

# Terapie chronické hepatitidy C v roce 2019

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

HCV infekce je jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater v západních zemích a celosvětově postihuje přibližně 71 milionů lidí. Většina infikovaných osob o infekci neví, neboť nemocnění může probíhat desítky let zcela asymptomaticky. Přesto v západních zemích představuje nejčastější příčinu jaterní cirhózy, selhání jater a hepatocelulárního karcinomu. Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – dosažení kompletní eradikace viru, které je definováno jako dosažení setrvalé virologické odpovědi, odpovídající nedetekovatelné HCV RNA v krvi 12 a/nebo 24 týdnů po ukončení léčby. Eradikace HCV infekce brání rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV. Nová, perorální přímo působící antivirotika, tzv. DAA, představují revoluci v léčbě HCV infekce díky vysoké, téměř 100% účinnosti a minimu nežádoucích účinků při krátké, v současnosti 8 nebo 12týdenní léčbě.

**Klíčová slova:** HCV infekce, cirhóza, přímo působící antivirotika, eliminace.

## Treatment of chronic hepatitis C in 2019

HCV infection is a major cause of chronic liver disease in western countries, with approximately 71 million infected individuals worldwide. Most people are unaware of their infection. The infection may have an asymptomatic course, with the hepatic injury ranging from minimal liver fibrosis to hepatic cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. The primary goal of HCV therapy is to cure the infection, i.e. to achieve sustained virological response, defined as undetectable HCV RNA 12 or 24 weeks after therapy completion. HCV eradication prevents the risk of hepatic as well as extrahepatic complications of HCV infection. The new, all-oral, direct-acting antivirals (DAAs) represent a revolution in HCV therapy thanks to their high, nearly 100% efficacy without adverse reactions and short treatment duration (8 or 12 weeks).

**Key words:** HCV infection, cirrhosis, direct-acting antivirals, elimination.

## Úvod

HCV infekce je celosvětově jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater a postihuje přibližně 71 milionů lidí (1, 2). Závažnost jaterního onemocnění způsobeného HCV může být různá, od zcela asymptomatické chronické infekce s mírnou elevací aktivit jaterních enzymů až po jaterní cirhózu komplikovanou jaterním selháním či hepatocelulárním karcinomem (HCC). Většina infikovaných osob o svém onemocnění, díky asymptomatickému průběhu neví. Česká republika patří mezi země s nízkou prevalencí infekce. V roce 2015 byla prevalence anti-HCV positivity 1,67 %, HCV RNA pozitivita, svědčící pro probíhající infekci, byla detekována u 0,93 % vyšetřených jedinců (3). Péče o pacienty s hepatitidou

C se v posledních letech významně změnila díky pochopení replikačního cyklu viru, patofyziologii jaterního onemocnění a zejména díky zavedení přímo působících antivirotik (direct-acting antivirals, DAA) do běžné klinické praxe.

Cílem terapie je vyléčení HCV infekce – dosažení eradikace viru, které je definováno jako dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR12 a SVR24), odpovídající nedetekovatelné HCV RNA v krvi 12 nebo 24 týdnů po ukončení protivirové léčby (4). Podle dlouhodobých studií SVR znamená trvalé vyléčení HCV infekce, tj. u osob se SVR 24 nedochází k pozdním relapsům onemocnění. Eradikace infekce brání rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV, včetně progresu jaterní fibrózy, dekompenzace jaterní cirhózy, a snižuje riziko vzniku HCC (5). Třicet

let po objevu viru hepatitidy C dosahuje účinnost léčby DAA 95–100 % při krátké, osmi až dvanáctitýdenní léčbě (4, 6–12). Většina DAA byla registrována v USA a Evropě v letech 2013–2017, zavedení těchto léků do klinické praxe je tak často přirovnáváno k revoluci. Od zavedení proteázových inhibitorů první generace, které bylo nutno užívat v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem, až po zavedení bezinterferonových režimů v „jedné tabletě“, neuběhly ani čtyři roky.

## Screening a diagnóza HCV infekce

Velká část osob infikovaných HCV si není infekce vědoma (13). Identifikace infikovaných jedinců je však jednou ze základních podmí-

nek možnosti adekvátní léčby HCV infekce. Screeningovým vyšetřením HCV infekce je vyšetření anti-HCV protilátek (4). Anti-HCV protilátky by měly být vyšetřeny u všech osob, u nichž je podezření, že byly někdy v průběhu života exponovány některému z rizikových faktorů přenosu HCV. Cílové skupiny screeningu se významně liší v jednotlivých zemích (4). Testování na přítomnost HCV infekce je doporučeno zejména u osob s anamnézou injekční aplikace drog, a to i v případě jediné aplikace před mnoha lety, u příjemců krevních derivátů či orgánových transplantátů před rokem 1992, u osob HIV pozitivních, u hemofiliků, u pacientů s anamnézou hemodialyzační léčby, u pacientů s elevací aktivity jaterních aminotransferáz. Dále mají být testovány děti HCV pozitivních matek, zdravotničtí pracovníci a osoby s anamnézou poranění injekční jehlou, sexuální partneři HCV pozitivních osob a pacienti v minulosti vystavení invazivním lékařským zákrokům, zejména pak osoby s anamnézou komplikovaného chirurgického výkonu nebo osoby s anamnézou dlouhé hospitalizace (riziko iatrogenního přenosu). Definitivní diagnóza HCV infekce je následně založena na 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  $\leq 15$  IU/ml (4).

## Indikace k protivirové léčbě HCV infekce

Kandidáty protivirové terapie jsou v současné době všichni pacienti s chronickou HCV infekcí, ať již dosud neléčení nebo v minulosti léčení neúspěšně kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu, kteří jsou k léčbě motivováni a léčit se chtějí (4). Cílem léčby je předejít komplikacím, které vyplývají z chronického jaterního onemocnění (cirhóza jater, jaterní selhání, HCC), ale také zlepšení kvality života infikovaných pacientů a odejmutí stigma, které je s onemocněním spojeno. Zásadním cílem léčby je rovněž snížení rizika přenosu na další osoby (14).

Protivirová léčba má být neprodleně zahájena u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, u cirhotiků (včetně nemocných s dekompenzací) a u pacientů s extrahepatálními manifestacemi HCV infekce (vaskulitida, HCV-asociovaná glomerulonefritida, HCV

**Tab. 1.** Režimy k léčbě HCV infekce v ČR v roce 2019. Upraveno podle: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 (4)

Léčivý přípravek	Složení v 1 tabletě	Dávkování
<b>Genotypově specifické léčebné kombinace</b>		
sofosbuvir + ledipasvir	400 mg sofosbuviru 90 mg ledipasviru	1 tableta jednou denně
grazoprevir + elbasvir	100 mg grazopreviru 50 mg elbasviru	1 tableta jednou denně
paritaprevir potencovaný ritonavirem + ombitasvir + dasabuvir	50 mg ritonaviru 75 mg paritapreviru 12,5 mg ombitasviru 250 mg dasabuviru	2 tablety jednou denně + 1 tableta dvakrát denně
<b>Pangenotypové léčebné kombinace</b>		
sofosbuvir + velpatasvir	400 mg sofosbuviru 100 mg velpatasviru	1 tableta jednou denně
glekaprevir + pibrentasvir	100 mg glekapreviru 40 mg pibrentasviru	3 tablety jednou denně
sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	400 mg sofosbuviru 100 mg velpatasviru 100 mg voxilapreviru	1 tableta jednou denně

asociované non-Hodgkinské lymfomy) (4). Přednostní léčba je rovněž indikována i u pacientů, kteří představují významné epidemiologické riziko šíření HCV infekce (4, 14).

## Možnosti léčby hepatitidy C v roce 2019

V současné době je k dispozici k léčbě HCV infekce v ČR šest léčebných režimů. Možnost jejich použití a délka léčby se liší zejména podle genotypu viru a pokročilosti jaterního onemocnění, ve výběru léčebného režimu zohledňujeme rovněž přidružená onemocnění, další užívané léky a preferenci pacienta (4). Optimální je co nejkratší, nejlépe 8týdenní léčba, a jednoduché dávkování léku, ideálně 1 tableta jednou denně, v současnosti již v naprosté většině případů bez nutnosti podání ribavirinu. Většina protivirových režimů má tzv. pangenotypové působení, a umožňují tak vysoce účinnou léčbu všech nemocných bez ohledu na genotyp viru. K výběru správného léčebného režimu pro daného pacienta je v současnosti nezbytné studium aktuálního SPC daného léku, doporučených postupů odborných společností, ale i indikačního omezení daného léku v ČR. Nejdůležitějšími body v rozhodovacím algoritmu jsou tedy genotyp a subtyp HCV, stupeň jaterní fibrózy, iniciační koncentrace HCV RNA, komorbidit (HIV či HBV koinfekce, selhání ledvin aj.), a současně užívané léky s ohledem na potenciální lékové interakce. Účinnost všech v současnosti používaných léčebných režimů s DAA dosahuje 95–100 %.

## Genotypově specifické léčebné kombinace DAA

### Sofosbuvir + ledipasvir

Sofosbuvir s ledipasvirem (SOF + LDV, Harvoni®) jsou k dispozici jako fixní kombinace v jedné tabletě obsahující 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru. Lék se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla (6). Režim SOF + LDV je indikován pouze k léčbě pacientů infikovaných genotypy 1 a 4, standardní doba trvání léčby je 12 týdnů. Zkrácenou 8týdenní léčbu lze použít u nemocných s genotypem 1, bez cirhózy a s nízkou iniciační virémií (HCV RNA  $< 6$  milionů IU/ml) (15). Nevýhodou této kombinace je nutnost podání ribavirinu u pacientů s jaterní cirhózou (4, 6). Kombinace, pokud je podána bez ribavirinu, má minimální nežádoucí účinky, nejčastěji únavu a bolest hlavy. Režim SOF + LDV je kontraindikován u pacientů s těžkým stupněm renální insuficience (glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min), naopak je jej možno použít i u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou (funkční klasifikace Child-Pugh B a C) (6).

### Paritaprevir potencovaný ritonavirem, ombitasvir a dasabuvir

Paritaprevir potencovaný ritonavirem, ombitasvir a dasabuvir (tzv. 3D kombinace, Vieckireax® + Exviera®) je režim používaný u pacientů s genotypem 1, bez dasabuviru pak u pacientů s genotypem 4 (v kombinaci s ribavirinem) (7, 8). Ombitasvir je podáván v jedné tabletě v kombinaci s paritaprevirem potencovaným ritonavi-

rem, denní dávka jsou 2 tablety (každá obsahuje 50 mg ritonaviru, 75 mg paritapreviru, 12,5 mg ombitasviru), užívané obvykle ráno. Dasabuvir je užíván v dávce 250 mg dvakrát denně. Obvyklá doba léčby je 12 týdnů. Nežádoucí účinky jsou minimální, nejčastější z nich jsou únava a nauzea. Režim má vynikající protivirovou účinnost u pacientů s genotypem 1b (včetně 100% účinnosti u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou bez nutnosti užití ribavirinu) (16), u pacientů s genotypem 1a je nutno přidat ribavirin a léčba u pacientů s genotypem 1a a cirhózou má být podávána 24 týdnů (7). Režim je možno použít i u pacientů s významnou renální insuficiencí včetně pacientů chronicky dialyzovaných (7, 8). U pacientů s genotypem 1b a nízkým a středním stupněm fibrózy (fibróza F1 a F2 dle Metavir skóre) lze léčbu zkrátit na 8 týdnů bez ovlivnění účinnosti (7, 8, 17). Kombinaci není možno podat u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou vzhledem k přítomnosti proteázového inhibitoru, paritapreviru. Významné lékové interakce a nutnost užívání léků ve 2 denních dávkách vedou proto postupně k nahrazení tohoto režimu léky novějšími.

### Grazoprevir + elbasvir

Grazoprevir a elbasvir (GZR + EBR, Zepatier®) jsou k dispozici jako fixní kombinace 100 mg grazopreviru a 50 mg elbasviru v 1 tableti užívané jedenkrát denně. Léčba je indikována u pacientů s genotypy 1 a 4 (4, 9), v ČR však je jeho použití omezeno pouze na pacienty s genotypem 1b a genotypem 1a s nízkou virémií (< 800 000 IU/ml), kteří splňují kritéria 12týdenní terapie (18). Režim je rovněž velice dobře tolerován, nežádoucí účinky jsou mírné (nejčastěji únava a bolest hlavy). U pacientů s renální insuficiencí včetně pacientů hemodialyzovaných není třeba úprava dávky (19), režim však není možno použít u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Naopak jeho použití je možné a bezpečné u žen, které užívají hormonální antikoncepci obsahující ethinyl estradiol (20).

### Pangenotypové režimy DAA

#### Sofosbuvir + velpatasvir

Sofosbuvir a velpatasvir (SOF + VEL, Epclusa®) jsou k dispozici jako fixní kombinace (400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru) v jedné tabletě v jedné denní dávce (10).

Jedná se o první pangenotypový režim, který má vysokou účinnost u všech genotypů viru HCV (1–6), navíc bez ohledu na stupeň jaterní fibrózy. Doporučená doba léčby je 12 týdnů (4, 10). Režim je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, nauzea a únava. Stejně jako u kombinace sofosbuviru a ledipasviru, režim není možno použít u pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min). Jeho použití je rovněž indikováno u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, v tomto případě je však nutné přidání ribavirinu (10).

#### Glekaprevir a pibrentasvir

Glekaprevir a pibrentasvir (GLE + PIB, Maviret®) jsou k dispozici jako fixní kombinace 100 mg glekapreviru a 40 mg pibrentasviru v 1 tabletě (12). Doporučená dávka jsou 3 tablety užití jednou denně s jídlem. Kombinace glekapreviru a pibrentasviru představuje pangenotypový režim s vysokou účinností na všechny genotypy viru HCV (1–6). Doporučená délka léčby je 8 týdnů u nemocných bez cirhózy a u dosud neléčených cirhotiků s genotypy 1, 2, 4, 5 a 6. Dvanáctitýdenní léčba je pak indikována u pacientů s cirhózou s genotypem 3 a cirhotiků s genotypy 1, 2, 4, 5 a 6, u kterých selhala předchozí léčba založená na pegylovaném interferonu a ribavirinu (4, 12). U všech nemocných s genotypem 3 (nezávisle na stupni fibrózy jater) dříve neúspěšně léčených kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu (ev. v kombinaci se sofosbuvirem) má být léčba prodloužena na 16 týdnů (12). Nežádoucí účinky jsou minimální, nejčastěji bolest hlavy a únava. Režim je možno použít i u pacientů s poruchou funkce ledvin včetně nemocných v pravidelném dialyzačním programu, je však kontraindikován u pacientů s dekompenzovanou cirhózou.

#### Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir (SOF + VEL + VOX, Vosevi®) jsou k dispozici jako fixní kombinace (400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg voxilapreviru) v jedné tabletě užívané v jedné denní dávce (11). Jedná se opět o pangenotypový režim s vysokou účinností na všechny genotypy viru HCV (1–6), jeho hlavní výhodou je možnost užití u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba DAA obsa-

hující NS5A inhibitor (4). Osmítýdenní léčba je indikována u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni DAA a nemají cirhózu. U pacientů s cirhózou a těch, u kterých selhala předchozí léčba DAA, má být léčba dvanáctitýdenní (11). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou bolest hlavy, průjem a nauzea. V ČR, díky vysoké ceně, je tento režim používán výhradně k opakované léčbě pacientů, u nichž selhala předchozí léčba DAA obsahující NS5A inhibitor ledipasvir, ombitasvir nebo daklatasvir (21).

### Kontraindikace protivirové léčby

Kontraindikací protivirové léčby HCV infekce je v současné době naprosté minimum (4). Kontraindikací mohou představovat lékové interakce, např. současně užívané silné induktory cytochromu P450 či P-glykoproteinu, jako jsou např. třezalka tečkovaná, fenytoin nebo karbamazepin, z důvodu zásadního snížení koncentrací DAA a tím dané vysoké pravděpodobnosti virologického selhání. U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou, funkční klasifikace Child-Pugh B a C, není možno použít režimy obsahující proteázový inhibitor (glekaprevir, grazoprevir, paritaprevir, voxilaprevir) (4). Velké opatrnosti a pečlivé monitorace je třeba dbát u pacientů, kteří užívají amiodaron při použití režimů se sofosbuvirem z důvodu možnosti závažné bradykardie (6, 10, 11).

### Léčba HCV infekce u vybraných specifických skupin pacientů

#### Léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou při HCV infekci

Transplantace jater (LT) je postupem volby u pacientů s konečným stadiem jaterního onemocnění (22). Rekurence HCV infekce s reinfekcí štěpu po LT je prakticky 100%, proto bylo v dřívější době přežití pacientů po LT pro HCV významně horší ve srovnání s ostatními diagnózami (23, 24). Pokud je u pacienta HCV infekce vyléčena před LT, k rekurenci HCV ve štěpu nemůže dojít. Navíc v případě dekompenzované jaterní cirhózy může být dosaženo stabilizace nebo zlepšení jaterní funkce, což umožní vyřazení některých pacientů z čekací listiny (25). U pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C bezinterferonové režimy představují optimální léčebnou stra-

tegií díky absenci nežádoucích účinků a vysoké šanci na dosažení SVR (26). Léčba má být vedena v transplantačních centrech nebo v centrech, která mají s protivirovou léčbou dekompenzovaných cirhotiků zkušenost (4).

V současné době stále zůstává otevřena otázka, zda pacienti s dekompenzovanou cirhózou, kteří jsou zároveň kandidáty LT, 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 transplantačním centru a pokročilostí jaterní dysfunkce. 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 (27, 28).

Léčba režimy obsahujícími proteázový inhibitor nemá být použita u pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B a C a u pacientů s anamnézou dekompenzace cirhózy pro vysoké riziko nežádoucích účinků spojené s vyššími koncentracemi léků v krvi (4).

U dekompenzovaných cirhotiků použijeme kombinaci sofosbuviru a NS5A inhibitoru, tedy ledipasviru (pro genotypy 1, 4, 5 a 6) či velpatasviru (pro všechny genotypy) (26). Účinnost léčby je u pacientů s dekompenzovanou cirhózou nižší než u pacientů s kompenzovanou cirhózou. Riziko progresu jaterní dysfunkce a nežádoucích účinků v průběhu léčby je pak vyšší u pacientů s MELD skóre  $\geq 15$  (27, 29). 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, neboť šance na zlepšení jaterní funkce a vyřazení z čekací listiny je v těchto případech minimální.

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 (1000 mg u pacientů  $< 75$  kg, 1200 mg u pacientů  $\geq 75$  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 (4).

Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B a C) s MELD skóre  $\geq 18-20$  mají nejdříve podstoupit LT a léčba má být podána následně, pokud předpokládaná doba v čekací listině nepřesahuje 6 měsíců (4).

### Léčba HCV infekce u osob s anamnézou injekční aplikace drog

Osoby s anamnézou injekční aplikace drog (PWID) zahrnují ty, kteří drogy injekčně aplikovali v minulosti, s jejich injekční aplikací skončili v nedávné době či stále drogy užívají. Někteří z nich jsou na substituční terapii (OST) metadonem nebo buprenorfinem (30). V západních zemích představuje nitrožilní aplikace drog nejčastější způsob akvizice HCV infekce, 50–80 % nových případů, navíc tato skupina HCV infikovaných osob představuje největší epidemiologické riziko přenosu na další, dosud zdravé jedince (2, 31, 32)

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 (33–35). 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 kontaktními centry, terapeutickými komunitami a AT poradnami, které zabezpečují OST.

PWID by měli být dobrovolně a v pravidelných intervalech testování 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 (36, 37). 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 (38). Ve skupině pacientů užívajících OST není nutná úprava dávky metadonu ani buprenorfinu.

### Závěr

V důsledku dekompenzované cirhózy jater a HCC je v Evropě každoročně zaznamenáno až 170 000 úmrtí, proto Evropská unie i Světová zdravotnická organizace (WHO) považují HCV za jednu z největších zdravotních hrozeb v současné Evropě (31, 32). V květnu 2016 vyhlásila WHO strategii eliminace HCV infekce do roku 2030 s cílem snížit do té doby mortalitu na jaterní onemocnění způsobená virovými hepatitidami o 65 % a 90% snížení incidence nových případů onemocnění (31, 32).

Obrovský pokrok v léčbě HCV v posledních letech vedl k situaci, že teoreticky všichni infikovaní jedinci mohou být léčeni, pokud o své infekci vědí a k léčbě mají přístup (4). Eliminace HCV infekce lze tak docílit v zemích s dostatečnými finančními zdroji a efektivními screeningovými programy, zaměřenými zejména na skupiny osob s vysokou prevalencí onemocnění (39, 40).

### LITERATURA

1. European Union HCVC. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(5): 325–336.
2. Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(3): 161–176.
3. Chlibek R, Smetana J, Sosovickova R, et al. Prevalence of hepatitis C virus in adult population in the Czech Republic - time for birth cohort screening. *PloS one.* 2017; 12(4): e0175525.
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of hepatology.* 2018; 69(2): 461–511.

5. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama.* 2012; 308(24): 2584–2593.
6. SPC Harvoni. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_cs.pdf).
7. SPC Viekirax. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_cs.pdf).
8. SPC Exviera. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_cs.pdf).
9. SPC Zepatier. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information\\_cs-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_cs-0.pdf).

10. SPC Epclusa. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_cs.pdf).
11. SPC Vosevi. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_cs.pdf).
12. SPC Maviret. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_cs.pdf).
13. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis.* 2014;21 Suppl 1: 5–33.
14. Dore GJ, Hajarizadeh B. Elimination of Hepatitis C Virus in Australia: Laying the Foundation. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(2): 269–279.

15. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2017.
16. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1 b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *Journal of hepatology*. 2016; 64(2): 301–307.
17. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1 b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3 b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(7): 494–500.
18. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209429&tab=prices>.
19. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1537–1545.
20. Marshall WL, Feng HP, Caro L, et al. No clinically meaningful pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus inhibitors elbasvir and grazoprevir and the oral contraceptives ethinyl estradiol and levonorgestrel. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73(5): 593–600.
21. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222375&tab=prices>.
22. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol*. 2016; 64(2): 433–485.
23. Berenguer M. Recurrent hepatitis C: worse outcomes established, interventions still inadequate. *Liver transplantation*: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2007; 13(5): 641–643.
24. Sperl J, FS, Trunecka P. *Liver Transplantation for Chronic Hepatitis C, the Importance of Antiviral Treatment*. *Gastroenter Hepatol*. 2013; 67: 407–4012.
25. Belli LS, Perricone G, Adam R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018; 69(4): 810–817.
26. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England Journal of medicine*. 2015; 373(27): 2618–2628.
27. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *Journal of hepatology*. 2016.
28. Belli LS, Duvoux C, Berenguer M, et al. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *Journal of hepatology*. 2017; 67(3): 585–602.
29. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016.
30. Larney S, Grebely J, Hickman M, De Angelis D, Dore GJ, Degenhardt L. Defining populations and injecting parameters among people who inject drugs: Implications for the assessment of hepatitis C treatment programs. *Int J Drug Policy*. 2015; 26(10): 950–957.
31. WHO. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. 2017.
32. <http://www.hepbccpa.org/newsletter-april.2016/>. 2018.
33. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(12): e1192–e1207.
34. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011; 378(9791): 571–583.
35. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(10): 1099–1109.
36. Grebely J, Dalgard O, Conway B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(3): 153–161.
37. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2016; 165(9): 625–634.
38. Platt L, Minozzi S, Reed J, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018; 113(3): 545–563.
39. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, et al. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *Journal of viral hepatitis*. 2018; 25 Suppl 1: 6–17.
40. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of viral hepatitis*. 2014; 21 Suppl 1: 60–89.