

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 FN OL 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. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, 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.
Cestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. 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 Schrétter, CSc.
Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ, Košice
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

J. Bardoň

35

KAZUISTIKA

Akutní mezenterální ischemie jako smrtelná komplikace infekčního onemocnění u vysoce rizikového pacienta: kazuistika

R. Šrín, M. Horáková, D. Šmíd, D. Sedláček

37

Invazivní aspergilóza u „nonimunokompromitovaných“ pacientů (kazuistika)

L. Soják

43

Kryptické druhy aspergilů – případ chronické kavitujičící plicní infekce vyvolané *Aspergillus lentulus* u pacienta po transplantaci srdce

*P. Lysková, M. Skružná, M. Kubánek, D. Kautznerová,
L. Hošková, J. Vrbská, P. Žáčková, R. Dobiáš, P. Jaworská,
J. Mrázek, M. Kolařík, P. Sumerauerová, D. Němcová, V. Hubka*

48

DOPORUČENÝ POSTUP

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

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

54

ZPRÁVA

Zemřela MUDr. Jiřina Hobstová, CSc.

J. Beneš

78



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.

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 540,- 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 fotokopii, 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. Olga Džupová, Ph.D.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

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

Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, 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

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Clinic of Children's Infectious Diseases,
Masaryk University and University Hospital in Brno

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

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

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

Doc. 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. 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



spol. s r. o.

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://kml.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

J. Bardoň

35

CASE REPORT

Acute mesenteric ischemia as a fatal complication of infectious disease in a high-risk patient: a case report

R. Šín, M. Horáková, D. Šmíd, D. Sedláček

37

Invasive aspergillosis in "nonimmunocompromised" patients (case reports)

L. Soják

43

Cryptic Aspergillus species – a case report of chronic cavitary pulmonary Aspergillus lentulus infection in a heart transplant recipient

*P. Lysková, M. Skružná, M. Kubánek, D. Kautznerová,
L. Hošková, J. Vrbská, P. Žáčková, R. Dobiáš, P. Jaworská,
J. Mrázek, M. Kolařík, P. Sumerauerová, D. Němcová, V. Hubka*

48

GUIDELINES

Standard procedures for the diagnosis and treatment of chronic infection with hepatitis C virus

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

54

NEWS

Jiřina Hobstová died

J. Beneš

78

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,

letošní léto je již za námi a pro většinu z nás skončil čas dovolených a prázdnin. Nastal čas návratu do plného pracovního procesu, jehož součástí může být i získávání nových informací v oboru. Věřím, že druhé číslo našeho časopisu k tomu přispěje.

KMIL č. 2 nabízí 4 práce. Ve třech případech se jedná o zajímavé kazuistiky, čtvrtý text je doporučený postup. První kazuistika s názvem „Akutní mezenteriální ischemie jako smrtelná komplikace infekčního onemocnění u vysoce rizikového pacienta“ popisuje fatální komplikaci u polymorbidního pacienta se suspektní virovou gastroenteritidou.

Následující kazuistika „Invazivní aspergilóza u nonimunokompromitovaných pacientů“ slovenských kolegů se věnuje dvěma případům, kdy byla správná diagnóza odhalena až při pitvě.

Poslední kazuistika spadá rovněž do oblasti mykologie a věnuje se komplikacím vyvolaným *Aspergillus lentulus* u pacienta po transplantaci srdce.

Doporučený postup je věnován diagnostice a terapii chronické infekce virem hepatitidy C.

Závěrem mi dovoluňte požádat všechny čtenáře, kolegy a kolegyně, aby se snažili aktivně přispívat do našeho časopisu. Naplnit číslo bývá někdy problém a aktivních „pisatelů“ nám postupně ubývá. Stávající systém hodnocení publikační činnosti autorů a pracovišť vede ke snaze směřovat veškeré aktivity do časopisů s impakt faktorem. To však s sebou přináší bohužel i fakt, že základní cíl odborných časopisů (hlavně těch bez IF), kterým je edukace široké odborné veřejnosti, je tímto systémem výrazně potlačen. Větší část lékařů i nelékařských pracovníků ve zdravotnictví totiž časopisy s IF (v angličtině) nečte. Pro tuto majoritní skupinu je určen právě KMIL a obdobné odborné časopisy, které preferují srozumitelnou a praktickou prezentaci nových poznatků a zkušeností.

Přeji Vám krásné podzimní dny, hodně zdraví a úspěchů v osobním i profesním životě.

doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
zástupce šéfredaktora

Akutní mezenterální ischemie jako smrtelná komplikace infekčního onemocnění u vysoce rizikového pacienta: kazuistika

R. ŠÍN^{1,2}, M. HORÁKOVÁ³, D. ŠMÍD⁴, D. SEDLÁČEK¹

¹Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Plzeň;

²Zdravotnická záchranná služba Plzeňského kraje, Výjezdová základna Tachov;

³Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Plzeň;

⁴Anesteziologicko-resuscitační oddělení Bory, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Šín R., Horáková M., Šmíd D., Sedláček D.: **Akutní mezenterální ischemie jako smrtelná komplikace infekčního onemocnění u vysoce rizikového pacienta: kazuistika**

Akutní mezenterální ischemie představuje závažný problém, který má vysokou morbiditu i mortalitu. Její diagnostika i léčba jsou problematické, zejména kvůli opožděnému stanovení diagnózy ve stadiu ireverzibilních změn. Autoři prezentují kazuistiku nemocného přijatého na lůžkové pracoviště infekčního lékařství s letálním koncem, u kterého probíhala gastroenteritida s následnou akutní mezenterální ischemií. Zcela zásadní pro přežití pacienta je včasná diagnostika, rychlá a adekvátní léčba. Doposud neexistuje žádný laboratorní marker, který by ukazoval na probíhající střevní ischemii. Nejvhodnější diagnostický nástroj je kombinace CT angiografie a chirurgická explorace dutiny břišní. Časná diagnostika akutní střevní ischemie je velmi obtížná, protože projevy nejsou dostatečně specifické a diferenciální diagnostika je široká. Proto je důležité na viscerální ischemii pomýšlet v rámci stanovení diferenciální diagnózy.

Klíčová slova: akutní mezenterální ischemie, uzávěr arteria mesenterica superior, warfarin, enoxaparin, gastroenteritida, pneumonie, kardiopulmonální resuscitace

SUMMARY

Šín R., Horáková M., Šmíd D., Sedláček D.: **Acute mesenteric ischemia as a fatal complication of infectious disease in a high-risk patient: a case report**

Acute mesenteric ischemia is a serious problem with high morbidity and mortality rates. Mesenteric ischemia is difficult to diagnose and treat, mainly due to late diagnosis when irreversible changes are already present. The authors present a case of a patient who died after being admitted to an infectious disease department with gastroenteritis subsequently complicated by acute mesenteric ischemia. Crucial for these patients' survival are early diagnosis as well as rapid and adequate treatment. There is still no laboratory marker suggesting ongoing intestinal ischemia. The most suitable diagnostic tool seems to be CT angiography combined with surgery to inspect the abdominal cavity. Early diagnosis of acute intestinal ischemia is very difficult because the manifestations are not specific enough and the differential diagnosis is wide. Therefore, it is important to consider visceral ischemia when the differential diagnosis is made.

Keywords: acute mesenteric ischemia, superior mesenteric artery occlusion, warfarin, enoxaparin, gastroenteritis, pneumonia, cardiopulmonary resuscitation

Klin mikrobiol inf lék 2019;25(2):37–42

Adresa: MUDr. Ing. Robin Šín, MBA; Fakultní nemocnice Plzeň, Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň, e-mail: sinr@fnplzen.cz

Došlo: 2. 8. 2019

Přijato k tisku: 16. 9. 2019

Úvod

Akutní infekční onemocnění patří svým výskytem mezi častá onemocnění, která postihují všechny věkové skupiny obyvatel a současně patří mezi rizikové faktory pro rozvoj tromboembolické nemoci. Akutní gastroenteritida obecně patří mezi nejčastější infekční onemocnění, pro které jsou

nemocní hospitalizováni na lůžkových pracovištích infekčního lékařství. Incidence akutních gastroenteritid se udává 2 146 případů na 100 000 obyvatel [1]. Morbidita i mortalita se u infekčních onemocnění různě podle typu infekce a místa jejího výskytu. U všech infekčních onemocnění je morbidita i mortalita ovlivněna výskytem a tíží přidruže-

ných chorob. Mezi velmi často se vyskytující komorbidity u nemocných s infekčním onemocněním patří paroxysmální či permanentní fibrilace síní, chronická ischemická choroba srdeční, chronická žilní insuficience, maligní onemocnění

Tabulka 1
Laboratorní parametry pacienta

Parametr (normální hodnoty a jednotky)	19. 4. 2019 13:35	20. 4. 2019 8:35
Erytrocyty (4–5,8 × 10 ¹² /l)	5,42	4,92
Hematokrit (39–49 %)	50,4	45,5
Hemoglobin (135–175 g/l)	164	151
Leukocyty (4–10 × 10 ⁹ /l)	23	7,2
Trombocyty (150–400 × 10 ⁹ /l)	254	147
CRP (0–8 mg/l)	22	207
Prokalcitonin (< 0,5 ng/ml)		21,94
Urea (< 8 mmol/l)	18,1	24,4
Kreatinin (62–106 umol/l)	246	335
Bilirubin (< 25 umol/l)	23	
ALT (0–1 ukat/l)	0,45	
AST (0–0,8 ukat/l)	1,15	
GGT (0–1,77 ukat/l)	0,39	
ALP (0,66–2,20 ukat/l)	0,97	
Sodík (137–145 mmol/l)	139	145
Draslík (3,6–4,8 mmol/l)	5,2	4
Chloridy (98–109 mmol/l)	101	109
Laktát (0,6–2,1 mmol/l)		4,2
INR (jednotka)	1,4	3
APTT (22,6–36,0 s)	34,2	41

a obezita. Všechny zmíněné choroby jsou současně považovány za možné rizikové faktory pro vznik tromboembolické nemoci. Mezi další rizikové faktory vzniku tromboembolické nemoci se řadí věk nad 65 let, snížená mobilita, dehydratace, genové mutace trombofilních stavů, zejména v homozygotní formě. U nemocných s výskytem rizikových faktorů, pokud již nemají z jiné indikace nasazenou a v době přijetí účinnou antikoagulační terapii, je v případě hospitalizace na pracovišti infekčního lékařství žádoucí brzké zahájení profylaxe nízkomolekulárním heparinem. Jedním z projevů tromboembolické nemoci může být akutní mezenterální (viscerální) ischemie. Její incidence se uvádí 8,6 na 100 000 obyvatel ročně [2,3,4]. Uzávěr arteria mesenterica superior je u poloviny případů způsoben embolem, ve zbývajících polovině případů převažuje trombotický uzávěr nasadající na aterosomový plát. Za rizikové faktory pro embolickou příčinu uzávěru se považují fibrilace síní, obezita, ischemická choroba srdeční, přítomnost umělých chlopní a jiných cévních náhrad v oblasti srdce a hrudní aorty a ischemický iktus či tranzitorní ischemická ataka v anamnéze. S akutně vzniklou trombózou mezenterické tepny se setkáme častěji u diabetiků, kuřáků a pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Časná diagnostika akutní střevní ischemie je velmi obtížná, protože projevy nejsou dostatečně specifické a diferenciální diagnostika je široká [2,3,4,5].

Kazuistika

68letý polymorbidní muž (před 8 lety po ischemické cévní mozkové příhodě v zadním povodí s reziduálním neurologickým deficitem, po prodělaném infarktu myokardu, po vícečetném koronárním bypassu, s arteriální hypertenzí, trvale warfarinizován pro permanentní fibrilaci síní, diabetes mellitus 2. typu na inzulinoterapii ve fázi pozdních komplikací) byl dne 19. 4. 2019 v odpoledních hodinách přijat na standardní lůžko Kliniky infekčních nemocí a cestovní medicíny, FN Plzeň pro tři dny trvající bolesti břicha, zvracení, vodnaté průjmy bez patologické příměsi a suchý kašel. Anamnesticky bez požití rizikových potravin, v zahraničí v poslední době nebyl. Před přijetím na lůžko byla chirurgem vyloučena náhlá příhoda břišní, stav byl hodnocen jako probíhající gastroenteritida. Při přijetí byl nemocný afebrilní, plně při vědomí, mírně dehydratovaný. Ventilace i oběhově stabilní. Akce srdeční byla při fibrilaci síní nepravidelná, frekvence kolem 100/min., pulzace na periferii plná, krevní tlak 130/90 mmHg. Nález na břiše byl klidný. Stěna břišní byla v niveau, bez jizev a kýl, měkká, volně prohmatná, bolestivá v dolní polovině, bez rezistence, bez známek peritoneálního dráždění. Poklep byl vyšší, nebolestivý. Peristaltika byla živá, enteritická, bez překážky. Provedené CT vyšetření břicha vyloučilo pneumoperitoneum, byla patrná distenze žaludku a orálních tenkých kliček tekutinou. Viscerální tepny byly volně průchodné, prokrvení orgánů bylo normální. Ostatní nález v dutině břišní byl v mezích normy. Jako vedlejší nález byly popsány rozvíjející se záneřlivé infiltráty v plicních bazích oboustranně. V laboratorním nálezu dominovala leukocytóza (23 × 10⁹/l), elevace renálních parametrů (urea 18,1 mmol/l, kreatinin 246 umol/l), mírná hyperkalemie (5,2 mmol/l), mírná elevace CRP (22 mg/l). Přestože nemocný užíval warfarin do po-

Obr. 1

Tenké střevo s obrazem ischemické nekrózy. Rozsáhlá hyperemie stěny tenkého střeva s téměř kompletně vyhlazenými slizničními řasami



slední chvíle, hladina INR byla 1,4, což svědčí pro neúčinnou antikoagulaci (*tabulka 1*).

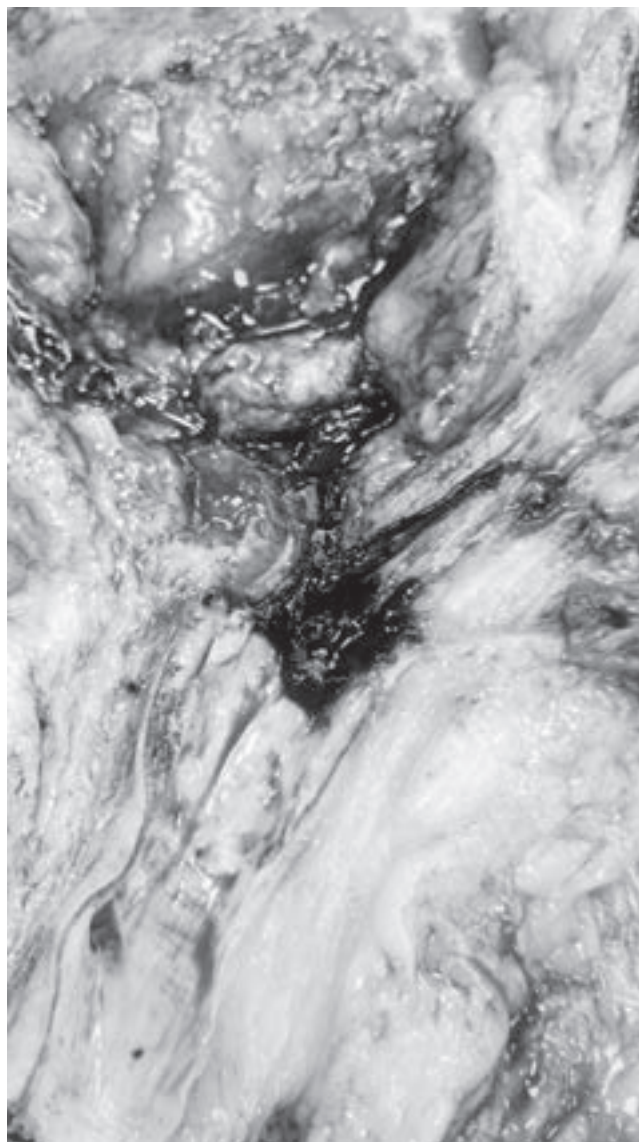
Ve shodě s chirurgem byl stav hodnocen jako probíhající gastroenteritida, suspektně virové etiologie a současně probíhající latentní oboustranná pneumonie. Renální insuficience byla hodnocena jako pozdní komplikace diabetu, možná akutně zhoršená při dehydrataci. Na lůžku kliniky byla zahájena rehydratační terapie balancovanými krystaloidními roztoky. Pro popisovanou oboustrannou pneumonii byla zahájena empirická antibiotická léčba ceftriaxonem v dávce 2 g i.v. po 12 hodinách. Vzhledem k neúčinné warfarinizaci při permanentní fibrilaci síní a přítomnosti dalších rizikových faktorů v anamnéze a v rámci probíhajícího infekčního onemocnění se zahájilo podávání enoxaparínu v dávce 0,6 ml s.c. po 12 hodinách. Zároveň byla s odstupem několika dnů plánována warfarinizace s cílem dosáhnout účinné hladiny INR (2–3).

Průběh hospitalizace byl v dalších hodinách klidný, nemocný byl afebrilní, bez subjektivních potíží, plně při vědomí, ventilačně i oběhově stabilní, nález na břicho měl klidný, diuréza byla dostatečná. V průběhu večera a noci odešla dvakrát řídká stolice bez patologické příměsi. Ráno byly provedeny kontrolní laboratorní odběry. Dominantním nálezem byl výrazný vzestup zánětlivých parametrů (CRP 207 mg/l, prokalcitonin 21,9 ug/l) s elevací renálních parametrů (urea 24,4 mmol/l, kreatinin 335 umol/l). Překvapivým nálezem však byl spontánní vzestup INR (3,0) a aPTT-R (1,5) a pokles leukocytů na $7,2 \times 10^9/l$. Nemocný si znovu začal stěžovat na bolesti břicha v dolní polovině, byl afebrilní, oběhově i ventilačně stabilní, bez tachykardie a byla přítomna oligurie. Dramaticky se však změnil lokální nález na břicho. Stěna břišní byla vzednutá, difúzně stažená, výrazně povrchově bolestivá, poklep ztemnělý a bolestivý. Ošetřujícím lékařem byl nález hodnocen jako difúzní peritonitida a bylo objednáno chirurgické konzilium se žádostí o překládání na jednotku intenzivní péče chirurgie. Náhle se rozvíjí tachykardie, na provedeném EKG vyšetření je pa-

trná fibrilace síní s rychlou odpovědí komor s frekvencí 130/min., rozvíjí se tachypnoe s dechovou frekvencí kolem 36/min., těžká hypotenze se systolickým tlakem pod 80 mmHg, desaturace kolem 85 % na vzduchu. Okamžitě byla zahájena oxygenoterapie polomaskou a infuzní terapie balancovanými krystaloidními roztoky. Před podáním katecholaminové podpory dochází k asystolické zástavě oběhu. Bezodkladně byla zahájena rozšířená kardiopulmonální resuscitace a byl přivolán resuscitační tým. Prováděna byla nepřímá srdeční masáž a ventilace samorozpínacím vakem standardně v poměru 30:2. V průběhu resuscitace byl podáván bolusově adrenalin 1 mg i.v., a to vždy po 5 minutách. Bez sedace byla provedena orotracheální intubace rourkou č. 8,5, fixace na 22 cm, pro známky aspirace bylo provede-

Obr. 2

Trombotická okluze a. mesenterica superior. Čerstvý trombotický uzávěr délky 1,5 cm kompletně obturující lumen hlavní větve a. mesenterica superior ve vzdálenosti 2 cm od odstupu z truncus coeliacus



no odsátí z dýchacích cest. V kardiopulmonální resuscitaci se pokračovalo i po příchodu resuscitačního týmu, celkově 30 minut, po kterých byla resuscitace ukončena jako neúspěšná. K objasnění příčiny náhlého zhoršení stavu s následným úmrtím byla indikována patologicko-anatomická pitva.

Ta byla provedena za účasti ošetřujícího lékaře dva dny po úmrtí pacienta. Břicho se v horizontální poloze na pitevním stole značně vyklenovalo nad úroveň hrudníku a palpačně bylo tuhé, neprohmatné. Na kůži hrudního koše byla přítomna bledá jizva délky 28 cm ve střední čáře po v minulosti provedeném aorto-koronárním bypassu. Do peritoneální dutiny byly všechny orgány volně uloženy. V dutině břišní a na pobřížnici, která byla disperzně překrvená a matná, byly jemné fibrinové srůsty. V peritoneální dutině přítomno 150 ml ascitu s příměsí čerstvé nesražené krve. Trávicí trubice byla až do úrovně tenkého střeva normálního vzhledu. Sliznice byla v celé délce souvisle překrvena a cca 20 cm proximálního lumen bylo dilatováno na průměr až 7 cm. Slizniční řasy byly segmentálně zcela vyhlazeny a v těchto segmentech byly na sliznici ulpívající hnědošedé nálety (*obr. 1*). Tento nález byl lokalizován pouze na tenké střevo a nepřecházel na střevo tlusté, ve kterém bylo patrné pouze lehké překrvení sliznice v oblasti céka a jako vedlejší nález byl popsán stopkatý polyp sigmatu. S tímto nálezem na tenkém střevě přímo souvisí nález rozsáhlých aterosklerotických plátů s ulceracemi a kalcifikacemi v oblasti abdominální aorty a jejích viscerálních větví. Celý truncus coeliacus byl zúžen chronickými aterosklerotickými pláty se zbytkovým lumen cca 20 %. Ve vzdálenosti 2 cm od odstupu a. mesenterica superior z truncus coeliacus bylo lumen okludováno čerstvým trombem délky 1,5 cm, který nasedal na aterosklerotický plát tepny (*obr. 2*). Toto rozsáhlé posti-

žení aorty a viscerálních tepen může být současně vysvětlením pro vznik ložiska ve slezině (průměr 0,8 cm), které bylo subkapsulárně uložené, klínovitého tvaru a které odpovídá starému infarktu sleziny. Nekróza sleziny mohla být v minulosti způsobena embolizací aterosklerotických hmot do arteria lienalis z aorty nebo truncus coeliacus. Vedle majoritního nálezu v dutině břišní byly dále popsány následující nálezy: hypertrofie obou srdečních komor (hmotnost celého srdce činila 570 g). V oblasti apexu levé srdeční komory byla přítomna poinfarktová jizva, v jejímž místě byla stěna komory ztenčená až na 0,5 cm, a odpovídala tak chronickému aneuryzmatu stěny levé srdeční komory. Věčité tepny obsahovaly ve stěně rozsáhlé aterosklerotické pláty, které v místě ramus interventricularis anterior způsobily až kritickou stenózu lumen, která byla v minulosti řešena venózním bypasselem. Aterosklerotické postižení bylo dále velmi výrazné na mitrální chlopni, kde byla patrná její skleróza. V temporálním laloku mozku vpravo bazálně a v obou mozečkových tonzilách se prokázaly posthemoragické pseudocysty.

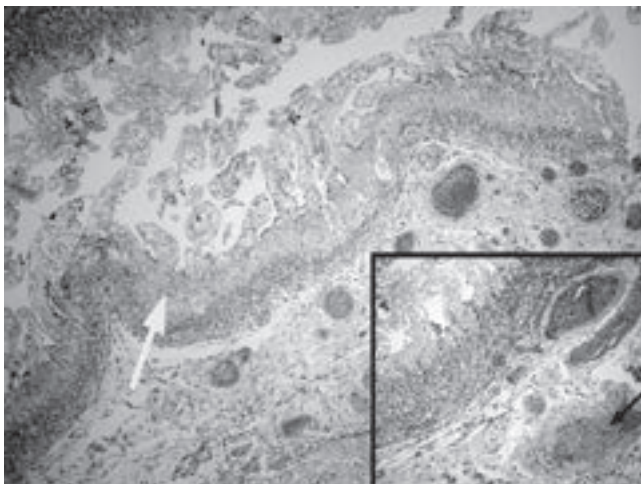
Vzhledem k výraznému aterosklerotickému postižení viscerálních tepen a nálezu okludující čerstvé trombózy a. mesenterica superior, je ischemická nekróza tenkého střeva (*obr. 3*) zapříčiněna trombotickým uzávěrem horní mesenterické tepny a následně vzniklá gangréna střevní stěny a navazující šokový stav byly příčinou úmrtí nemocného.

Diskuze

Akutní mezenterální ischemie je závažné onemocnění, kterému se v České republice někdy přiřazuje synonymum cévní ileus. Toto onemocnění představuje 1–2 % všech onemocnění trávicího traktu [3]. Údaje o letalitě akutní mezenterální ischemie se různí. Přes udávaný sestupný trend přetrvává vysoká smrtnost, která se podle různých literárních zdrojů pohybuje v rozmezí 59–95 % [2,3,5]. Pozdně diagnostikovaná akutní mezenterální ischemie s rozvinutou rozsáhlou gangrénou střeva je stav neslučitelný se životem a má 100% smrtnost [2]. Incidence tohoto onemocnění narůstá s věkem, častěji jsou postiženy ženy, a to v poměru 3 : 1 k mužům. Prevalence se udává v Evropě 0,1 % všech hospitalizovaných pacientů. V 50 % všech případů je akutní mezenterální ischemie způsobena embolickým uzávěrem arteria mesenterica superior. Zdroj embolizace se u většiny těchto případů nachází v srdci. Zbýlých 50 % případů představuje heterogenní skupina pacientů, jejichž příčina vzniku ischemie se různí [2,3]. Nejsou známa konkrétní přesná čísla jednotlivých příčin vzniku viscerální ischemie, ale jedná se o trombotický uzávěr horní mesenterické tepny na podkladě aterosklerózy, uzávěr horních mesenterických žil, neokluzivní ischemie při hypoperfuzi střevní stěny, např. při hypotenzi, uzávěr mesenterických cév nádorem [2,3,5]. V literatuře je dále popsána celá řada vzácných příčin vzniku akutní mezenterální ischemie, jako je sarkom či myxom levé komory srdeční, Moyamoya nemoc, Búrgerova nemoc, Behcetova nemoc, fibromuskulární dysplazie, anti-fosfolipidový syndrom, polyarteritida či disekce při traumatu břicha. Zvláštní skupinu představují pacienti, kteří mají implantovaný stent do arteria mesenterica superior pro chronickou viscerální ischemii. Příčina akutní viscerální ischemie

Obr. 3

Mikroskopický obraz nekrózy tlustého střeva. Pouze stínovitě zachované nekrotické klky sliznice tlustého střeva se zvýšenou smíšenou zánětlivou celulizací lamina propria (šipka vlevo). V submukóze edém, překrvení a místy i indukované tromby v lumen drobných cév (menší šipka vpravo)



může v těchto případech vzniknout na podkladě komplikace vyplývající ze zavedeného stentu. Může se konkrétně jednat o trombotický uzávěr ve stentu, zalomení stentu či jeho dislokace [2,3,4,5,6,7].

Jak bylo zmíněno výše v textu, pozdní stanovení diagnózy a rozvoj gangrény střeva zhoršuje celkové výsledky léčby. Časná stanovení diagnózy však představuje největší problém v péči o nemocné s akutní mezenterální ischemií. Zásadní a zcela neovlivnitelnou příčinou této skutečnosti je fakt, že v prvních hodinách od vzniku uzávěru nemívají nemocní žádné potíže, ty nastupují až s pokračující ischemií střevní stěny v průběhu několika hodin. S postupem času a pokračující ischemií střevní stěny se dostávají nespecifické bolesti břicha, které mohou být i velmi silné, zejména u embolického uzávěru mesenterické tepny. Bohužel, což bývá zavádějící, současně s těmito krutými bolestmi bývá minimální nebo zcela normální fyzikální nález na břiše. V laboratoři se často vyskytuje různě vyjádřená leukocytóza, ostatní nález může být zcela normální. Ze zobrazovacích metod je nejpřínosnější CT angiografie, jejíž senzitivita a specificita se blíží k 95 %. Přínos sonografie, ať konvenční či v podobě Dopplerovského vyšetření, je sporný, v praxi téměř nulový. Nejlepší výsledky stanovení diagnózy akutní mezenterální ischemie podle literárních údajů i dle našich vlastních zkušeností představuje kombinace CT angiografie a chirurgické intervence, ať již v podobě laparotomie či laparoskopie. Senzitivita a specificita se blíží 100 % [2,8]. Léčba akutní mezenterální ischemie spočívá v časně rekanalizaci okludované tepny a resekci postižené části střeva. V případě uzávěru hlavního kmene arteria mesenterica superior se jedná o postižení celého tenkého střeva a většiny tračnicku. U většiny nemocných je dokonána ireverzibilní ischemie a střevní stěna je postižena gangrénou. Tento stav je neschůdný se životem, u nemocných je indikována paliativní léčba. Pokud však dojde k uzávěru segmentálních nebo subsegmentálních větví arteria mesenterica superior, vzniká pouze parciální postižení střeva a tento stav může být řešitelný střevní resekci. Výsledky operační léčby se odvíjejí od rozsahu postižení, přidružených nemocí a od aktuálního celkového stavu nemocného. Velmi vzácně dojde k časně diagnostice uzávěru mesenterické tepny, kdy ještě nedošlo k rozvoji ireverzibilních změn. V těchto případech je s největší pravděpodobností obnovit okamžitě průchodnost horní mesenterické tepny. V současné době přicházejí v úvahu tři možnosti: radiointervenční řešení v podobě sukční embolektomie či lokální trombolýzy [5,8,9], chirurgická embolektomie či založení bypassu [3,5,9]. V případě, kdy dojde k uzávěru ve stentu, je možností lokální trombolýza či restentáž [9]. Ani v případech, kdy má nemocný štěstí a dojde k diagnostice uzávěru mesenterické tepny před rozvojem ireverzibilních změn a podaří se obnovit průtok krve, či se jedná o segmentální postižení střeva, dlouhodobá prognóza nemocných není příznivá. Udává se průměrné přežití nemocných se symptomatickou akutní viscerální ischemií 1–2 roky od prvních projevů [3,7].

Z uvedeného je naprosto patrné, že zcela zásadní problém představuje časná diagnostika akutní mezenterální ischemie. V současnosti probíhá výzkum, který se zabývá možným využitím specifických markerů časně viscerální ischemie. Mezi tyto testované markery časně detekce probíhající

střevní ischemie patří kombinace D dimeru a neopterinu [10]. Někteří autoři uvádějí, že elevace haptoglobinu ukazuje specificky na probíhající ischemii střevní stěny [11]. Stále více klinicky využívanou a ve studiích sledovanou laboratorní hodnotou je hladina laktátu, který je základním ukazatelem tkáňové hypoperfuze a ischemie, a to jak na úrovni celého organismu při sepsi a šoku, tak i jako ukazatel lokální hypoperfuze, včetně oblasti trávicího traktu. Zajímavou kombinací je trojice laboratorních markerů, které mají vyšší specifitu než běžně používané laboratorní parametry, ukazující na viscerální ischemii. Jedná se o šíři distribuce erytrocytů (Red Cell Distribution Width, RDW), střední objem trombocytů (Mean platelet volume, MPV) a poměr neutrofilů k lymfocytům (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) [12]. Aköz poukázal, na podkladě experimentu na zvířecím modelu, na možnost využití hodnoty signal peptid-CUB-EGF domain-containing protein – 1 (SCUBE-1) jako markeru časně detekce střevní ischemie. Současně doporučuje stanovit hladinu endothelial cell-specific molecule – 1 (Endocan – 1), který při elevaci SCUBE-1 indikuje přítomnost ireverzibilních změn na střevě [13]. Podobné závěry publikoval Schellekens, který ale zmiňuje stanovení smooth muscle proteinu o váze 22 kDa (SM22) jako marker časně indikující probíhající transmurální ischemii střevní stěny [14]. Treskes úspěšně testoval využití stanovení intestinal fatty acid-binding proteinu (I-FABP), alfa-glutathione S-transferasy (α -GST), ischemia modified albuminu (IMA) a citrulinu jako markerů časně střevní ischemie [15]. Stroeder publikoval výsledky studie, kde zmiňuje fibroblast growth factor 23 (FGF-23) jako marker, který indikuje přítomnost neokluzivní mezenterální ischemie [16].

Přestože všechny zmíněné závěry publikovaných studií vypadají slibně, jejich použití v běžné klinické praxi zatím nepřipadá v úvahu. Zatím není k dispozici žádný laboratorní parametr, který by bezpečně vyloučil nebo naopak potvrdil časně probíhající mezenterální ischemii. Na podkladě našich dlouholetých zkušeností můžeme potvrdit, že ireverzibilní změny v podobě gangrény střevní stěny mohou vzniknout již po 4–6 hodinách. Pro rozsah postižení střeva je vždy zásadní, v jaké úrovni dojde k uzávěru cévního systému a jak rychle se uzávěr vyvine. Horší dopady má náhlý embolický uzávěr ve srovnání s postupně narůstajícím trombotickým uzávěrem, kdy již v předchorobí mohl být cévní mezenterální systém chronicky postižen při ateroskleróze a mohl být vytvořený kolaterální systém, který může zmírnit důsledky akutně uzavřené mezenterální tepny. Bohužel v některých případech má akutní mezenterální ischemie rychlý průběh s letálním koncem, stejně jako tomu bylo v námi prezentovaném případě. Zde byl průběh modifikován současně probíhající gastroenteritidou, která byla jistě příčinou dehydratace. Změněné reologické vlastnosti krve mohly zapříčinit vznik trombotického uzávěru na aterosklerózně změněné horní mesenterické tepně. Domníváme se, že nešlo zvrátit průběh námi prezentovaného případu.

Závěr

Akutní mezenterální ischemie představuje závažný problém, neboť je velmi obtížné diagnostikovat její začátek, a pacienti se k lékaři často dostávají v pozdním stadiu, kdy

jsou již vyjádřeny ireverzibilní změny na střevní stěně. Rozsáhlá akutní mezenterální ischemie je stav neslučitelný se životem, parciální ischemie trávicího traktu je řešitelná pouze za cenu resekce, často rozsáhlé. Doposud neexistuje žádný marker, který by bezpečně vyloučil nebo naopak potvrdil časně probíhající mezenterální ischemii. Z těchto důvodů je u všech rizikových nemocných nutno pomýšlet na možnou probíhající viscerální ischemii, jako příčinu zhoršení celkového stavu i při klidném nálezů na břiše. Je totiž typické, že v prvních hodinách probíhající střevní ischemie je normální fyzikální nález na břiše, laboratorní hodnoty mohou být v mezích normy a v klinickém obraze dominují pouze subjektivní potíže. Pokud i přes normální nález na CT máme podezření na probíhající viscerální ischemii, indikujeme nemocného k časně chirurgické exploraci.

Literatura

- Porter CK, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease among Participants of the Millennium Cohort: Incidence, Deployment-Related Risk Factors, and Antecedent Episodes of Infectious Gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1115–1127.
- Dattani ND, Horvath R. Acute Mesenteric Ischemia. *Can Med Assoc J.* 2016;188(11):820.
- Páral J, Raupach J. Akutní mezenterální ischemie: moderní diagnostika a léčba akutní ischemie střeva. 1. vydání. Praha: Grada Publishing; 2012.
- Stone JR, Wilkins LR. Acute Mesenteric Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015;18(1):24–30.
- Liao G, et al. Review: Acute Superior Mesenteric Artery Embolism: A Vascular Emergency Cannot Be Ignored by Physicians. *Medicine.* 2019;98(6):e144–146.
- Juszkat R, et al. Fractured Superior Mesenteric Artery Stent With Stent Displacement Leading to Recurrent Symptoms of Superior Mesenteric Ischemia. *Vasc Endovasc Surg.* 2017;51(6):400–402.
- Newton WB, et al. Outcomes of Revascularized Acute Mesenteric Ischemia in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Am Surg.* 2011;77(7):832–838.
- Zhang B, et al. Early Diagnosis and Surgical Treatment of Acute Superior Mesenteric Artery Occlusion. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(125):1006–1008.
- Schoots IG, et al. Thrombolytic Therapy for Acute Superior Mesenteric Artery Occlusion. *JVIR.* 2005;16(3):317–329.
- Coskun AK, et al. The Value of Combined Elevation of D-Dimer and Neopterin as a Predictive Parameter for Early Stage Acute Mesenteric Ischemia: An Experimental Study. *Vascular.* 2017;25(2):163–169.
- Li H, et al. Study on differential expression of haptoglobin in serum of rabbit superior mesenteric artery occlusion shock. *Chinese Journal of Applied Physiology.* 2012;28(2):143–144.
- Khan SM, et al. Diagnostic Accuracy of Hematological Parameters in Acute Mesenteric Ischemia-A Systematic Review. *Int J Surg.* 2019;66:18–27.
- Aköz A, et al. Predicting Critical Duration and Reversibility of Damage in Acute Mesenteric Ischemia: An Experimental Study. *TJTES.* 2018; 24(6):507–513.
- Schellekens DHSM, et al. SM22 a Plasma Biomarker for Human Transmural Intestinal Ischemia. *Ann Surg.* 2018;268(1):120–126.
- Treskes N, et al. Diagnostic Accuracy of Novel Serological Biomarkers to Detect Acute Mesenteric Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):821–836.
- Stroeder J, et al. Occurrence and Severity of Non-Occlusive Mesenteric Ischemia (NOMI) after Cardiovascular Surgery Correlate with Preoperatively Assessed FGF-23 Levels. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182670.

Invazívna aspergilóza u „nonimunokompromitovaných“ pacientov (kazuistiky)

L. SOJÁK

Klinika infektológie a geografickej medicíny, LF UK, SZU a UN Bratislava

SÚHRN

Soják L.: **Invazívna aspergilóza u „nonimunokompromitovaných“ pacientov (kazuistiky)**

Invazívna aspergilóza (IA) patrí medzi hlavné príčiny morbidity a mortality u imunokompromitovaných pacientov. Vzhľadom k nárastu počtu pacientov ohrozených oportúnnymi infekciami pozorujeme v posledných rokoch výrazný nárast aspergilových infekcií. V najväčšom riziku sú najmä pacienti s prolongovanou neutropéniou a pacienti na dlhodobej liečbe kortikoidmi, prípadne inými imunosupresívami a pacienti s poruchou pľúcnych obranných funkcií. Pomerne nedávno boli označení za rizikových aj kriticky chorí pacienti bez tradičných rizikových faktorov – t.j. pacienti hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti, pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, po prekonanej chrípke a podobne. Chronická obštrukčná choroba pľúc je jednou z najčastejších predisponujúcich jednotiek kvôli častej kolonizácii dýchacích ciest aspergilmami. Taktiež dekompenzovaná pečenevá choroba a cirhóza, syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS), kortikoidná liečba, porušený mukociliárny transport po vyliečení z pneumónie (či už bakteriálnej alebo vírusovej), imunitné deficiencie pri proťahovaných chorobách a autoimunitné poruchy sú rovnako významným rizikovým faktorom IA. Aj rôzne imunosupresívne lieky zvyšujú riziko IA (napr. blokátory tumor necrosis faktoru a pod.). V článku popisujem kazuistiky dvoch pacientov s rozvojom diseminovanej aspergilózy po prekonanom ťažkom ochorení s odhalením správnej diagnózy až pri pitve. Snahou autora je upozorniť na potrebu uvažovania nad invazívnou aspergilózou aj u pacientov, ktorí na prvý pohľad nie sú v riziku diseminovanej mykotickej infekcie.

Kľúčové slová: invazívna aspergilóza, galaktománan, imunosupresia

SUMMARY

Soják L.: **Invasive aspergillosis in “nonimmunocompromised” patients (case reports)**

Invasive aspergillosis (IA) is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. Given the rising numbers of patients at risk of opportunistic infections, there has been a significant increase in *Aspergillus* infections in recent years. Patients most at risk are mainly those with prolonged neutropenia or receiving long-term corticosteroid or other immunosuppressive therapies and those with impaired pulmonary defense. Relatively recently, critically ill patients without traditional risk factors were also classified as at-risk, that is patients in intensive care units, those with chronic obstructive pulmonary disease, post-flu and so on. Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most common predisposing conditions due to frequent *Aspergillus* airway colonization. Other significant risk factors for IA are decompensated liver disease and cirrhosis, AIDS, corticosteroid treatment, impaired mucociliary transport after cure from pneumonia (both bacterial and viral), immune deficiency in long-lasting diseases and autoimmune disorders. Additionally, various immunosuppressive drugs increase the risk of IA (e.g. tumor necrosis factor blockers). The case reports describe two patients who developed disseminated aspergillosis after a severe illness, with the right diagnosis being made only at autopsy. The author's aim is to draw attention to the need to consider IA also in patients who initially do not appear to be at risk for disseminated fungal infection.

Keywords: invasive aspergillosis, galactomannan, immunosuppression

Klin mikrobiol inf lék 2019;25(2):43–47

Adresa: MUDr. Lubomír Soják, HIV ambulancia, KIGM Kramáre, Limbová 5, Bratislava, Slovenská republika, e-mail: lubosojak@centrum.sk

Došlo do redakcie: 8. 5. 2019

Přijato k tisku: 11. 9. 2019

Úvod

V poslednom období sa na aspergily sústreďuje pozornosť klinickej mykológie jednak z dôvodu dramatického nárastu

počtu pacientov s touto diagnózou, jednak preto, lebo napriek súčasným možnostiam ide o ochorenia s ťažkou diagnostikou a liečbou, najmä v prípade invazívnych ochorení [1].

Nárast počtu aspergilových ochorení je spôsobený jednak zvýšeným počtom pacientov s rizikom oportúnnych ochorení, jednak ťažkou preventabilitou. Pacienti s diagnózou invazívnej aspergilózy majú zlú prognózu napriek pokrokom v terapii. Úspešnosť liečby závisí nielen na včasnosti diagnózy, ale často ešte viacej na prítomnej poruche imunitných funkcií, ako je neutropénia alebo vysokodávkovaná chemoterapia. Vo včasnej diagnostike hrajú dôležitú úlohu sérologické a rádiologické postupy a môžu viesť k lepšej prognóze pacientov. Nové diagnostické postupy a antifungálne liečivá, ako sú nové azoly, lipidové formuly amfotericínu B a nová trieda antimykotík – echinokandíny sa zavádzajú do praxe a pribúdajú publikácie a klinické skúsenosti s nimi [2].

Aspergilózu spôsobuje vláknitá huba z rodu *Aspergillus*, pričom sa môže jednať o širokú paletu ochorení od invazívnej aspergilózy, cez rôzne semiinvazívne alebo neinvazívne stavy. Poznáme viac ako 250 druhov aspergilov, pričom najčastejším izolátom v prípade invazívnych chorôb je *A. fumigatus*, nasledovaný *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*. Aspergily sú prítomné v prostredí, možno ich nájsť vo vode, v jedle, vzduchu aj pôde, sú častou súčasťou odhnívajúcej vegetácie.

Invazívna aspergilóza je najčastejšou mykotickou infekciou u príjemcov transplantácie krvotvorných buniek. Pretrvávajúci nárast ochorení napriek antimykotickej profylaxii môže byť spôsobený narastajúcim počtom imunokompromitovaných pacientov, používaním agresívnejších protokolov chemoterapie, agresívnejšími imunosupresívmi u príjemcov solídnych orgánových transplantátov a pravdepodobne aj väčšou uvedomelosťou lekárov a používaním senzitivnejších diagnostických testov. Rizikové faktory u týchto pacientov sú prolongovaná neutropénia, poruchy bunkovej imunity a prolongovaná imunosupresívna terapia pri reakcii štepu proti hostiteľovi. IA je bežná aj u pacientov po transplantácii solídnych orgánov, obzvlášť po transplantácii pľúc, čo je spôsobené tým, že transplantovaný orgán je konštantne vystavený faktorom prostredia, je redukovaný mukociliárny transport a veľká časť týchto pacientov je kolonizovaná aspergilmi, či už v natívnych alebo transplantovaných pľúcach. Aj ďalší imunokompromitovaní pacienti sú v riziku IA, hoci riziko je u týchto pacientov menšie. Patria sem pacienti s pľúcnyimi ochoreniami, AIDS, s chronickou granulomatóznou chorobou a ďalšími hereditárnymi imuno-deficientnými stavmi, pacienti užívajúci kortikoidy a ďalší. K rozvoju IA môže dôjsť aj u kriticky chorých pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti nezávisle od ďalších rizikových faktorov [3–6].

V práci prezentujem dve kazuistiky pacientov, u ktorých došlo k rozvoju invazívnej aspergilózy po prekonaní ťažkého ochorenia, pričom sa na diagnózu prišlo až pri následnej pitve. Nejednalo sa na prvý pohľad o ťažko imunokompromitovaných pacientov s rizikovými faktormi pre invazívnu aspergilózu (aj keď po prekonaní ťažkého ochorenia určite boli) a pôvodne sa na aspergilózu nemyslelo.

Kazuistika 1

50-ročný pacient bol pôvodne hospitalizovaný v júni roku 2016 na rajónnom internom oddelení pre celkovú slabosť,

závrate s nočným potením, s bolesťami svalov a kĺbov, laboratórne prítomnou hypoproteinémiou a hepatopatiou za účelom doriešenia stavu. Taktiež udával pocit dušnosti, občasný tlak na hrudníku, bez zvýšenej teploty alebo kašľa. Pacient v minulosti prekonal myokarditídu s poklesom ejekčnej frakcie, zároveň bol sledovaný endokrinológom pre Addisonovu chorobu a afunkčný mikroadenóm hypofýzy, užíval substitučné dávky glukokortikoidov a mineralokortikoidov. Alergiu na lieky nemal, pracoval ako vodič fekálneho vozu, epidemiologická anamnéza bola bez pozoruhodností. Na RTG hrudníka je prítomné zatienenie v dolnom a strednom pľúcnom poli – obraz bronchopneumónie, srdce mierne zväčšené doľava. Laboratórne je prítomná mierna elevácia ALT, CRP, hyperglykémia, znížené hodnoty celkových bielkovín a albumínu, známky dyslipidémie, trojciferná sedimentácia. Krvný obraz až na miernu trombocytopéniu bol v norme, prokalcitonín ľahko zvýšený. Započatá bola liečba cefuroximom, pričom dochádza k rýchlej progresii stavu v zmysle zhoršenia dušnosti, výraznej elevácii markerov zápalu, preto sa mení ATB liečba na piperacilín/tazobaktam v kombinácii s ciprofloxacínom, pacient je monitorovaný na JIS (jednotka intenzívnej starostlivosti). Z kultivačných nálezov je v jednej hemokultúre zachytený hemolytický stafylokok, do liečby bol pridaný Vankomycín (MIC na Vankomycín 4). Prechodne prítomná leukopénia ($0,7 \times 10^9$), bez potreby podávania rastových faktorov a výrazne zvýšené markery zápalu (CRP 582 mg/l; Prokalcitonín 18,5 ng/ml). Transtorakálnym echokardiografickým vyšetrením boli vylúčené vegetácie na endokarde, na CT pľúc je obraz pleuropneumónie vpravo s kondenzovaným celým dolným lalokom pľúc a viacpočetné menšie infiltráty v oboch pľúcnych krídlach a obojstranný fluidothorax. CT mozgu je bez ložiskových zmien na mozgu, prítomná je incipientná kortikálna atrofia. Pri kombinovanej antibiotickej liečbe piperacilín/tazobaktam (20 dní) + Vankomycín (16 dní) + chinolón (19 dní) s antimykotikom (flukonazol) došlo k stabilizácii stavu, zlepšeniu rtg nálezu, úprave zápalových markerov. Počas celej hospitalizácie pretrváva hypoproteinémia s hypalbuminémiou a anasarkou nejasnej etiológie, pretrváva sklon k hypokaliémii a došlo k prehĺbeniu anémie, čo je dávané do súvisu so základným ochorením (hemoglobín 107...86 g/l). Pacient je preložený na vyššie interné pracovisko, kde sa sťažuje na slabosť a závraty, nevládze sa postaviť, má poruchy koncentrácie, nevie zaostríť zrak. Na druhý deň hospitalizácie dochádza k rozvoju poruchy vedomia na úrovni somnolencie s paraparézou dolných končatín, akcentovanej na ľavej dolnej končatine do plégie. Konzultovaný neurológ realizuje lumbálnu punkciu, kde je nález zmmoženia polymorfonukleárov a bielkovín (celkový počet elementov 176/3, z toho polymorfonukleárne leukocyty 164/3; mononukleárne bunky 12/3 a celkové bielkoviny 575 mg/l pri normálnej glykorhachii). Po dohovore s infektológom sú znovu do terapie pridané antibiotiká vankomycín + ceftriaxon a antimykotikum (flukonazol). Kontrolné transezofágové echokardiografické vyšetrenie nepotvrdilo vegetácie na endokarde (ani inú výraznejšiu patológiu okrem ľahkej mitrálnej a trikuspidálnej regurgitácie). Pacient v sopore s progredujúcou poruchou vedomia, s paraparézou dolných končatín, hypotenúzný je preložený na kliniku infektológie na JIS. Laboratórne je prítomná ťažká

anémia (Hgb 50 g/l) s pancytopeniou, hypalbuminémiou a eleváciou CRP. Pokračujeme v liečbe meropenem + vancomycín, substituovaný je albumín, erytrocyty aj trombocyty. Na CT mozgu je nález nepravidelnej hypodenznej zóny v pravej mozočkovej hemisfére, obdobná hypodenzná zóna menších rozmerov je prítomná aj frontálne vľavo, v zadnej jame nemožno vylúčiť hemorágiu. Doplnené MRI s nálezom expanzívneho ložiska akútnej ischemie v pravej mozočkovej hemisfére a pravej časti ponsu, ďalšie ložiská akútnej ischemie v ponse a supratentoriálne pri embolizácii (obrázok 1), červená malácia v oblasti zadnej jamy (obrázok 2) a frontálne vpravo, zmenený patologický signál aj v oblasti torakálnej chrbtice Th2/3 a Th6 možného ischemického charakteru. Uvedené nálezy boli konzultované s neurológmi, neurochirurgami, intervenčný výkon neindikovali. Z mikrobiologických vyšetrení je zachytený v hemokultúre *Staphylococcus haemolyticus*, kultivácia likvoru bola negatívna. Napriek uvedenej liečbe stav rýchlo progredoval, pretrvávali febrility, zhoršovala sa porucha vedomia až došlo k exitu. Deň pred úmrtím hlásený z laboratória pozitívny výsledok aspergilového antigénu zo séra (1,21 (index pozitIVITY 0,5)), anti aspergilové protilátky boli negatívne.

Pri pitve boli zistené mykotické abscesy do oblastí temporálneho laloka ľavej mozgovej hemisféry, ľavej hemisféry mozočka, myokardu a oboch obličiek. Histologicky po zafarbení podľa Grocotta boli nájdené čierno sa farbiace septované hýfy. Ako príčina smrti bola určená aspergilová

sepsa pri abscedujúcej bronchopneumónii s fibrinózne hnisavou pleuritídou a plesňovou superinfekciou.

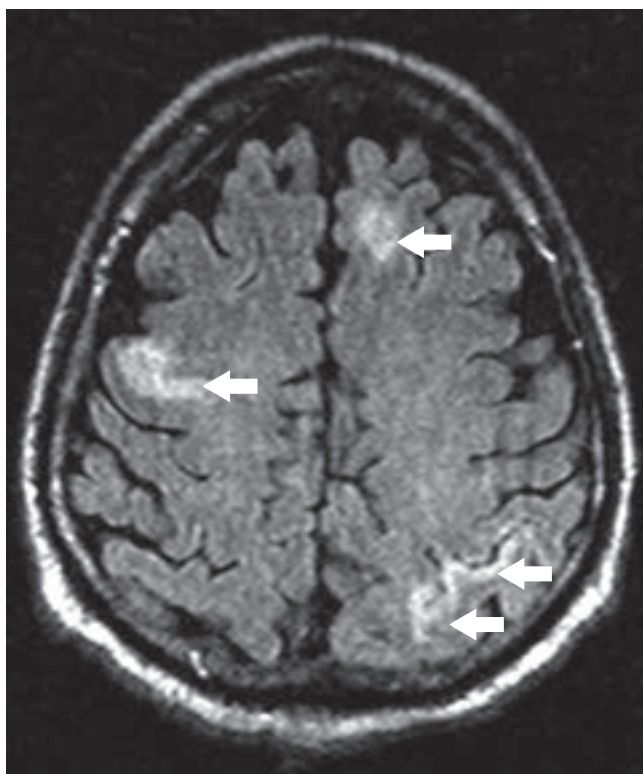
Uvedená kazuistika popisuje rozvoj diseminovanej aspergilózy u pacienta po prekonanom ťažkom septickom ochorení s bronchopneumóniou ako bránou vstupu aspergilových hýf. Keďže všetky kultivačné vyšetrenia boli negatívne, na diagnózu diseminovanej aspergilózy poukazovala iba pozitívita aspergilového antigénu zo séra v terminálnej, pokročilej fáze ochorenia, kedy by už antimykotická liečba neprinesla zvrát v prognóze choroby. V poslednom období pribúdajú viaceré články s kazuistikami s rozvojom invazívnej aspergilózy u pacientov bez výraznejších komorbidity [7–9]. K takému rozsiahlemu postihnutiu ako v našom prípade (mozog, srdce, obličky) však často nedochádza.

Kazuistika 2

35-ročný pacient bol do marca 2015 prakticky zdravý. V tom čase bol prijatý na gastroenterologické oddelenie pre respiračný infek, horúčky a hnačky. Počas hospitalizácie došlo k rozvoju hepatorenálneho syndrómu pri novozistenej dilatácii kardiomyopatii s ejekčnou frakciou 25–30 % (najvyššie ALT počas hospitalizácie 109,58 ukat/l). Respiračný infek bol preliečený ertapenemom, piperacilín/tazobaktamom + flukonazolom, následne po 18-tich dňoch hospitalizácie bol prepustený na vlastnú žiadosť domov. Po prepustení bol prijatý na neurologické oddelenie

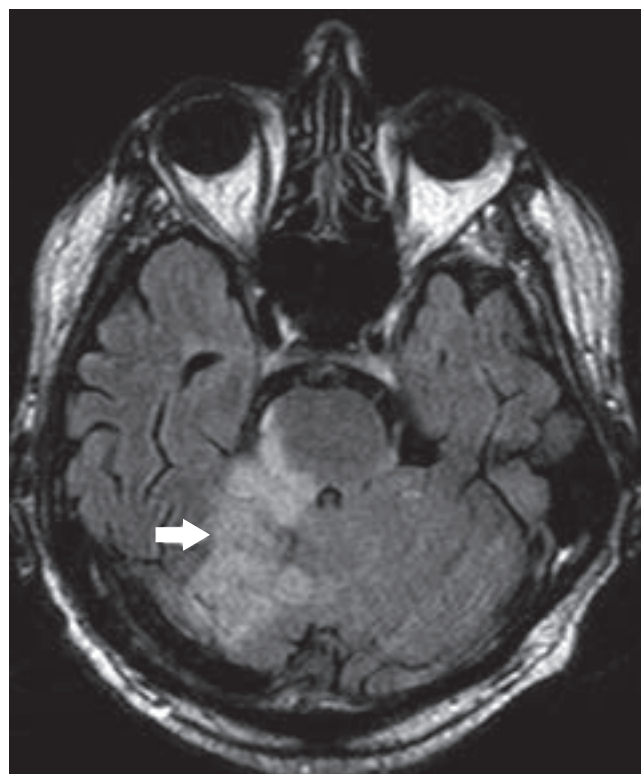
Obrázok 1

MR TRA rovina, T2 FLAIR sek. Hypodenzné lézie mozgu



Obrázok 2

MR TRA rovina, T2 FLAIR sek. Vpravo v zadnej jame lebečnej pozorujeme hypodenznú léziu



pre dezorientáciu, celkovú slabosť. Pri CT vyšetrení mozgu sa zistili patologické ložiská v bielej hmote mozgu. Vykonaná bola lumbálna punkcia s celkovým počtom elementov 1776/3, z toho mononukleárne bunky 964/3, polymorfonukleárne bunky 912/3, celkové bielkoviny 708 mg/l a glykemický kvocient 0,91. Pacient bol preložený na kliniku infektológie na JIS, prítomná je kvantitatívna porucha na úrovni somnolencie, okrem toho je oligurický, ikterický, so sklonom k hypotenzii, laboratórne je prítomná mierna elevácia GMT (6,22 μ kat/l) a bilirubínu (103 μ mol/l), ľahko zvýšené CRP (18,6 mg/l). Pacientovi je empiricky podávaný meropenem + acyklovír, okrem toho dostáva inotropnú podporu a diuretickú liečbu. Z realizovaných vyšetrení zistujeme v sére pozitívne špecifické protilátky proti syfilisu (FTA-ABS IgG + WB IgG), pričom intratekálnu tvorbu sme nepotvrdili. Na magnetickej rezonancii sa potvrdili viaceré patologické ložiská v mozgu charakteru abscesov, najmenej 13 ložísk (obrázok 3), pokračujeme v kombinovanej antibiotickej liečbe potencovanej vankomycínom s metronidazolom (kontrolný likvor iba s miernym zlepšením – 820/3 elementov, z toho 468/3 polymorfonukleárných leukocytov, 352/3 mononukleárných buniek; celkové bielkoviny 542 mg/l). V jednej z hemokultúr prítomný *Staphylococcus hominis*, bakteriologické kultivačné vyšetrenie likvoru je negatívne, podobne aj vyšetrenie na prítomnosť acidorezistentných paličiek, aspergilový antigén zo séra je taktiež negatívny. PCR stanovenie na prítomnosť toxoplazmózy v likvore s negatívnym výsledkom.

Vyšetrenie imunofenotypizácie likvoru poukazuje na prevahu populácie zreých granulocytov, čo svedčí na bakteriálnu etiológiu. Postupne však progreduje porucha vedomia, aj kontrolný MRI nález, konzultovaný neurochirurg neindikuje operačný diagnosticko/terapeutický zákrok. Opäť meníme antibiotickú liečbu (chloramfenikol + meropenem), napriek tomu však stav progreduje a dochádza k exitu. Deň po úmrtí pacienta sme obdržali pozitívny kultivačný nález *Aspergillus fumigatus* z dýchacích ciest.

Pri pitve sa potvrdil edém mozgu s viacpočetnými mykotickými abscesovými ložiskami v mozgu infra aj supratentoriálne aspergilovej etiológie, ďalej abscedujúca mykotická pneumónia s hnisavou pleuritídou a akútna hemoragická nekroza pankreasu.

U pacienta došlo po prekonaní respiračného infektu (brána vstupu) a následného ťažkého srdcového zlyhania s hepatorenálnym syndrómom k rozvoju početných mozgových abscesov aspergilovej etiológie. Kultivačné vyšetrenia likvoru aj vyšetrenie aspergilového antigénu v sére boli negatívne. MRI nálezy v prípade mozgovej aspergilózy sa väčšinou javia ako abscesy s okolitým prstencovitým enhancementom [10], pričom obraz výrazne závisí aj od imunity pacienta [11,12]. V prípade MRI nálezu podobných ložísk treba myslieť aj na možnú aspergilovú etiológiu.

Záver

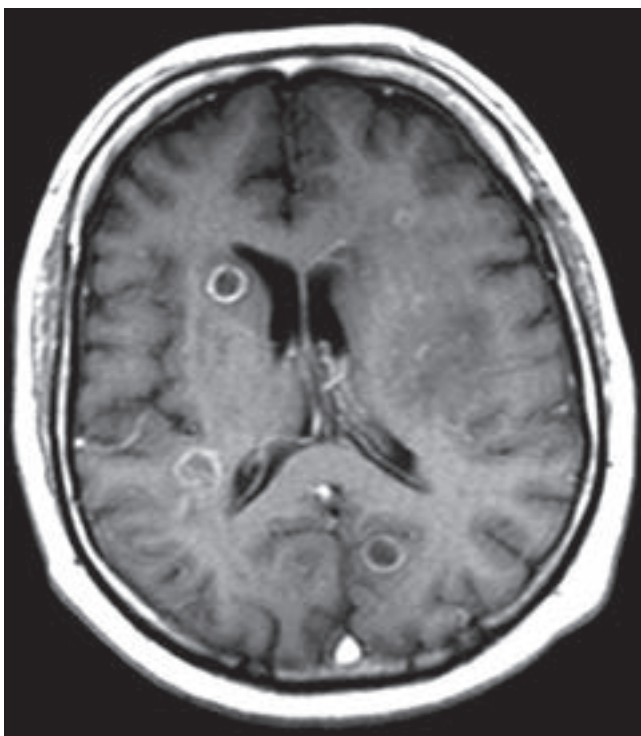
Uvedené kazuistiky prezentujú rozvoj ťažkých diseminovaných aspergilových infekcií u pacientov po prekonanom ťažkom základnom ochorení, pričom vstupnou bránou aspergilov do krvi bol prekonaný bakteriálny zápal pľúc. Danými kazuistikami sa snažím upozorniť na potrebu myslieť na možnú aspergilovú etiológiu ochorenia aj u pacientov nie na prvý pohľad tak ťažko imunokompromitovaných, ako to je u iných pacientov, kde dominuje výskyt invazívnych foriem aspergilózy a myslí sa na ňu (najmä v onkohematológii u pacientov s prolongovanou neutropéniou, po transplantácii kmeňotvorných buniek, pri liečbe kortikosteroidmi a podobne). V poslednom období pozorujeme nárast invazívnych foriem aspergilózy u kriticky chorých pacientov hospitalizovaných na JIS (kde sa pravdepodobne kumuluje viacero rizikových faktorov), u pacientov s poruchou pľúcnych funkcií, najmä poruchou mukociliárneho transportu, ako sú pacienti po prekonanej chrípke, bronchopneumónii, u pacientov s obštrukčnou chorobou pľúc a podobne. V rámci diagnostiky sa stále viac uplatňujú serologické metódy vyšetřovania, ako je detekcia galaktomanánu alebo 1,3- β -D-glukánu.

Literatúra

1. Patterson TF, Thompson GR, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1–e60.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of Infectious diseases* 2010; p 3241–3255.
3. Denning DW. Aspergillosis in „nonimmunocompromised“ critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):580–581.
4. Lat A, Bhadelia N, Miko B, et al. Invasive aspergillosis after pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16(6):971–973.

Obrázok 3

MR TRA rovina, T1 Gd+ (postkontrastne), abscesy so sýtiacou sa stenou



5. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R31.
6. Meersseman W, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):621–625.
7. Mohammed AP, Dhunpath P, Chiluka R, Umakanth S. An unusual case of invasive aspergillosis in an immunocompetent individual. *BMJ Case Rep*. 2015; pii: bcr2015210381.
8. Garcia-Giraldo AM, Mora BL, Loaiza-Castaño JM, Cedano JA, Rosso F. Invasive fungal infection by *Aspergillus flavus* in immunocompetent hosts: A case series and literature review. *Med Mycol Case Rep* 2018;23:12–15.
9. Matsuyama H, Miyoshi S, Sugino K, et al. Fatal Invasive Pulmonary Aspergillosis Associated with Nonspecific Interstitial Pneumonia: An Autopsy Case Report. *Intern Med* 2018;57(24):3619–3624.
10. Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162(1):155.
11. Marzolf G, Sabou M, Lannes B, et al. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Aspergillosis: Imaging and Pathological Correlations. *PLoS One* 2016;11(4):e0152475.
12. Gärtner F, Forstenpointner J, Ertl-Wagner B et al. CT and MRI Findings in Cerebral Aspergilloma. *Fortschr Röntgenstr* 2018; 190:967–970.

Kryptické druhy aspergilů – případ chronické kavitující plicní infekce vyvolané *Aspergillus lentulus* u pacienta po transplantaci srdce

P. LYSKOVÁ^{1,2}, M. SKRUŽNÁ³, M. KUBÁNEK⁴, D. KAUTZNEROVÁ⁵, L. HOŠKOVÁ⁴, J. VRBSKÁ⁴, P. ŽÁČKOVÁ⁶, R. DOBIÁŠ^{2,7}, P. JAWORSKÁ⁷, J. MRÁZEK⁸, M. KOLAŘÍK^{9,10}, P. SUMERAUEROVÁ¹, D. NĚMCOVÁ³, V. HUBKA^{9,10}

¹Laboratoř mykologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, odd. parazitologie, mykologie a mykobakteriologie, Praha;

²Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc;

³Oddělení klinické mikrobiologie, Institut klinické a experimentální medicíny v Praze;

⁴Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny v Praze;

⁵Oddělení radiologie a zobrazovacích metod, Institut klinické a experimentální medicíny v Praze;

⁶Plicní klinika Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK, Praha;

⁷Laboratoř klinické mykologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, oddělení bakteriologie a mykologie;

⁸Oddělení molekulární biologie, Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě;

⁹Katedra botaniky, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha;

¹⁰Laboratoř genetiky a metabolismu hub, Mikrobiologický ústav, Akademie věd ČR, v. v. i., Praha

SOUHRN

Lysková P., Skružná M., Kubánek M., Kautznerová D., Hošková L., Vrbská J., Žáčková P., Dobiáš R., Jaworská P., Mrázek J., Kolařík M., Sumerauerová P., Němcová D., Hubka V.: **Kryptické druhy aspergilů – případ chronické kavitující plicní infekce vyvolané *Aspergillus lentulus* u pacienta po transplantaci srdce**

Kryptické druhy sekce *Fumigati*, tzn. druhy podobné *Aspergillus fumigatus*, jsou stále častěji uváděny v literatuře jako původci invazivní aspergilózy (IA) u lidí i zvířat. Jejich odhalení a správná identifikace je důležitá, avšak ještě důležitější je stanovení citlivosti daného izolátu k antimykotikům (minimální inhibiční koncentrace, MIC) za použití vhodných metod. Pro tyto kryptické druhy jsou totiž často charakteristické zvýšené hodnoty MIC k lékům volby doporučeným pro terapii IA, jako je vorikonazol nebo amfotericin B. V našem sdělení uvádíme případ plicní aspergilózy u 63letého muže po transplantaci srdce. Jako původce infekce byl kultivačně prokázán a pomocí sekvenace DNA identifikován *A. lentulus*, se sníženou citlivostí k vorikonazolu a amfotericinu B. Citlivost k antifungálním látkám byla ověřena pomocí standardizované metodiky EUCAST-AFST. Terapie byla na základě získaných hodnot MIC cíleně změněna z vorikonazolu na posakonazol s výborným klinickým efektem. Pokud víme, naše kazuistika je prvním popsáním případem terapie *A. lentulus* posakonazolem a navíc úspěšným.

Klíčová slova: chronická plicní aspergilóza, kryptické druhy, EUCAST, vorikonazol, posakonazol

SUMMARY

Lysková P., Skružná M., Kubánek M., Kautznerová D., Hošková L., Vrbská J., Žáčková P., Dobiáš R., Jaworská P., Mrázek J., Kolařík M., Sumerauerová P., Němcová D., Hubka V.: **Cryptic *Aspergillus* species – a case report of chronic cavitary pulmonary *Aspergillus lentulus* infection in a heart transplant recipient**

Cryptic species within the section *Fumigati*, that is *Aspergillus fumigatus*-like species, are increasingly reported in the literature as causative agents of invasive aspergillosis (IA) in both humans and animals. Their detection and proper identification are important, but even more important is to determine the susceptibility profile (minimum inhibitory concentrations, MICs) of the isolate to antifungals using appropriate methods. Cryptic species often demonstrate elevated MICs to drugs recommended for IA therapy such as voriconazole or amphotericin B. Presented is a case of pulmonary aspergillosis in a 63-year-old male heart transplant recipient. *Aspergillus lentulus* with reduced susceptibility to voriconazole and amphotericin B was identified as the causative agent of the infection using culture and DNA sequencing. Susceptibility to antifungals was confirmed by the standard EUCAST-AFST methods. Based on MIC values obtained *in vitro*, therapy was switched from voriconazole to posaconazole with excellent clinical effects. To the best of our knowledge, this is the first reported case of *A. lentulus* infection treated with posaconazole and, moreover, a successful one.

Keywords: chronic pulmonary aspergillosis, cryptic species, EUCAST, voriconazole, posaconazole

Klin mikrobiol inf lék 2019;25(2):48–52

Adresa: RNDr. Pavlína Lysková, Ph.D., Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, Moskevská 15, 400 01 Ústí nad Labem, e-mail: pavlina.lyskova@zuusti.cz

Došlo do redakce: 10. 5. 2019
Přijato k tisku: 19. 8. 2019

Úvod

Invazivní aspergilóza (IA) je jednou z nejčastějších infekcí vyvolaných vláknitými houbami s vysokou mortalitou, zejména u těžce imunokompromitovaných pacientů a *Aspergillus fumigatus* je hlavním etiologickým agens [1,2]. Další druhy rodu *Aspergillus* patřící do sekce *Fumigati* mohou příležitostně vyvolat IA a podstatná většina z nich byla nově popsána až v posledních dvou dekadách, ve spojitosti s pokrokem v oblasti molekulárních metod [3]. Tyto druhy jsou často nazývány jako kryptické, protože jsou morfologicky podobné *A. fumigatus* a sobě navzájem. Z toho důvodu jsou často nesprávně identifikovány za použití konvenčních identifikačních technik [4,5,6]. Nesprávná identifikace může mít vážné důsledky, protože kryptické druhy *A. fumigatus* často vykazují zvýšené hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace), nebo rezistenci k azolům a jiným antimykotikům. *Aspergillus lentulus*, *A. udagawae*, *A. felis*, *A. pseudoviridinutans* a *A. thermomutatus* (*Neosartorya pseudofischeri*) byly nejčastěji spojeny s případy refrakterních IA [3,7,8,9]. Z tohoto důvodu je správná druhová identifikace a testování antifungálních citlivostí nezbytné pro výběr vhodné terapie, vzhledem ke zvýšeným hodnotám MIC pro řadu antimykotik, nebo přítomnosti zkřížené rezistence k azolům u kryptických druhů v porovnání s *A. fumigatus* sensu stricto [3,9]. Doporučená terapie pro infekce způsobené těmito málo obvyklými druhy však zcela chybí.

Záměrem tohoto sdělení je prezentovat případ plicní infekce způsobené druhem příbuzným *A. fumigatus* u vysoce rizikového pacienta po transplantaci srdce.

Popis případu

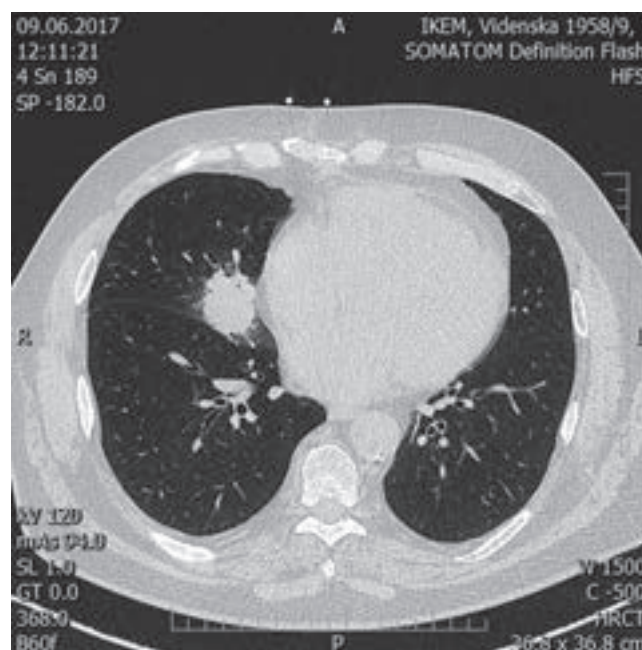
Pacient (63letý muž) s pokročilým srdečním selháním na podkladě dilatační kardiomyopatie, doprovázené méně významnou formou ischemické choroby srdeční podstoupil transplantaci srdce v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze v březnu roku 2017. Z přidružených onemocnění byla přítomna arteriální hypertenze a obezita.

Jeho potransplantační imunosupresivní režim zahrnoval v časném období podávání polyklonálního antithymocytárního immunoglobulinu (Thymoglobulin, Genzyme Polyclonals). Udržovací imunosupresivní režim se skládal z tacrolimu s úvodními cílovými hladinami 10–15 g/ml, mykofenolátu mofetilu 2 000 mg denně a prednisonu. Úvodní dávka prednisonu byla 0,5 mg/kg/den s postupným snižováním na 20 mg/den během prvního měsíce.

Při kontrolním vyšetření tři měsíce po transplantaci byla potvrzena normální funkce srdečního štetpu a byla vylouče-

na rejekce štetpu v protokolární endomyokardiální biopsii. Vzhledem k recentnímu respiračnímu infektu s kašlem byl doplněn skiagram hrudníku s nálezem okrouhlého ložiska o velikosti cca 30 mm v bazální, parakardiální části pravé plic. Následné HRCT (high resolution computer tomography) potvrdilo cípaté ložisko (36 × 31 × 30 mm) s počínajícím rozpadem plicní tkáně (obrázek 1). I když jsou pacienti po transplantaci edukováni, aby se vyvarovali kontaktu s infekčními materiály, pacient udával, že pracoval s vlhkým dřevem před několika týdny. Byl afebrilní, dle laboratorního vyšetření byl C-reaktivní protein zvýšen jen nevýznamně (10,6 mg/l). Výrazná lymfopenie (166 × 10⁶/l) a výsledek průtokové cytometrie (CD3 36 %, CD4 23 %, CD8 13 %, CD19 43 %) svědčily pro intenzivní supresi T-řady buněčné imunity. Na základě těchto nálezů bylo vysloveno podezření na chronickou kavitující plicní asper-

Obrázek 1
Nález na zobrazovacích metodách vstupně (HRCT, high resolution computer tomography),
foto D. Kautznerová



Vysvětlivky: Mykotické ložisko o velikosti 36 × 31 × 30 mm s velmi pravděpodobným rozpadem

Tabulka 1
Výsledky serologických a kultivačních vyšetření

Upršenční doby odběru (den hospitalizace/ týden)	Terapie	Odebraný materiál	Galaktomanan	β -D-glukan	Mikroskopie	Kultivace
D3	zahájení terapie VOR	sputum			úlomky dichotomicky větvených, septovaných hyf	<i>Aspergillus lentulus</i>
D7		krev (sérum)	0,08 (neg)	389,3 (pos)		
D10		BAT	0,24 (neg)	365,3 (pos)	úlomky dichotomicky větvených, septovaných hyf	negativní
D11	zahájení terapie POS, ukončení VOR					
po 7. týdnech		krev (sérum)	0,1 (neg)	161,6 (pos)		
po 9. týdnech		BAT	0,2 (neg)	86,8 (neg)	jeden úlomek dichotomicky větvené, septované hyfy	negativní

Vysvětlivky: BAT – bronchoalveolární tekutina, neg – negativní, pos – pozitivní, VOR – vorikonazol, POS – posakonazol; pozn. terapie POS byla ukončena po třech týdnech léčby

gilózu (CCPA). Byla proto nasazena empirická terapie vorikonazolem (D3, 200 mg, 2× denně), byla redukována imunosupresivní léčba a bylo ukončeno podávání mykofenolátu mofetilu. Vzhledem k interakci azolových antimykotik s tacrolimem byla snížena denní dávka tacrolimu na 30 % (0,5 mg dvakrát denně) a hladiny tacrolimu byly intenzivně monitorovány.

Bylo odebráno sputum na mikroskopické a kultivační vyšetření. Fluorescenční mikroskopie (blankofor, Bayer) odhalila dichotomicky větvené septované hyfy a v kultivaci vyrostl *Aspergillus* sp., připomínající *A. fumigatus*, který však nerostl při teplotě 50 °C. Sekvenací částí genů pro β -tubulin a kalmodulin byl kmen určen jako *A. lentulus* (přístupová čísla v databázi ENA, European Nucleotide Archive: LR584265 a LR584266). Kmen byl uložen do sbírky kultur hub (CCF) na katedře botaniky PřF UK v Praze pod číslem CCF 5774. Výsledky laboratorních vyšetření jsou uvedeny v *tabulce 1*. U kmene byla testována citlivost podle standardizované metodiky EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Antifungal susceptibility testing) dokumentu E.Def.9.3. [10]. Hodnoty MIC pro amfotericin B (AMB), vorikonazol (VOR), isavukonazol (ISA), itraconazol (ITR) a posakonazol (POS) byly 4, 4, 4, 8 a 0,125 mg/l.

U pacienta byly stanovovány mykotické antigeny galaktomannan (Platelia *Aspergillus* EIA, Bio-Rad) a β -D-glukan (Fungitell, Associates of Cape Cod), které jsou uvedeny v *tabulce 1*. Galaktomannan byl negativní z krve a také z bronchoalveolární tekutiny (BAT). Glukan byl v krvi pozitivní a postupně klesal v průběhu úspěšné léčby.

Na základě výsledků citlivosti byla antimykotická terapie po 10 dnech změněna na POS tablety (300 mg denně).

Po 15 dnech léčby bylo provedeno kontrolní HRCT, kde došlo ke zmenšení ložiska na velikost 22 × 25 mm (*obrázek 2*), zároveň v okolí vymizely opacity mléčného skla a neobjevila se ložiska nová. Pacient byl celou dobu asymptomatický, měl pouze dráždivý kašel bez expektorace. Případ byl uzavřen jako CCPA podmíněná *A. lentulus*, která by mohla u imunosuprimovaného pacienta přejít do semiinvasivní formy. Po třech týdnech léčby byl pacient propuštěn na perorální terapii POS.

Po zahájení terapie POS plicní nález poměrně rychle regredoval dle popisu zobrazovacích metod. Po šesti týdnech antimykotické léčby bylo provedeno kontrolní HRCT s kompletní regresí ložiska (*obrázek 3*). Terapie POS byla ukončena po dalších třech týdnech léčby se znalostí negativního kultivačního nálezu z bronchoskopie.

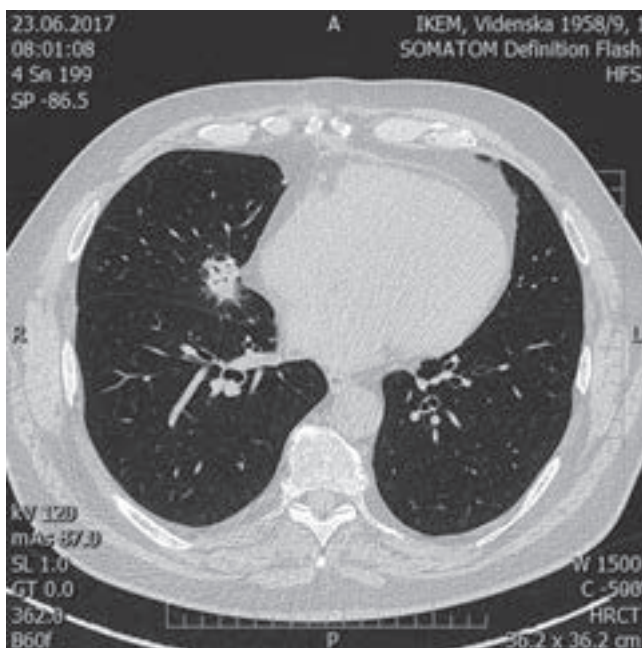
Diskuze

Pacienti po transplantaci solidních orgánů jsou z důvodu doživotní imunosuprese ve zvýšeném riziku vzniku mykotické infekce. Z těchto infekcí jsou nejvíce ohroženi rozvojem invazivní kandidózy, dále pak invazivní aspergilózy, kryptokokózy, případně infekcemi jinými druhy vláknitých hub včetně mukormykózy [11].

Aspergillus fumigatus patří do sekce *Fumigati* je nejčastějším vyvolavatelem invazivní aspergilózy [2]. Takzvané kryptické druhy zůstávají nerozpoznány zejména v laboratořích, které k identifikaci používají metody zalo-

Obrázek 2

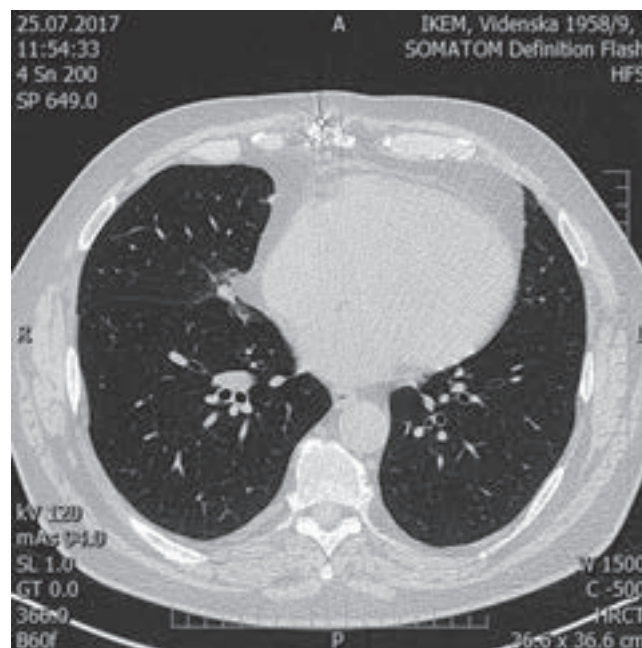
Nález na zobrazovacích metodách po 2 týdnech léčby (HRCT, high resolution computer tomography), foto D. Kautznerová



Vysvětlivky: Na obrázku je patrné zmenšení ložiska na velikost 22 x 25 mm, zároveň došlo v jeho okolí k vymizení opacit mléčného skla a neobjevila se ložiska nová

Obrázek 3

Nález na zobrazovacích metodách po 6 týdnech léčby (HRCT, high resolution computer tomography), foto D. Kautznerová



Vysvětlivky: Kompletní regrese ložiska po šesti týdnech terapie posakonazolem, na obrázku je ještě patrné reziduální ložisko s fibrózním pruhem

žené na fenotypových znacích. Frekvence kryptických druhů aspergilů v klinických vzorcích je uváděna zhruba 12–15 % ve studiích, které k identifikaci použily molekulární metody [2,12,13]. Výskyt těchto druhů ze sekce *Fumigati* v klinickém materiálu je uváděn v rozmezí 0 až 5 % [2,12,13,14]. Castro et al. ve své studii, zaměřené na četnost kryptických druhů ve vzorcích z respiračního traktu, překvapivě nezjistili žádné zástupce ze sekce *Fumigati* [12]. V České republice však byly některé kryptické druhy *A. fumigatus* v klinickém materiálu prokázány, zejména *A. lentulus* a *A. hiratsukae* [15].

Aspergillus lentulus byl poprvé popsán v roce 2005 [4]. Od té doby byly popsány desítky případů IA, zejména plicní IA u pacientů po transplantaci kostní dřeně, nebo solidních orgánů (ledvin, srdce, jater) a také u pacientů s cystickou fibrózou, CHOPN a Wegenerovou granulomatózou [14,16,17,18,19]. Pacient po transplantaci srdce prezentovaný v našem sdělení se nejspíše nakazil po vdechnutí spór při práci s vlhkým dřevem.

Pro klinickou praxi je podstatné, že některé kryptické druhy vykazují odlišný antifungální profil, ve srovnání s jejich dobře známými příbuznými. Například právě *A. lentulus* často vykazuje zvýšené hodnoty MIC k AMB nebo VOR ve srovnání s *A. fumigatus* [14,20]. Námi izolovaný kmen měl zvýšené hodnoty MIC k AMB a také ke všem testovaným azolovým antimykotikům s výjimkou POS, což bylo důvo-

dem pro změnu terapie. Adekvátnost změny terapie na základě citlivosti *in vitro* prokázal i výborný klinický efekt posakonazolu *in vivo*.

Mnoho z případů popsaných v literatuře navzdory terapii končilo smrtí pacientů, což mohlo být způsobeno zpožděním úpravy terapie z empirické na cílenou podle výsledků získaných *in vitro* testováním, ale také větší intenzitou imunosuprese, těžší alterací celkového stavu a větší pokročilostí infekce vstupně [16,17]. Pacienti v popisovaných kazuistikách byli většinou léčeni AMB a VOR, popř. kombinací s echinokandinem. Většina případů končila smrtí pacientů. Byly však popsány případy, ve kterých terapie VOR, popř. jeho kombinace s CAS, vedla k vyléčení [18,19,21]. V našem případě se domníváme, že VOR měl inhibiční efekt na *A. lentulus*, protože po osmidenní terapii byl galaktomanan v BAT negativní (tabulka 1), a i přes mikroskopický nález hyf již v kultivaci nevyrostl. Na základě výsledků získaných *in vitro* byla však terapie raději změněna na POS. Pokud víme, jedná se o první případ popisující terapii POS u *A. lentulus*. V případech popisovaných v literatuře byla téměř vždy neúspěšná terapie AMB [16,17,18,21].

Závěr

Dle popsané kazuistiky vyplývá, že při podezření na invazivní aspergilózu je zásadní získat vhodný materiál, nej-

lépe ještě před zahájením antifungální terapie, ze kterého by mohl být izolován původce pro provedení testování citlivosti k antimykotikům *in vitro*, a dále pro identifikaci vhodnými metodami. Na základě údajů získaných z literatury se zdá, že vorikonazol má variabilní účinek a může být vhodný pro terapii infekce *A. lentulus*. Naopak amfotericin B není k terapii vhodný. Naše kazuistika je prvním popsáním případem terapie *A. lentulus* posakonazolem a navíc úspěšným.

Poděkování

Studie byla podpořena výzkumným centrem Univerzity Karlovy (Charles University Research Centre program No. 204069).

Literatura

- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358–66.
- Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FIL-POP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3380–3387.
- Lamoth F. *Aspergillus fumigatus*-Related Species in Clinical Practice. *Front Microbiol*. 2016;7:683.
- Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, et al. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell*. 2005;4:625–632.
- Sugui JA, Vinh DC, Nardone G, et al. *Neosartorya udagawae* (*Aspergillus udagawae*), an emerging agent of aspergillosis: how different is it from *Aspergillus fumigatus*? *J Clin Microbiol*. 2010; 48:220–228.
- Nováková A, Hubka V, Dudová Z, et al. New species in *Aspergillus* section Fumigati from reclamation sites in Wyoming (USA) and revision of *A. viridinutans* complex. *Fungal Divers*. 2014;64:253–274.
- Sugui JA, Peterson SW, Figat A, et al. Genetic relatedness versus biological compatibility between *Aspergillus fumigatus* and related species. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3707–3721.
- Hubka V, Barrs V, Dudová Z, et al. Unravelling species boundaries in the *Aspergillus viridinutans* complex (section *Fumigati*): opportunistic human and animal pathogens capable of interspecific hybridization. *Persoonia*. 2018;41:142–174.
- Lyskova P, Hubka V, Svobodova L, et al. Antifungal susceptibility of the *Aspergillus viridinutans* complex: comparison of two *in vitro* methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e01927–17.
- Arendrup MC, Guinea J, Cuenca-Estrella M, et al. and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds version 9. 3. 2015 Dec [cited 2019 Apr 1]. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E_Def_9_3_Mould_testing_definitive.pdf.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50(8):1101–1111.
- Castro C, Galán-Sánchez F, Linares MJ, et al. A prospective survey of *Aspergillus* spp. in respiratory tract samples: Species identification and susceptibility patterns. *Med Mycol*. 2018;80:1–9.
- Vidal-Acuña MR, Ruiz M, Torres MJ, et al. Prevalence and *in vitro* antifungal susceptibility of cryptic species of the genus *Aspergillus* isolated in clinical samples. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2019;37(5):296–300.
- Balajee SA, Kano R, Baddley JW, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the transplant-associated infection surveillance network. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3138–3141.
- Hubka V, Kubatova A, Mallatova N, et al. Rare and new etiological agents revealed among 178 clinical *Aspergillus* strains obtained from Czech patients and characterized by molecular sequencing. *Med Mycol*. 2012;50(6):601–610.
- Zbinden A, Imhof A, Wilhelm MJ, et al. Fatal outcome after heart transplantation caused by *Aspergillus lentulus*. *Transplant Infect Dis*. 2012;14(5):E60–3.
- de Azevedo Bastos VR, Santos DWDCL, Padovan ACB, et al. Early invasive pulmonary aspergillosis in a kidney transplant recipient caused by *Aspergillus lentulus*: first Brazilian report. *Mycopathol*. 2015; 179(3–4):299–305.
- Yoshida H, Seki M, Umeyama T, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus lentulus*: successful treatment of a liver transplant patient. *J Infect Chemother*. 2015;21(6):479–481.
- Ilieva V, Thomas E, Walraven C, et al. Lung Abscess Due to *Aspergillus lentulus* and *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with granulomatosis with polyangiitis: case and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract*. 2018;26(2):100–105.
- Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Cuenca-Estrella M. Antifungal susceptibility profile of cryptic species of *Aspergillus*. *Mycopathol*. 2014;178(5–6):427–433.
- Gürçan Ş, Tikveşli M, Üstündağ S, et al. A case report on *Aspergillus lentulus* pneumonia. *Balkan Med J*. 2013;30(4):429.

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

P. URBÁNEK, S. FRAŇKOVÁ, P. HUSA, J. ŠPERL, S. PLÍŠEK, L. ROŽNOVSKÝ, P. KÜMPEL

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

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 2018. 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. Preferovaný přístup k léčbě HCV infekce je vždy založen na těchto principech:

1. Interferonové režimy nejsou k léčbě HCV infekce indikovány.
2. Upřednostňovány jsou režimy:
 - a) bez ribavirinu;
 - b) pangenotypové (režimy s protivirovou účinností proti všem genotypům HCV);
 - c) bez nutnosti testování RAS.
3. Je snaha o maximální zjednodušení léčby HCV infekce.

Přesné dodržování odborných doporučení je a) podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou C, b) podmínkou snahy o dosažení kontroly HCV infekce v celostátním měřítku podle platných dokumentů WHO. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

Úvod

Virem hepatitidy C (HCV) je infikováno na světě přibližně 71 milionů lidí. HCV patří mezi nejdůležitější příčiny chronických jaterních onemocnění. Spontánní průběh onemocnění je velmi variabilní. Jaterní poškození se vyskytuje v celém možném spektru stupňů jaterní fibrózy a jaterní cirhózy, od minimálních histologických změn s minimální či žádnou jaterní fibrózou až po pokročilou jaterní cirhózu s portální hypertenzí a hepatocelulárním karcinomem (HCC).

1 Epidemiologie HCV

V České republice bylo v roce 2001 pomocí sérologického přehledu zjištěno, že prevalence protilátek anti-HCV v běžné populaci je 0,2 %. Séroprevalenční studie z roku 2015 prokázala anti-HCV reaktivitu u 1,67 % a sérovou HCV RNA pozitivitu u 0,93 % vyšetřených osob. Podle největších údajů a modelování založeného na známých klinic-

kých údajích je za reálnou považována prevalence HCV RNA positivity kolem 0,4–0,5 %.

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

- Injekční aplikace drog (po roce 1992),
- Přenos krevními deriváty (před rokem 1992),
- Vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence (perinatální přenos),
- Iatrogenní přenos,
- 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 a při HCV/HIV koinfekci),
- Rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní,
- Přenos orgánovým štěpem před rokem 1992.

Od zahájení rutinního testování krevních dárců na přítomnost infekce HCV (v roce 1992) je hlavní cestou šíření infekce rizikové chování především u nitrožilních uživatelů drog (sdílení injekčního instrumentaria a paraphernalií, jako jsou filtry, lžičky, kontejnery s vodou apod. Do vysoce rizikové skupiny jsou řazeny i osoby s anamnézou nitrožilního užívání, které v daném okamžiku nepatří mezi aktivní nitrožilní uživatele (PWID, z angl. People Who Injected Drugs).

1.1 Prevence přenosu HCV

Základní metodou prevence přenosu HCV infekce je v současné době protivirová léčba. Protivirová léčba efektivně snižuje počet aktuálně infikovaných osob, a tím významně redukuje i riziko dalšího šíření HCV.

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

- HCV pozitivní osoba nesmí darovat krev, krevní deriváty, orgány, tkáň či sperma,
- HCV pozitivní osoba by si měla řádně ošetřit každou otevřenou ránu tak, aby nedošlo k jakékoli expozici jiné osoby infikovanou krví,
- HCV pozitivní osoba by měla být poučena, že riziko přenosu HCV sexuální cestou je malé a infekce sama o sobě není indikací k používání bariérové antikoncepce v dlouhodobém monogamním vztahu. Doporučení použití bariérové antikoncepce při náhodném sexu není tím dotčeno. Metody bezpečného sexu jsou dostatečnou prevencí přenosu.
- HCV pozitivní osoba by měla bránit i náhodnému použití svého zubního kartáčku, holicích potřeb ap. další osobou.
- HCV pozitivní osoby s adiktologickou poruchou by měly být zařazeny do programu kontrolované výměny injekčního instrumentaria a všech dalších potřeb, pokud nejsou indikovány k odvykávací léčbě. Protivirová léčba by u nich měla být zahájena po individuálním zvážení všech okolností, a to co nejdříve po stanovení diagnózy.

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 \geq 50 g denně,
3. obezita a jaterní steatóza z jakéhokoliv jiného důvodu (zejména při diabetu mellitu 2. typu),
4. koinfekce HCV/HBV a koinfekce HCV/HIV,
5. vyšší stupeň jaterního postižení nežli portální fibróza (METAVIR \geq 2) v okamžiku stanovení diagnózy HCV infekce (pomocí některé metody neinvazivního určení stadia jaterní fibrózy).

Chronická HCV infekce je rovněž asociována s celou řadou tzv. extrahepatálních manifestací. Nejdůležitějším stavem z této skupiny je smíšená kryoglobulinemie. Symptomatická smíšená kryoglobulinemie nebo jiná závažná forma extrahepatální manifestace HCV je jednoznačnou indikací k bezodkladnému zahájení protivirové léčby.

3 Laboratorní vyšetřovací metody

3.1 Sérologické detekční metody

Jedná se sérologickou detekci anti-HCV protilátek. Technicky se jedná o detekci protilátek metodou EIA či některých jejích variant. V současné době se používají metody III. generace, které mají senzitivitu 97 % a specificitu až 99 %.

Protilátky jsou markerem expozice – kontaktu dané osoby s virem hepatitidy C. Protilátky anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu. U osob se spontánní eliminací viru či u osob po úspěšné protivirové léčbě jakéhokoliv typu, séroreaktivita anti-HCV přetrvává dlouhodobě. Pouze u některých osob dochází v čase k poklesu jejich titru a následně k jejich vymizení. Anti-HCV jsou detekovatelné u naprosté většiny osob infikovaných HCV. Výjimečně se lze setkat s negativním anti-HCV nálezem u pacientů v časně fázi po expozici HCV (časná akutní HCV infekce) či u hluboce imunosuprimovaných osob.

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). Koncentrace HCV RNA v biologických tekutinách se udává v IU/ml.

Kvantitativní stanovení HCV RNA v krvi by standardně mělo být prováděno metodou s dolním limitem detekce \leq 15 IU/ml. Protože řada laboratoří používá metody na stanovení HCV RNA, jejichž dolní limit detekce nedosahuje této hodnoty (je vyšší), je třeba, aby lékař zadávající vyšetření v souvislosti s hodnocením terapie dle těchto standardních postupů požadoval na laboratoři informaci, že citlivost jejich stanovení splňuje uvedený limit.

Součástí molekulárně genetického vyšetření by mělo být i stanovení genotypu a subtypu HCV. Genotypizace je důležitá z pohledu rozdílných léčebných postupů u jednotlivých genotypů HCV.

4 Skríníng HCV infekce

Velká část osob infikovaných HCV v tuto chvíli neví, že by mohli být infikováni. Identifikace infikovaných osob je přitom jednou ze základních podmínek efektivní péče o toto onemocnění. Identifikace infikovaných osob je také jednou ze základních podmínek úspěšné snahy o dosažení kontroly HCV infekce v ČR, ale i v celosvětovém měřítku. Tato snaha má oporu jak v dokumentech Světové zdravotnické organizace (WHO), tak i v dokumentech Evropské komise. V průběhu roku 2018 byla ze strany ČHS ČLS JEP a SIL ČLS JEP zahájena jednání s relevantními orgány v ČR tak,

aby se dosažení kontroly HCV infekce stalo jednou z priorit zdravotní péče ČR. V současné době je kontrola HCV infekce uznanou prioritou ze strany ministerstva zdravotnictví ČR.

V České republice nejsou k dispozici data, která by mohla odůvodnit uskutečnění populačního skrínungu HCV infekce. Základním postupem skrínungu HCV infekce je proto identifikace rizikových skupin, ve kterých lze očekávat kumulaci infikovaných osob. Rizikové skupiny jsou definovány především expozicí některému z rizikových faktorů přenosu HCV infekce, viz níže a také kapitola 0. Efektivního skrínungu lze dosáhnout pouze cestou plné informovanosti, a především aktivního zapojení lékařů primární péče a specialistů, kteří se podílejí na péči o pacienty ve vysoce rizikových skupinách, do skrínungových programů. Součástí snahy o efektivní skrínung HCV infekce musí ale také být snaha o větší informovanost veřejnosti tak, aby i laik byl schopen sám sebe identifikovat jako osobu v riziku přenosu HCV.

Skrínungovým vyšetřením HCV infekce je vyšetření anti-HCV protilátek. Anti-HCV protilátky by měly být vyšetřeny u všech osob, u kterých **je podezření**, že byly někdy v průběhu života exponovány některému z rizikových faktorů přenosu HCV. Na základě znalostí o možnostech přenosu je doporučováno testování HCV infekce zejména u těchto skupin osob:

- osoby s anamnézou adiktologické poruchy (nejen nitrožilní uživatelé drog),
- osoby ve skupinách s vysokou prevalencí HCV infekce:
 - příjemci krve a krevních derivátů či příjemci orgánových transplantátů před rokem 1992,
 - HIV pozitivní osoby,
 - hemofilici, zejména ti, kteří byli léčeni koagulačními faktory před rokem 1987,
 - osoby s anamnézou hemodialýzy (i akutní a krátkodobé),
 - osoby s nevysvětlitelnou elevací aminotransferáz.
- děti narozené HCV pozitivním matkám (testování je indikováno až po 18. měsíci věku),
- zdravotničtí pracovníci a další osoby s anamnézou poranění injekční jehlou (bez ohledu na sérologický stav event. zdroje) nebo osoby se slizniční expozicí krvi HCV pozitivní osoby,
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby,
- osoby vystavené invazivním lékařským zákrokům, osoby s anamnézou komplikovaného chirurgického výkonu nebo osoby s anamnézou dlouhodobější hospitalizace (rizika iatrogenního přenosu).

Je-li vyšetřovaná osoba anti-HCV pozitivní, nelze očekávat vymizení anti-HCV protilátek ani po spontánní či léčbou navozené eliminaci viru, a proto není žádná indikace k opakování vyšetření anti-HCV kdykoliv v budoucnosti. Sérologická pozitivita anti-HCV protilátek pouze indikuje expozici HCV v minulosti a nekoreluje se žádnou z charakteristik onemocnění (s pokročilostí jaterního postižení, s pravděpodobností dosažení vyléčení apod.). Každá anti-HCV pozitivní osoba musí být vyšetřena specialistou. Dalším krokem následujícím po pozitivním anti-HCV testování je stanovení sérové HCV RNA. Pouze viremické osoby jsou považovány za osoby infikované HCV.

Mezi doporučované a akceptované metody skrínungu patří užití tzv. rychlých diagnostických setů (RDT). Jedná se o diagnostické soupravy (kity), které detekují anti-HCV nejenom v plné krvi či plazmě, ale také v kapilární krvi odebrané z bříška prstu, nebo v orální (krevikulární) tekutině. Vyráběny jsou v různé podobě, svým provedením a jednoduchostí použití připomínají známější gravitesty. Vyšetření pomocí RDT nevyžaduje žádné zpracování odebrané tekutiny (centrifugaci apod.). Vyšetření může být provedeno při pokojové teplotě a nevyžaduje ani žádné speciální školení personálu, který s RDT pracuje. V ČR bylo v poslední době uskutečněno několik projektů s užitím RDT u klientů adiktologických pracovišť a osob odsouzených k výkonu trestu odnětí svobody.

Z výše uvedených doporučení vyplývá, že identifikace HCV infikovaných osob je dvoustupňový proces: 1. stupeň = detekce anti-HCV, 2. stupeň = detekce sérové HCV RNA. Z dosavadních zkušeností a z charakteristik jednotlivých rizikových skupin vyplývá riziko, že řada pozitivně anti-HCV testovaných osob již nikdy nepokročí k druhému stupni – k testování HCV RNA. V poslední době proto byly vyvinuty i metody rychlého testování HCV RNA v kapce krve. Jejich rozšíření v současné době brání poměrně vysoká cena. Tyto metody mají většinou vyšší dolní limit detekce nežli běžně používané metody typu RT-PCR (kolem 1 000 IU/ml). V ČR s tímto typem testování nejsou dosud žádné zkušenosti.

5 Diagnostická kritéria

Diagnóza akutní i chronické HCV infekce je založena na pozitivní detekci HCV RNA v séru či plazmě vyšetřované osoby. K detekci HCV RNA jsou používány senzitivní kvalitativní či kombinované kvalitativní i kvantitativní molekulární detekční techniky. Za optimální jsou považovány metody s dolním limitem detekce ≤ 15 IU/ml.

5.1 Akutní HCV infekce

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

Spolehlivě lze stanovit diagnózu akutní HCV infekce pouze tehdy, je-li dokumentována nedávná 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 x horní hranice normy.
- Ikterus.
- Nejsou známky chronického jaterního onemocnění nebo jiné možné příčiny akutní hepatitidy.

Pozitivním momentem může být i identifikace možného rizikového faktoru přenosu infekce HCV. Ve fázi akutní infekce je pozitivní 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 znamenat v konkrétním případě spontánní eliminaci viru.

Stanovení HCV RNA je třeba opakovat. Vhodný interval mezi vyšetřeními HCV RNA k potvrzení eliminace viru je 12 a 24 týdnů od vzniku podezření.

Většina pacientů s akutní HCV infekcí je asymptomatická, pravděpodobnost přechodu do chronicity je vysoká (50–90 %). Ikterický průběh, ženské pohlaví, mladý věk a polymorfismy genu *IL28B* jsou faktory asociované se spontánní eliminací HCV.

5.2 Chronická HCV infekce

Diagnóza chronické HCV infekce je založena na pozitivním průkazu sérové HCV RNA a anti-HCV protilátek v přítomnosti biochemických nebo histologických známek chronické hepatitidy (alternativou histologických změn je neinvazivní průkaz fibrózy jater). 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.

5.3 Reinfekce

Reinfekce se může objevit jak po spontánní eliminaci HCV, tak po úspěšné protiviropé léčbě. Takřka výlučně reinfekce nastává u osob, které jsou ve vysokém riziku opakované expozice. Reinfekce je definována jako znovu vzniklá pozitivita sérové HCV RNA u osoby, která byla předtím klasifikována jako SVR12 či SVR24 (viz dále). Diagnózu reinfekce podporuje průkaz jiného HCV genotypu než při první infekci nebo průkaz jiného, fylogeneticky vzdáleného řetězce HCV v případech infekce stejným HCV genotypem.

6 Cíle terapie chronické infekce virem hepatitidy C

Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – trvalá eliminace viru. Eliminace viru znamená:

- 1) Snížení až vymizení rizika rozvoje jaterních i mimojaterních komplikací HCV infekce, včetně pokročilé jaterní fibrózy, cirhózy, dekompenzované cirhózy a HCC.
- 2) Zvýšení kvality života vyléčené osoby a zbavuje původně infikovanou osobu řady zbytečných stigmat (odmítání zdravotní péče, odmítání ze strany zaměstnavatelů ap.).
- 3) Prevenci dalšího šíření HCV infekce.

Eliminací infekce se rozumí dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR), která je definována jako negativní sérová HCV RNA ve 12. (SVR12) nebo 24. týdnu (SVR24) po skončení protiviropé léčby. SVR12 a SVR24 spolu korelují v 99 % případů. Podle dlouhodobých studií SVR v 99 % případů znamená trvalé vyléčení HCV infekce, tj. u osob se SVR nedochází k pozdním relapsům onemocnění. K posouzení SVR je nutno použít metodu detekce HCV RNA s dolním limitem detekce ≤ 15 IU/ml.

U osob se SVR dochází k významnému snížení jaterní morbiditidy i mortality. Pacienti s pokročilou jaterní fibrózou (METAVIR F3), jaterní cirhózou (METAVIR F4), u nichž bylo dosaženo SVR12/SVR24, mají významně snížené riziko dekompenzace cirhózy a rozvoje HCC. Minimální riziko rozvoje HCC však trvá, proto je u těchto osob indikována standardní surveillance HCC.

7 Vyšetření před zahájením protiviropé léčby

Před zahájením protiviropé léčby je nezbytné:

- a) Odebrat podrobnou anamnézu protiviropé léčby (zejména u osob již v minulosti léčených virostatiky).
- b) Stanovit pokročilost jaterního onemocnění.
- c) Vyšetřit vstupní virologické parametry, které mají vztah k volbě protiviropé léčby.

Důvodem nutnosti stanovit stupeň pokročilosti jaterního onemocnění je především snaha identifikovat osoby s jaterní cirhózou či pokročilou (přemostující) fibrózou. Vstupní stadium fibrózy definuje dlouhodobou prognózu onemocnění a také doporučení týkající se sledování po úspěšném skončení protiviropé léčby (dosažení SVR).

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

7.1 Jiné příčiny jaterního onemocnění

U každého pacienta s chronickou HCV infekcí by měla být provedena vyšetření, která umožňují odhalit jiná jaterní onemocnění nebo faktory ovlivňující vývoj HCV infekce. Jedná se zejména o:

- vyšetření sérologie HBV a HIV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, Anti-HIV1 a anti-HIV2),
- posouzení vlivu příjmu alkoholu,
- základní vyšetření jaterních autoimunitních onemocnění,
- vyšetření možného podílu genetických a metabolických jaterního onemocnění (hereditární hemochromatóza, diabetes, obezita),
- posouzení možné hepatotoxicity současně podávaných léků.

Osobám s HCV infekcí, které nejsou účinně chráněny proti HBV či HAV infekci, by měla být ve vhodný okamžik nabídnuta vakcinace. Ošetřující lékař by měl u každé HCV pozitivní osoby kvantifikovat příjem alkoholu. Každý pacient by měl být poučen o nebezpečí vyplývajících z jeho nadbytečného příjmu. Lékař specialista by měl také aktivně pátrat po možných mimojaterních projevech chronické HCV infekce. Samozřejmostí je maximální snaha o verifikaci či vyloučení významné komorbiditidy, zejména se jedná o onemocnění kardiovaskulárního aparátu, onemocnění ledvin, autoimunitní onemocnění, diabetes mellitus 2. typu a metabolická onemocnění jater.

7.2 Stanovení pokročilosti jaterního postižení

Před protiviropou léčbou by měl být stanoven stupeň pokročilosti jaterního postižení, tj. stupeň jaterní fibrózy (stage). Zvláštní důležitost má identifikace pacientů s jaterní cirhózou nebo přemostující fibrózou, protože jejich dlouhodobá prognóza po skončení léčby je dána právě tímto výchozím stupněm postižení. Pacienti s jaterní cirhózou jsou i po úspěšné protiviropé léčbě indikováni k doživotní dispenzarizaci a surveillance HCC. U pacientů s klinicky jasnou jaterní cirhózou není třeba verifikovat stupeň fibrózy. U pacientů s jaterní cirhózou by měla být provedena vyšetření směřující k průkazu či vyloučení přítomnosti portální hypertenze. Normální hladiny ALT nevylučují přítomnost významné jaterní fibrózy.

Referenční metodou pro stanovení pokročilosti onemocnění byla po mnoho let jaterní biopsie. Umožňuje hodnocení zánětlivé aktivity (grading) i stupně fibrózy (staging). V současné době již nelze na základě mnoha publikovaných výsledků a studií indikovat jaterní biopsii pouze za účelem posouzení fibrózy jater a je nutno indikovat pouze provedení neinvazivního stanovení stupně jaterní fibrózy. Nejširšího uplatnění na tomto poli dosáhly metody měření tuhosti jater, které mají v případech chronické HCV infekce akceptovatelnou výpovědní hodnotu. Jejich užití je u pacientů s chronickou HCV infekcí doporučováno i pro hodnocení rizika přítomnosti významné portální hypertenze.

Metody hodnocení jaterní tuhosti našly velké rozšíření i v ČR. Je nicméně třeba určité zkušenosti při jejich použití, existuje řada faktorů, které mohou jejich výsledky ovlivnit (výsledek je většinou falešně nadhodnocen), např. obezita, vysoká sérová aktivita ALT, vyšetření po jídle.

Ke stanovení pokročilosti onemocnění lze užít i stanovení sérových koncentrací přímých biomarkerů jaterní fibrózy*. Pomocí stanovení těchto parametrů jsou poté počítána složitými (a někdy neveřejnými) algoritmy jednotlivá skóre, z nichž lze usuzovat na stupeň pokročilosti fibrózy. Tato vyšetření jsou však spolehlivá pouze v diskriminaci jaterní cirhóza vs. non-cirhóza. K hodnocení jednotlivých stadií jaterní fibrózy se nehodí. Tyto sérologické metody většího uplatnění v ČR dosud nenalezly. Odborné společnosti stále vedou jednání o stanovení úhrady pro součásti tzv. Enhanced Liver Fibrosis Blood Test (ELF test) jako v tuto chvíli jediného přímého sérologického skórovacího systému pro určení závažnosti jaterního postižení při chronické HCV infekci. Kombinace vyšetření tuhosti jater a krevních biomarkerů jaterní fibrózy zvyšuje přesnost hodnocení pokročilosti jaterního procesu.

V případech, kdy jsou dostupná vyšetření stadia jaterní fibrózy rozporná, případně u osob, kdy existuje podezření na spoluúčast jiných faktorů než HCV infekce při progresi jaterní fibrózy (HBV, metabolický syndrom, autoimunitní onemocnění, abusus alkoholu apod.), je i nadále indikace k provedení jaterní biopsie.

7.3 Virologické parametry

7.3.1 Kvantifikace HCV RNA

Stanovení viremie (koncentrace HCV RNA v séru či v plné krvi, vyjádřeno jako IU/ml) je indikováno u osob s navazující protiviřivou léčbou. Dolní detekční limit použité techniky by měl být ≤ 15 IU/ml.

7.3.2 Určení genotypu HCV

Stanovení genotypu a u genotypu 1 i subtypu (1a či 1b) si stále ponechává svůj význam pro určení léčebného režimu a délky jeho trvání. Genotypizace a subtypizace u genotypu 1 má být provedena pomocí techniky používající sekvence 5 nepřekládané oblasti virového genomu společně s jednou sekvencí z kódující části genomu HCV (nejčastěji oblasti Core nebo NS5B).

7.3.3 Testování lékové rezistence

V současné době není dostupný žádný standardizovaný test pro testování rezistence HCV na existující virostatika. Testování rezistence proto spoléhá na nejrůznější in-house varianty techniky populačního či hlubokého sekvenování. V ČR je testování dostupné pouze v několika laboratořích, vlastní provedení může být velmi složité (zejména u HCV genotypů jiných než 1 a 4) a spolehlivost těchto technik je rovněž velmi různorodá.

V současné době není systematické testování výskytu lékových rezistencí doporučováno. Je to především z těchto důvodů:

1. Dostupné techniky jsou obtížně dostupné, interpretace jejich výsledku není standardizována, není jednotná.
2. Jsou dostupné vysoce účinné lékové kombinace, a to i pro pacienty, u nichž jsou varianty HCV asociované s rezistencí prokazatelné před zahájením protiviřivé léčby.

Testování je možné doporučit u osob, u kterých došlo k selhání první protiviřivé léčby s použitím vysoce účinných kombinací přímo působících virostatik. Tyto osoby by měly být léčeny v centrech majících k testování přístup a zkušenost s jeho interpretací. I v těchto případech by měla být testována pouze oblast NS5A, cíl inhibitorů NS5A. Test by měl být založen na populačním sekvenování a výsledek by měl být reportován jako „RAS je přítomna“ či „RAS je nepřítomna“. Použít lze i hluboké sekvenování s cut off limitem 15 % (protože bylo prokázáno, že pouze RAS, které jsou přítomny u více než 15 % sekvencí, mají klinický význam). Použitý test by měl dále spolehlivě sekvenovat oblast kódující pořadí aminokyselin v pozicích NS5A 24–93. Testování přítomnosti RAS však není nutnou podmínkou pro zahájení léčby DAA. *Tabulka 1* ukazuje klinicky významné RAS.

8 Indikace zahájení terapie: kdo by měl být léčen?

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí, dosud protiviřivě neléčení, v minulosti léčení neúspěšně (tj. bez dosažení SVR), kteří léčení chtějí být a nemají žádnou kontraindikaci léčby, jsou kandidáty protiviřivé terapie. Léčba by měla být bezodkladně poskytnuta pacientům s významnou fibrózou (METAVIR skóre F2 nebo F3) a s jaterní cirhózou (METAVIR F4), včetně dekompenzované cirhózy.

Další indikace k bezodkladnému zahájení léčby jsou:

- Pacienti s projevy mimojaterního postižení (symptomatická kryoglobulinemie nebo HCV-asociovaná imunokomplexová nefropatie, HCV asociované non-Hodgkinské lymfomy a jiné).
- Pacienti s rekurencí HCV po transplantaci jater.
- Pacienti ve vysokém riziku rychlé progresi jaterní fibrózy při komorbiditách (zejména osoby po orgánových transplantacích, po transplantaci kostní dřeně, diabetici, osoby s HBV/HCV duální infekcí).
- Osoby představující epidemiologické riziko – aktivní uživatelé drog, muži mající sex s muži (MSM), ženy plánu-

* Jedná se většinou o látky spojené s metabolismem kolagenu, který je hlavní součástí extracelulární matrix.

jící graviditu, pacienti v PDL). Osoby aktivně užívající drogy a MSM by měly být poučeny o možných rizicích reinfekce po úspěšné terapii a měly by souhlasit s účastí v preventivních programech různého typu.

Osoby s dekompenzovanou cirhózou a MELD skóre ≥ 18 –20 bodů by měly nejdříve podstoupit transplantaci jater a teprve poté protivirovou léčbu, protože pravděpodobnost reparace jaterních funkcí a dlouhodobé přežití bez transplantace je velmi nízká. Osobám s pokročilou jaterní cirhózou je věnována pozornost v kapitole 11.5.

Léčba není indikována u pacientů, jejichž přežití je limitováno přidruženým onemocněním.

9 Kontraindikace zahájení terapie chronické HCV infekce

Kontraindikací léčby s použitím DAA je velmi málo. Použití induktorů cytochromu P450 a P-glykoproteinu (P-gp), jako je karbamazepin a fenytoin, je kontraindikováno při léčbě jakýmkoliv režimem DAA. Důvodem je významný pokles sérových koncentrací virostatik, která tak ztrácejí svou účinnost. Zvýšené riziko lékové toxicity je při podání režimů obsahujících NS3-4A inhibitory (paritaprevir/ritonavir, grazoprevir, glekaprevir, voxilaprevir) u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou Child-Pugh B nebo C. Opa-

trnosti je třeba při použití sofosbuviru u osob s renální insuficiencí ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²). V této indikaci by měl být režim obsahující sofosbuvir použit pouze pokud není bezpečnější alternativa. Nejdůležitější lékové interakce ukazují *tabulka 3, tabulka 4*.

10 Dostupná protivirová léčiva

10.1 Sofosbuvir

Sofosbuvir (SOF, nukleotidový NS5B inhibitor) je syntetický inhibitor (analog uridinu) virové RNA dependentní RNA polymerázy (RdRp, produkt NS5B oblasti virové genomu). SOF 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

Tabulka 1
Klinicky významné substituce oblasti NS5A asociované s rezistencí

Pozice aminokyseliny v oblasti NS5A	RAS Ledipasvir HCV GT 1a Léčba: sofosbuvir/ledipasvir	RAS Elbasvir HCV GT 1a Léčba: grazoprevir/elbasvir	NS5A RAS HCV GT3 Léčba: sofosbuvir/velpatasvir
M28	M28A M28G M28T	M28A M28G M28T	
Q30	Q30E Q30G Q30H Q30K Q30R	Q30D Q30E Q30G Q30H Q30K Q30L Q30R	
L31	L31M L31V	L31F L31M L31V	
P32	P32L P32S		
H58	H58D	H58D	
Y93	Y93C Y93H Y93N Y93S	Y93C Y93H Y93N Y93S	Y93H

induktory 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 v kombinaci s jinými DAA je kontraindikován u pacientů léčených amiodaronem pro riziko maligních arytmií. Nebezpečí prohloubení bradyarytmie při současném podávání amiodaronu se objevuje během několika hodin až 2 týdnů po zahájení terapie SOF. Maligní arytmie byly popsány dokonce i v případech, kdy odstup od ukončení amiodaronu do zahájení léčby SOF byl několik měsíců. Z tohoto důvodu je doporučováno po vysazení amiodaronu vyčkat do zahájení podávání SOF minimálně 3 měsíce (pokud pacient již nemá implantován trvalý kardiostimulátor). Mechanismus této lékové interakce není dosud znám. Potenciál závažných lékových interakcí u dalších bradykardizujících léků (např. β -blokátory) je nejistý.

V současné době nejsou dostupná data, která by umožnila definovat snížení dávkování SOF u pacientů s těžkou renální insuficíncí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo dokonce s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD). Přesto se objevují data o bezpečném užití SOF u pacientů s takto pokročilým onemocněním ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nebo u pacientů v PDL).

SOF je vyráběn ve formě potahované tablety, obsahující 400 mg účinné látky. Celková denní dávka je 400 mg, tj. 1 tbl. denně. Dostupný lék: Sovaldi, výrobce Gilead Sciences, USA.

10.2 Fixní kombinace sofosbuviru a ledipasviru

Tato kombinace je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru (LDV). Celková denní dávka je 1 tbl. denně. Dostupný lék: Harvoni, výrobce Gilead Sciences, USA.

Potenciál lékových interakcí závisí na interakcích každé součásti kombinace. SOF byl detailně probrán výše. Ledipasvir je NS5A inhibitorem a je transportován podobně jako sofosbuvir, tj. na jeho transportu se účastní P-gp a „breast cancer resistance protein“ (BCRP). Lékové interakce jsou proto velmi podobné. Ledipasvir je v nezměněné podobě vylučován žlučí, ledvinami je vyloučeno pouze 1 % celkového množství. Mezi rizikovou konkomitantní medikací lze zařadit digitalis, dabigatran, aliskerin, amlodipin, buprenorfin, carvedilol, cyklosporin). Podání amiodaronu je striktně kontraindikováno, blíže viz výše. Podání kombinace SOF/LDV není doporučováno současně s rosuvastatinem, interakce s ostatními statiny nelze jednoznačně vyloučit. Plazmatické koncentrace LDV jsou snižovány při současném podání léků snižujících aciditu žaludku – antacida, H₂-blokátory, inhibitory protonové pumpy. H₂-blokátory lze podat současně s protivirovou kombinací nebo ve 12hodinovém odstupu v dávce ekvivalentní 40 mg famotidinu. Inhibitory protonové pumpy lze podat současně s protivirovou kombinací v dávce ekvivalentní 20 mg omeprazolu. SOF/LDV lze použít se všemi antiretrovirovými léky. Opatrnosti je třeba při současném podání SOF/LDV a tenofovir disoproxil fumarátu (TDF) při současném podání kombinací obsahujících farmakokinetické enhancery ritona-

vir a cobicistat. V těchto případech je třeba pečlivě monitorovat renální funkce.

V případě fixní kombinace sofosbuviru a ledipasviru není třeba redukce dávky u pacientů s mírnou či středně závažnou renální insuficíncí. Bezpečnost podání nebyla dosud zkoumána u pacientů s poklesem eGFR < 30 ml/min/1,73 m² a u pacientů se selháním ledvin vyžadujících hemodialýzu. Nicméně i v této indikaci se v poslední době objevují pozitivní bezpečnostní data. Pro pacienty s lehkou a středně těžkou renální insuficíncí není třeba redukovat běžnou doporučovanou dávku kombinace SOF/LDV, žádné doporučení k redukci nelze dát u pacientů s těžkou renální insuficíncí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů v PDL. V těchto případech by měly být použity přednostně pangenotypové režimy, jejichž součástí nejsou eliminovány ledvinami.

10.3 Fixní kombinace sofosbuviru a velpatasviru

Fixní kombinace sofosbuviru a velpatasviru je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru. Dostupný lék: Epclusa, výrobce Gilead Sciences, USA. Doporučená dávka je 1 tbl. denně s jídlem nebo nalačno.

Velpatasvir (VEL, NS5A inhibitor) je inhibitorem lékového transportéru P-gp a BCRP a transportních molekul v bazolaterální membráně hepatocytu OATP1B1 a OATP1B3. Velpatasvir je substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Po jedné dávce 100 mg velpatasviru značeného izotopem ¹⁴C byla většina aktivity (> 98 %) v plazmě tvořena nezměněnou mateřskou látkou. Nezměněný velpatasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici. Hlavní cestou eliminace velpatasviru je biliární exkrece. Biologický poločas velpatasviru po jeho podání v rámci kombinace se sofosbuvirem je přibližně 15 hodin. U pacientů s jaterní cirhózou, a to ani dekompenzovanou, nedochází ke změnám farmakokinetických parametrů velpatasviru. Klinicky nevýznamné změny farmakokinetiky byly prokázány u pacientů s těžkou renální insuficíncí (eGFR < 30 ml/min/1,7 m²).

Současné podávání kombinace SOF/VEL s léčivými přípravky, které jsou substráty výše zmíněných transportérů, může zvýšit expozici (a toxické účinky) takových léčivých přípravků. Nositel většiny lékových interakcí je VEL, potenciál lékových interakcí SOF je minimální. Z praktického hlediska je třeba upozornit na tyto problematické lékové skupiny či léčiva:

1. Současné podávání s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje. Důvodem je skutečnost, že při vyšším pH klesá rozpustnost velpatasviru, a tím jeho biologická dostupnost. Je-li současné podávání považováno za nezbytné, kombinaci SOF/VEL je třeba podávat s jídlem a užít ji čtyři hodiny před podáním inhibitoru protonové pumpy v maximálních dávkách odpovídajících 20 mg omeprazolu.
2. Současné podání kombinace SOF/VEL a amiodaronu či digoxinu vede ke zvýšení koncentrací a toxicity obou antiarytmik. Proto je třeba během současného podávání těchto léčiv pacienty velmi pečlivě monitorovat.
3. Současné podávání kombinace SOF/VEL a dabigatranu zvyšuje riziko krvácivých příhod. Kombinovat SOF/VEL

- s dabigatranem je proto možné, pouze není-li jiná alternativa, a to ještě za bezprostředního sledování pacienta.
4. Současné podání kombinace SOF/VEL a carbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitalu a fenytoinu je považováno za kontraindikované.

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxcarbazepin, modafinil nebo efavirenz), mohou snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést k poklesu terapeutického účinku jejich kombinace. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Eplusa se nedoporučuje.

Současné podávání s léčivými přípravky, které inhibují P-gp nebo BCRP, může zvýšit plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru. Léčivé přípravky, které inhibují OATP, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace velpatasviru. Klinicky významné interakce léčivých přípravků s kombinací SOF/VEL zprostředkované inhibitory P-gp, BCRP, OATP nebo CYP450 se nepředpokládají. Nejdůležitější interakce kombinace SOF/VEL s některými běžně užívanými léčivy s obvyklou barevnou legendou ukazuje *tabulka 2*.

U pacientů s HCV/HIV koinfekcí lze SOF/VEL kombinovat s většinou antiretrovirálních léků. Výjimkou je efavirenz, etravirin a nevirapin. Tato léčiva snižují účinnost velpatasviru.

U pacientů s HCV/HSV duální infekcí léčených tenofovi-rem dochází ke zvýšení sérových hladin tenofoviru, čímž se zvyšuje riziko jeho nefrotoxicity.

10.4 Fixní kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru

Fixní kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru (SOF/VEL/VOX) je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg voxilapreviru. Dostupný lék: Vosevi, výrobce Gilead Sciences, USA. Doporučená dávka je 1 tbl. denně podávána s jídlem.

Voxilaprevir je *in vitro* metabolizován pomocí CYP3A4. Podobně jako velpatasvir je také voxilaprevir inhibitorem transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3. Hlavní cestou eliminace voxilapreviru je biliární exkrece. Poločas voxilapreviru podaného v dané kombinaci je přibližně 33 hodin. U pacientů s jaterní cirhózou není indikace ke snížení dávky kombinace SOF/VEL/VOX. U pacientů se střední a těžkou jaterní dysfunkcí (jaterní cirhóza Child-Pugh B a C) byly prokázány významné změny farmakokinetiky. U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B proto kombinace SOF/VEL/VOX není doporučována, u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh C je kombinace SOF/VEL/VOX kontraindikována.

Klinicky nevýznamné změny farmakokinetiky byly prokázány u pacientů s těžkou renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Protože VEL i VOX jsou inhibitory stejných transportérů (P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3), může současné podání kombinace SOF/VEL/VOX a substrátů těchto transportérů vést k navýšení toxicity takové současné medikace. Do skupiny kontraindikovaných léčiv – substrátů transportérů pro současné podání s kombinací SOF/VEL/VOX patří ro-

suvastatin, metotrexát, mitoxantron, imatinib, irinotecan, lapatinib, sulfasalazin a topotecan. Inhibice P-gp vede ke kontraindikaci současného podání dabigatranu.

Současné podání kombinace SOF/VEL/VOX a induktorů výše zmíněných transportérů je rovněž kontraindikováno pro významné snížení účinnosti protivirotických léčiv. Tato kontraindikace se týká především rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu. U žen užívajících současně s kombinací SOF/VEL/VOX hormonální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol byla popsána elevace sérové aktivity ALT, a proto je tato kombinace rovněž považována za kontraindikovanou. Rozpuštěnost VOX klesá při zvyšujícím se pH, proto pro podání kombinace SOF/VEL/VOX platí pravidla týkající se podání inhibitorů protonové pumpy či H₂-blokátorů stejná, jako byla uvedena u kombinace SOF/VEL. Kombinace SOF/VEL/VOX není doporučována u pacientů s HCV/HIV koinfekcí, kteří jsou léčeni efavirenzem, etravirem a nevirapinem a proteázovými inhibitory atazanavirem/ritonavirem a lopinavirem/ritonavirem. Data nejsou dostupná pro darunavir/ritonavir a darunavir/cobicistat a atazanavir/cobicistat.

Tyto kontraindikace i léčiva, jejichž současné podání s SOF/VEL/VOX podání je z různých důvodů rizikové, ukazují opět *tabulka 3 a 4*.

Tabulka 2
Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a kardiovaskulárními léčivy

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/+DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
antiarytmika	Amiodaron	X	X	X	X	●	X	●
	Digoxin	○	●	●	●	○	●	●
	Vernakalant	○	○	○	●	○	○	○
	Flekainid	○	○	○	●	○	○	○
beta blokátory	Atenolol	○	○	○	○	○	○	○
	Bisoprolol	○	○	○	●	○	○	○
	Carvedilol	○	●	●	●	○	●	●
	Propranolol	○	○	○	○	○	○	○
kalciové blokátory	Amlodipin	○	●	●	●	○	○	○
	Diltiazem	○	●	●	●	○	●	●
	Nifedipin	○	○	○	●	○	○	○
antihipertenziva	Aliskiren	○	●	●	X	○	X	X
	Losartan	○	○	○	○	○	○	○
	Doxazosin	○	○	○	●	○	○	○
	Enalapril	○	○	○	●	○	●	●

Legenda:

X	kombinace je kontraindikována
●	potenciální interakce vyžadující úpravu dávek, změnu časování podávání léčiv nebo další sledování pacienta
○	kombinace nemá lékovou interakci

Tabulka 3
Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a imunosupresivou

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/+DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Azathioprin	○	○	○	○	○	○	○
Cyklosporin	○	○	○	●	✕	✕	●
Etanercept	○	○	○	○	○	○	○
Mykofenolát	○	○	○	●	○	○	○
Sirolimus	○	○	○	●	●	●	●
Tacrolimus	○	○	○	●	●	●	●

Legenda:

- ✕** kombinace je kontraindikována
- potenciální interakce vyžadující úpravu dávek, změnu časování podávání léčiv nebo další sledování pacienta
- kombinace nemá lékovou interakci

Tabulka 4
Lékové interakce mezi přímo působícími virostatiky a antiagregancii a antikoagulancii

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/+DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Klopidogrel	○	○	○	●	○	○	○
Dabigatran	○	●	●	●	●	✕	✕
Ticagrelor	○	●	●	✕	●	●	●
Rivaroxaban	○	●	●	✕	●	●	●
Apixaban	○	●	●	✕	●	●	●
Endoxaban	○	●	●	●	●	✕	●
Warfarin	●	●	●	●	●	●	●

Legenda:

- ✕** kombinace je kontraindikována
- potenciální interakce vyžadující úpravu dávek, změnu časování podávání léčiv nebo další sledování pacienta
- kombinace nemá lékovou interakci

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

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

Dasabuvir (nenukleosiový NS5B inhibitor) je nenukleosiovým inhibitorem RdRp, produktu NS5B virového genu. Není určen k podávání v monoterapii, striktně je třeba jej kombinovat s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem (viz dále). Kombinací dochází ke spojení tří přímo působících antivirotik s různými mechanismy účinku a nepřekrývajícími se profily rezistence vůči cílovému HCV.

Dasabuvir je metabolizován systémem cytochromu, především pomocí CYP2C8 a CYP3A. Proto se při kombinaci dasabuviru s induktory těchto systémů očekává snížení jeho plazmatické koncentrace a snížení jeho protivirového účinku. Níže jsou uvedeny příklady induktorů, které jsou považovány z tohoto důvodu za kontraindikované k současnému podání s dasabuvirem. Naopak podání silných inhibitorů CYP2C8 může vést ke vzestupu plazmatické koncentrace dasabuviru, a v důsledku toho ke zvýšení množství a závažnosti možných nežádoucích účinků.

Ombitasvir je inhibitorem NS5A proteázy, paritaprevir je inhibitorem NS3/4 proteázy viru. Ombitasvir i paritaprevir jsou metabolizovány přes složky cytochromu CYP3A. Další součástí kombinace, ritonavir, není látkou s protivirovou účinností proti HCV. Je silným inhibitorem CYP3A. Jeho zařazení do 3D kombinace umožnilo snížení použité dávky paritapreviru. Při současném zachování optimální protivirové účinnosti paritapreviru tak došlo ke snížení počtu a závažnosti nežádoucích účinků.

Možné lékové interakce této protivirové kombinace s dalšími léčivy ukazují opět *tabulka 3 a 4*. V ČR kombinace dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir/ritonavir přestane být dostupná v průběhu roku 2019.

10.6 Grazoprevir a elbasvir

Grazoprevir (GZR, inhibitor NS3/4A proteázy) a elbasvir (EBR, inhibitor NS5A druhé generace) jsou dostupné ve fixní kombinaci v jedné tabletě obsahující GZR 100 mg a EBR 50 mg. Doporučené dávkování je 1 tbl. denně s jídlem či nalačno. Dostupný lék: Zepatier, výrobce Merck, USA.

GZR i EBR jsou částečně metabolizovány CYP3A4, avšak metabolity nelze prokázat v plazmě. Eliminace metabolitů probíhá žlučí a stolicí. GZR je substrátem P-gp a OATP1B1, EBR je substrátem P-gp. V plazmě jsou obě látky vázány na bílkoviny a jejich poločas je 24 a 31 hodin. Farmakokinetický profil obou látek je determinován funkční schopností jaterní tkáně, proto je kombinace GZR/EBR kontraindikována u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C. U pacientů s renální insuficiencí všech stupňů, včetně pacientů v pravidelném dialyzačním léčeni (PDL), není třeba redukovat dávku. Vzhledem k výše zmíněnému vztahu k CYP3A mohou induktory těchto proteinů (karbamazepin, bosentan, modafinil, fenytoin, efavirenz, etravirin atd.) snižovat jejich plazmatické hladiny, a proto je jejich současné podání považováno za kontraindikované. Podání inhibitorů CYP3A naopak zvyšuje jejich plazmatické hladiny, a proto jsou rovněž kontraindikovány (cyklosporin, rifampicin). Při podání dalších farmak interferujících s CYP3A je třeba opatrnosti, jde např. o takrolimus (některé statiny, dabigatran). Podrobně ukazují možné lékové interakce této protivirové kombinace s dalšími léčivy *tabulky 3 a 4*.

10.7 Glekaprevir a pibrentasvir

Glekaprevir a pibrentasvir jsou dostupné jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující glekaprevir 100 mg a pibrentasvir 40 mg. Doporučená dávka jsou 3 tbl. podávané jednou denně spolu s jídlem. Dostupný lék: Maviret, výrobce AbbVie, USA.

Hlavní cestou eliminace glekapreviru (GLE) i pibrentasviru (PIB) je biliární exkrece, poločas glekapreviru je 6 hodin, pibrentasviru pak 23 hodin.

Kombinace GLE/PIB je na základě analýzy farmakokinetiky kontraindikována u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C. Podání GLE/PIB je naopak bezpečné u pacientů se všemi stupni renální insuficience a také u pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (PDL). V těchto indikacích není třeba redukovat dávku kombinace GLE/PIB.

GLE i PIB jsou inhibitory P-gp, BCRP a OATP1B1 a OATP1B3. Současné podání substrátů těchto transportérů a GLE/PIB může tedy vést ke zvýšení toxicity těchto substrátů, např. dabigatran je z tohoto důvodu kontraindikován. Rosuvastatin je doporučováno rovněž nekombinovat nebo redukovat jeho denní dávku. Další statiny, atorvastatin a simvastatin (substráty OATP1B1/3) jsou kontraindikovány.

Sérové koncentrace kombinace GLE/PIB mohou významně snižovat induktory P-gp a CYP3A. Do této skupiny léčiv patří rifampicin, carbamazepin, fenytoin. Při současném podání GLE/PIB a těchto léčiv dochází ke snížení protivirové účinnosti GLE/PIB. Vyjmenovaná léčiva jsou nejsilnějšími induktory P-gp a CYP3A, jejich současné podávání s GLE/PIB je považováno za kontraindikované. Podobný efekt ve smyslu snížení protivirové účinnosti nastává pravděpodobně u současně podávaných středně silných induktorů P-gp a CYP3A oxkarbazepinu a eslicarbazepinu. Současné podávání inhibitorů P-gp a BCRP zvyšuje sérové koncentrace GLE/PIB, podobný efekt má současné podání inhibitorů OATP1B1/3, jako je cyklosporin, darunavir a lopinavir.

Hormonální antikoncepce obsahující ethinylestradiol je kontraindikována pro riziko vzestupu sérové aktivity ALT, antikoncepce obsahující progesteron je akceptovatelná.

Podobně jako u dalších DAA klesá rozpustnost GLE/PIB při zvyšujícím se pH. Studovány byly sérové koncentrace GLE/PIB při současném podávání omeprazolu 40 mg. Max. sérové koncentrace se snížily na 64 %. SPC kombinace GLE/PIB nedoporučuje měnit dávku protivirového léčiva při současném podávání inhibitorů protonové pumpy, nicméně vliv podání PPI ve vyšších dávkách, než zmíněných 40 mg, nebyl nikdy zkoumán.

U pacientů s HCV/HIV koinfekcí je podání GLE/PIB kontraindikováno při léčbě atazanavirem a není doporučo-

vána jeho kombinace s dalšími režimy obsahujícími HIV proteázové inhibitory. Podobně není doporučována kombinace GLE/PIB s non-nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy efavirenzem, etravirinem a nevirapinem. Všechny ostatní antiretrovirové léky lze s GLE/PIB kombinovat.

11 Terapie HCV infekce

Od roku 2018 jsou jednoznačně doporučovány a preferovány (a to i ve znění těchto doporučených postupů) režimy spočívající v kombinaci perorálně podávaných přímo působících virostatik, režimy tzv. bezinterferonové a bezribavirinové a s preferencí pangenotypových režimů (režimy s vysokou účinností proti všem genotypům HCV). Tyto léčebné kombinace jsou vysoce účinné, bezpečné a výborně tolerované prakticky u všech existujících podskupin pacientů s HCV infekcí. Indikace a podání jednotlivých léčebných variant jsou závislé na genotypu HCV, případně i subtypu HCV a na stupni pokročilosti jaterního postižení. Indikace jsou stejné pro HCV monoinfikované pacienty i pro pacienty s HCV/HIV koinfekcí.

Tabulka 5 ukazuje bezinterferonové režimy vhodné pro jednotlivé genotypy HCV. Jednotlivé konkrétní možnosti léčby pro každý genotyp jsou rozebrány níže.

11.1 Genotyp HCV 1a

V roce 2018 jsou pro léčbu HCV GT1a dostupné 4 léčebné možnosti. Tyto možnosti jsou považovány za ekvivalentní, žádná není nadřazena jiné, pokud není toto specifikum výslovně zmíněno.

Tabulka 5

Dostupné varianty bezinterferonových režimů pro jednotlivé genotypy HCV

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

Legenda:

DSV dasabuvir, EBR elbasvir, GLE glekaprevir, GZR grazoprevir, LDV ledipasvir, OBV ombitasvir, PIB pibrentasvir, PTV paritaprevir, r ritonavir, SOF sofosbuvir, VEL velpatasvir, VOX voxilaprevir

* u této indikace je kombinace SOF/VEL/VOX účinná, nicméně upřednostněno je podání dvojkombinačních režimů

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

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

c dosud neléčení i v minulosti léčení pacienti bez cirhózy

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

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

11.1.1 Pangenotypový režim, varianta 1: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou Child-Pugh A by měli být léčení fixní kombinací po dobu 12 týdnů.

Toto doporučení se opírá o výsledky studie fáze III s názvem ASTRAL-1 u pacientů infikovaných genotypem HCV 1, kteří byli léčení kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů bez RBV. 22 % pacientů mělo jaterní cirhózu, 66 % bylo dosud neléčených, 34 % bylo opakovaně léčených a z nich 44 % mělo anamnézu léčby DAA. SVR12 byla 98 %, u HCV GT 1a byla SVR12 98 % a u 1b 99 %. Podobné výsledky byly dosaženy i v reálné praxi (real world data, RWD). HCV/HIV duální infekce byla studována ve studii ASTRAL-5. U léčebně naivních, opakovaně léčených, cirhotiků a necirhotiků bylo dosaženo SVR12 v 95 % a 92 %.

Studie POLARIS-2 (trojkombinace SOF/VEL/VOX podávaná po dobu 8 týdnů) neprokázala non-inferioritu použité kombinace ve srovnání s SOF/VEL po dobu 12 týdnů. Studie zahrnovala přibližně 20 % osob s jaterní cirhózou a 25 % opakovaně léčených pacientů. SVR12 u pacientů s HCV GT 1a byla 92 % po 8 týdnech SOF/VEL/VOX a 99 % po 12 týdnech SOF/VEL. Z tohoto důvodu není kombinace SOF/VEL/VOX u pacientů s HCV GT1a indikována.

11.1.2 Pangenotypový režim, varianta 2: glekaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GLE 100 mg a PIB 40 mg. Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Léčebně naivní a opakovaně léčení infikovaní HCV GT 1a bez cirhózy by měli být léčení fixní kombinací GLE/PIB po dobu 8 týdnů.

Toto doporučení je založeno na výsledcích dvou studií fáze III u pacientů s HCV GT 1a. Ve studii ENDURANCE-1 byla SVR12 98 %. U dosud neléčených a opakovaně léčených pacientů bez jaterní cirhózy, kteří byli léčení 8 týdnů. V rámci studie bylo léčeno i 13 pacientů s HCV/HIV duální infekcí. Studie EXPEDITION-1 zahrnovala dosud neléčené i opakovaně léčené pacienty infikované HCV GT 1a s kompenzovanou jaterní cirhózou. SVR12 byla 98 % po léčbě GLE/PIB trvající 12 týdnů.

11.1.3 Genotypově specifický režim, varianta 1: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1a bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčení kombinací SOF/LDV po dobu 12 týdnů.

- Dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1a bez cirhózy a s výchozí HCV RNA < 6 milionů IU/ml mohou být léčení kombinací SOF/LDV po dobu 8 týdnů.
- Kombinace SOF/LDV není doporučena pro léčbu opakovaně léčených pacientů infikovaných HCV GT1a.

Tato doporučení se opírají o tři studie fáze III (ION-1, ION-3 a ION-4), dále o *post hoc* analýzy všech dat studií fáze II a III, o publikované výsledky z reálné praxe (RWD).

Ve studii ION-1 (dosud neléčené osoby infikované HCV GT1a včetně 15 % osob s jaterní cirhózou) bylo dosaženo SVR12 v 98 % (141/144 případů) po 12týdenní léčbě SOF/LDV. Analýza pouze cirhotiků léčených v rámci studií fáze II a III prokázala SVR12 po 12 týdnech léčby SOF/LDV v 98 % (84/86 případů).

Ve studii ION-4, která byla studií otevřenou u pacientů dosud neléčených i opakovaně léčených, cirhotiků i ne-cirhotiků, kteří byli koinfikováni HIV (léčba tenofovir, emtricitabin, efavirenz, rilpivirin nebo raltegravir), byla SVR12 96 %.

Ve studii ION-3 s dosud neléčenými pacienty bez jaterní cirhózy, byla SVR12 93 % při léčbě SOF/LDV trvající 8 týdnů a 95 % při léčbě SOF/LDV trvající 12 týdnů. Stejně výsledky byly dosaženy v reálné praxi. Jedna ze studií tohoto typu prokázala, že zkrácení léčby na 8 týdnů nevede ke snížení SVR12 u pacientů s výchozí HCV RNA < 6 000 000 IU/ml. Následná analýza všech publikovaných studií s pacienty dosud neléčenými infikovanými HCV HT 1a a bez jaterní cirhózy (n = 566) splňujícími toto vstupní kritérium prokázala SVR12 v 98 %.

Kombinace SOF/LDV není doporučována pro opakovaně léčené pacienty infikované HCV GT 1a, protože tento režim by vyžadoval současně podání ribavirinu, což v roce 2018 není preferovaný režim.

11.1.4 Genotypově specifický režim, varianta 2: grazoprevir/elbasvir

Kombinace GZR/EBR je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GZR 100 mg a EBR 50 mg. Doporučené dávkování je 1 tbl. denně. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení pacienti a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT1a bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) s výchozí HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml by měli být léčení touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Kombinace GZR/EBR není indikována pro pacienty infikované HV GT1a ve vstupní HCV RNA > 800 000 IU/ml.

Tato doporučení se opírají o tři studie fáze III a *post hoc* analýzy kumulovaných dat studií fáze II a III. V rámci studie C-EDGE-TN byli dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT1a léčení kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 92 %. Kompenzovaná jaterní cirhóza nijak výsledek neovlivnila. Ve studii C-EDGE-COINFECTION byly léčeny dosud protivirově neléčené osoby koinfikované HCV/HIV s cirhózou či bez ní, po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 99 % u osob s výchozí viremíí ≤ 800 000 IU/ml. NS5A RAS existující před terapií neměly vliv na výslednou SVR.

Ve studii C-EDGE-TE, která zahrnovala i cca 30 % pacientů s kompenzovanou cirhózou, byla SVR12 mezi pacienty s HCV GT1a 92 % při trvání léčby 12 týdnů. Při souhrnné *post hoc* analýze všech pacientů s HCV GT 1a léčených 12 týdnů ve studiích fáze II a III byla SVR12 100 % (ale 14/14) při výchozí HCV RNA \leq 800 000 IU/ml.

U pacientů dosud neléčených i opakovaně léčených s HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml byla SVR12 negativně ovlivněna přítomností NS5A RAS. Vyšetření RAS není standardně doporučováno, a proto u pacientů s HCV RNA $>$ 800 000 IU/ml není režim GZR/EBR doporučován.

11.2 Genotyp HCV 1b

V roce 2018 je pro léčbu HCV GT1b dostupných 5 léčebných možností. Tyto možnosti jsou považovány za ekvivalentní, žádná není nadřazena jiné, pokud není toto specifikum výslovně zmíněno.

11.2.1 Pangenotypový režim, varianta 1: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg.

Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Léčebně naivní a opakovaně léčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou Child-Pugh A s HCV GT1b by měli být léčení fixní kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů.

Toto doporučení se opírá o výsledky studie fáze III ASTRAL-1 (HCV GT 1, 22 % pacientů s jaterní cirhózou, 66 % dosud neléčených, 34 % opakovaně léčených a z těchto 44 % již v minulosti bylo léčených DAA), ve které byli pacienti léčení kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů. U osob infikovaných genotypem HCV 1b byla SVR12 dosažena v 99 % případů. Ve studii ASTRAL-5, kde cílovou populací byli pacienti infikovaní HCV/HIV byla dosažena SVR12 v 92 % případů ve skupině osob dosud neléčených i opakovaně léčených bez cirhózy, nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou. Tato data byla následně ověřena i daty z reálného života.

11.2.2 Pangenotypový režim, varianta 2: glekaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GLE 100 mg a PIB 40 mg. Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Léčebně naivní a opakovaně léčení infikovaní HCV GT 1b bez cirhózy by měli být léčení fixní kombinací GLE/PIB po dobu 8 týdnů.
- Léčebně naivní a opakovaně léčení infikovaní HCV GT 1b s kompenzovanou cirhózou by měli být léčení fixní kombinací GLE/PIB po dobu 12 týdnů.

Toto doporučení je podloženo výsledky dvou studií fáze III u pacientů infikovaných genotypem HCV 1b. Ve studii ENDURANCE-1 byla po 8 týdnech léčby SVR12 100 % u pacientů bez jaterní cirhózy, kteří dosud nebyli léčení, nebo byli opakovaně léčení. Dosud neléčení i opakovaně léčení pacienti s jaterní cirhózou byli ve studii EXPEDITION-1 léčení 12 týdnů. SVR12 v této skupině osob byla rovněž 100 %.

11.2.3 Genotypově specifický režim, varianta 1: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

Tabulka 6

Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů bez jaterní cirhózy, pacientů dosud neléčených (definovaní jako pacienti, kteří nikdy nebyli léčení pro HCV infekci) a pacientů opakovaně léčených (definovaní jako pacienti, kteří byli dříve léčení kombinací PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV + SOF nebo SOF + RBV)

HCV GT	Anamnéza	SOF/VEL (týdny)	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
GT 1a	TN	12	8	NE	8-12	12 HCV RNA \leq 800 000 IU/ml	NE
	TE	12	8	NE	NE	12 HCV RNA \leq 800 000 IU/ml	NE
GT 1b	TN	12	8	NE	8-12	8 (F0-F2) # 12 (F3)	8 (F0-F2) 12 (F3)
	TE	12	8	NE	12	12	NE
GT 2	TN	12	8	NE	NE	NE	NE
	TE	12	8	NE	NE	NE	NE
GT 3	TN	12	8	NE	NE	NE	NE
	TE	12	16	NE	NE	NE	NE
GT 4	TN	12	8	NE	12	12 HCV RNA \leq 800 000 IU/ml*	NE
	TE	12	8	NE	NE	NE	NE
GT 5	TN	12	8	NE	12	NE	NE
	TE	12	8	NE	NE	NE	NE
GT 6	TN	12	8	NE	12	NE	NE
	TE	12	8	NE	NE	NE	NE

Legenda:

TE – opakovaně léčení pacienti, TN – dosud neléčení pacienti

* Režim v této indikaci nemá v ČR stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Režim v současnosti není součástí platného SPC, v ČR NELZE doporučit jeho užití, nespĺňuje podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (podrobně viz kapitola 11.2.4)

- Dosud neléčení pacienti i opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 1b bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčení kombinací SOF/LDV po dobu 12 týdnů.
- Dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1b a se vstupní HCV RNA < 6 milionů IU/ml bez cirhózy mohou být léčení kombinací SOF/LDV po dobu 8 týdnů.

Toto doporučení se opírá o výsledky 4 studií fáze III ION-1, ION-2, ION-3 a ION-4 a dále o *post hoc* analýzy všech dat studií fáze II a III.

Ve studii ION-1 (dosud neléčené osoby infikované HCV GT1b včetně 15 % osob s jaterní cirhózou) bylo dosaženo SVR12 v 100 % (141/144 případů) po 12týdenní léčbě SOF/LDV. Analýza pouze cirhotiků HCV GT 1b léčených v rámci studií fáze II a III prokázala SVR12 po 12 týdnech léčby SOF/LDV v 97 % (72/74 případů) u dosud neléčených osob. U osob opakovaně léčených byla SVR12 96 % (124/129).

Ve studii ION-2, jejíž cílovou skupinou byli pacienti opakovaně léčení (po těchto režimech v minulosti: PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV ± telaprevir nebo boceprevir), včetně 20 % s jaterní cirhózou, byla SVR12 87 %.

Ve studii ION-4, která byla studií otevřenou u pacientů dosud neléčených i opakovaně léčených, cirhotiků i ne-cirhotiků, kteří byli koinfikováni HIV (léčba tenofovir, emtricitabin, efavirenz, rilpivirin nebo raltegravir), byla SVR12 96 % u pacientů infikovaných HCV GT1b.

Ve studii ION-3 mezi dosud neléčenými pacienty HCV GT 1b bez jaterní cirhózy, byla SVR12 98 % při léčbě SOF/LDV trvající 8 týdnů. Stejně výsledky byly dosaženy v reálné praxi. Podle analýzy kumulovaných RWD SVR12 v této skupině HCV GT 1b infikovaných osob přesáhla 99 % při léčbě trvající 8 týdnů.

11.2.4 Genotypově specifický režim, varianta 2: grazoprevir/elbasvir

Kombinace GZR/EBR je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GZR 100 mg a EBR 50 mg. Doporučené dávkování je 1 tbl. denně. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6 a tabulka 7*):

- Dosud neléčení pacienti a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT1b bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčení touto kombinací po dobu 12 týdnů.

Text standardů vydaných EASL v dubnu 2018 připouští ještě následující indikaci:

- Dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1b a s jaterní fibrózou F0–F2 mohou být léčení kombinací GZR/EBR po dobu 8 týdnů.

Tento postup doporučovaný panelem expertů EASL **NELZE** v ČR doporučit. Režim k datu vydání těchto doporučených postupů není obsažen v platném znění SPC, proto nesplňuje podmínky pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Při selhání režimu nelze hradit opakovanou léčbu.

Jedinou variantou léčby GZR/EBR použitelnou v ČR u dosud neléčených osob s HCV GT1b je režim GZR/EBR 12 týdnů pro všechny pacienty bez rozdílu stadia jaterní fibrózy.

Doporučení se opírají o tři studie fáze III a *post hoc* analýzy kumulovaných dat studií fáze II a III a o studii STREAGER se zkráceným režimem.

V rámci studie C-EDGE-TN byli dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT1b léčení kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů. SVR12 byla 99 %. Ve studii C-CORAL byla

Tabulka 7

Doporučené režimy léčby chronické HCV infekce a koinfekce HCV/HIV u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A), dosud neléčených (definovaní jako pacienti, kteří nikdy nebyli léčení pro HCV infekci) a pacientů opakovaně léčených (definovaní jako pacienti, kteří byli dříve léčení kombinací PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV + SOF nebo SOF + RBV)

HCV GT	Anamnéza	SOF/VEL (týdny)	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
GT 1a	TN	12	12	NE	12	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml	NE
	TE	12	12	NE	NE	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml	NE
GT 1b	TN	12	12	NE	12	12	12
	TE	12	12	NE	12	12	12
GT 2	TN	12	12	NE	NE	NE	NE
	TE	12	12	NE	NE	NE	NE
GT 3	TN	NE	12	12 #	NE	NE	NE
	TE	NE	16	12 #	NE	NE	NE
GT 4	TN	12	12	NE	12*	12 HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml*	NE
	TE	12	12	NE	NE	NE	NE
GT 5	TN	12	12	NE	12*	NE	NE
	TE	12	12	NE	NE	NE	NE
GT 6	TN	12	12	NE	12*	NE	NE
	TE	12	12	NE	NE	NE	NE

Legenda:

TE – opakovaně léčení pacienti, TN – dosud neléčení pacienti

* Režim v této indikaci nemá v ČR stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Režim v této indikaci nemá v ČR stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění, léčbě pacientů s jaterní cirhózou a HCV GT3 je věnována pozornost v kapitole 11.3.2

SVR12 98 %. Ve studii C-EDGE-COINFECTION byly léčeny dosud protivirově neléčené osoby koinfikované HCV/HIV s cirhózou či bez ní, po dobu 12 týdnů. SVR12 u HCV GT 1b byla 95 %. Ve studii C-EDGE-TE, která zahrnovala i cca 30 % pacientů s kompenzovanou cirhózou, byla SVR12 mezi pacienty s HCV GT 1b 100 % při trvání léčby 12 týdnů. Při souhrnné *post hoc* analýze všech pacientů s HCV GT 1b léčených 12 týdnů ve studiích fáze II a III byla SVR12 97 %. Ve studii STREAGER, která zahrnovala pacienty s HCV GT 1b, dosud neléčené a se stadiem jaterní fibrózy F0–F2, byla SVR12 po 8 týdnech léčby GZR/EBR 97 %.

11.2.5 Genotypově specifický režim, varianta 3: dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir/ritonavir (3D)

Tato léčebná kombinace se skládá z ombitasviru 12,5 mg, paritapreviru 75 mg a ritonaviru 50 mg v jedné tabletě (dávkování: 2 tbl. 1x denně spolu s jídlem) a dasabuviru 250 mg (dávkování: 1 tbl. 2x denně). Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní genotypem HCV 1b bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Naivní pacienti infikovaní genotypem HCV 1b bez jaterní cirhózy s F0–F2 mohou být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů bez ribavirinu.

Uvedená doporučení jsou opřena o výsledky několika studií fáze III. Ve studii PEARL-III u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy infikovaných HCV GT 1b byla SVR12 po terapii 3D trvající 12 týdnů 99 %. Ve studii MALACHITE-1 u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy byla SVR12 98 %. TURQUOISE-1, která studovala účinnost terapie 3D u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy s duální infekcí HCV/HIV byla u pacientů s HCV GT1b SVR12 100 %. Studie GARET u dosud neléčených pacientů bez cirhózy (F0–F3) při léčbě trvající 8 týdnů dosáhla SVR12 v 97 % případů.

U opakovaně léčených pacientů (selhání PEG-IFN + RBV) bez cirhózy, kteří byli léčeni 12 týdnů ve studii PEARL2, byla SVR12 100 %. Ve studii TOPAZ-1 u pacientů dosud neléčených a opakovaně léčených bez cirhózy byla SVR12 dosažená režimem 3D trvajícím 12 týdnů celkem 99 %. Kumulativní analýza pacientů infikovaných HCV GT 1b ve všech studiích fáze III ukázala SVR12 99 %.

11.3 Genotyp HCV 3

11.3.1 Pangenotypový režim, varianta 1: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace u HCV GT 3 je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní genotypem HCV 3 bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

- Kombinace bez ribavirinu není indikována jako postup první volby pro léčbu dosud neléčených a opakovaně léčených pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) vzhledem k suboptimálním výsledkům léčby.

Tato doporučení jsou založena na výsledcích studie fáze III ASTRAL-3. Cílovou skupinou byli pacienti infikovaní HCV GT 3 (29 % s kompenzovanou cirhózou, 74 % dosud neléčených, 26 % opakovaně léčených), kteří byli léčeni kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů. Ve skupině dosud neléčených osob byla SVR12 98 %. Nižší SVR12 bylo dosaženo ve skupině osob opakovaně léčených nebo majících jaterní cirhózu: celkem 90 %, dosud neléčené osoby s cirhózou 93 %, opakovaně léčené osoby bez cirhózy 91 %, opakovaně léčené osoby s jaterní cirhózou 89 %. Nízká SVR12 v poslední skupině pacientů je považována za důvod přidání třetího léku ke kombinaci SOF/VEL (viz dále). Ve studii ASTRAL-5 bylo SVR12 u pacientů s duální infekcí HCV/HIV 92 %.

11.3.2 Pangenotypový režim, varianta 2: glekaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GLE 100 mg a PIB 40 mg. Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace u HCV GT 3 je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Léčebně naivní pacienti s HCV GT 3 bez jaterní fibrózy nebo se středně pokročilou fibrózou (METAVIR F0–F2) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.
- Léčebně naivní pacienti s HCV GT 3 s pokročilou fibrózou, ale bez cirhózy (METAVIR F3) mohou být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.
- Opakovaně léčení pacienti s HCV GT 3 bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 16 týdnů.
- Léčebně naivní pacienti s HCV GT 3 s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Opakovaně léčení pacienti s HCV GT 3 s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 16 týdnů.

Tato doporučení se opírají o výsledky několika studií fáze III. ENDURANCE-3, ve které byli cílovou skupinou osob pacienti dosud neléčení, bez jaterní cirhózy. Léčba trvala 8 týdnů a SVR12 byla 95 %. 17 % zařazených osob mělo jaterní fibrózu METAVIR F3, 83 % osob mělo jaterní fibrózu METAVIR F0–F2. Výsledek studie proto neumožňuje doporučit 8týdenní léčbu pro pacienty s fibrózou F ≥ 3. Studie na toto téma dále probíhají. EXPEDITION-2 dosáhla u pacientů s HCV/HIV duální infekcí bez jaterní cirhózy SVR12 100 % rovněž po 8týdenním režimu GLE/PIB. Studie SURVEYOR-2 analyzovala účinnost režimu trvajícího 12 nebo 16 týdnů u pacientů opakovaně léčených bez jaterní cirhózy. V rameni s trváním léčby 12 týdnů byla SVR12 91 %, v rameni se 16týdenní léčbou byla SVR12 95 %. U dosud neléčených osob s cirhózou byla SVR12 98 % při léčbě trvající 12 týdnů a 96 % při léčbě trvající 16 týdnů.

Integrovaná analýza studií fází II a III prokázala u pacientů dosud neléčených bez jaterní cirhózy s HCV GT 3 SVR12 95 %. Stejná integrovaná analýza u pacientů dosud neléčených s jaterní cirhózou léčených 12 týdnů prokázala SVR12 97 %. Integrovaná analýza dat studií fází II a III u pacientů dosud neléčených bez cirhózy léčených 12 týdnů prokázala SVR12 96 %, 90 % u opakovaně léčených bez jaterní cirhózy, 96 % u opakovaně léčených pacientů bez cirhózy při léčbě trvající 16 týdnů, 99 % u dosud neléčených s kompenzovanou cirhózou při léčbě trvající 12 týdnů a 94 % u pacientů opakovaně léčených s kompenzovanou cirhózou léčených 16 týdnů.

11.3.3 Pangenotypový režim, varianta 3: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Fixní kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru (SOF/VEL/VOX) je dostupná ve formě jedné tablety obsahující 400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg voxilapreviru. Dostupný lék: Vosevi, výrobce Gilead Sciences, USA. Doporučená dávka je 1 tbl. denně podávaná s jídlem. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení i opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

Tato doporučení jsou založena výsledcích studií fáze III s názvy POLARIS-2 a POLARIS-3. Ve studii POLARIS-2 (75 % dosud neléčených osob, 25 % opakovaně léčených, 20 % s jaterní cirhózou) byla po 8týdenním režimu SVR12 99 %. Ve studii POLARIS-3 bylo 8týdenní léčbou dosaženo SVR 12 96 % u dosud neléčených i opakovaně léčených s kompenzovanou jaterní cirhózou. Panel expertů EASL se dále shodl na formulaci, že HCV GT 3 je nutno považovat za obtížněji léčitelný genotyp než jiné genotypy HCV, a proto při chybění dat s léčbou trvající 8 týdnů je třeba u pacientů s jaterní cirhózou za bezpečnější považovat léčbu trvající 12 týdnů. Toto doporučení se rozchází s platným zněním SPC léku VOSEVI, kde je doporučena 8týdenní léčba i u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou HCV GT 3.

Rozpor mezi citovanými EASL doporučeními z roku 2018 a SPC Vosevi spolu s vyřazením kombinace SOF/VEL + RBV z léčby pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou u HCV GT3 vedl v průběhu roku 2018 ke komunikaci mezi držitelem registrace obou léků a EASL, která byla uzavřena až v listopadu 2018 zveřejněním dvou klíčových dokumentů týkajících se celé záležitosti. Závěr této diskuze sumariuje *tabulka 8*:

V ČR je situace poněkud složitější a je třeba vycházet z platných podmínek úhrady kombinace SOF/VEL/VOX (lék Vosevi, výrobce Gilead Sciences, USA) (www.sukl.cz):

Přípravek VOSEVI je hrazen k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C:

- 1) Genotypu HCV1, HCV2 nebo HCV3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni režimem s daklatasvirem, ledipasvirem, ombitasvirem nebo sofosbuvirem (s výjimkou pacientů předléčených kombinací sofosbuviru a velpatasviru). Maximální délka léčby je 12 týdnů.

- 2) Genotypu HCV3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni nebo kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je 8 týdnů.

Z uvedeného tedy vyplývá, že pro dosud neléčené pacienty s jaterní cirhózou a HCV GT3 nelze naplnit doporučení EASL 2018 (doporučení k terapii 12 týdnů, úhrada v ČR pouze na 8 týdnů). V těchto případech je tedy (*tabulka 8*) nutno postupovat podle doporučení EASL 2016 (ČHS A SIL ČLS JEP z roku 2017) a v této indikaci použití kombinaci SOF/VEL + RBV na dobu 12 týdnů.

11.4 Méně časté genotypy v České republice

11.4.1 Genotyp HCV 2

11.4.1.1 Pangenotypový režim, varianta 1: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient s HCV GT 2 bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.1.2 Pangenotypový režim, varianta 2: glekaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GLE 100 mg a PIB 40 mg. Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient infikovaný HCV GT 2 bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.
- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient infikovaný HCV GT 2 s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.2 Genotyp HCV 4

11.4.2.1 Pangenotypový režim, varianta 1: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient s HCV GT 4 bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.2.2 Pangenotypový režim, varianta 2: glekaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GLE 100 mg a PIB 40 mg.

Tabulka 8

Doporučované léčebné režimy v závislosti na dostupnosti léčebných variant a testování RAS

Pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou při infekci HCV GT3		Režim glecaprevir/pibrentasvir
Léčebný režim založený na kombinaci sofosbuvir/velpatasvir		
Dostupnost testování NS5A RAS u HCV GT3	Výsledek testování HCV NS5A*	Kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je dostupná: režimem volby je kombinace uvedená v doporučeních EASL 2018
Testování není dostupné	–	Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin po dobu 12 týdnů
Testování je dostupné	Y93H RAS je přítomna při zahájení léčby	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir po dobu 12 týdnů
	Y93H RAS není prokazatelná při zahájení léčby	Sofosbuvir/velpatasvir po dobu 12 týdnů
		Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin po dobu 12 týdnů u dosud neléčených osob a 16 týdnů u opakovaně léčených osob
		Glecaprevir/pibrentasvir po dobu 12 týdnů u dosud neléčených osob a 16 týdnů u opakovaně léčených osob

Legenda:

* přítomnost NS5A RAS Y93H v okamžiku zahájení léčby je definována jako pozitivní výsledek při populačním testování nebo > 15 % při hlubokém sekvenování

Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6 a tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient infikovaný HCV GT 4 bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.
- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient infikovaný HCV GT 4 s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.2.3 Genotypově specifický režim, varianta 1: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6 a tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient infikovaný HCV GT 4 bez jaterní cirhózy nebo kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Kombinace není doporučována pro léčbu opakovaně léčených osob infikovaných genotypem HCV 4.

11.4.2.4 Genotypově specifický režim, varianta 2: grazoprevir/elbasvir

Kombinace GZR/EBR je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GZR 100 mg a EBR 50 mg. Doporučené dávkování je 1 tbl. denně. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6 a tabulka 7*):

- Dosud neléčení pacienti bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a se vstupní HCV RNA $\leq 800\,000$ IU/ml by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Kombinace GZR/EBR není doporučována u dosud neléčených pacientů se vstupní HCV RNA $> 800\,000$ IU/ml a u pacientů opakovaně léčených bez rozdílu virémie.

11.4.3 Genotyp HCV 5

11.4.3.1 Pangenotypový režim, varianta 1: glecaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě ob-

sahující GLE 100 mg a PIB 40 mg. Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 5 bez cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.
- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 5 bez cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.3.2 Pangenotypový režim, varianta 2: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacient s HCV GT 5 bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.3.3 Genotypově specifický režim, varianta 2: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 5 bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Kombinace není doporučována pro léčbu opakovaně léčebných osob infikovaných genotypem HCV 5.

11.4.4 Genotyp HCV 6

11.4.4.1 Pangenotypový režim, varianta 1: sofosbuvir/velpatasvir

Kombinace SOF/VEL je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a VEL 100 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti s HCV GT 4 bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.4.2 Pangenotypový režim, varianta 2: glekaprevir/pibrentasvir

Kombinace GLE/PIB je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující GLE 100 mg a PIB 40 mg. Standardní dávkování je 3 tablety denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 6 bez jaterní cirhózy by měli být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.
- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 6 s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.

11.4.4.3 Genotypově specifický režim, varianta 1: sofosbuvir/ledipasvir

Kombinace SOF/LDV je dostupná jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující SOF 400 mg a LDV 90 mg. Standardní dávkování je 1 tableta denně. Konkrétní použití této kombinace je následující (viz *tabulka 6* a *tabulka 7*):

- Dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 6 bez jaterní cirhózy nebo kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.
- Kombinace není doporučována pro léčbu opakovaně léčebných osob infikovaných genotypem HCV 6.

11.5 Léčba pacientů s pokročilým jaterním onemocněním

11.5.1 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 mohou objevit v krátkém časovém horizontu. Snížení incidence dekompenzace a HCC v případech úspěšné léčby bylo jednoznačně prokázáno. 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 medicace, a tudíž také léčbu HCV infekce hůře snášejí. Léčebné varianty pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou jsou podrobně rozebrány v kapitole 11.

11.5.2 Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, bez HCC, 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 významně 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 v jaterním štěpu.

Léčba HCV infekce před transplantací jater má dva základní cíle:

1. předejít reinfekci jaterního štěpu dosažením eradikace HCV,
2. stabilizaci nebo zlepšení jaterní funkce.

Prevence rekurence HCV jednoznačně zjednoduší péči o pacienta po Tx. Zlepšení jaterní funkce pak umožní vyřazení některých pacientů z čekací listiny. U pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C bezinterferonové režimy představují optimální léčebnou strategii díky absenci nežádoucích účinků a vysoké šanci na dosažení SVR. Léčba má být vedena v transplantacních centrech nebo v centrech, která mají s protivirovou léčbou dekompenzovaných cirhotiků zkušenost.

V současné době stále zůstává otevřena otázka, zda pacienti s dekompenzovanou cirhózou, kteří jsou zároveň kandidáty transplantace jater, mají být léčeni před transplantací

nebo až časně po ní. Rozhodnutí je individuální a je ovlivněno zejména předpokládanou délkou doby v čekací listině v daném transplantacním centru a pokročilostí jaterní dysfunkce. Problémem zůstává načasování a délka protivirotické léčby v čekací listině. U pacientů, kteří jsou z čekací listiny vyřazeni pro zlepšení jaterní funkce, musíme i po úspěšné léčbě počítat s rizikem další dekompenzace a vzniku HCC.

Léčba režimy obsahujícími proteázový inhibitor nemá být použita u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C pro vysoké riziko nežádoucích účinků spojené s vyššími koncentracemi léků v krvi. Stejně tak nemá být kombinace s proteázovým inhibitorem použita u pacientů s anamnézou dekompenzace jaterní cirhózy.

Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou zařazení v čekací listině k transplantaci jater mají být léčeni kombinací sofosbuviru a NS5A inhibitoru, tedy ledipasviru (genotypy 1, 4, 5 a 6) či velpatasviru (všechny genotypy). Účinnost léčby je však u pacientů s dekompenzovanou cirhózou nižší než u pacientů s kompenzovanou cirhózou, riziko progresy jaterní dysfunkce a nežádoucích účinků v průběhu léčby je vyšší u pacientů s MELD skóre ≥ 15 . Pacienti s dekompenzovanou cirhózou a MELD skóre $\geq 18-20$ a též pacienti s refrakterními komplikacemi portální hypertenze mají být léčeni až po transplantaci jater, šance na zlepšení jaterní funkce a vyřazení z čekací listiny je v těchto případech minimální. Z důvodu častějšího výskytu nežádoucích účinků v průběhu léčby vyžadují tito nemocní časté klinické i laboratorní kontroly.

Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B a C) s MELD skóre $< 18-20$, bez HCC, mají být léčeni kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo kombinací SOF/VEL (všechny genotypy), spolu s ribavirinem dle váhy (1 000 mg u pacientů < 75 kg, 1 200 mg u pacientů ≥ 75 kg), doba léčby je 12 týdnů. Počáteční dávka RBV může být u těchto pacientů snížena na 600 mg denně a navýšena v průběhu léčby dle tolerance. Pacienti, kterým RBV nelze podat, mají být léčeni kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo kombinací SOF/VEL (všechny genotypy) po dobu 24 týdnů.

Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B a C) s MELD skóre $\geq 18-20$ mají nejdříve podstoupit Tx jater a léčba má být podána následně. Léčba má být zahájena pouze ve zvláštních případech, je-li očekávaná doba v čekací listině delší než 6 měsíců.

11.5.3 Pacienti s HCC, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, indikovaní k transplantaci jater

U pacientů s HCC, kteří jsou kandidáty Tx jater, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, zůstává ideální načasování protivirotické léčby nadále ne zcela vyřešeným problémem. Prioritou je, aby podání protivirotické léčby neoddlilo Tx. Pacienti s HCC, kteří byli dříve léčeni různými kombinacemi DAA před Tx (sofosbuvir a ledipasvir, ritonavirem potencionovaný paritaprevir, ombitasvir a dasabuvir, s nebo bez ribavirinu), měli nižší počty SVR ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni až po Tx (71 vs. 91, resp. 94 %). Léčba po Tx se jeví jako finančně výhodnější. Indikace k léčbě a výběr antivirotika je shodný jako u pacientů, kteří nemají HCC, a záleží zejména na pokročilosti jaterního onemocnění. Pacienti s HCC, bez cirhózy či s kompenzovanou

cirhózou (funkční klasifikace Child-Pugh A), mají být léčeni ve shodě s obecnými doporučeními.

11.5.4 Pacienti po transplantaci jater

Rekurence HCV infekce po Tx jater postihuje téměř všechny pacienty, kteří mají v době Tx detekovatelnou HCV RNA v krvi. 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 jasně prokázalo, že úspěšná protivirotická léčba má velmi pozitivní vliv na přežití štěpu i pacienta. Všichni pacienti s potransplantační rekurencí HCV infekce jsou proto kandidáty protivirotické léčby. Léčba má být zahájena urgentně u pacientů s fibrotizující cholestatickou hepatitidou a rovněž u pacientů s cirhózou štěpu a portální hypertenzí, neboť tito jsou nejvíce ohroženi ztrátou štěpu a úmrtím. Léčba po transplantaci má být zahájena časně, ideálně ihned po zvládnutí časných pooperačních komplikací, obvykle 3 měsíce od Tx. V průběhu protivirotické léčby je třeba pečlivě monitorovat hladiny imunosupresiv.

Pacienti s rekurencí HCV po transplantaci jater s genotypy 1, 4, 5 a 6 bez cirhózy (fibróza F0–F3) nebo s kompenzovanou cirhózou štěpu, mohou být léčeni fixní kombinací SOF/LDV po dobu 12 týdnů nebo kombinací SOF/VEL, doba léčby je 12 týdnů. Dávkování imunosupresiv není třeba upravovat, pravidelná monitorace jejich hladin je však doporučena.

Pacienti s rekurencí HCV po transplantaci jater s genotypem 2 a 3, bez cirhózy (fibróza F0–F3) a s kompenzovanou cirhózou štěpu, mají být léčeni fixní kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů. Dávkování imunosupresiv není třeba upravovat.

Pacienti s rekurencí HCV po transplantaci jater s genotypem HCV 2 a 3 bez ohledu na stupeň fibrózy jaterního štěpu mají být léčeni fixní kombinací SOF/VEL, doba léčby je 12 týdnů. Dávkování imunosupresiv není třeba před léčbou upravovat.

Pacienti s rekurencí HCV po transplantaci jater infikovaní genotypy 1–6 bez cirhózy (fibróza F0–F3) a s kompenzovanou cirhózou štěpu a eGFR < 30 ml/min/1,73 m² mohou být léčeni fixní kombinací GLE/PIB, doba léčby je 12 týdnů. V průběhu léčby a po jejím ukončení má být pravidelně monitorována hladina imunosupresiv a upravena dle potřeby.

Pacienti s rekurencí HCV po Tx jater, s dekompenzovanou cirhózou štěpu (funkční klasifikace Child-Pugh B a C) mají být léčeni fixní kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo fixní kombinací SOF/VEL (všechny genotypy). Doba léčby je 12 týdnů spolu s ribavirinem dle váhy (1 000 mg u pacientů < 75 kg, 1 200 mg u pacientů ≥ 75 kg). Počáteční dávka RBV může být u těchto pacientů snížena na 600 mg a upravena dle tolerance.

Dávka RBV má být upravena individuálně dle renálních funkcí, u pacientů s cirhózou štěpu má být zahájeno podávání ribavirinu v dávce 600 mg denně a dávka upravena dle tolerance. Pacienti s kontraindikací podání RBV mají být léčeni fixní kombinací SOF/LDV nebo SOF/VEL po dobu 24 týdnů.

11.5.5 Léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou jater, kteří nejsou kandidáty transplantace jater

Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, kteří nejsou kandidáty trans-

plantace jater, je cílem léčby zlepšení jaterní funkce a prodloužení přežití. V případě absence závažných komorbidit má být proto léčba zahájena bezodkladně. U těchto nemocných je kontraindikována léčba proteázovým inhibitorem. Pacienti mohou být léčeni fixní kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5, 6) nebo fixní kombinací SOF/VEL (všechny genotypy) spolu s ribavirinem dle váhy pacienta (1 000 mg u pacientů < 75 kg, 1 200 mg u pacientů ≥ 75 kg). Dávka RBV může být snížena na 600 mg a upravena dle tolerance. Doba léčby v kombinaci s RBV je 12 týdnů, při kontraindikaci podání RBV má být léčba prodloužena na 24 týdnů. Vzhledem k vyššímu výskytu nežádoucích účinků u pacientů s dekompenzovanou cirhózou vyžadují tyto nemocní častější laboratorní i klinické kontroly.

11.5.6 Léčba pacientů s hepatocelulárním karcinomem bez indikace k transplantaci jater

Protivirová léčba je indikována pouze u pacientů s malým HCC v případě, že u pacienta lze použít některou potenciálně kurativní metodu léčby (resekce, radiofrekvenční ablace, transarteriální chemoembolizace). V takovém případě se pravidla léčby této skupiny pacientů nijak neliší od pravidel probraných v předchozích kapitolách.

11.6 Léčba pacientů s komorbiditami

11.6.1 Koinfekce HCV/HBV

U naprosté většiny pacientů s koinfekcí HCV/HBV je hlavní příčinou jaterního onemocnění HCV, replikace HCV tlumí replikaci HBV, proto lze zpravidla v séru prokázat HCV RNA, zatímco sérová hladina HBV DNA je pod hranicí detekce. Z uvedeného vyplývá, že u těchto osob je zapotřebí stanovit replikační aktivitu obou virů, tj. stanovit sérové koncentrace HBV DNA i HCV RNA. Indikováno je i vyšetření sérologie HDV (případně i HDV RNA). V případech kombinované infekce HCV/HBV + HDV lze postupovat stejně jako u monoinfekce HCV.

Pacienti, kteří současně splní kritéria k zahájení léčby HBV infekce dle platných doporučení, mají zahájit i léčbu HBV.

Pacienti, kteří jsou HBsAg pozitivní (s nízkou virémií, nesplňující kritéria k zahájení léčby), mají dostat při zahájení léčby HCV infekce profylaxi reaktivace HBV infekce nukleosidovými/nukleotidovými analogy. Anti-HBV profylaxe má být ukončena nejdříve 12 týdnů po ukončení léčby HCV infekce a pacient má být poté sledován v měsíčních intervalech (monitorace HBV DNA).

V případě izolované positivity anti-HBc má být monitorována aktivita ALT v měsíčních intervalech, protivirová léčba HBV infekce má být zahájena v případě opětovné positivity HBsAg a/nebo HBV DNA.

11.6.2 Osoby s extrahepatálními manifestacemi HCV infekce

Další dobu je známa asociace HCV mnoha onemocnění autoimunitní povahy nebo povahy imunokomplexového orgánového postižení. Typickým zástupcem tohoto typu postižení je systémová vaskulitida s multiorgánovým postižením při smíšené kryoglobulinemii. Nepochybná je i asociace HCV infekce s B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem

(B-NHL). U většiny těchto extrahepatálních manifestací je v tuto chvíli prokazatelný přínos bezinterferonových režimů a dosažení SVR. Podle některých prací se zdá, že dosažení SVR12 může u HCV asociovaných B-NHL vést k jejich regresi, pacienti s B-NHL mají být léčeni bezinterferonovým režimem bez ribavirinu, v kombinaci se specifickou chemoterapií. V úvahu je třeba vzít potenciální lékové interakce.

O ústupu a zlepšení klinických manifestací smíšené kryoglobulinemie se v současné době při dosažení SVR nepochybuje.

11.6.3 Pacienti s poruchou funkce ledvin a v pravidelném dialyzačním léčení

11.6.3.1 Diagnostika HCV infekce u pacientů s onemocněním ledvin

Vyšetření anti-HCV je indikováno při zahájení dispenzarizace pacienta v nefrologické ambulanci, zejména při stadiu CKD (z angl. chronic kidney disease) 3b a vyšším, dále pak při zahájení programu náhrady funkce ledvin (pravidelná hemodialýza, peritoneální dialýza, příprava k transplantaci ledviny). Vyšetření anti-HCV má být následně prováděno alespoň 1× ročně, při nově vzniklé elevaci ALT nad dvojnásobek normy ihned, pak s odstupem 4 týdnů. Anti-HCV pozitivní, HCV RNA negativní pacienti s CKD mají mít jako screeningové vyšetření testováno HCV RNA 1× ročně.

Při zjištění anti-HCV pozitivní má být testována HCV RNA. V případě, že je pozitivní, má být pacient odeslán do specializované hepatologické či infekční ambulance, má být kvantitativně stanovena HCV RNA a vyšetřen genotyp a subtyp viru, posouzena jaterní funkce (jaterní enzymy, bilirubin, albumin, protrombinový čas). Metodou volby je nyní neinvazivní vyšetření pokročilosti jaterní fibrózy metod měření jaterní elasticity/tuhosti. Jaterní biopsie má být provedena pouze u vybraných případech k vyloučení jiné jaterní choroby, např. amyloidózy. Gastroskopie má být doplněna u pacientů s cirhózou s tuhostí jater nad 20 kPa k posouzení známek portální hypertenze.

Protivirová léčba má být zvážena u všech pacientů s CKD, s prokázanou HCV infekcí (akutní i chronickou). Interferonové režimy nejsou u RRT pacientů doporučeny ani v případě, že ještě nemají pokročilou fibrózu jater. Léčebný režim určuje hepatolog/infektolog na základě následujících parametrů: genotyp HCV, stupeň fibrózy, přidružená medikace, perspektiva transplantace ledviny. Praktický postup vyšetření anti-HCV pozitivního pacienta s CKD před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny je uveden v *obr. 1*.

HCV infekce je častější u pacientů s onemocněním ledvin, zejména pak u osob v pravidelném dialyzačním léčení (PDL). K léčbě HCV mohou být zvažováni pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 4 s významně omezenou funkcí ledvin (eGFR = 15–29 ml/min/1,73 m²) nebo pacienti s CKD stadia 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo v PDL), dále pak pacienti po transplantaci ledviny, pacienti s cirhózou jater a renálním selháním, pacienti po Tx jater a poškozením ledvin vlivem toxicity kalcineurinových inhibitorů, nebo pacienti se smíšenou kryoglobulinemií a HCV-asociovanou glomerulonefritidou. U některých pacientů může úspěšná protivirová léčba zlepšit funkci ledvin.

U pacientů v PDL je HCV infekce spojena s vyšší všeobecnou i s jaterním onemocněním spojenou mortalitou, kardiovaskulární mortalita zůstává přesto vedoucí příčinou mortality pacientů v PDL. Základním kritériem pro zahájení protivirové léčby pacienta v PDL je perspektiva transplantace ledviny, v úvahu je třeba brát rovněž hledisko epidemiologické. Léčba pacientů s významnou poruchou funkce ledvin a v PDL by měla být vedena na pracovišti majícím s touto skupinou nemocných zkušenosti.

V roce 2016 byla vydána společná doporučení ČHS ČLS JEP a České nefrologické společnosti pro diagnostiku a terapii HCV infekce.

11.6.3.2 Terapeutické možnosti

Pacienti s HCV infekcí a mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) mají být léčeni dle standardních doporučení. Dávky antivirotik se neupravují, má být preferován režim bez ribavirinu. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a pacienti v PDL mají být léčeni v centrech, která mají s léčbou zkušenost, ve spolupráci s ošetřujícím nefrologem.

Sofosbuvir má být u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² s velkou opatrností a pouze v případech, že není možná jiná léčebná alternativa. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo v PDL, ať jsou či nejsou indikováni k transplantaci ledviny, mají být léčeni kombinací GLE/PIB (všechny genotypy), 8 nebo 12 týdnů, v souladu s obecnými doporučeními.

Pacienti s genotypem 1a a k léčbě naivní pacienti s genotypem 4 s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo v PDL, s HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml, mohou být léčeni kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů.

Pacienti s genotypem 1b s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo v PDL, s HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml, mohou být léčeni kombinací GZR/EBR po dobu 12 týdnů, nebo kombinací ritonavirem potencova-

ného paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru, doba léčby 12 týdnů. Rizika a užitek protivirové léčby HCV pro pacienta s chronickým selháním ledvin má být vždy posouzen individuálně, zejména s přihlédnutím k indikaci k transplantaci ledviny.

11.6.4 Léčba HCV infekce po orgánových transplantacích

HCV infekce je považována v řadě center za kontraindikaci orgánové transplantace (ledviny, jater, plic, tenkého střeva, pankreatu). Pacienti mohou být léčeni před i po transplantaci orgánů s ohledem na jejich očekávané přežití. Před transplantací ledviny, srdce, plic, pankreatu a tenkého střeva můžeme pacienty léčit dle platných obecných doporučení, s ohledem na lékové interakce u pacientů s významnou přidruženou medikací. Po transplantaci je možno zahájit léčbu kombinací sofosbuviru s ledipasvirem (genotypy 1, 4, 5 a 6) nebo kombinací sofosbuviru s velpatasvirem (všechny genotypy) dle obecných doporučení, doba léčby je 12 týdnů. Dávku imunosuprese není třeba upravovat.

U pacientů po orgánových transplantacích s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² je možno použít kombinaci glekapreviru a pibrentasviru, doba léčby je 12 týdnů. Je doporučeno pravidelné monitorování hladiny imunosuprese v průběhu léčby a po jejím ukončení, ev. úprava dávek podávaných imunosupresiv.

11.6.5 Hemofilici a pacienti s hemoglobinopatiemi

Léčba HCV infekce u pacientů s různými typy hemofilii se nijak neliší od pacientů HCV pozitivních bez hemofilie. U pacientů s hemoglobinopatiemi jsou kontraindikovány režimy obsahující ribavirin, jinak je výběr léčebného režimu shodný s obecnými doporučeními.

11.6.6 Děti a adolescenti

Přenos z matky na dítě je v této věkové skupině nejčastějším zdrojem infekce, nicméně nelze vyloučit ani například nozokomiální akvizici. Adolescenti jsou pak v riziku přenosu nitrožilní aplikací drog. Riziko přenosu na dítě je vyšší u HCV/HIV koinfikovaných žen. Všechny děti narozené HCV infikovaným ženám mají být testovány na přítomnosti HCV infekce v 18 měsících věku.

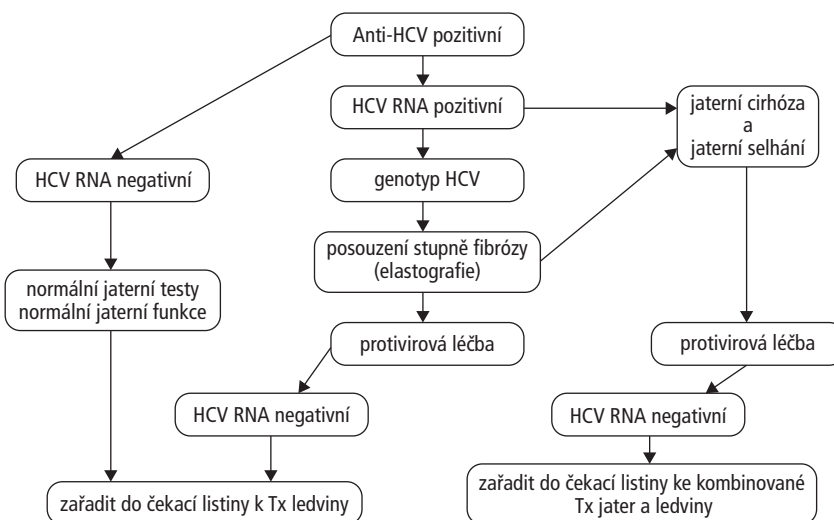
Adolescenti nad 12 let věku nebo vážící více než 35 kg s genotypem 1, 4, 5 a 6 mají být léčeni fixní kombinací SOF/LDV 12 týdnů. Adolescenti nad 12 let infikovaní genotypy 2 a 3 mohou být s opatrností léčeni režimy, které jsou schváleny k léčbě dospělých pacientů. U dětí mladších 12 let má být léčba odložena do doby, než budou k dispozici pangenotypové režimy DAA schválené k léčbě dětí.

11.6.7 Léčba osob užívajících drogy a na substituční léčbě

Osoby s anamnézou injekční aplikace drog (PWID) zahrnují ty, kteří drogy injekčně aplikovali v minulosti,

Obrázek 1

Praktický postup před zařazením do čekací listiny k transplantaci ledviny u anti-HCV pozitivních pacientů



s jejich injekční aplikací skončili v nedávné době, či stále drogy užívají. Někteří z nich jsou na substituční terapii (OST) metadonem nebo buprenorfinem. V Evropě jsou dvě třetiny pacientů s HCV infekcí infikováni při nitrožilní aplikaci drog. Prevalence chronické HCV infekce činí u PWID v Evropě, stejně tak jako v ČR, přibližně 40 %. Doporučení pro testování HCV infekce v této populaci je založeno na vysoké prevalenci infekce a na faktu, že léčba této populace významně snižuje riziko přenosu a morbiditu i mortalitu s HCV infekcí spojenou. Medicínsky není tedy odůvodnitelné odmítnutí protivirové léčby uživatelům drog, rozhodující je motivace a ochota pacienta k léčbě. Ideální je léčba v rámci multidisciplinární spolupráce s terapeutickými komunitami a AT poradnami, které zabezpečují OST.

PWID by měli být dobrovolně a v pravidelných intervalech testováni pomocí vyšetření anti-HCV protilátek nebo HCV RNA. Všichni, u kterých je diagnostikována HCV infekce, by měli být léčeni, neboť léčba DAA je i v této skupině pacientů bezpečná a vysoce účinná. Před zahájením léčby by měl být pacient podrobně poučen o přenosu HCV, rizikových faktorech progresu fibrózy, léčbě, riziku reinfekce, a strategiích minimalizace rizika reinfekce po úspěšné léčbě. Ve skupině pacientů užívajících OST není nutná úprava dávky metadonu ani buprenorfinu.

Po dosažení SVR má být pacient sledován k vyloučení možné reinfekce vyšetřením HCV RNA, ideálně dvakrát ročně, v případě, že u něj trvá rizikové chování.

11.6.8 Pacienti s HCV/HIV koinfekcí




Infekce HIV negativně ovlivňuje průběh akutní i chronické HCV infekce. Proto je testování HCV standardní součástí vyšetřování pacientů s infekcí HIV. Jaterní choroby, zejména vzniklé v souvislosti s chronickou HCV infekcí, jsou významnou příčinou úmrtí mezi HIV pozitivními pacienty. Pravidla a varianty protivirové léčby chronické HCV infekce u HCV/HIV koinfikovaných osob se neliší od pacientů bez HIV koinfekce. Pozornost je třeba věnovat především lékovým interakcím mezi DAA a antiretrovirovými léky, před zahájením léčby infekce HCV je někdy nezbytné upravit AR terapii. Základní přehled možných terapeutických variant a lékových interakcí ukazuje *tabulka 9*.

Tabulka 9

Přehled základních možných interakcí terapeutických variant HIV a HCV infekce

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r+DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	Abacavir							
	Emtricitabin							
	Lamivudin							
	Tenofovir disoproxil fumarát							
	Tenofovir alafenamid							
Non-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	Efavirenz							
	Etravirin							
	Nevirapin							
	Rilpivirin							
Inhibitory proteázy	Atazanavir/ritonavir							
	Atazanavir/cobicistat							
	Darunavir/ritonavir							
	Darunavir/cobicistat							
	Lopinavir/ritonavir							
Inhibitory vstupu a integrázy	Dolutegavir							
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat							
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid							
	Maraviroc							
	Raltegravir							

Legenda:

-  tyto léky by neměly být podávány současně
-  kombinace vede k potenciálním interakcím, které mohou vyžadovat úpravu dávky
-  žádné klinicky významné interakce nejsou předpokládány

11.6.9 Léčba pacientů, u kterých selhala předchozí protivirová léčba

Léčba pacientů, u nichž selhala kombinace PEG-IFN + RBV, PEG-IFN + RBV a sofosbuviru, nebo sofosbuviru s RBV, je popsána v obecných doporučeních.

11.6.10 Selhání léčby čistě perorálním režimem DAA

U pacientů, u nichž selhala jakákoliv léčba DAA, by mělo být provedeno testování rezistencí (RAS) za účelem výběru co nejučinnějšího protivirového režimu na základě přítomnosti RAS. Léčba má být vedena v centru se zkušeností s opakovanou léčbou obtížně léčitelných pacientů, ve spolupráci s virologem.

Pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, funkční klasifikace Child Pugh A, u kterých selhala léčba DAA (režim s proteázovým inhibitorem a/nebo NS5A inhibitorem), mají být léčeni fixní kombinací SOF/VEL/VOX, doba léčby je 12 týdnů.

Pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, funkční klasifikace Child Pugh A, u kterých selhala léčba DAA (režim s proteázovým inhibitorem, a/nebo NS5A inhibitorem) a mají negativní prediktory odpovědi na léčbu, jako jsou pokročilé jaterní onemocnění, opakované selhání terapie, nepříznivý rezistenční profil v NS5A oblasti, mohou být léčeni kombinací SOF spolu s GLE/PIB, doba léčby je 12 týdnů.

Velmi obtížně léčitelní pacienti, pacienti s NS5A RAS a ti, kteří selhali dvakrát v léčbě obsahující proteázový, a/nebo NS5A inhibitor, mohou být léčeni fixní kombinací SOF/VEL/VOX, nebo kombinací SOF spolu s GLE/PIB. V obou případech je možno přidat ribavirin dle váhy pacienta (1 000 mg u pacientů < 75 kg, 1 200 mg u pacientů ≥ 75 kg) a/nebo prodloužit délku léčby na 16 nebo 24 týdnů.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, u kterých selhala léčba DAA (režim s proteázovým inhibitorem, a/nebo NS5A inhibitorem), nemohou být již léčeni proteázovým inhibitorem, a proto mají být léčeni fixní kombinací SOF/VEL s ribavirinem dle váhy pacienta (1 000 mg u pacientů < 75 kg, 1 200 mg u pacientů ≥ 75 kg). Doba léčby je 24 týdnů.

12 Léčba 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 protivirotické léčby. Cílem protivirotické léčby akutní HCV infekce je zabránění přechodu onemocnění do chronického stadia. Bezodkladné zahájení DAA terapie v případech akutní infekce brání přechodu do chronicity, zlepšuje klinický průběh akutního onemocnění a je vysoce nákladově efektivní. Ideální režim, jeho trvání, ani ideální okamžik zahájení protivirotické léčby nebyly dosud metodami medicíny založené na důkazech stanoveny. Dostupné jsou pouze malé, izolované kohortové studie. Na jejich základě je považována za minimální dobu vhodnou k trvání léčby s uspokojivou účinností doba 8 týdnů. Mohou být léčeni kombinací SOF/LDV (genotypy 1, 4, 5 a 6) či kombinací OBV/PTV/r + DSV (tzv. 3D) u genotypu 1b, nebo kombinací GZR/EBR (genotypy 1 a 4). Stejně tak může být použit pangenotypový režim, GLE/PIB nebo SOF/VEL. Doba léčby je rovněž 8 týdnů.

Nadále platí, že není indikace k podání DAA jako postexpozici profylaxe.

13 Monitorování léčby HCV infekce

13.1 Monitorování účinnosti léčby

Monitorování účinnosti léčby je založeno na opakovaném sledování sérových koncentrací 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

protivirotické 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.

Obecně jde především o tyto indikace:

- Zahájení léčby,
- Rozhodnutí o úspěchu léčby, tj. 12. a/nebo 24. týden po skončení léčby (SVR).

13.2 Monitorování bezpečnosti léčby HCV infekce

Dosud nebyly definovány vhodné intervaly klinických kontrol z pohledu monitorování možných nežádoucích účinků léčby. Tyto je třeba individualizovat s ohledem na dostupná data o výskytu možných vážnějších nežádoucích reakcí, které jsou však u bezinterferonových léčebných režimů velmi vzácné. Nežádoucí reakce byly prakticky u všech v současnosti preferovaných režimů příčinou ukončení léčby v méně než 1 % případů, výskyt všech NÚ v registračních studiích jednotlivých režimů se významně nelišil od výskytu NÚ v ramenech s podáváním placeba.

13.3 Monitorování lékových interakcí během léčby HCV infekce

Dostupné nové protivirotické léky často přinášejí množství lékových interakcí. Proto je třeba před a během podávání nových léčebných režimů opakovaně monitorovat současně podávanou medikaci. V nutných případech je nezbytné komitativní léčbu přerušit (pokud lze) nebo zvolit alternativu s menším rizikem interakcí.

14 Péče o pacienty s dosaženou SVR

Pacienty bez jaterní cirhózy, kteří dosáhli SVR, je možno považovat HCV infekci za vyléčenou v daném případě a HCV RNA již dále nemusí být vyšetřována. Pacienti se SVR, u nichž ale byly před zahájením protivirotické léčby přítomny ještě jiné možné příčiny jaterního onemocnění (diabetes mellitus 2. typu, zvýšený příjem alkoholu), by měli být dále sledováni v odborných poradnách. Interval sledování nebyl stanoven.

Pacienti s jaterní cirhózou a pacienti s přemostující fibrózou (METAVIR F3) a jaterní cirhózou (METAVIR F4), 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, diabetes mellitus 2. typu či anamnéza abusu 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 8 % ročně.

15 Sledování pacientů neléčených a pacientů s neúspěšnou léčbou

Pacienti neléčení a pacienti s prodělanou neúspěšnou terapií (tj. bez SVR) by měli být dál pravidelně sledováni. Základním pravidlem má být zdokumentování důvodu nepodání protivirotické léčby v daném okamžiku a případně ty-

pu protivirové 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.

16 Vakcinace proti ostatním virovým infekcím jater

Všichni pacienti s chronickou HCV infekcí by měli být očkováni proti virové hepatitidě A. Séronegativní pacienti (tj. HBsAg, anti-HBc total a anti-HBs negativní) by měli být očkováni i proti virové hepatitidě B.

Literatura

- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- 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.
- 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.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354–369.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062–1068.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Townner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–713.
- Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79–86.
- Wilson E, Davitkov P, Kwo PY, Katkukuzhy S, Qureshi K, Sundaram V, et al. Real-world effectiveness of 8 vs 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in Blacks with HCV: a comparative analysis of clinical trials with real-world cohorts. *Hepatology* 2017;66:608A.
- Kowdley KV, Sundaram V, Jeon C, Qureshi K, Latt NL, Sahota AK, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017;65:1094–1103.
- Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, Gunther R, Schott E, Pathil A, et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2018;68(4):663–671.
- Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017;65:1094–1103.
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13.
- Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE COINFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319–e327.
- Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164–175, e164.
- Wei LJ, Zhdanov K, Burnevich E, Sheen IS, Heo J, Nguyen VK, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in treatment-naïve patients with chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 infection (C-CORAL): a Phase III randomized multinational clinical trial. *J Hepatol* 2017;66:S529.
- Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Gastroenterol* 2018;53(5):679–688.
- Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, Gournay J, Larrey DG, Fouchard-Hubert I, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study. *Hepatology* 2017;66:1257A.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-III trials. *J Hepatol* 2016;64:19–28.
- Wyles D, Saag M, Viani RM, Lalezari J, Adeyemi O, Bhatti L, et al. TURQUOISE-I Part 1b: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C virus infection in HIV-1 coinfecting patients on darunavir. *J Infect Dis* 2017;215:599–605.
- Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, Phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:494–500.
- Agarwal K, Dumas EO, Gaeta GB, Lee S, Streinu-Cercel A, Schott E, et al. Long-term clinical outcomes in HCV genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir/ribavirin: first interim safety and efficacy results from TOPAZ-I. *Hepatology* 2016;64:427.
- Welzel TM, Isakov V, Trinh R, Streinu-Cercel A, Dufour JF, Marinho RT, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. *J Hepatol* 2016;64:S824.
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- 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.
- Snopková S, Rozsypal H, Aster V, et al. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV.

Příloha

Podmínky úhrady jednotlivých léků z prostředků veřejného zdravotního pojištění, znění platné od 1. února 2019.

Zdroj: www. sukl.cz

EPCLUSA

Přípravek EPCLUSA je hrazen s nebo bez současně podávaného ribavirinu k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C: 1) genotypu HCV1, HCV2, HCV3, HCV4, HCV5 nebo HCV6 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou: a) kteří nebyli dříve léčeni, b) kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. 2) genotypu HCV3, kteří jsou zařazeni na čekací listinu k transplantaci jater. 3) genotypu HCV1 s dekompenzovanou cirhózou, včetně pacientů zařazených na čekací listinu k transplantaci jater. Maximální délka léčby je ve všech případech 12 týdnů.

MAVIRET

Přípravek MAVIRET je hrazen v terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C genotypu HCV1, HCV2, HCV3, HCV4, HCV5 nebo HCV6, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou: a) kteří nebyli dříve léčeni, b) u kterých selhala předchozí léčba kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem, nebo kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem a sofosbuvirem nebo kombinací sofosbuviru s ribavirinem. Maximální délka léčby je: 1) u dosud neléčených pacientů s infekcí genotypu HCV1, HCV2, HCV3, HCV4, HCV5, HCV6 bez cirhózy 8 týdnů a s kompenzovanou cirhózou 12 týdnů. 2) u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba, s infekcí genotypu HCV1, HCV2, HCV4, HCV5, HCV6 bez cirhózy 8 týdnů a s kompenzovanou cirhózou 12 týdnů. 3) u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba, s infekcí genotypu HCV3 bez cirhózy i s kompenzovanou cirhózou 16 týdnů.

VOSEVI

Přípravek VOSEVI je hrazen při terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C: 1) genotypu HCV1, HCV2 nebo HCV3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni režimem s daklatasvirem, ledipasvirem, ombitasvirem nebo sofosbuvirem (s výjimkou pacientů předléčených kombinací sofosbuviru a velpatasviru). Maximální délka léčby je 12 týdnů. 2) genotypu HCV3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni nebo kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je 8 týdnů.

HARVONI

Přípravek HARVONI je hrazen s nebo bez současně podávaného ribavirinu k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C genotypu HCV1: a) bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni; b) bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem; c) bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni kombinací bocepreviru a pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem nebo kombinací telapreviru a pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem; d) s dekompenzovanou cirhózou; e) zařazených na čekací listinu k transplantaci jater; f) po transplantaci jater. Maximální délka léčby přípravkem HARVONI je: 1) 12 týdnů u pacientů bez cirhózy, u pacientů po transplantaci jater a u pacientů s dekompenzovanou cirhózou bez ohledu na stav transplantace jater. Léčba může být prodloužena na maximálně 24 týdnů u těchto skupin pacientů: i. pacienti bez cirhózy dříve léčeni s nejistou možností následného opakování léčby. ii. pacienti po transplantaci jater s kompenzovanou cirhózou, u kterých léčba ribavirinem není vhodná nebo s intolerancí ribavirinu. iii. pacienti s dekompenzovanou cirhózou bez ohledu na stav transplantace jater, u kterých léčba ribavirinem není vhodná nebo s intolerancí ribavirinu. 2) 24 týdnů u pacientů s kompenzovanou cirhózou.

ZEPATIER

Přípravek ZEPATIER je hrazen při terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C genotypu HCV1a s počáteční HCV RNA maximálně 800 000 IU/ml nebo genotypu HCV1b: a) bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni, b) bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je 12 týdnů.

EXVIERA

Přípravek EXVIERA je hrazen v kombinaci s přípravkem VIEKIRAX s nebo bez současně podávaného ribavirinu k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C genotypu HCV1 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou: a) kteří nebyli dříve léčeni. b) kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je: 1) 12 týdnů u pacientů s infekcí vyvolanou genotypem HCV1a nebo HCV1b bez cirhózy a u pacientů s infekcí vyvolanou genotypem HCV1b s kompenzovanou cirhózou. 2) 24 týdnů u pacientů s infekcí vyvolanou genotypem HCV1a s kompenzovanou cirhózou.

VIEKIRAX

Přípravek VIEKIRAX je hrazen v kombinaci s přípravkem EXVIERA s nebo bez současně podávaného ribavirinu k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C genotypu HCV1 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou: a) kteří nebyli dříve léčeni. b) kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je: 1) 12 týdnů u pacientů s infekcí vyvolanou genotypem HCV1a nebo HCV1b bez cirhózy a u pacientů s infekcí vyvolanou genotypem HCV1b s kompenzovanou cirhózou. 2) 24 týdnů u pacientů s infekcí vyvolanou genotypem HCV1a s kompenzovanou cirhózou.

Zemřela MUDr. Jiřina Hobstová, CSc.

*26. 9. 1949

†24. 6. 2019

MUDr. Hobstová absolvovala v roce 1973 Fakultu dětského lékařství UK (FDL UK, nyní 2. LF UK) a poté nastoupila na infekční kliniku Nemocnice Na Bulovce jako sekundář. V roce 1980 úspěšně složila nástavbovou atestaci z přenosných nemocí a stala se odbornou asistentkou FDL. Specializovala se zejména na problematiku dětských infekcí, neuroinfekcí a intenzivní péče.

Hodně pracovala a zároveň hodně studovala, z hlediska teoretického i praktického patřila k nejlepším lékařům infekční kliniky. Nasbírala mnoho zkušeností, měla dobrou paměť a smysl pro detail, a to jí umožnilo být výborným diagnostikem. Zároveň se dokázala rychle a dobře rozhodovat a byla velmi obětavá vůči svým pacientům. Měla také vynikající pedagogické nadání, dokázala u studentů vzbudit zájem o obor a na mladší lékaře, kteří se u ní zaučovali, působila jako spolehlivý guru. Věnovala se i vědecké činnosti a po získání hodnosti kandidáta věd měla všechny předpoklady k dosažení docentury.

V roce 2000 nadějnou akademickou dráhu opustila a stala se primářkou infekčního oddělení ve Fakultní nemocnici v Motole, které bylo zaměřeno zejména na terapii hepatitid a problematiku infekcí u drogově závislých. MUDr. Hobstová se v novém prostředí i tematice rychle zorientovala a stala se jedním z nejvýznamnějších českých odborníků na tomto poli. Významně pozvedla odbornou úroveň svého pracoviště. Vychovala několik velmi kvalitních mladých lékařů, z nichž tři nyní působí jako primáři nebo vedoucí infekčních oddělení (v Liberci, na Mělníce a ve FN Motol). Zároveň se nadále věnovala i pregraduální výuce, na částečný úvazek vyučovala mediky na 3. LF UK a později na 1. LF UK. Byla velmi aktivní i ve Společnosti infekční-

ho lékařství, byla členkou výboru Společnosti, po několik let zastávala funkci vědeckého sekretáře.

V roce 2014 odešla do důchodu, ale nadále na svém oddělení na částečný úvazek pracovala (včetně nočních pohotovostních služeb) a samozřejmě se také dále aktivně zúčastňovala různých odborných akcí. Na jaře 2019 začala

stonat a bohužel se brzy ukázalo, že jde o nemoc, kterou současná medicína neumí vyléčit.

Jiřina Hobstová byla vždy plná energie, žila naplno. Stejně jako dokázala tvrdě pracovat, uměla se i bohatýrsky bavit. Kamkoli přišla, stávala se středem pozornosti, byla nepřehlédnutelná, všude jí bylo plno. Krásně zpívala, hrála na kytaru, náruživě debatovala, věnovala se sportům. Byla impulzivní, někdy nebylo lehké s ní vyjít. Na druhou stranu byla vždy férová a velkorysá, nejednala nečestně, neintrikovala. Nevyvyšovala se nad ostatní a neměla to ani zapotřebí, u svých kolegů měla přirozenou autoritu. Nikoho se nebála, zůstávala vždy svá, nenechala se manipulovat. Na svou přímou a nesmlouvavost mnohokrát doplatila, ale nezměnila se.

Každému z nás procházejí životem stovky lidí, některé si pamatujeme jen krátce a mnohé vůbec, protože ti lidé naši mysl ničím neupoutali. S Jiřinou Hobstovou by se něco takového sotva mohlo stát. Život vedle ní nikdy nebyl šedý, vždy zářil barvami. Jiřina byla osobnost, která z paměti nevyumizí.

Jiřino, děkujeme ti za to, co jsi nám všem dala a cos nás naučila, děkujeme ti za tvé kamarádství.

Jiří Beneš



Pokyny pro autory

Profil časopisu:

Klinická mikrobiologie a infekční lékařství je periodikum, zabývající se klinickou a laboratorní problematikou infekčního procesu v celé šíři, jak ve vlastních základních, tak i hraničních lékařských, případně, pokud je třeba, i v nelékařských oborech. Přednost se dává informacím s praktickým významem.

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině nebo ve slovenštině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě dopisů redakci, diskuzí, zpráv a společenských rubrik jsou všechny přijaté příspěvky podrobeny nezávislé recenzii, přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení je autor zpraven dopisem redakce současně s názorem redakce na konečnou úpravu článku. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze. Redakce ve vlastní režii doplní překlad názvu a souhrnu příspěvku do angličtiny, pokud autor tyto podklady nedodá v potřebné kvalitě sám.

Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi (hlavnímu autorovi) zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře. Při autorské korektuře nelze bez předchozí dohody s redakcí provádět změny textu v rozsahu větším než 5 řádků. Užívejte obvyklých korektorských značek. Korekturu odešlete neprodleně zpět, nedostane-li ji redakce do 5 pracovních dnů od odeslání, bude to považovat za souhlas autora s textem (je možné použít i faxu nebo e-mailu s naskenovanou přílohou).

Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část, přesahující rozsah abstraktu nebo použít obrázek v jiné publikaci lze jen se souhlasem vydavatele. Rukopis se archivuje v redakci; autorům se vrací jen, byl-li odmítnut nebo na zvláštní vyžádání.

Zasílání rukopisů:

Všechny rukopisy zasílejte výhradně na dále uvedenou adresu redakce, a to zásadně ve dvojnásobné formě:

- jeden kompletní výtisk s veškerou obrazovou dokumentací, opatřený titulní stranou s podpisem hlavního autora,
- text rukopisu v elektronické podobě (na disketě, CD) včetně titulní strany (viz dále, samozřejmě bez autentického podpisu) spolu s tabulkami, grafy a schémata, pokud byly vyrobeny pomocí počítačového programu. Tabulky, grafy, obrázky a schémata připojte jako samostatné soubory mimo textový soubor. Velmi tím usnadníte konečné zpracování.

Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení, rodné číslo a číslo konta (tyto údaje nebudou zveřejňovány, slouží pro další komunikaci mezi hlavním autorem a redakcí a pro vyplacení honoráře).
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otisk v časopise Klinická mikrobiologie a Infekční lékařství a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem apod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo

zajímavý, je majitelem popisovaného patentu apod.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.

- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.
- Pod prohlášením (body g, h, i), opatřeným datem, je třeba vlastnoručně podpis hlavního autora.
- Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosti pracoviště autora/autorů.

Typy sdělení:

Každý příspěvek musí být samotnými autory označen jako jedna z následujících variant; podle tohoto zařazení bude v redakci posuzován, v nejasných případech bude konečně zařazení provedeno po dohodě redakce s autorem. Má-li předkládaná práce atypické charakteristiky, je vhodné kontaktovat předem redakci (redakce@trios.cz)

1. Původní práce (Original article)

Práce obsahuje výsledky vlastního laboratorního, klinického nebo epidemiologického výzkumu. Obvyklý rozsah 8–16 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 10–20. Souhrn (Summary) v rozsahu 10–20 řádků musí být strukturovaný, tj. dělený na oddíly: Cíl práce, popř. východisko (Background/ Objective[s]) – Materiál a metody (Material and Methods) – Výsledky (Results) – Závěr (Conclusions). Ze souhrnu musí vyplývat, jakou výchozí otázku si autor položil, k jakým výsledkům došel a jaký je praktický výstup jeho sdělení. K souhrnu jsou připojena klíčová slova v počtu 3–10. Vlastní text se standardně rozděluje na oddíly (uniform requirements): Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuse – Závěr. Práce je posuzována dvěma nezávislými recenzenty.

2. Přehledná práce (Review)

Tato sdělení podávají přehled současných znalostí o určité problematice. Zpravidla neobsahují vlastní výsledky, mohou však být doplněny krátkou kazuistikou. Jestliže obsahují vlastní názory či komentář (vitáno), musí být tyto názory jasně odděleny od objektivního výkladu. Obvyklý rozsah 10–20 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 20–50, přičemž alespoň 50 % z nich není starší než 3 roky. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být výstižný a obsahovat nejdůležitější myšlenky textu. Připojuje se 3–10 klíčových slov. Práce je posuzována dvěma nezávislými recenzenty.

3. Krátké sdělení (Short communication)

Může se jednat o kazuistiku či jiné zajímavé pozorování z klinické či laboratorní praxe, výsledky pilotní studie, krátký souhrn poznatků o málo známém problému a podobné. Obvyklý rozsah 3–6 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 1–4; literárních odkazů 3–10. Souhrn i v tomto případě musí být výstižný v rozsahu 5–10 řádků. Vlastní text obsahuje úvodní část, vlastní pozorování, diskuzi a závěr. Prochází recenzním řízením.

4. Dopis redakci (Letter-to-the-editor)

Subjektivní názor čtenáře na určitý odborný problém, komentář či polemika k dříve otištěnému sdělení a podobně. Rozsah 1–5 normostran, včetně eventuálních tabulek, grafů, obrázků a literárních odkazů. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením, redakce nemusí sdílet stanovisko autora.

5. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod. Redakce přijímá odborně zajímavá sdělení. U zprávy z kongresu jde zpravidla o jedno podrobně zpracované a komentované téma. Naopak není žádoucí uvádět vý-

čet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

6. Recenze knihy (Book review)

Recenze knihy nebo skript vydaných v ČR nebo SR, které pojednávají o problematice klinické mikrobiologie nebo infekčních nemocí. Kritické pojetí je žádoucí. Rozsah 1–2 normostrany.

7. Oznámení (Announcement)

Informace o události, jednání či rozhodnutí, které jsou významné pro čtenářskou odbornou komunitu a/nebo mají nadčasový charakter. V případech hodných zřetele může být použit i jiný typ sdělení.

8. Doporučený postup (Guidelines)

Doporučený diagnostický a léčebný postup popisuje, jak postupovat při diagnostice, léčbě a ošetřování nemocného s konkrétní chorobou. Standard navíc obsahuje exaktně definované podmínky a k postupu jsou připojena měřitelná kritéria a indikátory kvality a efektivity. Otiskuje se ve znění, jak byl vydán garantující odbornou společností.

9. Životní jubileum a nekrolog (Biography, obituary)

Biografický článek ke kulatému jubileu nebo úmrtí významné osobnosti.

Formální náležitosti příspěvků:

Rozsah rukopisu je určen typem sdělení (viz výše). Při úpravě na normostrany se text formátuje tak, aby na stranu formátu A4 vycházelo přibližně 60 úhozů na řádek a 30 řádek na stránku. Stránky je třeba číslovat.

Každý graf, schéma, tabulka, vzorec či obrázek musí být připojen na zvláštním listě, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba označit místa, kam mají být příslušné tabulky, grafy či obrázky umístěny. Každá příloha (tabulka, graf, schéma) má být srozumitelná sama o sobě, bez čtení textu. Jsou-li v ní uvedeny zkratky, které se běžně nepoužívají, musí být připojeny vysvětlivky. Redakce si vyhrazuje právo odmítnout rozsáhlé nepřehledné tabulky, stejně jako tabulky v počtu, nepřiměřeném k rozsahu a obsahu textu.

Výsledky vyšetření v číselné podobě uvádějte v jednotkách SI normy, pouze hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

K počítačové tvorbě textu, tabulek a grafů lze použít kterýkoliv běžný textový a tabulkový editor; používejte přitom běžných typů písma a před odesláním zkontrolujte vytisknutím zkušební stránku, souhlasí-li písmo na obrazovce s interpretací písma tiskárnou. Pokud by byl autor nucen příspěvek vytvořit v méně běžném či neobvyklém počítačovém programu (např. na bázi MacOs či Unix), doporučuje se to předem s redakcí konzultovat. U grafů je vhodné dodat redakci i výchozí údaje ve formě tabulky; umožní to znovu vytvořit graf způsobem vyhovujícím technologii přípravy časopisu pro tisk. V technicky složitých či nejasných případech konzultujte grafické studio (Mgr. P. Fučík, pfck@bohem-net.cz).

Je-li k rukopisu připojena obrazová dokumentace, je nevhodnější použít originální fotografie, pérovky nebo diapositivy (uveďte vždy jméno autora snímku, obrázku apod.). Připomínáme, že s výjimkou obálky se veškeré ilustrace tisknou černobíle (ve stupních šedi), pro lepší výsledek jsou však s výhodou jako vstupní informace zpracovávány barevné podklady. Fotografie i další ilustrace lze dodat i v elektronické podobě. Před jejich zasláním však doporučujeme konzultovat s grafickým studiem, připravujícím časopis pro tisk (viz výše) zejména charakter zpracovávaných podkladů, způsob přípravy dat, rozměry ilustrace, barevný prostor, rozlišení, formát dat, velikost souboru, metodu ev. komprimace a způsob zaslání. Zásadně nevhodná forma pro obrazovou i jinou dokumentaci jsou prezentace ve formátu MS PowerPoint nebo z podobných programů.

Zařadí-li autor do rukopisu jakoukoliv dokumentaci nebo významnou partii textu, převzatou z jiné publikace, musí být pramen výslovně uveden

a předložen písemný souhlas autora a vydavatele původního pramene. Je výhradně záležitostí autora opatřit si potřebný souhlas a autor za to nese právní odpovědnost. Nejasnosti v tomto ohledu mohou být důvodem k odmítnutí práce.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratek více, je alternativní možnost připojit jako zvláštní přílohu seznam použitých zkratek.

Názvy mikroorganismů se píše kurzívou, podle platného taxonomického zařazení. Poprvé uváděný název mikroorganismu musí být uveden v ne-zkrácené podobě (*Staphylococcus aureus*), při jeho opakování se použije zkrácená forma (*S. aureus*).

Názvy léků se uvádějí v generické formě; pouze v případě, chtějí-li autoři z jakéhokoliv důvodu zdůraznit, že šlo o konkrétní přípravek (např. při popisu nežádoucích účinků), uvede se kromě generického názvu též firemní označení a jméno výrobce.

Sdělení (platí pro klinické i laboratorní práce, pro psaný text, tabulky i obrazovou část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani iniciály nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod.

Literární odkazy

Mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce. Citace obsahuje a) příjmení a zkratky jmen prvních pěti autorů (je-li autorů šest a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“), b) plný název a případně podnázev práce v jazyku originálu, c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píše bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řídte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu: Dlouhý P, Herold I, Kolář M, et al. Postavení linezolidu v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2006;12(1):4–9.

Článek v supplementu časopisu: Křemen st J, Stříbrná J, Pavlíková A, et al. Metody molekulární biologie v dermatovenerologické diagnostice. *Prakt Lék.* 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>.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu KMIL, TRIOS, s. r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
E-mail: redakce@trios.cz
Telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563