



Časná diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C

Klinický souhrn

Adaptované doporučené postupy:

1. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. WHO; Vydáno Ženevě v červenci 2018, dostupné na <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>
2. Guidelines on hepatitis B and C testing. WHO; Vydáno v Ženevě v únoru 2017, dostupné na <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>

Autoři: prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc. (garant); prof. MUDr. Petr Husa, CSc.; doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.; doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.; MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.
(pracovní tým) MUDr. Tomáš Nečas; MUDr. Lucia Kantorová; PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.
(metodický tým)
Verze: 3.0
Datum: 12. 12. 2021

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup naleznete [zde](#).

Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v roce 2015 infikováno virem hepatitidy C (HCV) na celém světě 71 milionů osob, což odpovídá prevalenci 1 %. 399 000 osob ročně zemře v důsledku komplikací jaterní cirhózy včetně hepatocelulárního karcinomu. Mimo závažné jaterní komplikace je HCV příčinou i významné části jiných onemocnění. Může se jednat o přímý důsledek HCV infekce, pak jde o tzv. mimojaterní manifestace HCV infekce (rozvoj diabetu mellitu 2. typu [DM2T], chronických onemocnění ledvin, onemocnění krevetvorby), ale může se jednat i o stavy sekundární, např. deprese ze stigmatizace nemocí. Mimojaterní manifestace jsou většinou ovlivnitelné protivirovou léčbou. Nejvyšší orgány WHO definovaly HCV jako závažný zdravotní problém a vydaly na toto téma dvě rezoluce, a to v roce 2010 a 2014.

HCV vyvolává akutní i chronickou hepatitidu. Akutní hepatitida je symptomatická přibližně u 20 % osob. Spontánní eliminace viru se objevuje během 6 měsíců od přenosu infekce v 15–45 % případů. 55–85 % osob není schopno virus spontánně eliminovat a u těchto osob dojde k vývoji chronické infekce, která může vést k progresivní jaterní fibróze a k rozvoji jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu. Riziko rozvoje jaterní cirhózy je 15–30 % po 20 letech trvání HCV infekce. Nejdříve se jedná o kompenzovanou jaterní cirhózu, později dochází k rozvoji dekompenzace onemocnění. Objevuje se ascites, ikterus, porucha srážlivosti krve, krvácení z jícnových varixů, jaterní encefalopatie. Každý rok se u 1–3 % osob s jaterní cirhózou vyvine hepatocelulární karcinom (HCC). Riziko rozvoje jaterní cirhózy a HCC je definováno především pacientovými charakteristikami a jeho chováním. Příjem alkoholu, koinfekce HCV s virem hepatitidy B (HBV) nebo virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) a imunosupresivní léčba významně navyšuje riziko rozvoje jaterní cirhózy a HCC. V současnosti dostupné metody neinvazivního měření jaterní tuhosti (*Liver Stiffness Measurement, LSM*) tzv. transienční či ultrazvukovou elastografií velmi dobře umožňují definovat riziko rozvoje HCC či progresu onemocnění v každém individuálním případě.

Nedostatečný systém kontroly a nedostatečné uplatňování opatření namířených proti šíření krví přenosných infekcí byli hlavní příčinou šíření HCV infekce ve vyspělých zemích světa v minulosti, především před objevem HCV v roce 1989. V tomto období se HCV šířil cestou opakovaně používaných injekčních potřeb, nekvalitně či vůbec sterilizovaným instrumentariem používaným v nejrůznějších chirurgických oborech. Z pohledu počtu nově infikovaných osob je nejdůležitější cestou šíření HCV z této skupiny nepochybně šíření cestou podaných transfuzních přípravků. Česká republika patří mezi země s dlouhodobě i historicky vysokou kvalitou a bezpečností transfuzní služby.

Při sérologickém průzkumu v roce 2001 byla prokázána prevalence anti-HCV protilátek v běžné populaci ČR u 0,2 % vyšetřených osob. Další séroprevalenční studie byla publikována v roce 2015. Celková prevalence HCV RNA positivity byla 0,93 % a nejvyšší prevalence byla ve věkové skupině 18–44 let (při počítání z roku 2015). Z epidemiologických údajů vyplývá, že nejrizikovější skupinou jsou osoby věku 20–50 let (k roku 2018).

Důvody vzniku KDP

Všeobecné používání bezpečných a vysoce účinných přímo působících antivirových (DAA) k léčbě osob s prokázanou HCV infekcí vedlo k navýšení přínosů léčby oproti jejím rizikům. Přínos úspěšné léčby HCV je vyjádřen u osob s pokročilou jaterní fibrózou či cirhózou, ale také u osob s minimální či žádnou jaterní fibrózou. Tento fakt podporuje široké uplatnění strategie léčit všechny osoby s chronickou HCV infekcí a vede k opuštění strategie léčby rezervované pro osoby s pokročilejším jaterním onemocněním. Proti předchozím letům, zejména proti období léčby HCV infekce založené na podání interferonových režimů, došlo k dramatické změně pohledu na léčebné režimy, jejich indikaci a po roce 2016 (v souvislosti s vydáním strategie směřující k eliminaci HCV ze strany WHO) i ke změně ve způsobu vyhledávání infikovaných osob v populaci. Významným důvodem je i zavedení léčby tzv. pangenotypovými režimy

léčby chronické HCV infekce, které vedly ke značnému zjednodušení celého systému diagnostiky a léčby chronické HCV infekce.

Určení KDP

Mezi klíčové skupiny, pro něž je tento KDP určen, patří státní autority podílející se na tvorbě zdravotní politiky. Dokument je určen pro státní úřady tak, aby byla stanovena jasná pravidla pro tvorbu plánu eliminace HCV a hrazení jeho jednotlivých částí. Ze stejných důvodů jsou součástí KDP i podrobná doporučení léčebné péče. Další cílovou skupinou, pro kterou je KDP určen, jsou lékaři – specialisté oboru hepatogastroenterologie a infekčního lékařství věnující se péči o osoby infikované HCV. KDP zdůrazňuje nutnost udržení kontinuity péče o infikované pacienty, protože se jedná o klíčový element celého systému péče o HCV infikované osoby.

Zdroje užité při tvorbě KDP

Tento KDP adaptuje dva dokumenty WHO do českého zdravotního systému, jejichž metodika je popsána níže:

- Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Vydáno v Ženevě v červenci 2018, dostupné na <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/> ISBN 978-92-4-155034-5.
- Guidelines on hepatitis B and C testing. Vydáno v Ženevě v únoru 2017. Dostupné na <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/> ISBN 978-92-4-154998-1.

Základní hodnocení jistoty důkazů a síly doporučení dle Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), které bylo použito v dokumentech WHO, popisuje Tabulka 1 a Tabulka 2. V tabulce Tabulka 3 je pak náhled klíčových domén objasňujících každé doporučení, které se v textu nachází vždy pod formulovaným doporučením.

Tabulka 1. Klasifikace jistoty důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý.	⊕⊖⊖⊖

Tabulka 2. Klasifikace síly doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučeno nedělat

Tabulka 3. Klíčové domény zvážené při určování síly doporučení

Doména	Vysvětlení
Přínosy a rizika	Zvážení přínosů vs. rizik: Čím více převažují přínosy, tím je větší šance pro formulaci silného doporučení.
Hodnoty a preference (přijatelnost)	Pokud se jeví, že bude doporučení obecně přijato a vysoce ceněno, pravděpodobně bude silné. V případě, že jsou důvody pro nepřijetí doporučení, doporučení bude spíše podmíněné.
Náklady a finanční otázky (využití zdrojů)	Nižší náklady nebo vyšší nákladová efektivita bude pravděpodobně podkladem pro silné doporučení.

Proveditelnost	V případech, že je intervence aplikovatelná v prostředích, kde se očekává nejvyšší přínos, je pravděpodobné silné doporučení.
----------------	---

Dále jsou v textu formulovaná doporučení přeložená z dokumentu Evropské asociace pro studium jater z roku 2018: EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2018, aktualizovaná verze tohoto stěžejního dokumentu byla vydaná roku 2020. Nárokům na metodologickou přesnost tento dokument neodpovídá, nicméně pro konkrétní klinické otázky (viz dále), které výše zmíněné WHO dokumenty rozšiřují, byla tato doporučení shledána jako nejlepší dostupný materiál. Autorský kolektiv nenahrazoval metodologicky vhodnější WHO doporučení, nýbrž je doplnil a specifikoval v oblastech, kterým se WHO doporučení věnují příliš obecně nebo vůbec. Metodika tvorby EASL doporučení je popsána níže, včetně transformace na GRADE.

Důkazy a doporučení byly v EASL dokumentech hodnoceny vlastním hodnotícím systémem, který je velmi modifikovaným systémem GRADE. Síla doporučení reflektuje kvalitu důkazů, která je odvozena pouze od typu designu studií, nikoli od 8 faktorů, které používá GRADE pro určování jistoty zkoumaných důkazů. Kvalita důkazu u jednotlivých doporučení byla klasifikována do tří úrovní: vysoká (A), střední (B), nízká (C). Systém nabízí dva stupně doporučení: silné (1) a slabé (2) (Obrázek 1). Doporučení tedy reflektuje kvalitu důkazu: Čím je vyšší kvalita důkazu, tím je pravděpodobnější silné doporučení; čím jsou ale různorodější hodnoty a preference nebo čím je větší nejistota, tím je pravděpodobnější slabé doporučení. Doporučení byla schválena EASL předsednictvím.

Obrázek 1. EASL klasifikace kvality důkazů a síly doporučení – přímá ukázka zdrojového dokumentu

Evidence quality	Notes	Grading
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain	C
Recommendation	Notes	Grading
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weak	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption	2

Pozn. Tabulka 4 a Tabulka 5 poskytují překlad a transformaci na systém GRADE.

Český autorský tým přijal doporučení dokumentu od organizace EASL jedině v případech, kdy výše zmíněné WHO dokumenty téma důležité pro české prostředí pokrývaly příliš obecně a zároveň EASL doporučení nebyla v rozporu s WHO doporučeními. EASL doporučení z roku 2018 byla aktualizována v roce 2020. Vizualní transformace klasifikace síly doporučení a úrovně důkazů z EASL klasifikace na GRADE uvádějí Tabulka 4 a Tabulka 5.

Tabulka 4. Transformace stupně důkazu dle EASL na GRADE

EASL	GRADE		
Úroveň důkazu	Jistota důkazu	Jistota důkazů	Vysvětlení
A	⊕⊕⊕⊕	Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
B	⊕⊕⊕⊖	Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
-----	⊕⊕⊖⊖	Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
C	⊕⊖⊖⊖	Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .

Tabulka 5. Transformace síly doporučení dle EASL na GRADE

EASL		GRADE	
Síla doporučení		Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení pro nebo proti	1	↑↑ nebo ↓↓	Doporučeno udělat nebo doporučeno nedělat
Slabé doporučení pro nebo proti	2	↑? nebo ↓?	Navrženo udělat nebo navrženo nedělat

Dokument také obsahuje doporučení dobré praxe (DDP) týkající se organizace péče v České republice založené na expertních důkazech. Jedná se o témata specifická pro český socio-kulturní kontext vycházející z expertních důkazů, epidemiologických a nepřímých vědeckých důkazů. Formulace expertních důkazů je v doporučeních označena jako **DDP (ČR)**. Finální formulace expertního důkazu je v tomto KDP 100 % shodou všech členů odborného pracovního týmu.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Diagnostika

1. U koho testovat HCV infekci?
2. Které specifické populace v ČR testovat?
3. Jak testovat aktivní nebo prodělanou HCV infekci (expozici HCV) – výběr sérologického testu a testovací strategie

Léčba

4. Detekce viremické HCV infekce a rozhodnutí o léčbě
5. Jak postupovat před zahájením léčby?
6. Kdy zahájit léčbu?
7. Jakou léčbu použít u dospělých pacientů?
8. Jakou léčbu použít u dětí a adolescentů?
9. Jaká vyšetření provádět po ukončení léčby?

Osvětová činnost

10. Jak zvyšovat četnost testování a zlepšovat provázanost s další péčí a prevencí?

Doporučení

Klinická otázka č. 1: U koho testovat HCV?

P (Pacient, Problém)	Populace dané geografické oblasti – státu
I (Intervence)	Jednokroková či dvoukroková strategie testování
C (Komparace)	HCV negativní populace
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> Prevalence HCV infekce v testované skupině Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování celé populace spočívá v rutinním testování celé populace bez identifikování skupin, které jsou v největším ohrožení. Znamená to tedy umožnit celé populaci, aby měla přístup k testování anti-HCV. Tento způsob testování má své místo v populacích s anti-HCV prevalencí $\geq 2\%$. (Pozn. tento přístup je v současnosti uplatňován pouze v Japonsku.)	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>Cílené testování populačních skupin s vysokou prevalencí HCV infekce metodou sérologického testování anti-HCV protilátek ve spojení s preventivními programy a s poskytováním léčebné péče je doporučováno následujícím osobám:</p> <ul style="list-style-type: none"> Všem dospělým a dospívajícím z populačních skupin nejvíce ohrožených HCV infekcí (tj. osobám, které jsou součástí populace s vysokou HCV séroprevalencí nebo které mají anamnézu expozice HCV a/nebo mají vysoce rizikové chování z pohledu možného přenosu HCV). Jmenovitě se jedná především o PWID, vězně, MSM, osoby poskytující komerční sex, HIV pozitivní osoby, děti matek HCV a HCV/HIV pozitivních. Dospělým, dospívajícím a dětem s klinickým podezřením na chronickou virovou hepatitidu (tj. s příznaky či laboratorními markery onemocnění). <p>U osob, u kterých hrozí reinfekce, je indikováno použití přímo metod detekce HCV RNA nikoliv testování anti-HCV.</p>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Testování definovaných skupin obyvatelstva může být uplatněno u specifických identifikovaných kohort osob ve vysokém riziku HCV infekce v populacích, kde je celková prevalence HCV infekce nižší než v uvažované kohortě. Testovaná kohorta může být definována věkem, onemocněním apod. Vhodný výběr kohorty musí zohlednit lokální podmínky a příčiny vzniku takové kohorty. Z Evropy jsou známy takto vzniklé ohrožené kohorty v důsledku podání nekontrolovaných či špatně kontrolovaných krevních přípravků, špatnou praxí při domácí léčbě inzulinem apod.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Legenda: PWID (people who inject drugs) – injekční uživatelé drog, MSM (men who have sex with men) – muži mající sex s muži.

Klinická otázka 2: Které specifické populace v ČR testovat?

P (Pacient, Problém)	Populace České republiky; Pacienti s poruchami srážlivosti krve, pacienti s lymfoproliferativním onemocněním; Pacienti s diabetes mellitu 2. typu; Pacienti trpící na sexuálně přenosné a kožní nemoci; Gravidní ženy; Osoby s chronickým onemocněním ledvin; Osoby ve výkonu trestu odnětí svobody; Muži mající sex s muži (MSM) a osoby poskytující komerční sexuální služby; Osoby aktivně užívající drogy, osoby s anamnézou užívání drog, osoby zařazené do substitučních programů
C (Koncept)	Testování anti-HCV, opakované testování anti-HCV, typ pracoviště pro testování a léčbu
C (Kontext)	Klinické prostředí v České republice

2.1. Testování věkem definované kohorty

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování anti-HCV bude provedeno u osob s rokem narození 1975–1995 . Testování bude jednorázové. Opakované testování bude provedeno pouze v případě rizikového chování potenciálně testované osoby.	DDP (ČR)	

2.2. Testování zdravotním stavem definované kohorty

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování anti-HCV bude provedeno u osob s definovanými onemocněními , které jsou sledovány v systému zdravotní péče ČR. Testování bude jednorázové. Opakované testování bude provedeno pouze v případě rizikového chování potenciálně testované osoby nebo při expozici rizikovému faktoru přenosu HCV.	DDP (ČR)	

2.3. Poruchy srážlivosti krve a hematologická onemocnění

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování anti-HCV bude jednorázově provedeno u všech osob sledovaných a léčených pro poruchy srážlivosti krve, pro lymfoproliferativní a jiná zhoubná hematologická onemocnění , a to bez ohledu na jiný další parametr. Opakované vyšetření bude provedeno pouze v případech rizikového chování nebo při klinickém podezření na akutní/chronické jaterní onemocnění.	DDP (ČR)	

2.4. Osoby s diabetes mellitu 2. typu

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování anti-HCV bude jednorázově provedeno u všech osob sledovaných a léčených pro diabetes mellitus 2. typu , a to bez ohledu na jiný další parametr. Opakované vyšetření bude provedeno pouze v případech rizikového chování nebo při klinickém podezření na akutní/chronické jaterní onemocnění.	DDP (ČR)	

2.5. Osoby s dermatovenerologickým onemocněním

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování anti-HCV bude jednorázově provedeno u všech osob sledovaných a léčených pro sexuálně přenosné a kožní nemoci , a to bez ohledu na jiný další parametr. Opakované vyšetření bude provedeno pouze v případech rizikového chování nebo při klinickém podezření na akutní/chronické jaterní onemocnění.	DDP (ČR)	

2.6. Testování gravidních žen

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Test anti-HCV bude proveden v rámci vyšetření každé těhotné ženy spolu s testováním HIV, HBsAg a syfilis v prvním trimestru gravidity a jeho výsledek bude zaznamenán do průkazu těhotné ženy.	DDP (ČR)	

2.7. Osoby s chronickým onemocněním ledvin

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování anti-HCV bude jednorázově provedeno u všech osob při zahájení dispenzarizace pro onemocnění ledvin (CKD) či při vstupu do programu náhrady funkce ledvin (RRT) . U pacientů v RRT bude testování prováděno následně opakovaně v 6měsíčních intervalech či v případě rizikového chování, expozici rizikovému faktoru přenosu HCV infekce nebo při klinickém podezření na akutní HCV infekci.	DDP (ČR)	

2.8. Testování a protivirová léčba uživatelů drog (PWID)

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
<ol style="list-style-type: none"> 1. Testování anti-HCV bude u každého injekčního uživatele drog provedeno v intervalu 6 měsíců. 2. Testování je prováděno ve všech typech specializovaných adiktologických programů (terénní programy, nízkoprahová kontaktní centra, ambulantní programy, rezidenční programy včetně léčby v terapeutických komunitách, doléčovací programy a programy sociální integrace). 3. V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirové léčby lze užít jedno i dvoukrokovou strategii testování. 4. Léčba PWID by měla být preferenčně vedena v zavedených zdravotnických zařízeních, která mají veškeré přístrojové i personální vybavení umožňující poskytovat vysoce specializovanou péči problematické skupině pacientů. Zahájení léčby musí bezprostředně následovat pozitivní průkaz infekce. Ideálním přístupem je zahájení léčby ve stejný den. 	DDP (ČR)	

2.9. Osoby ve výkonu trestu odnětí svobody (VTOS)

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Testování osob ve výkonu trestu odnětí svobody a odeslání nově diagnostikovaných na specializované pracoviště: <ul style="list-style-type: none"> • Testování anti-HCV doporučujeme u každé osoby ve výkonu trestu odnětí svobody, v závislosti na okolnostech. • Testování doporučujeme provést ve všech typech zařízení vězeňské služby. • V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirové léčby lze užít jedno- i dvoukrokovou strategii testování. • Doporučujeme, aby léčba osob ve výkonu trestu odnětí svobody byla vedena v zavedených zdravotnických zařízeních dlouhodobě spolupracujících se 	DDP (ČR)	

systemem zdravotní péče vězeňské služby, která mají veškeré přístrojové i personální vybavení umožňující poskytovat vysoce specializovanou péči problematické skupině pacientů, a to bezprostředně po pozitivním průkazu aktivní infekce, ideálně stejný den.

2.10. Muži mající sex s muži (MSM) a osoby poskytující komerční sexuální služby

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
<p>Testování MSM a osob poskytujících komerční sexuální služby a odeslání nově diagnostikovaných na specializované pracoviště:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testování anti-HCV doporučujeme u každé osoby z této specifické skupiny v intervalu 6 měsíců. • Testování doporučujeme provést ve všech zařízeních poskytujících těmto osobám zdravotní péči. • V závislosti na okolnostech (místo testování, cílová skupina) a perspektivě zahájení protivirové léčby lze užít jedno- i dvoukrokovou strategii testování. • Doporučujeme, aby léčba této skupiny byla vedena v zavedených zdravotnických zařízeních, která mají veškeré přístrojové i personální vybavení umožňující poskytovat vysoce specializovanou péči problematické skupině pacientů, a to bezprostředně po pozitivním průkazu aktivní infekce, ideálně stejný den. 	DDP (ČR)	

2.11. Testování ve zdravotnických zařízeních a v ústavech sociální péče

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
<p>Lékař zdravotnického zařízení či zařízení sociální péče indikuje sérologické vyšetření anti-HCV u:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Všech osob narozených v období 1975–1995 přijímaných k hospitalizaci na oddělení chirurgických oborů, interních oborů a na oddělení dermatovenerologie. 2. Všech těhotných žen nejpozději v sedmém měsíci těhotenství, pokud nebylo provedeno dříve a nebylo zaznamenáno v průkazu těhotné ženy. 3. Všech osob s podezřením či s průkazem aktivního i anamnestického užívání drog při přijetí na jakékoliv oddělení. <p>Vyšetření anti-HCV se u výše definovaných skupin osob neprovádí v těchto případech:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vyšetření bylo provedeno prokazatelně v průběhu posledních 12 měsíců a výsledek je k dispozici. 2. U pacientů se známou anti-HCV pozitivitou. <p>U osob s nově odhalenou anti-HCV pozitivitou je indikující lékař povinen bez zbytečných průtahů zajistit vyšetření specialistou – hepatogastroenterologem či infekcionista.</p>	DDP (ČR)	

Klinická otázka 3: Jak testovat aktivní nebo prodělanou HCV infekci (expozici HCV – výběr sérologického testu a testovací strategie)?

P (Pacient)	Osoby v riziku expozice HCV
I (Intervence)	Jednokroková či dvoukroková strategie testování
C (Komparace)	HCV negativní populace
O (Výstupy)	Diagnóza aktivní či prodělané HCV infekce

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Pro sérologické testování prodělané nebo aktivní (přítomné) infekce u dospělých osob, dětí (věk > 18 měsíců ¹) a dospívajících je doporučeno použití sérologického testu (detekce protilátek či antigenů) buď ve formě rychlého diagnostického testu (RDT), nebo laboratorního testu ² , který naplňuje minimální kritéria bezpečnosti, kvality a standardů provedení ³ (s ohledem na analytickou a klinickou sensitivitu a specificitu).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑↑
U dospělých a dětí starších 18 měsíců ¹ je doporučeno užití jednoho sérologického testu pro iniciační detekci sérologických ukazatelů prodělané nebo aktivní infekce, a to ještě před následným vyšetřením technikami detekce nukleových kyselin (NAT) prokazujícími virémií.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Legenda: 1 HCV infekci je možné potvrdit u dětí mladších 18 měsíců pouze metodami detekce HCV RNA, protože transplacentární mateřské protilátky přetrvávají v krevním oběhu dítěte až do 18 měsíců, což činí výsledky sérologických testů nejednoznačnými.

2 Laboratorní testy zahrnují enzymatickou imunoesej (EIA), chemoluminiscenční imunoesej (CLIA) a elektrochemoluminiscenční esej (ECL).

3 V ČR musí mít používané testy CE certifikaci vydanou příslušnou regulační autoritou podle zákona 268/2014 Sb. Všechny metody in vitro diagnostiky by měly být použity podle návodů výrobců a tam, kde je to možné, by testovací laboratoře měly být zahrnuty do systému národní nebo mezinárodní kontroly kvality. Testy nižší úrovně analytické sensitivity mohou být použity tam, kde takový přístup navýší přístup k testování (např. v případě testu vhodného k vyšetření vzorků zaschlé krve) a tam, kde je takový přístup cenově vhodnější. Podle dostupných dat je při použití NAT akceptovatelný dolní limit detekce 3000 IU/ml a nižší, protože identifikuje 95 % osob s pozitivní virémií. Většina testů, které jsou běžně používány při laboratorní detekci HCV RNA v České republice, má dolní limit detekce kolem 10–20 IU/ml.

Klinická otázka č. 4: Detekce viremické HCV infekce a rozhodnutí o léčbě

P (Pacient)	Osoba s prokázanou HCV infekcí
I (Intervence)	Detekce sérové HCV RNA
C (Komparace)	HCV negativní populace
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> Prevalence HCV RNA pozitivity v testované skupině Procentuální část infikovaných osob, u kterých byla zahájena protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Při reaktivním sérologickém vyšetření anti-HCV protilátek, je doporučena a preferovaná strategií ke stanovení diagnózy viremické HCV infekce vyšetření HCV RNA kvantitativní nebo kvalitativní metodou detekce nukleových kyselin (NAT).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑↑
Eseje detekující HCV core (p22) antigen, které mají s NAT srovnatelnou klinickou senzitivitu, jsou alternativou NAT v indikaci diagnózy viremické HCV infekce.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 5: Doporučená vyšetření a postupy před zahájením protivirové léčby

P (Pacient)	Minimální rozsah vyšetření a nutných opatření u pacientů s akutní/chronickou HCV před a během protivirové léčby a po jejím skončení
I (Intervence)	Doporučená vyšetření klinická a laboratorní
C (Komparace)	Zdravá osoba
O (Výstupy)	Definice souboru vyšetření a nutných opatření indikovaných u osob s akutní/chronickou HCV infekcí před a během protivirové léčby a po jejím ukončení

Doporučení/Prohlášení*	GRADE	
	Úroveň	Síla
Posouzení příjmu alkoholu je doporučeno u všech osob s HCV infekcí. U osob se středním a vyšším příjmem alkoholu by měla být následně zavedena všechna opatření za účelem dosažení snížení příjmu alkoholu.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
K posouzení stupně jaterní fibrózy je indikováno použití neinvazivních metod, nikoliv jaterní biopsie. Preferovanými metodami jsou elastografie nebo FibroTest.	⊕⊕⊖⊖	↑?

* Tato 3 doporučení jsou tři existující WHO doporučení publikovaná ve WHO standardech z roku 2016.

Vyšetření osob s HCV infekcí před zahájením léčby

Následující doporučení pocházejí z EASL dokumentu a jsou tady uvedena pro upřesnění postupů nastíněných ve výše uvedených WHO doporučeních.

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Před zahájením protivirové léčby je nezbytné:				
A) Posoudit možný vliv přidružených chorob na progresi jaterního onemocnění a vykonat vhodné postupy ke snížení tohoto negativního vlivu.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
B) Stanovit pokročilost jaterního onemocnění.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
C) Identifikovat osoby s jaterní cirhózou, protože jejich léčebný režim může být odlišný a je nezbytné zavedení surveillance HCC po skončení jejich léčby.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
D) Surveillance HCC musí být vedena i u osob s pokročilou jaterní fibrózou (METAVIR F3).	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

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 protivirové léčby (dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR)). I pacienti s trvale normální aktivitou alaninaminotransferázy (ALT) mohou mít významnou fibrózu, i u těchto osob je proto indikováno vyšetření pokročilosti postižení. Ženy ve fertilním věku, zejména pokud uvažují o otěhotnění, by měly být informovány o tom, že data o účinnosti a bezpečnosti podávání DAA v graviditě nejsou dostupná.¹

¹ Věta je překladem textu WHO.

Stanovení pokročilosti jaterního postižení

Před zahájením protivirové léčby 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 protivirové léčbě indikováni k doživotní dispenzarizaci a surveillanci 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 přítomné portální hypertenze. Normální sérové aktivity 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 velkého rozšíření i v ČR. Je nicméně třeba určitě 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.² 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. Z možných testů má v ČR stanovenou úhradu pouze tzv. Enhanced Liver Fibrosis Blood Test (ELF skóre).³ Kombinace vyšetření tuhosti jater a krevních biomarkerů jaterní fibrózy zvyšuje přesnost hodnocení pokročilosti jaterního procesu.

V případech, kdy jsou dostupná vyšetření stádia jaterní fibrózy rozporná, případně u osob, u nichž 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.

Virologické parametry

Kvantifikace HCV RNA

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

Určení genotypu (GT) 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).

² Jedná se většinou o látky spojené s metabolismem kolagenu, který je hlavní součástí extracelulární matrix.

³ Výkon 81272 Stanovení ELF skóre.

Klinická otázka 6: Kdy zahájit léčbu přímo působícími antivirotyky?

P (Pacient)	Všechny osoby s HCV infekcí
I (Intervence)	Protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)
C (Komparace)	Protivirová léčba kombinací pegylovaný interferon + ribavirin (PEG-IFN + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12) Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků) Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci Nákladová efektivita

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Léčbu je třeba nabídnout všem osobám s HCV infekcí starším 12 let ¹ bez ohledu na stadium jejich jaterního onemocnění.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Legenda: ¹ S výjimkou gravidních žen.

Léčba DAA vede k vysoké úspěšnosti měřené procentem dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR⁴)

Systematická analýza dat o účinnosti DAA při léčbě chronické HCV infekce ukázala, že SVR překračuje 90 %. Výjimku tvoří osoby s nejkročilejší jaterní cirhózou a osoby infikované HCV genotypem 3. SVR vede k poklesu mortality na jaterní onemocnění a snižuje riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Metaanalýza z roku 2017 ukázala, že HCV infikované osoby se SVR po terapii DAA měli o 87 % nižší mortalitu z jaterních příčin, o 80 % nižší incidenci HCC a o 75 % nižší mortalitu z jakékoliv příčiny proti osobám s HCV infekcí bez dosažení SVR. Část hodnocených studií užívala k terapii režimy založené na podání interferonu-alfa. Samostatná analýza studií používajících výlučně DAA došla k podobným výsledkům, mortalita z jaterních příčin i incidence HCC byly významně nižší ve skupině osob s SVR. DAA jsou použitelná u mnohem větší skupiny HCV infikovaných osob než interferonové režimy a jejich účinnost (tj. % SVR) je významně vyšší, proto jejich dopad na populaci HCV infikovaných je významně větší než v případě interferonových režimů.

SVR je asociována se zlepšením extrahepatálních manifestací

Systematické review s metaanalýzou došlo ke zjištění, že SVR snižuje mortalitu na extrahepatální postižení (poměr šancí OR:0,44; 95 % interval spolehlivosti CI: 0,3–0,7). Onemocnění, u nichž je SVR asociována se zlepšením klinického průběhu ukazuje Tabulka 6. V případě diabetu mellitu 2. typu se jedná o snížení incidence jeho *de novo* rozvoje.

Tabulka 6. Parametry zlepšení průběhu/manifestace extrahepatálních manifestací HCV v případě dosažení SVR

Stav	OR (odds ratio, poměr šancí)	95 % interval spolehlivosti
Kryoglobulinémie	21,0	6,7–64,1
Lymfoproliferativní onemocnění	6,5	2,0–20,9
Kardiovaskulární příhody	0,37	0,2–0,6
Diabetes mellitus 2. typu <i>de novo</i>	0,27	0,2–0,4
Deprese	0,59	0,1–3,1
Artralgie	0,86	0,5–1,5
Únava	0,52	0,3–0,9

⁴ SVR je definována jako negativní sérová HCV RNA ve 12. týdnu po skončení léčby.

Léčba dospívajících je vysoce efektivní a dobře tolerovaná

Ačkoliv je pokročilé onemocnění u adolescentů vzácné, systematické review dvou klinických studií s užitím DAA u adolescentů starších 12 let prokázalo vysokou SVR a vynikající toleranci. DAA vedly rovněž ke zlepšení kognitivních funkcí, ke zvýšení úspěšnosti ve vzdělávání a pocitů pohody v životě.

Léčba všech HCV infikovaných osob mírně snižuje riziko přenosu

Z celosvětového pohledu má léčba všech HCV infikovaných osob bez jakékoliv prioritizace (podle věku, stadia postižení apod.) mírný efekt ve smyslu prevence přenosu. Modelování v 82 zemích světa z různých regionů ukázalo, že léčba HCV infikovaných osob bez prioritizace podle věku či stadia onemocnění, vede k prevenci 0,57 případu nové infekce během 20 let na každý jednotlivý případ dosažení SVR. Tento efekt je však velmi rozdílný v různých zemích světa a v různých regionech. Existují dva základní faktory snižující preventivní přínos léčby: rychlost růstu populace a HCV prevalence mezi PWID v hodnoceném regionu.

- 1) Počet případů nových přenosů HCV infekce, kterým lze předejít jedním případem SVR, se zvýšuje spolu s rychlostí populačního růstu. Tento efekt vede k tomu, že ekonomicky méně vyspělé země s rychlejším růstem populace dosahují v případě systému „léčby všech HCV infekcí“ lepšího preventivního účinku léčby než země s nižším populačním růstem, tj. země většinou ekonomicky vyspělejší.
- 2) Počet případů nových přenosů HCV infekce, jimž se zabrání dosažením jednoho případu SVR, se snižuje, pokud je hlavním hybatelem šíření HCV infekce v dané populaci injekční užívání drog a pokud je prevalence HCV v populaci PWID vysoká (> 60 %). Při těchto parametrech je množství reinfekcí HCV mezi PWID velmi vysoké a preventivní efekt v populaci PWID se ztrácí, zatímco se zachovává v populaci osob, které drogy nezneužívají. Aby v populaci s těmito charakteristikami byl dosažitelný a udržitelný pozitivní efekt léčby HCV na šíření infekce, je třeba léčit kolem 5 % všech infekcí ročně a zároveň všemi možnými metodami dosáhnout snížení incidence reinfekcí v populaci PWID či mezi osobami na substituční léčbě.

Přínosy léčení všech osob infikovaných HCV

Léčba všech osob má potenciál více snížit mortalitu na jaterní onemocnění. Systematické review s metaanalýzou a metaregresí odhadly prevalenci jaterní cirhózy 20 let po přenosu HCV na 16 % (14–19 %), s rozptylem od 7 % (4–12 %) do 18 % (16–21 %) podle typu studie a metodice náběru osob do studie. Léčba všech osob s prokázanou HCV infekcí by měla zabránit rozvoji velké části těchto nežádoucích komplikací. Na druhou stranu, rozšíření léčby na všechny infikované osoby bez rozdílu stadia jaterního postižení vede k oddálení pozitivního efektu (roky zachráněného života) do budoucnosti. Tento efekt je bezprostředně vyjádřen pouze v případech, kdy je léčba zahajována pouze u pokročilého jaterního onemocnění.

Extrahepatální manifestace se vyskytují často a obvykle nezávisle na stadiu jaterní fibrózy. Morbidita/mortalita osob s HCV infekcí není vázána pouze na stadium jaterní fibrózy, ale rovněž na mimojaterní manifestace HCV. Tyto extrahepatální manifestace lze protivirovou léčbou pozitivně ovlivnit.

Léčba adolescentů je vysoce efektivní a dobře tolerovaná. Časná léčba snižuje riziko rozvoje jaterní cirhózy a HCC u adolescentů. Úspěšná léčba adolescentů snižuje náklady na jejich léčbu ve vyšším věku. DAA vedly rovněž ke zlepšení kognitivních funkcí, ke zvýšení úspěšnosti ve vzdělávání a pocitů pohody v životě. Vyléčení umožňuje adolescentům žít život bez jakékoliv sociální stigmatizace.

Léčba všech HCV infikovaných osob zdůrazní nutnost aktivního přístupu sféry veřejného zdraví k dané problematice. Léčba všech osob s HCV infekcí zjednoduší klinické rozhodování a péči v každém jednotlivém případě. Stanovení stadia jaterní fibrózy (*staging*) může být významně zjednodušeno a limitováno na použití pouze neinvazivních metod tak, aby byly identifikovány osoby s jaterní cirhózou. Většina osob s HCV infekcí může začít léčbu zcela bezprostředně po stanovení diagnózy. Tento postup vede k žádoucímu snížení počtu „ztracených osob“ v období od stanovení diagnózy do zahájení léčby, což je běžný jev, pokud mezi oběma okamžiky nastává časová prodleva.

Klinická otázka 7: Jakou léčbu použít u dospělých pacientů?

P (Pacient)	Všechny osoby s HCV infekcí
I (Intervence)	Protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)
C (Komparace)	Protivirová léčba kombinací pegylovaný interferon + ribavirin (PEG-IFN + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12) Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků) Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci Nákladová efektivita

7.1. Léčba dospělých osob režimy DAA

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Dospělé osoby věku ≥ 18 let by měly být léčeny režimy DAA s pangenotypovou účinností ¹ .	⊕⊕⊕⊖	↑?

Legenda: ¹ Pangenotypová účinnost je definována jako SVR > 85 % pro všech 6 hlavních HCV genotypů.

Pozn. Pangenotypové režimy jsou preferovaným postupem léčby HCV infekce. V ČR je dostupný i genotypově specifický režim grazoprevir/elbasvir (GRZ/EBR). I tento režim lze při dodržení pravidel jeho používání u dospělých osob užít k léčbě HCV.

Souhrn důkazů pro doporučení léčit všechny dospělé osoby DAA režimy s pangenotypovou účinností

Tabulka 7. V současnosti dostupné pangenotypové režimy DAA pro léčbu osob s HCV infekcí bez jaterní cirhózy

HCV infikované osoby bez jaterní cirhózy	
Glekaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir
8 týdnů*	12 týdnů

*Osoby s HCV genotypem 3, které byly v minulosti léčeny interferonem a ribavirinem by měly být léčeny po dobu 16 týdnů.

Důkazy pro účinnost pangenotypových režimů léčby HCV infekce

Autorská skupina WHO provedla systematické review a identifikovala 142 klinických studií, které hodnotily bezpečnost různých DAA režimů schválených Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA). Z hodnocených režimů vybíráme pouze režimy, které mají význam v ČR: Sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Účinnost kombinace glekaprevir/pibrentasvir

Osoby dosud neléčené i opakovaně léčené

Pro celkovou analýzu účinnosti léčby u osob dosud neléčených i opakovaně léčených byla k dispozici data pro všechny HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 83 % do 98 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od velmi nízkého po vysoké.

Dosud neléčené osoby

Pro analýzu účinnosti léčby byla k dispozici data pouze pro osoby infikované HCV genotypem 3 (N = 419). SVR12 byla 95 %. Hodnocení GRADE bylo vysoké.

Opakovaně léčené osoby

Pro analýzu účinnosti léčby byla k dispozici data pouze pro osoby infikované HCV genotypem 3 (N = 24). SVR12 byla 92 %. Hodnocení GRADE bylo velmi nízké.

Osoby dosud neléčené i opakovaně léčené

Je dostupná analýza léčebné účinnosti kombinace sofosbuvir/velpatasvir u dosud neléčených i opakovaně léčených osob podle HCV genotypu. Při tomto hodnocení se SVR12 pohybovala od 89 % do 99 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od nízkého po vysoké.

Dosud neléčené osoby

Pro analýzu účinnosti kombinace sofosbuvir/velpatasvir u dosud neléčených osob byly důkazy dostupné pro pacienty infikované HCV GT 1–3, pro pacienty s neznámým HCV genotypem nebo pro populaci se smíšenými genotypy. SVR12 se pohybovala od 84 % do 98 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od velmi nízkého po vysoké.

Opakovaně léčené osoby

Pro analýzu účinnosti kombinace sofosbuvir/velpatasvir u opakovaně léčených osob byly důkazy dostupné pro pacienty infikované HCV GT 1–3. SVR12 se pohybovala od 85 % do 97 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od nízkého po vysoké.

Účinnost kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Osoby dosud neléčené i opakovaně léčené

Pro celkové hodnocení účinnosti kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u osob dosud neléčených i opakovaně léčených byly k dispozici údaje o SVR12 pro všechny HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 81 % do 98 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od velmi nízkého po vysoké.

Dosud neléčené osoby

Pro analýzu účinnosti kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u dosud neléčených osob byly důkazy dostupné pouze pro pacienty infikované HCV GT 3. SVR12 byla 96 %. Hodnocení GRADE bylo vysoké.

Opakovaně léčené osoby

Pro hodnocení účinnosti u opakovaně léčených osob byly k dispozici údaje o SVR12 pro všechny HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 75 % do 98 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od velmi nízkého po vysoké.

Důkazy pro účinnost pangenotypových režimů léčby HCV infekce u osob bez jaterní cirhózy

Účinnost kombinace sofosbuvir/velpatasvir

Osoby dosud neléčené a opakovaně léčené osoby léčené režimem sofosbuvir/velpatasvir dosáhly při kumulované analýze SVR > 96 % (92–100 %) u všech genotypů s výjimkou HCV genotypu 3 (SVR 89 %, 85–93 %).

Účinnost kombinace glekaprevir/pibrentasvir

Dosud neléčené osoby i osoby s opakovanou léčbou byly při kumulativní analýze léčeny s účinností > 94 % (89–100 %) u všech HCV genotypů.

Důkazy pro účinnost pangenotypových režimů léčby HCV infekce u osob s kompenzovanou jaterní cirhózou

Tabulka 8. V současnosti dostupné pangenotypové režimy DAA pro léčbu osob s HCV infekcí s kompenzovanou jaterní cirhózou

HCV infikované osoby s kompenzovanou jaterní cirhózou	
Glekaprevir/pibrentasvir	Sofosbuvir/velpatasvir
12 týdnů*	12 týdnů

*Osoby s HCV genotypem 3, které byly v minulosti léčeny interferonem a ribavirinem by měly být léčeny po dobu 16 týdnů.

Účinnost kombinace sofosbuvir/velpatasvir

U osob dosud neléčených a opakovaně léčených s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir po dobu 12 týdnů byla kumulativní SVR při infekci HCV genotypy 1, 2, a 4 90 %, 86 %, a 88 %. Kumulativní SVR u HCV genotypu

3 byla 97 % u dosud neléčených osob a 90 % u opakovaně léčených osob. Recentní studie prokázala SVR 100 % u genotypu 5 (n = 13) a genotypu 6 (n = 20) při léčbě trvající 12 týdnů.

Osoby dosud neléčené i opakovaně léčené

Je dostupná celková analýza léčebné účinnosti kombinace sofosbuvir/velpatasvir podle HCV genotypů u pacientů dosud neléčených i opakovaně léčených s jaterní cirhózou. Důkazy jsou pro HCV GT 1, 2, 3, 4, 6 a pro neznámý HCV GT nebo pro směs HCV genotypů.

Při tomto hodnocení se SVR12 pohybovala od 75 % do 97 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od nízkého po vysoké.

Dosud neléčené osoby

U osob dosud neléčených s jaterní cirhózou byly dostupné důkazy pro léčbu kombinací sofosbuvir/velpatasvir pouze pro pacienty infikované HCV GT 3. SVR12 byla 97 %. Důkazy pocházely pouze z klinických studií (tj. nebyly identifikovány žádné observační studie). Hodnocení GRADE bylo vysoké.

Opakovaně léčené osoby

U opakovaně léčených osob s jaterní cirhózou byly dostupné důkazy pro léčbu kombinací sofosbuvir/velpatasvir pro pacienty infikované HCV GT 2 a pacienty s neznámým HCV genotypem nebo pro patientské skupiny se směsí HCV genotypů. SVR12 se pohybovala od 86 % do 90 %. Hodnocení GRADE bylo střední u obou analýz.

Účinnost kombinace glekaprevir/pibrentasvir

U osob dosud neléčených a opakovaně léčených s jaterní cirhózou léčených kombinací sofosbuvir/velpatasvir po dobu 12 týdnů byla kumulativní SVR při infekci HCV 1, 2, 3, 4, a 6 > 96 %. Dvě osoby s HCV genotypem 5 rovněž dosáhly SVR.

Osoby dosud neléčené i opakovaně léčené

Pro celkové hodnocení účinnosti léčby u pacientů dosud neléčených i opakovaně léčených s jaterní cirhózou byly k dispozici údaje o SVR12 pro HCV GT 1, 2, 4, 5 a 6, dále pro neznámý HCV GT a směs HCV genotypů. SVR12 se pohybovala od 83 % do 99 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od velmi nízkého po vysoké.

Dosud neléčené osoby

Neexistují důkazy pro léčbu dosud neléčených pacientů s jaterní cirhózou kombinací glekaprevir/pibrentasvir.

Opakovaně léčené osoby

Neexistují důkazy pro léčbu opakovaně léčených pacientů s jaterní cirhózou kombinací glekaprevir/pibrentasvir.

Důkazy pro účinnost genotypově specifického režimu grazoprevir/elbasvir

Osoby dosud neléčené i opakovaně léčené

Pro celkovou analýzu účinnosti kombinace grazoprevir/elbasvir u osob dosud neléčených i opakovaně léčených byly dostupné důkazy pro hodnocení u HCV genotypů 1, 4 a 6 a dále pro skupiny osob s neznámým HCV genotypem a smíšenými HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 62 % do 97 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od středního k vysokému.

Dosud neléčené osoby

Pro analýzu účinnosti kombinace grazoprevir/elbasvir u dosud neléčených osob byly dostupné důkazy pro hodnocení u HCV genotypů 1, 4 a 6 a dále pro skupiny osob s neznámým HCV genotypem a smíšenými HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 62 % do 96 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od středního k vysokému.

Opakovaně léčené osoby

Pro analýzu účinnosti kombinace grazoprevir/elbasvir u dosud neléčených osob byly dostupné důkazy pro hodnocení u HCV genotypu 1 a dále pro skupiny osob s neznámým HCV genotypem a smíšenými HCV genotypy. SVR12 byla 95 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od středního k vysokému.

Účinnost kombinace grazoprevir/elbasvir u pacientů s jaterní cirhózou

Osoby opakovaně léčené i dosud neléčené

Pro osoby s jaterní cirhózou, opakovaně léčené i dosud neléčené, které byly léčeny kombinací grazoprevir/elbasvir, byly dostupné důkazy pouze pro HCV genotyp 1, dále pro skupiny pacientů s neznámým HCV genotypem a pro skupiny osob infikované smíšenými HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 96 % do 97 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od středního po vysoké.

Dosud neléčené osoby

Pro osoby dosud neléčené s jaterní cirhózou, které byly léčeny kombinací grazoprevir/elbasvir, byly dostupné důkazy pouze pro HCV genotyp 1, dále pro skupiny pacientů s neznámým HCV genotypem a pro skupiny osob infikované smíšenými HCV genotypy. SVR12 se pohybovala od 95 % do 98 %. Hodnocení GRADE se pohybovalo od nízkého po vysoké.

Osoby opakovaně léčené

Pro osoby opakovaně léčené s jaterní cirhózou, které byly léčeny kombinací grazoprevir/elbasvir byly dostupné důkazy pouze pro skupiny pacientů s neznámým HCV genotypem a pro skupiny osob infikované smíšenými HCV genotypy. SVR12 byla 92 %. Hodnocení GRADE se bylo vysoké.

Odůvodnění pro doporučení léčit HCV infekci pangenotypově účinnými režimy DAA

Léčba HCV infekce je podmíněně doporučena. Celkový klinický přínos pangenotypových režimů je stejný jako přínos genotypově specifických režimů léčby HCV infekce. Avšak pangenotypové režimy představují možnost, jak významně zjednodušit cestu k efektivní léčbě bez složitých vyšetření. Pangenotypové režimy jsou cestou k rozšíření léčby na úrovni jednotlivých zemí, ale i celosvětově. Tyto faktory jsou hlavními důvody, proč došlo k upřednostnění pangenotypových režimů před genotypově specifickými.

Léčba dospělých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním a indikovaní k transplantaci jater při HCV infekci

Doporučení v této části jsou převzaté z doporučení od organizace EASL z roku 2018 a 2020.

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 transplantaci 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 transplantačních 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 transplantačním centru a pokročilostí jaterní dysfunkce. Problémem zůstává načasování a délka protivirové léčby v čekací listině. U pacientů, kteří jsou z čekací listiny vyřazení 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 léčiv v krvi. Stejně tak nemá být kombinace s proteázovým inhibitorem použita u pacientů s anamnézou dekompenzace jaterní cirhózy.

U pacientů s HCC, kteří jsou kandidáty Tx jater, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, zůstává ideální načasování protivirové léčby nadále ne zcela vyřešeným problémem. Prioritou je, aby podání protivirové léčby neoddlilo Tx. Pacienti s HCC, kteří byli dříve léčeni různými kombinacemi DAA před Tx (sofosbuvir a ledipasvir, ritonavirem potencovaný 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.

7.2. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, bez HCC, indikovaní k transplantaci jater

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) by měli být léčeni ve specializovaných centrech, ideálně v transplantačních centrech. Během jejich léčby je vyžadováno velmi pečlivé sledování stavu s možností zastavit léčbu v případě zhoršení dekompenzace.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) bez HCC, kteří čekají na transplantaci jater s MELD skóre < 18–20, by měli být léčeni před transplantací. Léčba by měla být zahájena co nejdříve tak, aby bylo možné dokončit celý režim před transplantací a posoudit efekt léčby a SVR na jaterní funkce, protože významné zlepšení jaterní funkční může ve vybraných případech vést k vyřazení z čekací listiny na transplantaci jater.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Podání proteázových inhibitorů a režimů, které je obsahují, je u dekompenzované jaterní cirhózy (Child-Pugh B nebo C) kontraindikováno.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) bez HCC, kteří čekají na transplantaci jater s MELD skóre < 18–20, mohou být léčeni kombinací sofosbuvir a velpatasvir s váhově definovanou dávkou ribavirinu (1,000 nebo 1,200 mg u pacientů < 75 kg nebo ≥ 75 kg tělesné hmotnosti) po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) bez HCC, kteří čekají na transplantaci jater s MELD skóre < 18–20 a jsou léčeni kombinací sofosbuvir a velpatasvir s ribavirinem, mohou být léčeni iniciační dávkou ribavirinu 600 mg a tato dávka je teprve podle tolerance navyšována na cílovou dávku.	B	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) s kontraindikacemi podání ribavirinu by měli být léčeni fixní dávkou sofosbuviru a velpatasviru po dobu 24 týdnů bez ribavirinu.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Vyšší riziko vedlejších reakcí, které byly pozorovány u pacientů čekajících na transplantaci jater během protivirové léčby, si vyžaduje správné a časté klinické a laboratorní kontroly.	B	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) bez HCC, kteří čekají na transplantaci jater s MELD skóre	B	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

≥ 18–20, by měli nejdříve podstoupit transplantační léčbu a protivirová léčba by měla být zahájena až po transplantaci.				
---	--	--	--	--

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

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů infikovaných HCV s HCC a čekajících na transplantaci jater musí být transplantace považována za hlavní terapeutický cíl a rozhodnutí o protivirové léčbě musí učinit multidisciplinární tým na základě individuálního zhodnocení každého případu.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Protivirová léčba může být zahájena před transplantací jater tak, aby zabránila rekurenci infekce po transplantaci a možným potransplantačním komplikacím, ale pouze za podmínky, že léčba nebude interferovat s péčí o pacienta před transplantací jater.	A	2	⊕⊕⊕⊕	↑?
Protivirová léčba může být odložena na dobu po transplantaci jater s vysokou pravděpodobností dosažení SVR.	A	2	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pacienti s HCC bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni před nebo po transplantaci podle obecných doporučení jako pacienti bez HCC.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

7.4. Pacienti po transplantaci jater

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Všichni pacienti s potransplantační rekurencí HCV by měli být léčeni.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Léčba by měla být zahájena časně po transplantaci, ideálně ihned po stabilizaci pacienta (obvykle do 12 týdnů od výkonu), protože SVR12 se snižuje u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním po transplantaci.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Fibrotizující cholestatická hepatitida nebo přítomnost závažné až pokročilé fibrózy nebo přítomnost portální hypertenze 1 rok po transplantaci indikují urgentní zahájení protivirové léčby, protože tyto příznaky predikují rychlou progresi onemocnění a ztrátu štěpu.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Během a po podání protivirové léčby HCV musí být monitorována imunosupresiva.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s potransplantační rekurencí bez jaterní cirhózy, s kompenzovanou (Child-Pugh A) cirhózou nebo s dekompenzovanou cirhózou (Child – Pugh B nebo C) mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru s velpatasvirem s pangenotypovou účinností.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s potransplantační rekurencí bez jaterní cirhózy, s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) by měli být léčeni kombinací sofosbuviru a velpatasviru po dobu 12 týdnů, a to bez nutnosti úpravy dávek imunosupresiv před léčbou.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s potransplantační rekurencí HCV všech genotypů bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a s odhadem glomerulární filtrace eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² mohou být léčeni kombinací glekapreviru a pibrentasviru po dobu 12 týdnů. Sérové koncentrace imunosupresiv je v tomto případě třeba pečlivě sledovat a	B	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

dle potřeby upravovat dávku během, ale i po skončení protivirové léčby.				
Pacienti s potransplantační rekurencí HCV s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B nebo C) by měli být léčeni fixní dávkou sofosbuviru s velpatasvirem po dobu 12 týdnů s váhově definovanou dávkou ribavirinu. U těchto pacientů může být iniciální dávka ribavirinu 600 mg s tím, že navyšování dávky se provádí během léčby podle tolerance.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C) s kontraindikacemi podání ribavirinu nebo jeho intolerance by měli být léčeni fixní dávkou sofosbuviru a velpatasviru po dobu 24 týdnů bez ribavirinu.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

7.5. Léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou jater, kteří nejsou kandidáty transplantace jater

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B nebo C do 12 bodů), kteří nejsou indikováni k transplantační léčbě a kteří nemají přidružená onemocnění mající vliv na jejich přežití, by měli být léčeni okamžitě.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Podání proteázových inhibitorů je kontraindikováno u pacientů s dekompenzovanou cirhózou.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B nebo C), kteří nejsou indikováni k transplantační léčbě, mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru a velpatasviru s váhově definovanou dávkou ribavirinu (1,000 nebo 1,200 mg pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg nebo ≥ 75 kg). Iničiální dávka ribavirinu u těchto pacientů může být 600 mg a navyšování na cílovou dávku probíhá dle tolerance.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B nebo C), kteří nejsou indikováni k transplantační léčbě, mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru a velpatasviru s ribavirinem po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B nebo C), kteří nejsou indikováni k transplantační léčbě a mají kontraindikace podání ribavirinu nebo jej špatně tolerují, mohou být léčeni fixní kombinací sofosbuviru a velpatasviru po dobu 12 týdnů.	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?
Vyšší riziko vedlejších reakcí, které byly pozorovány u pacientů čekajících na transplantaci jater během protivirové léčby, si vyžaduje správné a časté klinické a laboratorní kontroly.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

7.6. Léčba pacientů s hepatocelulárním karcinomem bez indikace k transplantaci jater

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Léčba HCV by neměla být odkládána u pacientů s jaterní cirhózou. Tito pacienti také vyžadují HCC surveillanci po dosažení SVR, protože jejich riziko rozvoje HCC de novo je významně sníženo, ale nemizí.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Není známo, zda protivirová léčba pacientů s HCV asociovanou jaterní cirhózou a HCC vede k prodloužení dlouhodobého přežívání snížením rizika rekurence HCC. Nicméně tito pacienti mají často pokročilou fibrózu nebo	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

cirhózu a měla by jim být poskytnuta protivirová léčba vzhledem k jejich pokročilému jaternímu onemocnění. Zároveň je u nich indikována pečlivá surveillance HCC.				
---	--	--	--	--

7.7. Koinfekce HCV/HBV

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti s HBV/HCV koinfekcí by měli být léčeni stejnými protivirovými režimy jako osoby s monoinfekcí HCV.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Pacienti s HBV/HCV koinfekcí splňující standardní kritéria pro zahájení protivirové léčby by měli mít zahájení léčby nukleosidovými či nukleotidovými analogy.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti, kteří jsou HBsAg pozitivní, by měli dostat profylaktycky nukleosidový či nukleotidový analog minimálně do 12. týdne po skončení anti-HCV terapie a měli by být monitorováni v měsíčních intervalech, pokud byla léčba HBV ukončena.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U pacientů anti-HBc pozitivních a HBsAg negativních by měly být monitorovány sérové aktivity ALT v měsíčním intervalu. HBsAg a HBV DNA by měly být vyšetřeny, pokud sérová aktivita ALT neklesá či naopak narůstá během nebo po skončení protivirové léčby HCV. Terapie nukleosidovými či nukleotidovými analogy by měla být zahájena v okamžiku, kdy je pozitivní HBsAg a/nebo HBV DNA.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
HBsAg negativní, anti-HBc pozitivní pacienti podstupující protivirovou léčbu HCV by měli mít v měsíčních intervalech monitorovánu aktivitu ALT a HBsAg a HBV DNA v případech, kdy je vyšší sérová aktivita ALT.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

7.8. Pacienti s poruchou funkce ledvin a v pravidelném dialyzačním léčení – Terapeutické možnosti

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacienti s HCV infekcí a mírným až středním renálním poškozením (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²) by měli být léčeni podle všeobecných doporučení. Není třeba redukovat dávky DAA, nicméně tito pacienti vyžadují frekventní monitorování stavu.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s HCV infekcí a těžkým postižením ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) a pacienti s konečným stadiem onemocnění ledvin na hemodialýze by měli být léčeni ve specializovaných centrech za blízkého monitorování stavu.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Pacienti infikovaní všemi genotypy HCV a s těžkým postižením ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin na hemodialýze bez indikace k transplantaci ledvin by měli být léčeni fixní kombinací glekapreviru s pibrentasvirem po dobu 8–12 týdnů v souladu s všeobecnými doporučeními.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti infikovaní HCV GT 1a s těžkým poškozením ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin na hemodialýze bez indikace k transplantaci ledvin a s HCV RNA $\leq 800,000$ IU/ml (5,9 Log ₁₀ IU/ml) mohou být léčeni kombinací grazopreviru s elbasvirem po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti infikovaní HCV GT 1b s těžkým poškozením ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) nebo s konečným stadiem	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

onemocnění ledvin na hemodialýze bez indikace k transplantaci ledvin mohou být léčeni kombinací grazopreviru s elbasvirem po dobu 12 týdnů.				
Vážení rizik a přínosů protivirové léčby pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin a jejich indikace k transplantaci ledvin vyžaduje přísně individuální přístup.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

7.9. Léčba HCV infekce po orgánových transplantacích

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Příjemci orgánových štěpů, včetně ledvin, srdce, plic, pankreatu a tenkého střeva, by měli být léčeni pro jejich HCV infekci před nebo po transplantaci, pokud je očekávané přežití více než 1 rok.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Před orgánovými transplantacemi mohou být osoby v čekacích listinách léčeni pro jejich HCV infekci podle všeobecných pravidel a doporučení.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Příjemci orgánových štěpů by měli být léčeni fixní kombinací sofosbuviru a velpatasviru podle všeobecných doporučení. Dávku imunosupresiv není třeba upravovat.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti po orgánových transplantacích s eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² mohou být léčeni fixní kombinací glekapreviru a pibrentasviru po dobu 12 týdnů. Během léčby je potřeba monitorovat koncentrace imunosupresiv a podle toho je třeba během protivirové léčby a po ní dávku imunosupresiv upravovat.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

7.10. Hemofilici a pacienti s hemoglobinopatiemi

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U pacientů s hemoglobinopatiemi a poruchami koagulace jsou indikace k léčbě HCV stejné jako u osob bez těchto onemocnění.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
IFN-free, ribavirin-free, léčebné režimy, které mohou být použity u osob s hemoglobinopatiemi a poruchami koagulace, jsou stejné jako u pacientů bez těchto onemocnění.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

7.11. Děti a dospívající

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Děti ve věku více než 12 let s HCV infekcí genotypy 1, 4, 5 a 6, které nikdy nebyly léčeny, nebo byly léčeny opakovaně bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou, by měly být léčeny fixní kombinací sofosbuviru s ledipasvirem po dobu 12 týdnů.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Děti ve věku více než 12 let s HCV GT 2 nebo 3, které jsou dosud neléčené, ale i opakovaně léčené bez cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou, mohou být léčeny všemi jinými režimy doporučenými pro terapii dospělých. A to při vědomí absence většího množství bezpečnostních dat v této skupině.	C	2	⊕⊕⊕⊖	↑?

Léčba dětí mladších 12 let by měla být odložena až do doby dostupnosti pangentotypových režimů DAA v této věkové skupině.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↓↓
---	---	---	------	----

7.12. Léčba osob užívajících drogy a na substituční léčbě

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
PWID by měli být rutinně a dobrovolně testováni na anti-HCV a HCV RNA. HCV RNA negativní PWID by měli být testováni každých 6–12 měsíců a po každé epizodě rizikového chování.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
PWID by měl být poskytnut přístup k substituční léčbě a program výměny injekčního instrumentaria jako nedílná součást programů „harm reduction“, a to i ve věznicích.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Všichni infikovaní PWID jsou indikováni k protivirové léčbě, protože DAA režimy jsou bezpečné a efektivní u osob na substituční léčbě, u osob s anamnézou užívání drog, i u těch, kteří aktuálně užívají drogy.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Protivirová léčba HCV by měla být poskytnuta i HCV infikovaným vězňům.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Edukace před zahájením léčby by měla obsahovat diskuzi o možnostech přenosu HCV, riziku progresu jaterního onemocnění, o léčbě, o riziku reinfekce a měla by také obsahovat informace o strategiích „harm reduction“.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U pacientů na substituční léčbě není třeba při DAA režimech léčby upravovat dávku ethadonu nebo buprenorfinu.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↓↓
„Harm reduction“, poučení a poradenství stran léčby HCV infekce poskytované PWID efektivně snižují riziko reinfekce po úspěšné terapii HCV.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Po dosažení SVR by PWID s trvajícím rizikovým chováním měli podstupovat v jednoročním až dvouročním intervalu testování možné reinfekce HCV.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Opakovaná léčba je indikována v případech, kdy je po dosažení SVR identifikována reinfekce.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

7.13. Léčba u 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, se neliší od obecných doporučení.

Selhání léčby režimem obsahujícím pouze DAA

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Testování HCV rezistence před opakovanou léčbou u pacientů, kteří byli neúspěšně léčeni jakýmkoliv režimem obsahujícím DAA, je považováno za užitečné pro volbu režimu podle pravděpodobnosti dosažení SVR opakovaným režimem. Hodnocení rezistenčního profilu vyžaduje spolupráci multidisciplinárního týmu.	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?
Pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A), u kterých došlo k selhání režimu DAA obsahujícího proteázový inhibitor a/nebo NS5A inhibitor, by měli být léčeni fixní kombinací sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (Child-Pugh B nebo C), u kterých došlo k selhání režimu DAA obsahujícího proteázový inhibitor a/nebo NS5A inhibitor a kteří mají	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?

kontraindikaci podání proteázových inhibitorů, by měli být léčeni fixní kombinací sofosbuviru s velpatasvirem a s váhově definovanou dávkou ribavirinu (1,000 nebo 1,200 mg u pacientů s hmotností < 75 kg a ≥ 75 kg) po dobu 24 týdnů.				
---	--	--	--	--

7.14. Použití léčebných režimů DAA podle genotypů HCV u pacientů bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
IFN-free, ribavirin-free, DAA-režimy musí být užity k léčbě HCV infikovaných osob bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) včetně „léčebně naivních“ osob (definovaných jako dosud neléčených pro HCV infekci) a osob již v minulosti léčených (definovaných jako osoby, které byly v minulosti léčeny pegylovaným IFN-alfa a ribavirinem; nebo pegylovaným IFN-alfa, ribavirinem a sofosbuvirem; nebo sofosbuvirem a ribavirinem) pro jejich virologickou účinnost, jednoduchost užití, bezpečnost a toleranci.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Stejně IFN-free, ribavirin-free léčebné režimy jako u HIV negativních osob by měly být použity u HIV koinfikovaných pacientů, protože výsledky léčby jsou stejné. Změny léčby nebo dávky léčiv je možné provést v případě interakcí s antiretrovirovou léčbou.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Kdykoliv je to možné (stejná doba trvání léčby, stejný procento SVR), je upřednostňována kombinace dvou léčiv před kombinací tří léčiv, a to za účelem minimalizace rizika vedlejších účinků a lékových interakcí.	B	1	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Níže uvedená doporučení jsou překladem některých EASL doporučení, a odrážejí specifickou situaci v tom, že v ČR má stanoveny podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění režim GZR/EBR. Text dále zdůrazňuje skutečnosti, které nejsou centrem pozornosti výchozích dokumentů WHO – pohled na léčbu HCV ze strany pokročilosti jaterního onemocnění a podle přítomnosti komorbidit. Odborný rozpor s dokumenty WHO autoři KDP neshledali. Duplicita byly odstraněny.

Od roku 2018 jsou v ČR jednoznačně doporučovány a preferovány režimy spočívající v kombinaci perorálně podávaných přímo působících virostatik s preferencí pangenotypových režimů. Kromě pangenotypových režimů však v ČR mají stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění i dva tzv. genotypově specifické režimy. Podání těchto režimů je tedy závislé na znalosti 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.

7.15. Genotypově specifický režim grazoprevir/elbasvir u HCV genotypu 1b

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující režimy jsou doporučeny pro léčbu pacientů infikovaných HCV genotypem 1b: <ul style="list-style-type: none"> Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jediné tabletě podávané jednou denně. 	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<i>Genotyp 1b, Genotypově specifický režim: Grazoprevir/elbasvir</i>				
Dosud neléčení i opakovaně léčení pacienti infikovaní HCV GT 1b bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou by měli být léčeni režimem grazoprevir/elbasvir po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Dosud neléčení pacienti infikovaní HCV GT 1b s fibrózou F0-F2 mohou být léčeni fixní kombinací grazoprevir/elbasvir po dobu 8 týdnů.	B	2	⊕⊕⊕⊖	↑?
--	---	---	------	----

Pozn.: Odchyłka proti textu doporučení EASL učiněná s ohledem na reálnou situaci v ČR: Režim GZR/EBR podávaný po dobu 8 týdnů u dosud neléčených pacientů infikovaných HCV GT 1b a s jaterní fibrózou F0 – F2 doporučovaný panelem expertů EASL NELZE v ČR doporučit. Režim k datu vydání těchto doporučených postupů není obsažen v platném znění SPC, proto nespĺňuje 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.

7.16. Genotypově specifický režim grazoprevir/elbasvir u HCV genotypu 4

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Následující režimy jsou doporučovány pro terapii pacientů infikovaných HCV GT 4: <ul style="list-style-type: none"> Fixní kombinace grazopreviru (100 mg) a elbasviru (50 mg) v jedné tabletě podávané jednou denně 	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<i>Genotyp 4, Pangenotypový režim: Grazoprevir/elbasvir</i>				
Dosud neléčení pacienti bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a se vstupní HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml by měli být léčeni touto kombinací po dobu 12 týdnů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
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.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

7.17. Lékové interakce DAA

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Jedním z důležitých parametrů, které je nutné zohlednit při výběru vhodného DAA režimu u každého pacienta, je riziko lékových interakcí DAA se souběžně užívanými léčivými. Riziko lékových interakcí je třeba pečlivě zhodnotit před zahájením léčby u všech osob, a to především na základě informací v souhrnu informací o přípravku (SPC), pomocí internetového zdroje www.hep-druginteractions.org , který je průběžně aktualizován.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Lékové interakce jsou klíčovým faktorem při léčbě HCV/HIV koinfikovaných osob. Je potřeba věnovat velkou pozornost anti-HIV léčivům, která jsou kontraindikována, nejsou doporučována nebo vyžadují úpravu dávky při současném podávání DAA režimů.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Všechny pacienty je nezbytné poučit o důležitosti adherence k léčbě, uposlechnutí všech doporučení týkajících se dávek a oznamování možných dalších předepsaných léčiv nebo léčiv volně dostupných (nebo koupených přes internet), stejně tak i o užití rekreačních drog.	A	1	⊕⊕⊕⊕	↑↑

7.18. Léčba akutní HCV infekce

Doporučení/Prohlášení	EASL		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Na základě podobnosti s chronickou HCV infekcí, pacienti s akutní hepatitidou C mohou být léčeni kombinací sofosbuviru s velpatasvirem nebo kombinací glekapreviru s pibrentasvirem, případně u HCV GT 1b i kombinací grazopreviru s elbasvirem po dobu 8 týdnů.	C	2	⊕⊖⊖⊖	↑?

SVR by měla být posouzena ve 12. a 24. týdnu po skončení léčby, protože byly publikovány případy pozdních relapsů.	B	2	⊕⊕⊕⊕	↑?
Neexistuje žádná indikace k protivirové léčbě jako postexpozici profylaxi při absenci dokumentovaného přenosu HCV.	B	1	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Klinická otázka 8: Jakou léčbu použít u dětí a adolescentů?

P (Pacient)	Všechny osoby s HCV infekcí (mladší 17 let).
I (Intervence)	Protivirová léčba přímo působícími virostatiky (DAA)
C (Komparace)	Protivirová léčba kombinací pegylovaný interferon + ribavirin (PEG-IFN + RBV)
O (Výstupy)	<ol style="list-style-type: none"> Účinnost léčby (% setrvalé virologické odpovědi, SVR12) Bezpečnost (výskyt nežádoucích účinků) Epidemiologický účinek – snížení incidence a prevalence HCV v populaci Nákladová efektivita

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
U dospívajících ve věku 12–17 let nebo o tělesné hmotnosti nejméně 35 kg s chronickou HCV infekcí bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou jaterní cirhózou je doporučeno použít následující režimy léčby: <ul style="list-style-type: none"> Sofosbuvir/ledipasvir na 12 týdnů u HCV genotypů 1, 4, 5 a 6. Léčba by měla trvat 24 týdnů u pacientů opakovaně léčených a těch s kompenzovanou jaterní cirhózou. Sofosbuvir/ribavirin na 12 týdnů u HCV genotypu 2.¹ Sofosbuvir/ribavirin na 24 týdnů u HCV genotypu 3.¹ 	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U dětí mladších 12 let s chronickou HCV infekcí bez jaterní cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou je doporučen tento postup: <ul style="list-style-type: none"> Odložit léčbu až na dovršení 12. roku věku. 	⊕⊕⊕⊕	↑?
Léčba interferonovými režimy by neměla být používána. ²	⊕⊕⊕⊕	↑?

Legenda:

¹ Léčivý přípravek Sovaldi obsahující sofosbuvir nemá nyní v ČR stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

² Před schválením indikace DAA u dětí mladších 12 let je možné výjimečně zvážit podání kombinace interferon + ribavirin u dětí infikovaných HCV genotypem 2 nebo 3 s pokročilou jaterní fibrózou. Tento postup může být použit také u osob s progredující chorobou, například u HCV/HIV koinfekce, thalasemií major a u dětí s onkologickým onemocněním.

Interferon-alfa nemá být použit k léčbě dětí

Hlavní důvody pro doporučení nepoužívat interferon k léčbě dětí < 12 let jsou následující:

- Nevýhody použití kombinace interferon + ribavirin u dětí: Mezi nevýhody režimu interferon + ribavirin patří především limitovaná účinnost, obtěžující nežádoucí účinky (flu-like syndrom, anemie, leukopenie a neutropenie), častý výskyt ireverzibilních nežádoucích účinků (thyreopatie, diabetes mellitus 1. typu, oční komplikace, retardace růstu).
- Schválení DAA režimů pro děti lze očekávat velmi brzy: Předběžná data klinických studií zabývajících se podáním DAA režimů u dětí do 12 let věku vykazují mnohem vyšší účinnost a bezpečnost těchto režimů ve srovnání s interferonovými režimy.
- Dostupnost interferonu: Dostupnost interferonu v posledních 2 letech významně klesá. Například pegylovaný interferon alfa 2b nemá v současné chvíli v ČR stanovené podmínky úhrady.

Klinická otázka 9: Jaká vyšetření provádět po ukončení léčby?

P (Pacient)	Všechny osoby léčené pro HCV infekci
I (Intervence)	HCV core antigen esej
C (Komparace)	HCV RNA (NAT) a/nebo HCV RNA kvantifikace
O (Výstupy)	Diagnostická přesnost (senzitivita a specifita, falešná pozitivita, falešná negativita, reálná pozitivita, reálná negativita)

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Detekce HCV RNA ve 12. nebo 24. týdnu po skončení léčby je vyšetření, které by mělo být provedeno za účelem ověření účinku léčby (tj. dosažení setrvalé virologické odpovědi, SVR12/SVR24).	⊕⊕⊕⊕ / ⊕⊕⊕⊕	↑?

Klinická otázka 10: Jak zvyšovat četnost testování a zlepšovat provázanost s další péčí a prevencí?

P (Pacient)	Všechny osoby žijící s chronickou HCV (diagnostikovanou/nediagnostikovanou) a poskytovatelé zdravotních služeb osobám s chronickou HCV
I (Intervence)	Psychosociální nebo strukturální intervence poskytované spolu se screeningem, péčí a léčbou o pacienty s HCV
C (Komparace)	Standardní péče nebo žádná péče
O (Výstupy)	Četnost testování a míra provázanosti s další péčí o pacienty s HCV

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
Všichni poskytovatelé služeb testování na hepatitidu, ať již z řad komunitních či zdravotnických zařízení, by měli přijmout a realizovat strategie ke zvýšení četnosti testování a jeho propojení s oblastí péče.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Je třeba zvážit následující fakticky podložené intervence k podpoře zavádění testů na hepatitidu a jejich provázanosti se zahájením péče a léčby: <ul style="list-style-type: none"> Podpora ze strany osob s obdobnou zkušeností a zdravotnických laiků v prostředí dané komunity. Zapojení klinických lékařů do doporučování testování na HBV a HCV pacientům zdravotnických zařízení z iniciativy poskytovatelů testování, a to na základě SYSTÉMU připomínek v elektronické či analogové zdravotnické dokumentaci. Testování na hepatitidu jako součást integrovaných služeb organizací zajišťujících léčbu pacientů s duševními poruchami / uživatelů návykových látek. 	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	↑?

Kompletní klinický doporučený postup naleznete [zde](#).