozence. Bezpečnost léčby NA při kojení není známa. TDV přechází do mateřského mléka, ale jeho orální biologická dostupnost je limitována, a děti jsou proto při kojení exponovány jen malé dávkou léku. Přesto nelze léčbu TDV při kojení doporučit, protože nejsou známy účinky léku na novorozence a kojení.

20.6 Děti

U většiny dětí má chronická hepatitida B benigní průběh, proto indikace k léčbě musí být pečlivě zvážena (A1). Do současné doby bylo prokázáno, že bezpečnost a účinnost konvenčního IFN alfa, LAM, ADV a TDV u dětí je srovnatelná s dospělými pacienty. Stále probíhají studie s jinými NA u dětí.

Léčba konvenčním IFN je schválena u dětí ve věku > 3 roky (ostatní indikační kritéria jsou stejná jako u dospělých), PEG-IFN není u dětí schválen. Doporučená dávka IFN alfa je 6 MU/m^2 , maximálně 10 MU , podávaná třikrát týdně. Doba léčby je stejná jako u dospělých pacientů. TDV je schválen podle SPC pro léčbu dětí od 12 let. Dávka LAM byla stanovena na 3 mg/kg/den , maximálně však 100 mg denně. V klinické studii bylo prokázáno, že denní dávka ADV $0,3 \text{ mg/kg}$ u dětí ve věku 2–6 let a 10 mg u starších dětí vede ke stejným léčebným výsledkům jako dávka 10 mg denně u dospělých pacientů a je stejně dobře tolerována. Lamivudin a ADV byly v České republice zatím registrovány pouze pro léčbu chronické hepatitidy B u dospělých pacientů.

20.7 Zdravotníci provádějící invazivní zákroky

Za potenciálně nebezpečnou virémií vzhledem k přenosu HBV na pacienty se bere hladina HBV DNA v séru $\geq 2000 \text{ IU/ml}$. Proto by měli být zdravotníci provádějící invazivní zákroky léčeni účinným NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence (ETV, TDV), aby u nich klesla virémie pod hranici detekovatelnosti PCR v reálném čase nebo alespoň $< 2000 \text{ IU/ml}$ (B1).

20.8 Hemodialyzovaní a po transplantaci ledviny

Interferon alfa (pegylovaný i konvenční) i NA lze použít v léčbě nemocných s renální insuficiencí. Dávku léků nebo intervaly mezi jednotlivými dávkami (především NA) je nutné upravit podle tíže ledvinného poškození (podle SPC příslušných léků) (A1) a během léčby je nutná monitorace ledvinných funkcí (B1). TDV není určen pro léčbu nedialyzovaných pacientů s clearance kreatininu $< 10 \text{ ml/min}$. Po transplantaci ledviny není možná léčba interferonem alfa (pegylovaným nebo konvenčním) – hrozí rejekce štěpu. Vzhledem k nutnosti trvalé imununosuprese po transplantaci ledviny musí každý HBsAg pozitivní pacient dostávat NA. Podle výše iniciální virémie je podání NA profylaktické nebo terapeutické.

20.9 Pacienti s koinfekcí HBV a HIV

Díky výraznému prodloužení délky života a zlepšení jeho kvality v důsledku kombinované antiretrovirové terapie (cART) u HIV pozitivních osob je léčba chronické infekce HBV u těchto nemocných plně indikována. U pacientů koinfikovaných HBV a HIV je větší riziko vzniku jaterní cirhózy a HCC. V důsledku restituce imunitního systému během cART může dojít k akutní exacerbaci chronické hepatitidy B. Indikace pro léčbu jsou u koinfikovaných stejné jako u HIV negativních. V souladu s doporučeními pro léčbu infekce HIV se doporučuje léčit u většiny pacientů infekci HIV i HBV *de novo*. Lékem volby je tenofovir s emtricitabinem (Truvada) nebo lamivudinem v kombinaci s dalším lékem účinným na HIV infekci (A1). Pokud se lékař rozhodne léčit pouze infekci HBV (výjimečný případ), je základním pravidlem nevolit léky účinné i na HIV (LAM, ETV, TDV) vzhledem k nebezpečí vzniku rezistence HIV při monoterapii. Léky volby jsou proto PEG-IFN, ADV a TBV. Pokud se po 12 měsících léčby ADV nebo TBV nedosáhne negativity HBV DNA v séru metodou PCR v reálném čase, je na místě začít léčit i infekci HIV stejným způsobem jako v případě *de novo* terapie koinfekce HBV a HIV (A1).

20.10 Pacienti s koinfekcí HBV a HDV

Infekce HDV je zatím v podmínkách České republiky ojedinelá, ale s rostoucím počtem imigrantů může incidence onemocnění narůstat. K potvrzení aktivní koinfekce slouží průkaz HDV RNA v séru nebo protilátek anti-HDV IgM nebo HDAg imunohistochemicky. Problémem je dostupnost a standardizace uvedených vyšetření. Jedinými účinnými léky jsou PEG-IFN nebo konvenční IFN alfa, NA jsou na HDV neúčinná (A1). Cílem léčby je útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní i metodou PCR v reálném čase díky supresivnímu vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Požadovaná délka léčby je pravděpodobně delší než 1 rok. Pro kontrolu účinnosti léčby se doporučuje monitorovat hladinu HDV RNA v séru každých 3–6 měsíců (C2). Úspěšnost léčby není přesně známa, ale asi u 20–40 % léčených dojde k setrvalé virologické odpovědi po skončení léčby s negativitou HDV RNA v séru a s tím spojeným histologickým zlepšením. U některých osob vymizí i HBsAg. Pokud je u HDV/HBV koinfikovaných osob trvale nebo in-

termittentně HBV DNA v séru > 2 000 IU/ml, je třeba uvažovat o léčbě infekce HBV s pomocí NA.

20.11 Pacienti s koinfekcí HBV a HCV

U naprosté většiny nemocných replikace HCV utlumí replikaci HBV, proto je hladina HBV DNA v séru většinou nízká nebo nedetekovatelná metodou PCR v reálném čase. Úvodní terapií volby je standardní léčba chronické infekce HCV (B1). Setrvalá virologická odpověď vzhledem k infekci HCV je zhruba stejně častá jako u pacientů s hepatitidou C bez současné HBV. Existuje potencionální riziko reaktivace HBV po útlumu replikace HCV. V tomto případě je na místě zahájení léčby NA podle obecně platných pravidel (B1).

20.12 Pacienti s extrahepatálními projevy infekce HBV

Antivirová léčba HBsAg pozitivních pacientů s aktivní replikací HBV a extrahepatálními projevy infekce HBV může vést k poklesu závažnosti nebo úplnému vymizení mimojaterních projevů infekce, kterými jsou zejména různé kožní choroby, polyarteritis nodosa a glomerulonefritida. V této indikaci je nejvíce zkušeností s LAM, ale předpokládá se, že ETV a TDV jsou účinnější. V některých indikacích může být účinná současně prováděná plazmaferéza a podávání kortikosteroidů (C2). Interferon alfa (pegylovaný nebo konvenční) může zhoršit mimojaterní projevy, jejichž podkladem je autoimunitní mechanismus.

21. Léčba nemocných s těžkým průběhem akutní hepatitidy B

Přibližně 95–99 % dospělých pacientů s akutní hepatitidou B se spontánně vyléčí a dojde u nich bez antivirové terapie k sérokonverzi HBsAg/anti-HBs (A1). Někteří pacienti s fulminantní hepatitidou nebo těžkou protražovanou subakutní jaterní nekrózou jsou kandidáty transplantace jater a mohou profitovat z léčby NA (A1). Nejvíce zkušeností je v této indikaci zatím s LAM, ale podání léků s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (ETV, TDV) je vhodnější. Proto by léčba LAM měla být zahájena pouze v případě, že není možné nebo přípustné podávat ETV nebo TDV. Délka léčby nebyla stanovena, ale doporučuje se pokračovat nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe (C2). Pokud nelze odlišit akutní hepatitidu B a reaktivaci chronické hepatitidy B, je na místě léčba NA (B1).

22. Význam jaterní biopsie a způsob provedení histologického hodnocení

Provedení jaterní biopsie je doporučeno pro stanovení stupně zánětlivě-nekrotické aktivity a fibrózy u pacientů s nejasnými indikacemi pro okamžité zahájení antivirové léčby. Biopsie může být rovněž užitečná pro posouzení přítomnosti jiných možných příčin jaterního onemocnění, jako jsou steatóza nebo steatohepatitida. Jaterní biopsie není ob-

vykle nutná u pacientů s jaterní cirhózou nebo u těch, u kterých je léčba indikována bez ohledu na stupeň aktivity a pokročilosti jaterního procesu. Je nezbytné, aby bioptický vzorek byl dostatečně velký pro přesné posouzení stupně jaterního poškození, zejména fibrózy (A1). I když je jaterní biopsie invazivním zákrokem, riziko závažných komplikací je velmi nízké (1/4 000–10 000 zákroků). Histologické hodnocení se provádí stejně jako u jiných chronických hepatitid (Knodell, Ishak, METAVIR). Odmítnutí jaterní biopsie pacientem či jeho neprovedení z důvodů nebezpečnosti zákroku u komplikovaného pacienta (hemofilie, trombocytopenie, koagulační poruchy, jaterní hemangiomy apod.) nesmí být důvodem k neposkytnutí léčby, pokud se jedná o klinicky a laboratorně jasně indikované případy.

V současnosti narůstá význam neinvazivních metod určujících pokročilost jaterní léze. Nejširšího uplatnění na tomto poli dosáhly metody měření jaterní elasticity, které mají v případech chronické HBV infekce akceptovatelnou výpovědní hodnotu. Je nicméně třeba určité zkušenosti při jejich použití, existuje řada faktorů, které mohou jejich výsledky negativně ovlivnit, např. obezita. Ke stanovení pokročilosti lze užít i některé tzv. krevní biomarkery jaterní fibrózy. Tato vyšetření jsou však spolehlivá pouze v diskriminaci jaterní cirhózy vs. non-cirhózy. K hodnocení jednotlivých stadií jaterní fibrózy se zatím nehodí.

Kombinace vyšetření jaterní elasticity a krevních biomarkerů jaterní fibrózy zvyšuje přesnost hodnocení pokročilosti jaterního procesu a snižuje nezbytnost provedení jaterní biopsie.

23. Způsob dispenzarizace pacientů s infekcí virem hepatitidy B

V České republice je ze zákona nařízena povinná izolace nemocných s akutní hepatitidou na infekčních klinikách či odděleních. Dále jsou pacienti nejméně 12 měsíců kontrolováni v jaterních poradnách při těchto pracovištích. Pokud infekce přejde do chronicity, je nutná dlouhodobá, event. celoživotní dispenzarizace v jaterních poradnách infekčních, gastroenterologických nebo interních pracovištích. V případě vzniku HCC na gastroenterologii a onkologii. Oprávnění poskytovat antivirovou léčbu chronické hepatitidy B mají pouze pracoviště garantovaná Českou hepatologickou společností a Společností infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Literatura

- Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P. (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kümpel P, Němeček V, Volfová M. (abecedně). Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Datum vydání doporučení: duben 2009. *Klin mikrobiol inf lék.* 2009;15(2):65–76.
- Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P, Galský J, Hůlek P, Kümpel P, Němeček V, Volfová M. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Datum vydání doporučení: duben 2009. *Prakt lék.* 2009; 89(4):167–176.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2012;57:167–185.

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

P. URBÁNEK¹, P. HUSA², J. ŠPERL³, S. PLÍŠEK⁴, L. ROŽNOVSKÝ⁵, P. KÜMPEL⁶

¹Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, ²Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno,

³Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha, ⁴Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové,

⁵Klinika infekčního lékařství FN Ostrava, ⁶Infekční oddělení Slezské nemocnice Opava

Preambule

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy C byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. Jsou založena především na doporučeních vydaných Evropskou asociací pro studium jater (EASL) v dubnu 2014. Doporučení definují preferovaný přístup k řešení problematiky HCV infekce. V oblasti léčby chronické HCV infekce je vždy zmíněno několik variant postupu. Tato skutečnost je dána rychlým vývojem nových protivirových preparátů a jejich nerovnoměrným zaváděním do rutinní praxe v jednotlivých zemích. Dostupnost preparátů proto může být v konkrétním případě faktorem limitujícím užití optimálního postupu.

Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou C v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s 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,
- tetování a piercing neprováděné za aseptických podmínek (zejména amatérsky),
- pravidelné dialyzační léčení (PDL),
- profesionální riziko expozice HCV,
- sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní (častější mezi muži, kteří mají styk s muži),
- rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní,

- vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos),
- iatrogenní přenos,
- přenos orgánovým štěpem před rokem 1992.

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. Od zahájení rutinního testování krevních dárců na přítomnost infekce HCV (v roce 1992) je hlavní cestou šíření infekce sdílení infikovaného injekčního instrumentaria při injekční aplikaci drog.

1.1 Prevence přenosu HCV

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

- HCV pozitivní osoba nesmí darovat krev, orgány, tkáň či sperma,
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoliv expozici jiné osoby infikovanou krví,
- HCV pozitivní injekční uživatel drog by měli být zařazeni do programu kontrované výměny injekčního instrumentaria a všech dalších potřeb, pokud nejsou indikovány k odvykací léčbě,
- HCV pozitivní osoba by měla být poučena, že riziko přenosu HCV sexuální cestou je malé a infekce sama o sobě není indikací k používání bariérové antikoncepce v dlouhodobém monogamním vztahu. Doporučení použití bariérové antikoncepce při náhodném sexu není tím dotčeno. Metody bezpečného sexu jsou dostatečnou prevencí přenosu,
- HCV pozitivní osoba by měla bránit i náhodnému použití svého zubního kartáčku, holicích potřeb apod. další osobou.

2. Přirozený průběh HCV infekce

Studie o přirozeném průběhu HCV infekce ukazují, že 55–85 % pacientů, kteří se infikují virem hepatitidy C, není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat a infekce

u nich tudíž přejde do chronického stadia. U 5–20 % osob z tohoto počtu dojde během 20–25 let k rozvoji jaterní cirhózy. Osoby s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci mají riziko rozvoje end-stage-liver disease (cca 30 % během 10 let) a riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC, 1–2 % ročně). Faktory asociované s progresí jaterního postižení při chronické HCV infekci jsou:

1. přenos infekce ve vyšším věku (riziko narůstá po 40.–45. roce věku),
2. konzumace alkoholu ≥ 50 g denně,
3. obezita a jaterní steatóza z jakéhokoliv jiného důvodu,
4. koinfekce HCV/HBV a HCV/HIV,
5. vyšší stupeň jaterního postižení nežli portální fibróza v iniciální jaterní biopsii (METAVIR ≥ 2 a Ishak ≥ 3).

Chronická HCV infekce je rovněž asociována s celou řadou tzv. extrahepatálních manifestací. Nejdůležitějším stavem z této skupiny je smíšená kryoglobulinémie. Symptomatická smíšená kryoglobulinémie je indikací k protivirové léčbě bez ohledu na stupeň jaterního postižení.

3. Laboratorní vyšetřovací metody

3.1 Sérologické detekční metody

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

3.1.1 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 viru 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),
- zdravotníci pracovníci a další osoby s anamnézou poranění injekční jehlou (bez ohledu na sérologický stav, event. zdroje) nebo osoby se slizniční expozicí krvi HCV pozitivní osoby,
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby.

3.2 Molekulárně genetické metody

Molekulárně genetické metody prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru či tkáních infikovaného jedince. Největšího rozšíření v současné době dosáhla metoda polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT-PCR). Dostupná je kvalitativní varianta, většinou se však používá ve variantě kvantitativní. Hladina HCV RNA se udává v IU/ml.

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

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

3.3 Genetické vyšetření infikované osoby

Stanovení genotypu *IL28B* infikované osoby ztratilo s nástupem režimů používajících vysoce účinná přímá antivirotika (DAA) svou prediktivní hodnotu. Toto vyšetření má smysl pouze v případech, kdy v důsledku ekonomických omezení je nutno používat stále varianty protivirové léčby založené na dvojkombinaci PEG-IFN + ribavirin. Rovněž v případech, kdy protivirová léčba spočívá v podání trojkombinace PEG-IFN + ribavirin + boceprevir/telaprevir, je prediktivní hodnota stanovení genotypu *IL28B* minimální.

4. Diagnostická kritéria

4.1 Akutní HCV infekce

Akutní HCV infekce je diagnostikována velmi vzácně pro častou absenci klinických příznaků v akutním stadiu HCV infekce.

Spolehlivě lze stanovit diagnózu akutní HCV infekce pouze tehdy, je-li dokumentována sérokonverze na anti-HCV reaktivitu. Příčinou je skutečnost, že neexistuje sérologický marker akutní infekce HCV. O akutní HCV infekci lze také hovořit v případech, kdy jsou klinické příznaky v souladu s obrazem akutní hepatitidy. Jde především o tyto příznaky:

- sérová hladina ALT $> 10\times$ horní hranice normy,
- ikterus,
- nejsou známky chronického jaterního onemocnění nebo jiné možné příčiny akutní hepatitidy.

Positivním momentem může být i identifikace možného rizikového faktoru přenosu infekce HCV. Ve fázi akutní infekce je pozitivní sérová HCV RNA, nicméně během akutní fáze infekce byla popsána krátká období negativity sérové HCV RNA. Jedno negativní vyšetření sérové HCV RNA tedy diagnózu HCV infekce nevylučuje a také nemusí zna-

menat v konkrétním případě spontánní eliminaci viru. Stanovení HCV RNA je třeba opakovat. Vhodný interval mezi vyšetřeními HCV RNA k potvrzení eliminace viru je 12 týdnů.

4.2 Chronická HCV infekce

Diagnóza chronické HCV infekce je založena na pozitivním průkazu sérové HCV RNA i anti-HCV protilátek v přítomnosti známek chronické hepatitidy, tj. elevaci sérové hladiny ALT nebo histologických známek chronické hepatitidy. V případech akutní HCV infekce prakticky nedochází k eliminaci viru po více než 4–6 měsících od přenosu, proto může být pro definici chronické HCV infekce užít i tento časový parametr.

4.3 Hodnocení léčebné odpovědi

Terminologii pro hodnocení virologické odpovědi uvádí *tabulka 1*.

5. Stanovení pokročilosti jaterního onemocnění

Před zahájením protivirové léčby by měla být stanovena pokročilost jaterního onemocnění. Důvodem je především snaha identifikovat osoby s jaterní cirhózou či pokročilou (přemosťující) fibrózou, protože prognóza osob po protivirové léčbě je definována stadiem poškození jater před zahájením léčby. Znalost stadia jaterního poškození je rovněž důležitá pro načasování zahájení protivirové léčby. Tento moment se jeví v současné době rychlého rozvoje možností léčby jako velmi důležitý.

I pacienti s trvale normální aktivitou ALT mohou mít významnou fibrózu, i u těchto osob je proto indikováno vyšetření pokročilosti poškození.

Referenční metodou pro stanovení pokročilosti stále zůstává jaterní biopsie. Umožňuje hodnocení zánětlivé aktivity (grading) i stupně fibrózy (staging).

5.1 Jaterní biopsie a neinvazivní metody stanovení pokročilosti

Hlavním přínosem jaterní biopsie provedené před léčbou je poskytnutí informací o stadiu fibrózy a aktivitě zánětu jaterní tkáň. 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 významnou fibrózu. Osoby s takto pokročilou fibrózou jsou ve vysokém riziku progresu fibrózy bez ohledu na trvale normální biochemickou aktivitu. Riziko závažných komplikací po správně provedené necílené jaterní biopsii je 1/4 000–1/10 000.

V poslední době narůstá množství údajů o použití neinvazivních metod k určení pokročilosti jaterní léze. Nejsířšího uplatnění na tomto poli dosáhly metody měření jaterní elasticity, které mají v případech chronické HCV infekce akceptovatelnou výpovědní hodnotu. Je nicméně třeba určitě zkušenosti při jejich použití, existuje řada faktorů, které mohou jejich výsledky negativně ovlivnit, např. obezita.

Ke stanovení pokročilosti lze užít i některé tzv. krevní biomarkery jaterní fibrózy. Tato vyšetření jsou však spolehlivá pouze v diskriminaci jaterní cirhóza vs. non-cirhóza. K hodnocení jednotlivých stadií jaterní fibrózy se nehodí.

Kombinace vyšetření jaterní elasticity a krevních biomarkerů jaterní fibrózy zvyšuje přesnost hodnocení pokročilosti jaterního procesu a snižuje potřebnost provedení jaterní biopsie.

Kromě zmíněných metod lze v indikovaných případech použít transjugulární techniku provedení jaterní biopsie (s výhodou měření portosystémového gradientu). Jaterní

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

Rezistence, null response (NR)	Pokles HCV RNA ve 12. týdnu léčby o $< 2\log_{10}$ proti výchozím hodnotám.
Relaps	Znovuobjevení se sérové HCV RNA po skončení terapie.
Breakthrough (fenomén průlomu)	Během léčby, po dosažení virologické odpovědi, dojde ke znovuobjevení sérové HCV RNA.
Částečná odpověď	Ve 12. týdnu léčby je HCV RNA detekovatelná, ale proti výchozím hodnotám je ve 12. týdnu pokles HCV RNA $> 2\log$. Ve 24. týdnu léčby je HCV RNA i nadále detekovatelná.
Virologická odpověď na konci léčby (ETVR)	Nedetekovatelná sérová HCV RNA metodou PCR s detekčním limitem < 15 IU/ml v okamžiku ukončení protivirové léčby.
Setrvalá virologická odpověď (SVR)	Negativní sérová HCV RNA metodou PCR s detekčním limitem < 15 IU/ml ve 12. (SVR12) nebo ve 24. týdnu po skončení terapie (SVR24).

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

biopsie je také považována za metodu vhodnou k použití v případě rozporných výsledků neinvazivních metod či v případech suspekce na kombinované příčiny jaterního onemocnění (abúzus alkoholu, koinfekce HCV/HBV, metabolický syndrom, autoimunitní postižení).

6. Indikace zahájení terapie chronické infekce virem hepatitidy C

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí dosud protivirově neléčení, v minulosti léčení neúspěšně (tj. bez dosažení SVR), kteří léčení chtějí být a nemají žádnou kontraindikaci léčby, jsou kandidáty protivirové terapie.

Léčba by měla být upřednostněna u pacientů s pokročilou fibrózou (METAVIR F3-F4) a u pacientů s vážnými projevy mimojaterního postižení (symptomatická kryoglobulinémie nebo HCV-asociovaná imunokomplexová nefropatie). Léčba je indikována i u pacientů s méně pokročilou fibrózou (METAVIR F2). Léčba pacientů s minimální fibrózou (METAVIR F0-F1) může být odložena. Odložení léčby by nicméně mělo být s pacientem diskutováno a finální rozhodnutí by mělo jeho názor zohlednit. Pacienti s odloženou léčbou by měli být sledováni v pravidelných intervalech za účelem včasného zachycení významné progresy onemocnění a diskuze o zahájení léčby s ohledem na rychlý vývoj a rozšiřování terapeutických možností.

U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou lze v současné době uvažovat o zahájení protivirové léčby některým z bezinterferonových režimů, ideálně i režimů bez ribavirinu. Přestože literární data o účinnosti a bezpečnosti protivirové léčby u těchto pacientů jsou velmi limitovaná, představují tito pacienti skupinu osob, u kterých je v případě dosažení SVR efekt léčby patrný ve velmi krátké době. Léčba těchto pokročilých pacientů by měla být přísně centralizována a měla by u nich být zvažena indikace k transplantaci jater.

7. Cíle terapie chronické infekce virem hepatitidy C

Cílem terapie je zabránit rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV infekce, včetně pokročilé jaterní fibrózy, cirhózy, dekompenzované cirhózy a hepatocelulárního karcinomu – HCC, což je podmíněno dosažením eradikace infekce. Eradikací infekce je myšleno dosažení SVR ve smyslu výše uvedené definice (viz *tabulka 1*). U osob se SVR dochází k významnému snížení jaterní morbidity i mortality. Pacienti s jaterní cirhózou, u nichž bylo dosaženo eradikace HCV infekce, mají významně snížené riziko dekompenzace cirhózy a HCC. Minimální riziko rozvoje HCC však trvá, proto je u těchto osob indikována standardní surveillance HCC.

8. Kontraindikace protivirové léčby

8.1 IFN- α a ribavirin

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

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

Použití pegylovaného IFN- α není doporučováno dále u osob s počtem trombocytů $\leq 90\,000/\text{ml}$ a/nebo s absolutním počtem neutrofilů $< 1\,500/\text{ml}$.

8.2 Přímě působící virostatika

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

9. Protivirová léčiva

9.1 Úvod

V posledních 10–12 letech byla standardní terapie chronické infekce HCV založena na podání kombinace pegylovaných interferonů alfa (PEG-IFN) s ribavirinem (RBV). V roce 2011 vstoupila léčba virové hepatitidy C do zcela nového období, které je charakterizováno rychlým průnikem tzv. přímo působících virostatik (DAA, Directly Acting Antivirals) do terapeutických kombinací HCV infekce. Přímě působící virostatika mají svůj název odvozen od mechanismu účinku. Látky této skupiny přímo inhibují některý z enzymů uplatňujících se v průběhu replikačního cyklu HCV. V rámci replikace HCV dochází k syntéze jediného prekurzorového proteinu, který je translačním produktem celého virového genomu. Jeho následné štěpení zahajuje virová proteáza, která postupně uvolňuje jednotlivé strukturální i nestrukturální proteiny. Posledním krokem procesu je uvolnění RNA polymerázy, která je klíčovým enzymem celé replikace. DAA jsou látky inhibující nejčastěji buď právě proteázu (produkt NS3/4 oblasti virového genomu), či RNA polymerázu (produkt NS5B).

Prvními preparáty skupiny DAA, které se dostaly do běžné praxe, byly boceprevir a telaprevir. Boceprevir a telaprevir představují první generaci virostatik, nebo také tzv. „první vlnu první generace“. Používají se pouze a zásadně v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Tato první virostatika mají účinek pouze u HCV genotypu 1, u ostatních genotypů mají efekt buď nulový, nebo velice slabý s vysokým rizikem vzniku virologické rezistence. Jejich účinnost (% dosažení SVR) v trojkombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem se u genotypu HCV 1 pohybuje kolem 65–70 %.

V průběhu roku 2013 a 2014 byly schváleny k užití u chronické HCV infekce i další preparáty, především sofosbuvir, simeprevir a daclatasvir. U řady dalších probíhají schvalovací procedury na úrovni FDA a EMA v současné době. Jejich ukončení je plánováno na druhou polovinu roku 2014.

Předkládané standardy se podrobně věnují použití preparátů registrovaných k použití u HCV infekce ke 30. 6. 2014. V ČR jsou v době vydání těchto doporučení ze skupiny DAA v běžném užití pouze boceprevir a telaprevir. U sofosbuviru, simepreviru a daclatasviru byla zahájena správná řízení. Vzhledem k této situaci, rychlému vývoji a obtížně

odhadnutelnému okamžiku ukončení správních řízení je v předkládaných doporučeních (stejně jako v doporučeních EASL) uvedeno vždy několik racionálních variant léčby v daných podskupinách pacientů s chronickou HCV infekcí. Při rozhodování o optimálním léčebném postupu je třeba individuálně zohlednit především skutečně dostupné preparáty a načasování zahájení léčby.

Jednoznačným trendem léčby chronické HCV infekce je preference tzv. bezinterferonových režimů, ideálně i režimů bez podání ribavirinu. Tyto režimy však v současné době představují ekonomicky nejnáročnější variantu terapie. Právě pro svou ekonomickou náročnost si starší léčebné varianty postavené na podání pegylovaných interferonů, ribavirinu, bocepreviru a telapreviru ponechávají v ČR své určité postavení i v současnosti. A to i přes jednoznačně dokázanou skutečnost, že nové varianty léčby jsou účinnější a bezpečnější.

Zástupci České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství se ve spolupráci s účastníky každého jednotlivého správného řízení snaží o nalezení optimálního řešení této složité situace, které by zpřístupnilo moderní varianty léčby i pacientům v ČR.

9.2 Pegylované interferony, ribavirin

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

9.3 Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF) je syntetický nukleotidový inhibitor (analog uridinu) virové RNA dependentní RNA polymerázy (RdRp, produkt NS5B oblasti virové genomu). Sofosbuvir je prodrug, který je intracelulárně trifosforylován, a následně je pomocí RdRp inkorporován do HCV RNA. Mechanismem účinku je tzv. ukončení řetězce, kdy po navázání aktivní látky (v našem případě SOF) nemůže pokračovat další řetězení dceřině virové RNA. SOF je účinný u všech hlavních nejrozšířenějších genotypů HCV (1–6), neinterferuje se syntézou lidské DNA či RNA, neinhibuje ani mitochondriální RNA polymerázy.

SOF není metabolizován systémem cytochromu, potenciál lékových interakcí je tedy mnohem omezenější nežli u virostatik nižších generací. SOF je substrátem lékového transportéru P-gp a „breast cancer resistance protein“ (BCRP), jeho aktivní metabolit však nikoliv. Potentní in-

duktory P-gp ve střevě (rifampicin, karbamazepin a fenytoin) snižují plazmatickou hladinu SOF, snižuje se tedy i intracelulární přítomnost aktivního metabolitu a dochází ke snížení protivirové účinnosti SOF. Naopak inhibitory P-gp/BCRP zvyšují plazmatickou hladinu SOF, avšak nikoliv aktivního metabolitu, takže SOF může být s inhibitory podáván současně.

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

9.4 Simeprevir

Simeprevir (SMV) je specifický inhibitor virové NS3/4A serinové proteázy. Někdy bývá označován jako virostatikum „druhé vlny první generace“ DAA. SMV je transformován pomocí systému CYP3A4, a proto může jeho podání podléhat interakcím s inhibitory či induktory tohoto systému. Inhibitory CYP3A4 hladinu SMV zvyšují, hrozí proto vzrůst jeho sérové hladiny, které vede k vyššímu výskytu závažnějších NÚ. Podání induktorů CYP3A4 naopak zvyšuje odbourávání SMV, plazmatické hladiny klesají a důsledkem je ztráta protivirové účinnosti. Z důvodu tohoto potenciálu lékových interakcí je proto potřeba v rizikových případech zkontrolovat podávanou medikaci se seznamem kontraindikovaných a rizikových látek, který je součástí SPC SMV.

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

9.5 Daclatasvir

Daclatasvir je inhibitor replikačního komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a to sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Daclatasvir je metabolizován pomocí CYP3A4, je inhibitorem P-gp. Má proto rovněž potenciál lékových interakcí. Nicméně do této chvíle nebyly uvolněny relevantní informace na toto téma. Je proto třeba vyčkat zveřejnění SPC.

Daclatasvir (výrobce BristolMyers-Squibb, USA) je dostupný ve formě tablet obsahující 60 mg účinné látky. Celková denní dávka je 60 mg, tj. 1 tableta denně.

10. Terapie HCV infekce

Počínaje rokem 2014 je pro pacienty s chronickou HCV infekcí dostupná celá řada léčebných kombinací, ze kterých

Tabulka 2
Dávkování pegylovaných interferonů a ribavirinu

Generické jméno (firemní název)	Doporučené dávkování
Kombinované režimy peginterferon + ribavirin	
Peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys, Hoffmann-La Roche)	180 µg s.c. 1× týdně bez ohledu na tělesnou hmotnost
Peginterferon alfa-2b (12 kD) (Pegintron, MSD)	1,5 µg/kg s.c 1× týdně
Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough CEAG), (Copegus, Hoffmann-La Roche)	800–1 400 mg p.o. denně (ve 2 dávkách). Denní dávka závislá na genotypu HCV a tělesné hmotnosti.

budou mít užitek jak pacienti dosud neléčení, tak osoby s neúspěšnou léčbou v minulosti. Indikace a podání jednotlivých léčebných variant je závislé na genotypu HCV, případně i subtypu HCV, stupně pokročilosti jaterního postižení, výsledku předchozí léčby a výsledku detekce substitučních mutací virového genomu vedoucích k virologické rezistenci na některá známá DAA. Indikace jsou stejné pro HCV monoinfikované pacienty i pro pacienty s HCV/HIV koinfekcí.

V následujícím textu budou popsány u každého genotypu všechny dostupné možnosti protivirové léčby se stručným přehledem dostupných klinických dat ke každé variantě.

10.1 Genotyp HCV 1

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

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí *tabulka 2*. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

Tato varianta se jeví jako nejúčinnější a nejjednodušší u pacientů, kteří mohou být léčeni režimem obsahujícím PEG-IFN. Tento postup nemá riziko selekce rezistentních variant viru. Účinnost kombinace zkoumala studie NEUTRINO. SVR bylo dosaženo celkem v 89 % případů, u subtypu 1a v 92 % a u subtypu 1b v 82 % případů. Pacienti s jaterní cirhózou měli SVR v 80 %, pacienti bez jaterní cirhózy v 92 % případů. Žádné selhání léčby nebylo spojeno se vznikem rezistence na sofosbuvir. Do této chvíle nebyla publikována data u pacientů s neúspěšnou protivirovou léčbou v minulosti ani u pacientů s HCV/HIV koinfekcí.

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

Dávkování PEG-IFN a RBV je uvádí *tabulka 2*. Simeprevir je podáván v dávce 150 mg denně.

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

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

Ve všech případech by měla být léčba ukončena, pokud v týdnech 4, 12 nebo 24 je sérová HCV RNA ≥ 25 IU/ml. Tato varianta léčby není doporučována u pacientů infikovaných subtypem HCV 1a s prokazatelnou rezistentní variantou Q80K ve struktuře NS3 proteázy před zahájením léčby.

Kombinace se simeprevirem byla u dosud neléčených pacientů zkoumána ve studiích QUEST-1 a QUEST-2, celková SVR byla 80 % a 81 %. Kumulovaná data z obou studií ukázala, že u subtypu 1b byla SVR 85 %. U subtypu 1a bez varianty Q80K byla SVR 84 %, v případě pozitivního průkazu pouze 58 %. Při hodnocení podle stupně jaterního postižení bylo dosaženo těchto výsledků:

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

U dosud neléčených pacientů s koinfekcí HCV/HIV byla SVR 79 %.

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

10.1.3 Léčebná varianta 3: PEG-IFN + RBV + daclatasvir

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí *tabulka 2*. Daclatasvir je podáván v dávce 60 mg denně.

Základní trojkombinace by měla být podávána ve všech případech 12 týdnů. U pacientů, kteří nedosáhli hladiny HCV RNA ≤ 25 IU/ml ve 4. týdnu léčby a nedetekovatelné HCV RNA v 10. týdnu, by měla trojkombinace pokračovat dalších 12 týdnů, celkem tedy 24 týdnů. U pacientů, kteří tato kritéria splní, by měla být léčba daclatasvirem ukončena ve 12. týdnu a do 24. týdne by měla pokračovat léčba kombinací PEG-IFN + RBV.

Tato léčebná varianta může být podle dostupných výsledků nabídnuta pouze pacientům infikovaným subtypem 1b. SVR bylo v této skupině dosaženo v 87 % případů, u subtypu 1a pouze v 58 % případů. O daclatasviru bylo nicméně do současné doby zveřejněno relativně málo klinických výsledků.

10.1.4 Léčebná varianta 4: RBV + sofosbuvir

Dávkování RBV uvádí *tabulka 2*, sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 24 týdnů. Tato léčebná varianta může být nabídnuta pouze osobám, které nemohou být léčeni pegylovaným interferonem a jejich léčba přitom nesnese odkladu. Její účinnost není optimální, měla by být proto užita pouze v případech, kdy není jiná varianta bezinterferonového režimu dostupná. U dosud neléčených pacientů byla tato kombinace zkoumána ve studii ELECTRON. Bylo dosaženo SVR v 84 % případů. U osob v minulosti neúspěšně léčených byla SVR pouze 10 %.

10.1.5 Léčebná varianta 5: sofosbuvir + simeprevir

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně a simeprevir v dávce 150 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

Dostupná data do této chvíle nesevďčí pro výhodu doplnění ribavirinu v obvyklém dávkování k této kombinaci.

Nicméně jeho přidání k léčbě může být uváženo v případech pacientů s výskytem negativních prediktorů efektu léčby, zejména u pacientů s neúspěchem předchozí léčby a u pacientů s jaterní cirhózou.

Data pro toto doporučení poskytla studie COSMOS. Ve skupině null-responderů na terapii PEG-IFN + RBV a postižením charakteru METAVIR F0-F2 bylo SVR dosaženo v 96 % u osob léčených po dobu 12 týdnů s ribavirinem a 93 % při léčbě 12 týdnů bez ribavirinu. Prodloužení léčby na 24 týdnů nevedlo k navýšení SVR.

10.1.6 Léčebná varianta 6: sofosbuvir + daclatasvir

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně a daclatasvir v dávce 60 mg denně.

Délka léčby:

- Dosud neléčené osoby 12 týdnů
- Opakovaně léčené osoby 24 týdnů (včetně osob po neúspěšné léčbě trojkombinací s boceprevirem nebo telaprevirem)*

Dostupná data do této chvíle nesvědčí pro výhodu doplnění ribavirinu v obvyklém dávkování k této kombinaci.

Nicméně jeho přidání k léčbě může být uváženo v případech pacientů s výskytem negativních prediktorů efektu léčby, zejména u pacientů s neúspěchem předchozí léčby a u pacientů s jaterní cirhózou.

U dosud neléčených pacientů vedla 24týdenní léčba k SVR ve 100 %. U pacientů neúspěšně léčených kombinací PEG: IFN + RBV + boceprevir byla SVR 100 %, v případě telapreviru 95 %. Dosud neléčené osoby dosáhly po 12 týdnech léčby SVR v 98 % případů (bez RBV). Publikované a citované výsledky byly však dosaženy na malých počtech pacientů.

10.1.7 Léčebná varianta 7: PEG-IFN + RBV + boceprevir nebo telaprevir

Podle současných znalostí a dostupných dat se jedná v dané indikaci o léčebnou variantu použitelnou pouze v případě, že ostatní varianty výše uvedené nejsou ve zdravotním systému dostupné.

10.1.7.1 Dosud neléčení pacienti

10.1.7.1.1 Pravidla léčby s použitím bocepreviru

1. Doporučená dávka bocepreviru je 800 mg 3× denně, užívání je nutné 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 nebo 44 týdnů.
2. Pacienti **bez jaterní cirhózy** léčení trojkombinací PEG-IFN, RBV + boceprevir se 4týdenní *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, 4 týdny PEG-IFN + RBV a poté 44 týdnů PEG-IFN + RBV + BOC.
4. Je-li sérová HCV RNA > 1 000 IU/ml v 8. týdnu nebo ve 12. týdnu > 100 IU/ml, musí být léčba trojkombinací ukončena. Léčbu je nutno ukončit rovněž v případě, že ve 24. týdnu je HCV RNA detekovatelná (tj. nad detekčním limitem použité metody).

10.1.7.1.2 Pravidla léčby s použitím telapreviru

1. Doporučená dávka telapreviru je 750 mg 3× denně spolu s jídlem, nejlépe tučným. Celková denní dávka může být rozdělena jen do dvou dílčích dávek po 1 25 mg. Doporučený interval požití je v tomto případě 12 hodin. Telaprevir se podává od počátku léčby v trojkombinaci (není *lead in fáze*) po dobu 12 týdnů a následuje 12 nebo 36 týdnů dvojkombinační léčby PEGIFN + RBV.

2. Pacienti bez jaterní cirhózy léčení trojkombinací PEG-IFN + RBV + telaprevir, kteří jsou HCV RNA negativní v týdnu 4 a 12, mohou být léčeni po dobu jenom 24 týdnů.
3. Pacienti s jaterní cirhózou by měli být léčeni po dobu 48 týdnů.
4. Trojkombinace obsahující telaprevir by měla být ukončena pokud je HCV RNA > 1 000 IU/ml ve 4. nebo 12. týdnu léčby nebo detekovatelná ve 24. týdnu léčby.

10.1.7.2 Opakovaná léčba

10.1.7.2.1 Pravidla léčby s použitím bocepreviru

1. Pacienti s null-response na předchozí protivirovou léčbu a pacienti s jaterní cirhózou (bez ohledu na typ odpovědi na předchozí léčbu)
Léčba trvá celkově 48 týdnů. V týdnech 1–4 je léčba vedená kombinací PEG-IFN + RBV (*lead in fáze*), poté následuje 44 týdnů léčby trojkombinací PEG-IFN + RBV + BOC.
2. Pacienti relabující po přechodí léčbě nebo pacienti s částečnou odpovědí na předchozí léčbu
Léčba trvá celkově 48 týdnů. V týdnech 1–4 je léčba vedená kombinací PEG-IFN + RBV, následuje léčba trojkombinací PEG-IFN + RBV + BOC do týdne 36 a poté následuje 12 týdnů léčba kombinací PEG-IFN + RBV.

Pro obě skupiny pacientů platí toto pravidlo pro předčasné ukončení:

Je-li sérová HCV RNA > 1 000 IU/ml v 8. týdnu nebo ve 12. týdnu > 100 IU/ml, musí být léčba ukončena. Léčbu je nutno ukončit rovněž v případě, že ve 24. týdnu je HCV RNA detekovatelná (tj. nad detekčním limitem použité metody).

10.1.7.2.2 Pravidla léčby s použitím telapreviru

1. Pacienti relabující po přechodí léčbě
Léčba v tomto případě trvá 24 týdnů. V týdnech 1–12 je léčba vedena trojkombinací PEG-IFN + RBV + TVR a poté následuje 12 týdnů léčby dvojkombinací PEG-IFN + RBV.
2. Pacienti s částečnou nebo nulovou odpovědí na předchozí léčbu a všichni pacienti s jaterní cirhózou. Léčba v tomto případě trvá 48 týdnů. V týdnech 1–12 je léčba vedena trojkombinací PEG-IFN + RBV + TVR a poté následuje 36 týdnů léčby dvojkombinací PEG-IFN + RBV.

Pro obě skupiny pacientů platí toto pravidlo pro předčasné ukončení:

Léčba by měla být ukončena, pokud je sérová HCV RNA ve 4. nebo 12. týdnu léčby > 1 000 IU/ml.

Důvodem je opět vysoké riziko vzniku virové rezistence.

10.1.8 Léčebná varianta 8: PEG-IFN + RBV

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí *tabulka 2*.

* Jde o jedinou variantu, pro kterou existují první informace o použití u pacientů neúspěšně léčených kombinacemi PEG-IFN + RBV + boceprevir/telaprevir.

Jedná se o způsob léčby, který v roce 2014 zdaleka nelze považovat za optimální. Tuto variantu léčby lze použít v současné době pouze pro dosud **neléčené pacienty** a při splnění všech následujících předpokladů:

- V systému zdravotní péče nejsou dostupná virostatika druhé generace (simeprevir).
- Pravděpodobnost dosažení SVR při kombinaci PEG-IFN + RBV je vysoká, srovnatelná s použitím kombinace PEG-IFN + RBV + BOC/TVR (cca 80–85 %).

Mezi faktory, které lze použít k predikci léčebné odpovědi, patří především genotyp *IL28B* a věk pacienta, výchozí virémie, pokročilost jaterního onemocnění (stupeň jaterní fibrózy) a přidružená onemocnění. Posouzení těchto faktorů a zhodnocení pravděpodobnosti dosažení SVR je přísně individuální, rozhodnutí o podání tohoto režimu činí ošetřující lékař za souhlasu pacienta.

10.2 Genotyp HCV 2

Ideální léčebnou variantou se jeví kombinace sofosbuviru s ribavirinem. Tam, kde tato možnost není dostupná, je akceptovatelnou variantou kombinace PEG-IFN + RBV.

10.2.1 Léčebná varianta 1: sofosbuvir + RBV

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně a ribavirin ve standardním dávkování (*tabulka 2*). Délka léčby je 12 týdnů.

Při použití této kombinace bylo dosaženo po 12 týdnech léčby SVR v 95 % případů. Léčba byla účinnější u pacientů bez jaterní cirhózy (97 % vs. 83 %). Pacienti s jaterní cirhózou mohou dle dosavadních znalostí profitovat z léčby prodloužené na 16 týdnů (studie FUSION). Navýšení SVR při takto vedené léčbě bylo proti 12 týdnům o 18 % (60 % vs. 78 %). Vysoké účinnosti léčby, kolem 90 %, bylo dosaženo i ve skupině pacientů s předchozí neúspěšnou protivirovou léčbou PEG-IFN + RBV. Jde však většinou o výsledky na početně malých patientských skupinách.

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

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí *tabulka 2*. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

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

10.2.3 Léčebná varianta 3: PEG-IFN + RBV

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí *tabulka 2*.

Tuto variantu léčby lze použít v současné době pouze pokud v systému zdravotní péče nejsou dostupná virostatika výše zmíněná.

10.3 Genotyp HCV 3

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

Dávkování PEG-IFN a RBV je uvedeno v *tabulce 2*. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

Tato kombinace se jeví jako nejúčinnější varianta při nejkratší délce trvání terapie. Znalosti o účinnosti této léčby pocházejí ze studie LONESTAR-2, kde bylo dosaženo SVR u 83 % pacientů (20/24 pacientů). Do studie vstoupilo 12 cirhotiků a 10 z nich dosáhlo SVR.

10.3.2 Léčebná varianta 2: RBV + sofosbuvir

Dávkování RBV je uvedeno v *tabulce 2*. Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně. Délka léčby je 24 týdnů.

Tato terapie je považována za suboptimální u pacientů neúspěšně léčených v minulosti s jaterní cirhózou.

Účinnost této varianty léčby ve studii VALENCE (24 týdnů) byla následující:

• Pacienti dosud neléčení bez jaterní cirhózy	SVR 94 %
• Pacienti dosud neléčení s jaterní cirhózou	SVR 92 %
• Pacienti opakovaně léčení bez jaterní cirhózy	SVR 87 %
• Pacienti opakovaně léčení s jaterní cirhózou	SVR 60 %

10.3.3 Léčebná varianta 3: sofosbuvir + daclatasvir

Sofosbuvir je podáván v dávce 400 mg denně, daclatasvir 60 mg denně. Délka léčby je u pacientů neléčených 12 týdnů, u pacientů neúspěšně léčených v minulosti 24 týdnů.

Dostupná data do této chvíle nesvědčí pro výhodu doplnění ribavirinu v obvyklém dávkování k této kombinaci.

Nicméně jeho přidání k léčbě může být uváženo v případech pacientů s výskytem negativních prediktorů efektu léčby, zejména u pacientů s neúspěchem předchozí léčby a u pacientů s jaterní cirhózou.

O této léčebné variantě je dostupných do této chvíle minimum informací. U pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy bylo dosaženo SVR v 89 % případů (16/18 pacientů). Ribavirin v této skupině neměl žádný pozitivní přínos.

10.3.4 Léčebná varianta 3: PEG-IFN + RBV

Dávkování PEG-IFN a RBV uvádí *tabulka 2*.

Tuto variantu léčby lze použít v současné době pouze pro **dosud neléčené** pacienty, pokud nespádají do léčebné varianty 10.3.1 až 10.3.3. U ostatních pacientů je možno tuto variantu použít pouze tehdy, pokud v systému zdravotní péče nejsou dostupná virostatika výše zmíněná.

Opakovanou léčbu PEG-IFN + RBV v délce 48 týdnů je možno použít jen u pacientů, kteří nedosáhli SVR po úvodní léčbě trvající jen 24 týdnů, a pokud nejsou v systému zdravotní péče dostupná virostatika výše zmíněná.

10.4 Genotypy HCV 4–6

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

11. Monitorování účinnosti léčby HCV infekce

Monitorování účinnosti léčby je založeno na opakovaném sledování sérových hladin HCV RNA. K tomuto účelu je třeba užívat metody o standardní citlivosti ≤ 15 IU/ml. Nutné je dbát na to, aby při sledování jednoho konkrétního pacienta byla využívána stejná metoda, ideálně stejná laboratoř. Pro účely monitorování účinnosti léčby a pro kvalifikované rozhodování o pokračování či naopak o ukončení protivirové léčby je třeba respektovat definované časové body, kdy je vyšetření HCV RNA indikováno. Časové body,

kdy je vhodné vyšetření HCV RNA, se můžou u jednotlivých léčebných variant lišit, vždy byly však určeny tak, aby znalost HCV RNA v daném okamžiku měla vliv na předepsaný léčebný režim. Obecně jde o tyto indikace:

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

11.1 Monitorování léčby u jednotlivých léčebných variant PEG-IFN + RBV + sofosbuvir

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

PEG-IFN + RBV + simeprevir

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

PEG-IFN + RBV + daclatasvir

- zahájení léčby, týdny 4, 10, 24 (konec léčby),
- týdny 12 a/nebo 24 po skončení léčby.

Bezinterferonové režimy

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

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

Pravidla **předčasného ukončení** (futility rules) z důvodu minimální/nulové pravděpodobnosti dosažení SVR, byla definována pouze pro trojkombinaci PEG-IFN + RBV + SMV:

Léčba tímto režimem by měla být ukončena, pokud je HCV RNA ≥ 25 IU/ml v týdnu 4, 12 nebo 24.

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

Pravidla **pro zkrácení léčby** (léčba vedená podle odpovědi) byla definována pouze pro kombinaci PEG-IFN + RBV + daclatasvir.

- Pacienti, kteří nedosáhnou HCV RNA < 25 IU/ml v týdnu 4 a mají detekovatelnou HCV RNA v týdnu 10, by měli být léčeni kompletní trojkombinací celkem 24 týdnů.
- Pacienti, kteří dosáhnou HCV RNA < 25 IU/ml v týdnu 4 a mají nedetekovatelnou HCV RNA v týdnu 10, by měli ukončit léčbu daclatasvirem v týdnu 12 a měli by pokračovat v terapii kombinací PEG-IFN + RBV do 24. týdne.

12. Metody zvýšení adherence pacientů k léčbě

Plná adherence ke všem podávaným a výše diskutovaným preparátům je základní podmínkou dosažení vysoké úspěšnosti léčby, tj. vysoké SVR. Není-li tato podmínka splněna, je vysoké riziko selhání léčby, ať už ve formě breakthrough fenoménu či relapsu HCV po skončení protiviřové léčby,

v případě podání DAA se dále zvyšuje také riziko vzniku virologické rezistence. Existuje několik základních opatření, jak adherenci zvýšit:

1. Před zahájením léčby je nutno s pacienty diskutovat o veškerých možných a očekávaných vedlejších účincích léčby. Je potřeba pacientům vysvětlit, že řadě z nich lze účinně zabránit či je terapeuticky ovlivnit v případě jejich rozvoje během protiviřové léčby.
2. Klíčovým opatřením je přístup pacientů ke specialistům multidisciplinárního týmu s maximem zkušeností s terapií HCV infekce a se zvládnutím všech nežádoucích účinků, s monitoringem účinnosti a bezpečnosti protiviřové léčby.
3. Alkohol negativně ovlivňuje výsledky protiviřové léčby. Během léčby by proto měla být pacientům doporučována abstinence či maximální možná redukce jeho příjmu. Pacientům s pokračující konzumací alkoholu během protiviřové léčby by měla být poskytnuta veškerá další dostupná péče.

13. Péče o pacienty s dosaženou SVR

Pacienti bez jaterní cirhózy, kteří dosáhli SVR, by měli být znovu testováni ve 48. týdnu po skončení léčby. Pokud je v tomto okamžiku sérová HCV RNA nedetekovatelná, je možno považovat HCV infekci za vyléčenou v daném případě a HCV RNA již dále nemusí být vyšetřována. V období 1 a 2 let po skončení protiviřové léčby s režimy obsahujícími PEG-IFN je třeba kontrolovat funkci štítné žlázy. Pacienti se SVR, u nichž ale byly před zahájením protiviřové léčby přítomny ještě jiné možné příčiny jaterního onemocnění (DM, zvýšený příjem alkoholu), by měli být dále sledováni v odborných poradnách. Interval sledování nebyl stanoven.

Pacienti s jaterní cirhózou, kteří dosáhnou SVR, by měli být zařazeni do programů surveillance HCC a měla by být u nich monitorována možná progresse portální hypertenze. U této skupiny nemocných je proto indikována abdominální sonografie v intervalu 6 měsíců, a pokud byly přítomny jícnové varixy před zahájením léčby, je třeba provádět endoskopické vyšetření v intervalu 1 roku. Další faktory, DM typu 2 či anamnéza abúzu alkoholu může tento navrhovaný postup modifikovat.

U osob s vysokým rizikem infekce, jako jsou např. intravenózní uživatelé drog či homosexuálové, je třeba uvažovat i o riziku reinfekce. Riziko reinfekce je nicméně malé, publikovaná data se pohybují v rozmezí 1 až 5 % ročně.

14. Opakovaná léčba pacientů bez dosažení SVR

U pacientů infikovaných genotypem HCV 1, kteří byli léčeni kombinací PEG-IFN + RBV + telaprevir či boceprevir, lze zvážit podání kombinace sofosbuviru a daclatasviru. Účinnost tohoto režimu (SVR) byla 100 % s ribavirinem a 95 % bez ribavirinu. V této populaci dosud nebyla zkoušena kombinace PEG-IFN + SOF + RBV. Dosud nebyla publikována ani data o opakované léčbě pacientů s neúspěšnou léčbou SOF + simeprevir a/nebo daclatasvir. U této skupiny je třeba vyčkat výsledků dalších studií, protože sofosbuvir sice nevede ke vzniku rezistenčních variant HCV,

nicméně tyto byly popsány jako hlavní příčina selhání léčby se simeprevirem i daclatasvirem.

15. Léčba pacientů s pokročilým jaterním onemocněním

15.1 Kompenzovaná jaterní cirhóza

Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou představují skupinu osob, u kterých by měla být protivirová léčba zahájena co nejdříve. Všechny komplikace jaterní cirhózy, dekompenzace, rozvoj HCC, se v této skupině může objevit v krátkém časovém horizontu. Snížení incidence dekompenzace a HCC v případech úspěšné léčby bylo prokázáno opakovaně metaanalýzami. Na druhou stranu je léčba těchto pokročilých stadií onemocnění spojena s nižší pravděpodobností dosažení SVR, a to i při použití režimů s DAA. Tito pokročilí pacienti rovněž vyžadují zvláštní péči ve smyslu prevence a včasné léčby závažných nebo potenciálně závažných nežádoucích účinků léčby. Jde většinou o pacienty, kteří jsou ve srovnání s pacienty bez cirhózy starší, mající řadu souběžné medikace, a tudíž také léčbu hůře snášejí. Preferovanými režimy v této skupině jsou v současné době bezinterferonové režimy. Použití režimů založených na interferonu se v současné době jeví jako racionální pouze v situaci, že bezinterferonové režimy nejsou dostupné.

15.2 Pacienti indikovaní k transplantaci jater

Transplantace jater (Tx) je postupem volby u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění. Rekurence HCV infekce s reinfekcí štěpu po Tx je prakticky 100 %, životnost štěpu je také u pacientů s rekurentní HCV infekcí zkrácena. U pacientů čekajících na Tx jater je protivirová léčba jednoznačně indikována, protože v případech, kdy je HCV RNA nedetekovatelná alespoň 30 dnů před vlastní Tx, nedochází k rekurenci infekce po Tx jater.

Pro pacienty před Tx jater platí následující doporučení:

1. Pacienti s jaterní cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh A, u nichž je indikací k Tx průkaz HCC.

Varianta léčby A) ribavirin ve standardním dávkování (viz *tabulka 2*) v kombinaci se sofosbuvirem 400 mg denně, a to až do provedení Tx.

Varianta léčby B) pegylovaný interferon alfa + ribavirin ve standardním dávkování (viz *tabulka 2*) v kombinaci se sofosbuvirem 400 mg denně. Délka léčby je 12 týdnů.

Varianta léčby C) protože přidání dalšího DAA pravděpodobně vede k ještě účinnější prevenci potransplantační rekurence HCV, je další alternativou ve stejné indikaci podání ribavirinu v kombinaci se sofosbuvirem a daclatasvirem nebo v kombinaci se sofosbuvirem a simeprevirem – vše ve stejném dávkování jako v ostatních situacích.
2. Pacienti s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C

Varianta léčby A) ribavirin ve standardním dávkování (viz *tabulka 2*) v kombinaci se sofosbuvirem 400 mg denně, a to až do provedení Tx. Interferon je v této skupině kontraindikován.

Varianta léčby B) protože přidání dalšího DAA pravděpodobně vede k ještě účinnější prevenci potransplantační

rekurence HCV, je další alternativou ve stejné indikaci podání ribavirinu v kombinaci se sofosbuvirem a daclatasvirem – vše ve stejném dávkování jako v ostatních situacích.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, kteří nejsou zařazeni na čekací listinu k Tx jater, by měli být léčeni pouze bezinterferonovými režimy v rámci klinických studií různých typů, a to preferenčně ve specializovaných centrech, protože účinnost ani bezpečnost léčby v této indikaci nebyla dosud stanovena.

15.3 Pacienti po transplantaci jater

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

Pacienti s potransplantační rekurencí infekce jsou proto kandidáty protivirové léčby. Dostupná data o účinnosti léčby v této skupině jsou omezená. Kombinace sofosbuvir + ribavirin po dobu 24 týdnů vedla k dosažení SVR (resp. HCV RNA negativita ve 4. týdnu po skončení léčby) v 77 % případů s lehčí formou rekurence. Kombinace sofosbuviru a simepreviru byla účinná i u pacientů s těžkou rekurentní cholestatickou hepatitidou po Tx jater. Těžká forma rekurence byla úspěšně léčena i kombinací sofosbuviru s daclatasvirem.

15.3.1 Léčebné varianty po transplantaci jater

1. Pacienti s infekcí vyvolanou HCV genotypem 2 musí být léčeni kombinací ribavirinu ve standardním dávkování se sofosbuvirem 400 mg denně po dobu 12–24 týdnů.
2. Pacienti s infekcí vyvolanou HCV genotypy 1 a 3–6 mohou být léčeni kombinací sofosbuviru 400 mg denně a daclatasviru 60 mg denně po dobu 12–24 týdnů. K této kombinaci může být doplněn ribavirin v obvyklém dávkování.
3. Pacienti s HCV genotypem 1 nebo 4 mohou být léčeni kombinací sofosbuvir 400 mg denně, simeprevir 150 mg denně po dobu 12–24 týdnů. K této kombinaci může být doplněn ribavirin v obvyklém dávkování.

U žádné z těchto kombinací není třeba změna dávkování tacrolimu či cyklosporinu. Na místě je však pečlivé sledování těchto pacientů.

16. Léčba pacientů s komorbiditami

16.1 Koinfekce HBV/HCV

Neexistují zatím žádná obecně platná doporučení pro léčbu pacientů s koinfekcí HBV/HCV. Je nutný individuální přístup a postupné uplatňování nových zkušeností s léčbou těchto pacientů. U naprosté většiny těchto pacientů replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová hladina HBV DNA je pod hranicí detekovatelnosti. HCV je pak hlavním nositelem a příčinou jaterního poškození. Z uvedeného vyplývá, že u těchto osob je zapotřebí stanovit replikační aktivitu obou

virů, tj. stanovit sérové hladiny HBV DNA i HCV RNA. Indikováno je i vyšetření sérologie HDV (případně i HEV RNA). Pokud je hlavním patogenetickým činitelem HCV, je třeba v případech koinfekce postupovat stejně jako u monoinfekce HCV. Po dosažení eliminace HCV je určité riziko reaktivace HBV. Pokud k této situaci dojde a objeví se významná replikace HBV, je indikováno zahájení léčby nukleotidovými analogy. Nukleotidová analoga jsou indikována jako součást protiviroidové léčby i v případě, že významná replikace HBV je přítomna i před zahájením protiviroidové léčby HCV infekce.

16.2 Pacienti v pravidelném dialyzačním léčeni

Pacienti zařazení do pravidelného dialyzačního léčeni (PDL) představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. Základním kritériem pro zahájení protiviroidové léčby pacienta v PDL je perspektiva transplantace ledviny. V ostatních případech je třeba zcela individuální přístup, zvážení závažnosti jaterního postižení, celkové prognózy nemocného a především možných rizik vyplývajících z podání protiviroidové léčby. Léčba pacientů v PDL by měla být vedena na pracovišti majícím s touto skupinou nemocných zkušenosti.

HCV infekce je u pacientů v PDL asociována s vyšší všeobecnou i jaterní mortalitou. Hlavním faktorem limitujícím přežití těchto nemocných však zůstává kardiovaskulární morbidita.

Použití ribavirinu u této populace je limitováno, dávkování je třeba individualizovat. Zprávy jsou o podávání ribavirinu 200 mg denně, 200 mg obden nebo 200 mg 3× týdně (vždy po hemodialýze). Do této chvíle nebyla publikována žádná data o použití nových bezinterferonových režimů u HD pacientů. V této indikaci, proto je stále volbou kombinace PEG-IFN a ribavirinu v redukované dávce, ev. v kombinaci s boceprevirem nebo telaprevirem, pokud nemocný nemá kontraindikaci.

16.3 Příjemci orgánových štěpů†

HCV infikovaní příjemci transplantované ledviny jsou ohroženi rychlým průběhem jaterní fibrózy. HCV přítom negativně ovlivňuje přežití štěpu i pacienta. Přežití pacienta je ovlivněno i dalšími faktory asociovanými s HCV (HCV asociovanou glomerulonefritidou), ale i faktory bez vztahu k HCV. I v této skupině nemocných je hlavním limitujícím faktorem kardiovaskulární morbidita. Přítomnost jaterní cirhózy v okamžiku Tx ledviny je jedním z nejvýznamnějších negativních faktorů asociovaných se špatnou prognózou po Tx. Z tohoto důvodu by u všech HCV RNA pozitivních kandidátů Tx ledviny měl být určen stupeň jaterní fibrózy před provedením Tx. U pacientů s jaterní cirhózou a portální hypertenzí, u kterých je léčba založená na podání PEG-IFN považována za kontraindikovanou, je možno považovat za kontraindikovanou i izolovanou Tx ledviny. Zvážena by měla být kombinovaná Tx jater a ledviny. Podání PEG-IFN po Tx ledviny je kontraindikováno pro riziko rejeckce štěpu,

proto existuje urgentní potřeba získat data o použití bezinterferonových režimů v této indikaci. Tato data nejsou dosud dostupná. Odmítnutí protiviroidové terapie pacientem není absolutní kontraindikací první transplantace ledviny. Podmínkou je nepřítomnost pokročilé fibrózy jater a nízká zánětlivá aktivita.

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

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

16.4 Hemofilici

Charakteristiky HCV infekce u pacientů s různými typy hemofilií se nijak neliší od pacientů HCV pozitivních bez hemofilie. Metodou volby pro určení stadia jaterního postižení jsou v této skupině neinvazivní metody, v případech, kdy je indikováno měření portosystémového gradientu, lze provést současně i jaterní biopsii transjugulárním přístupem. Úmrtí z jaterních příčin patří v této skupině pacientů mezi nejčastější příčiny úmrtí. S výjimkou omezení pro jaterní biopsii je péče o HCV pozitivní hemofiliky stejná jako pro ostatní populaci.

Nová DAA lze proto u této skupiny použít podle stejných pravidel.

16.5 Aktivní uživatelé drog

Drogová závislost je uvedena v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů. Na pacienta drogově závislého je proto nutné pohlížet jako na člověka nemocného. Ani medicínsky ani eticky není tedy odůvodnitelné odmítnutí jakékoliv léčby uživatelům drog. Rozhodující je vždy zvážení přínosu a rizika pro individuálního pacienta. U této skupiny nemocných nebyla dosud publikována data o použití nových DAA. Za standardní léčbu lze proto v tuto chvíli nadále považovat postupy založené na podání PEG-IFN a ribavirinu.

Aktivní abúzus alkoholu a drog negativně ovlivňuje adherenci k léčbě. Drogově závislí mají častější výskyt poruch mentálního zdraví, častější psychiatrické onemocnění. Obojí dále zhoršuje adherenci k terapii. Studie léčených pacientů s aktivní drogovou závislostí ukazují srovnatelný efekt terapie chronické HCV infekce s jinými skupinami infikovaných osob. Rychlá inhibice replikace viru hepatitidy C (již během 8 hodin po aplikaci interferonu) zabraňuje dalšímu šíření infekce.

Zcela zásadní podmínkou pro zahájení terapie je motivace pacienta a jeho adherence k terapii. Předčasné ukončení terapie na základě špatné adherence je častější v prvních 12 týdnech. Kontrolou pomůcek a další intervencí u uživatelů drog lze snížit riziko reinfekce.

K léčbě musí být pacient motivován a musí spolupracovat, aby bylo možno snížit riziko rozvoje závažných nežádou-

† S výjimkou jater

cích 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. V případě léčby vedené s použitím bocepreviru či telapreviru je třeba uvažovat i možné lékové interakce a tyto proto monitorovat.

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.

16.6 Akutní HCV infekce

Průběh akutní HCV infekce je ve většině případů asymptomatický, ale ke chronickému průběhu onemocnění dochází v 50–90 % případů. Symptomatický průběh, ženské pohlaví, nižší věk a genotyp *IL28B* CC jsou faktory asociované se spontánní eliminací viru. Žádný z těchto parametrů však nemá dostatečnou individuální prediktivní hodnotu. Pacienti s diagnostikovanou akutní hepatitidou C by měli být považováni za kandidáty protivirové léčby. V této skupině pacientů bylo dosaženo SVR > 90 % při podání monoterapie PEGIFN alfa. Doplnění ribavirinu do kombinace v této indikaci nijak nenavýšuje SVR. Data s novými DAA v indikaci akutní HCV infekce nebyla dosud publikována.

Ideální okamžik zahájení protivirové léčby nebyl u akutní HCV infekce definován. Někteří autoři považují za ideální okamžik k zahájení léčby okamžik vzniku elevace ALT, a to bez ohledu na přítomnost či absenci dalších klinických příznaků. Alternativou postupu je vyčkat do 12. týdne od vzniku příznaků a léčbu zahájit pouze u osob, které jsou i v tomto okamžiku HCV RNA pozitivní. Tento postup se jeví racionální především v symptomatických případech u osob s genotypem CC lokusu rs12979860 genu *IL28B*.

16.7 Pacienti s koinfekcí HCV + HIV

16.7.1 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 virémií nežli osoby infikované jenom HCV.
- Počet CD4 pozitivních T-buněk 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 je průběh HIV ovlivněn HCV infekcí, nejsou dosud jednoznačná a nelze z nich dělat žádné závěry.

16.7.2 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 buněk) 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. U všech osob HIV pozitivních, 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 kapitola 5). 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).

16.7.3 Terapie

Pravidla a varianty protivirové léčby chronické HCV infekce u HIV koinfikovaných osob se neliší od pacientů bez HIV koinfekce (viz kapitola 10).

Ribavirin je inhibitorem IMPDH (inozin monofosfát dehydrogenázy), proto je kontraindikovaná kombinace s purinovým analogem didanosinem. Současná terapie ribavirinem a didanosinem zvyšuje mitochondriální toxicitu, může vést k pankreatitidě, k laktátové acidóze a k dekompenzaci jaterní cirhózy.

Terapie stavudinem (d4T) také zvyšuje toxicitu. Současná terapie se zidovudinem zvyšuje riziko dřevňového útlumu (kombinace interferonu, zidovudinu a samotného HIV). Opatrnost musí být i při podání nukleosidového 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 T lymfocytů pod 500/μl. Ve stávajícím doporučeném postupu je zahájení cART při absolutním počtu CD4 T lymfocytů < 350/μl. Zahájení cART závisí nejen na počtu CD4 T lymfocytů, ale i na virové náloži HIV RNA a klinickém stavu pacienta.

Zhodnocení histologického nálezu z jaterní biopsie je důležité v rozhodovacím procesu terapie. Pokud je chronická virová hepatitida zjištěna v iniciálních stádiích HIV infekce, je zahájena nejdříve terapie chronické virové hepatitidy. Při absolutním počtu CD4 T lymfocytů 200/μl je nutná nejdříve restaurace pomocí cART a následně 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-INF + RBV. Nejpříznivějším predikčním faktorem efektu terapie je genotyp jiný než 1, nízká virová nálož a dobrá adherence k terapii.

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 T 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.

17. Sledování pacientů neléčených a pacientů s neúspěšnou léčbou

Pacienti neléčení a pacienti s prodělanou neúspěšnou terapií (tj. bez SVR) by měli být dále pravidelně sledováni. Základním pravidlem má být zdokumentování důvodu nepodání protivirotické léčby v daném okamžiku a případně typu protivirotické odpovědi a pravděpodobného důvodu selhání léčby (zejména při suspekci na špatnou adherenci k léčbě). Neléčení pacienti by měli podstoupit kompletní vyšetření každých 12–24 měsíců, v intervalu 2 let může být provedeno i neinvazivní měření stadia jaterní fibrózy. Pacienti s jaterní cirhózou by měli absolvovat program surveillance HCC, tj. abdominální ultrasonografii každých 6 měsíců.

18. 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.

Použitá literatura

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.001>
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207–1217.
3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405–2416.
4. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195–1206.
5. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417–2428.
6. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A.

- Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2010;52:191–198.
7. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343–350.
 8. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878–1887.
 9. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalskiy VV, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST1, a Phase III trial. *J Hepatol.* 2013;58 (Suppl. 1):S574–S574.
 10. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo E, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. *J Hepatol.* 2013;58 (Suppl. 1):S568–S568.
 11. Poordad F, Manns MP, Marcellin P, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. *Gastroenterology.* 2013;144:S151–S151.
 12. Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from PROMISE, a Phase III trial. *Gastroenterology.* 2013;144:S151S151.
 13. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafraan SD, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology.* 2012;56 (Suppl. 1):553A–554A.
 14. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013;368:34–44.
 15. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM study. *J Hepatol.* 2013;58 (Suppl. 1):S346–S346.
 16. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari JP, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart MC, et al. All-Oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients coinfecting with HIV (PHOTON-1). *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):313A–314A.
 17. Jacobson I, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski M, et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responders patients: the COSMOS study. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):1379A.
 18. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–221.
 19. Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hinds R, et al. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant.* 2013;13:1601–1605.
 20. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867–1877.
 21. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):733A.
 22. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology.* 2013;58 (Suppl. 1):1380A.
 23. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for noncirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomized, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:401–408.
 24. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. *Hepatology.* 2004; vol 39, No.4: 1147–1171.
 25. 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.

Zpráva ze 17. kongresu Evropské společnosti klinické virologie

Letošní kongres Evropské společnosti pro klinickou virologii (17th ESCV) se konal v Praze ve dnech 28. září až 1. října. Během čtyř dnů nabídl řadu novinek od problematiky respiračních virů přes infekce rizikových skupin pacientů až po nové možnosti léčby a prevence.

Konferenci zahájil profesor Lopalco z Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) ve Stockholmu. Jeho přednáška byla zaměřena na poliovirus, připomněl historii snahy o eradikaci onemocnění vyvolané tímto virem i její překážky na územích s endemickým výskytem v podobě útoků na zdravotnické pracovníky. V dubnu loňského roku byl v jižním Izraeli izolován ze splašků divoký typ polioviru 1, stejný jako se vyskytuje endemicky v Pákistánu. Následně byl tentýž typ viru izolován ze stolice asymptomatických dětí, které byly očkovány inaktivovanou vakcínou. Poliovirus nadále představuje hrozbu, zvláště v zemích s endemickým výskytem a ve skupinách s nízkým socioekonomickým zázemím.

Další přednášky prvního dne konference se zaměřily na respirační viry. Zajímavá byla práce Glenys Chidlow z Austrálie, která se svými kolegy dva roky sledovala výskyt infekcí dýchacího systému v malém souboru rodin. Každých 14 dní účastníci odesílali vzorky výtěru z nosu a zaznamenávali případné příznaky onemocnění; vzorky byly testovány metodou PCR. Celkem se studie účastnilo 50 dospělých a 20 dětí, přičemž u 69 % symptomatických dětí a u 39 % dospělých byla detekce pozitivní. Jako nejčastější původce infekce horních dýchacích cest byly identifikovány rhinovirus, coronavirus, virus parainfluenzy a respirační syncytiální virus. Z výsledků dále vyplynulo, že v rodinách s dětmi do dvou let věku onemocní dospělý člověk v průměru 4,7× ročně, zatímco v rodinách bez dětí 1,7× ročně.

Druhý den konference byl zaměřen na problematiku infekcí u imunosuprimovaných pacientů a ve své odpolední části na zoonózy. Zajímavým příspěvkem dopolední sekce byla práce zabývající se potenciálem torquetentoviru. Tento virus se zdá být nepatogenní pro člověka a jeho prevalence v populaci se pohybuje mezi 90 a 100 %. Bylo zjištěno, že virová nálož torquetentoviru koreluje se stupněm imunosu-perese u pacientů po transplantaci ledviny. U pacientů, v jejichž krevních vzorcích byly nalezeny protilátky proti CMV, byla virová nálož torquetentoviru významně vyšší než u pacientů, kteří infekci CMV neprodělali. Výše virové nálože by tak mohla pomoci v managementu imunosupresivní léčby pacientů po transplantaci solidních orgánů a sloužit i jako predikce reaktivace CMV infekce.

Obsah odpoledního bloku byl zaměřen na výzkumu virové hepatitidy typu E (VHE). Zoe O'Hara s kolegy z Glasgow představila svoji práci, kdy testovala metodou PCR volně žijící a pro komerční účely pěstované mlže na přítomnost viru hepatitidy typu E (HEV). Přítomnost HEV se potvrdila u 10,5 % volně žijících exemplářů a 10,7 % pěstovaných exemplářů. Z jednoho exempláře volně žijícího mlže se podařilo určit genotyp 3 HEV, který je patogenní pro člověka.

Problematikou VHE se zabývali i autoři dalšího bloku přednášek zaměřeném na infekce přenášené krví. Marcus Panning s kolegy zdokumentovali první případ přenosu HEV krevní transfúzí v Německu. Jednalo se o případ 47letého imunokompromitovaného muže s pozitivní sérologií a průkazem HEV pomocí PCR. Následně bylo zjištěno, že tomuto pacientovi byl nedávno podán koncentrát krevních destiček od jediného dárce. Od tohoto dárce obdrželi krevní produkty další 4 příjemci, z nichž byly u imunokompetentního dítěte s vrozenou srdeční vadou nalezeny protilátky proti HEV 8 měsíců po převodu krevních destiček. U ostatních 3 příjemců se protilátky neprokázaly. Dárce byl v době odběru bez jakýchkoli klinických příznaků onemocnění. Tato práce vyvolává otázku zavedení rutinního testování dárců na přítomnost protilátek proti HEV v oblastech s vysokou prevalencí tohoto onemocnění.

Celkově letošní konference ESCV přinesla řadu novinek z klinické i laboratorní praxe. Program byl velice bohatý, zahrnoval témata každodenní, jako jsou infekční onemocnění dýchacího traktu, i vysoce specializovanou problematiku infekcí u imunosuprimovaných pacientů. Na konferenci byly také připomenuty znovu se objevující hrozby, jako je poliovirus a ebola, i nutnost vývoje účinných léčivých přípravků a očkovacích látek. Akce byla přínosná jak z hlediska rozsahu získaných informací, tak z hlediska možností seznámit se s prací vědců na mezinárodní úrovni.

Podpořeno projektem Specifického vysokoškolského výzkumu reg. č. 260 026.

MUDr. Eva Bartáková
Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
e-mail: eva.bartakova@lf1.cuni.cz

Stručné pokyny pro autory

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě dopisů redakci, diskuzí, zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté práce recenzovány (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení a názoru redakce na konečnou úpravu článku je autor informován. Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře, která musí být zaslána zpět do redakce do pěti pracovních dnů.

Některé články jsou uváděny v plném znění i na internetové stránce časopisu.

Příspěvky se zasílají do redakce časopisu jednak ve formě kompletního výtisku s obrazovou dokumentací a podpisy hlavního autora, jednak v elektronické podobě na CD nebo e-mailem na adresu redakce.

Titulní list obsahuje (a) údaje pro uvedení do časopisu: název, jména autorů ve zkrácené podobě a s odkazy na pracoviště, názvy pracovišť, typ sdělení a kontaktní adresu (včetně e-mailu) korespondujícího autora, (b) celá jména autorů, (c) údaje sloužící ke komunikaci autora s redakcí: telefon, fax, rodné číslo, bankovní spojení, (d) prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopisu *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* a nebyl ani nebude jinde publikován (vyloučení duplicitních publikací), a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopisu, (e) negativní prohlášení o sponzorování či střetu zájmů; v opačném případě, kdy je práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobem apod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu apod.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena, (f) u klinických studií čestné prohlášení o schválení místní etickou komisí a (g) u pokusů na zvířatech prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat. Formulář s podpisy autora a všech spoluautorů lze doplnit i během recenzního řízení.

Každý příspěvek musí být přiřazen k některému typu sdělení a podle toho je v redakci posuzován. Musí splňovat určité obsahové a formální požadavky: musí mít předepsaný rozsah, počet literárních odkazů a odpovídající souhrn v češtině (popř. slovenštině) a angličtině (viz tabulka). Původní práce se standardně rozděluje na oddíly Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuze – Závěr a má strukturovaný abstrakt rozdělený do odstavců Cíl práce, popř. východisko – (Materiál a) metody – Výsledky – Závěr, anglicky Background nebo Objective(s) – (Material and) Methods – Results – Conclusions. Přehledový článek má volnější formu, důraz je kladen na přehlednost a aktuálnost. Jednoduššími typy příspěvků jsou krátké sdělení, dopis redakci, zpráva, recenze knihy a oznámení. Doporučený postup se otiskuje ve znění, jak byl vydán garantující odbornou společností.

Grafy, schémata, tabulky, vzorce či obrázky musí být připojeny na zvláštním listu, na rubru s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba na ně na příslušných místech uvádět odkazy. Digitální fotografie, tabulky, grafy a další ilustrace v elektronické podobě je vhodné zasílat v příloze textového souboru vždy jako samostatné dokumenty v původním formátu.

Formát bibliografických referencí je popsán a vysvětlen v podrobných pokynech, základní vzory citování literárních pramenů vyplývají z příkladů:

- Standardní článek v časopisu:
Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lek.* 2006;12(1):4–9.
- Článek v suplementu časopisu:
Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt Léč.* 2005;85(Suppl 1):40–2.
- Monografie (kniha):
Wilson SJ. Blood cultures. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992.
- Kapitola v knize:
Modr Z. Základy farmakokinetiky antibiotik. In: Vacek V, Hejzlar M (eds). Chemoterapie infekčních nemocí v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Avicenum; 1988. s. 42–52.
- Článek ve sborníku:
Leib SL, Leppert D, Clements J, Lindberg RLP, Pfister LA, Täuber MG. Combined inhibition of tumor necrosis alpha converting enzyme and matrix metalloproteinases by BB1101 attenuates disease, mortality and brain damage in experimental bacterial meningitis (Paper 2044). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 September 26–29; San Francisco, USA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999.
- CD-ROM (1 CD ze sady):
Mildvan D. (editor). AIDS (Vol. I). In: Mandell GL (editor-in-chief). Atlas of Infectious Diseases on CD-ROM [CD-ROM]. London: Electronic Press Ltd.; 1996.
- Článek z internetu:
Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J.* 2003 Nov [cited 2004 Jan 10];9(3):4. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/93/reviews/viral/scott.html>.

Převzaté rozsáhlejší partie textu a dokumentace musí být doloženy souhlasem autora a vydavatele původní publikace s otištěním. Sdělení nesmí porušit anonymitu pacienta.

Podrobné návody k členění textu a formální úpravě rukopisu, stejně jako některá pravopisná a názvoslovná doporučení, se nachází v úplných pokynech autorům na internetové stránce časopisu <http://kmil.trios.cz/>.

Tabulka: Přehled jednotlivých typů sdělení

Typ sdělení	Obvyklý rozsah	Počet literárních odkazů	Souhrn	Recenzní řízení
původní práce	8–16 normostran	10–20 referencí	strukturovaný	2 recenzenti
přehledový článek	10–20 normostran	20–50 referencí	nestrukturovaný	2 recenzenti
krátké sdělení	3–6 normostran	3–10 referencí	nestrukturovaný	1–2 recenzenti
dopis redakci	1–5 normostran	0–5 referencí	není	neprobíhá
zpráva	1–5 normostran	obvykle nejsou	není	neprobíhá